



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

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

Tesi di Laurea
Dipartimento di scienze chirurgiche e diagnostiche integrate
“Chirurgia bariatrica malassorbitiva: risultati a 30 anni.”

Relatore

Francesco Saverio Papadia

Candidata

Alessandra Razzetta

Anno accademico 2022/2023

Alla zia Cicci, mia luce

*“Le persone sono come vetrate,
scintillano e brillano quando c’è il sole,
ma quando cala l’oscurità
rivelano la loro bellezza
solo se c’è una luce dentro.”*

E.K-Ros

Sommario

Introduzione	2
1. L'obesità	4
1.1 Definizione, epidemiologia e fisiopatologia	4
1.2 Complicanze.....	5
1.3 Diagnosi	12
1.4 Terapia	14
2. La diversione biliopancreatica	23
2.1 Storia dell'intervento.....	23
2.2 Tecnica chirurgica e varianti	24
2.3 Complicanze.....	27
2.4 Follow-up	31
2.5 Reinterventi.....	32
3. Studio clinico di pazienti operati tra 1992 e 1994 con follow-up di 30 anni ...	34
3.1. Materiali e metodi	34
3.2 Risultati	36
3.3 Discussione	37
3.4 Conclusioni	40
Tabelle	41
Grafici	49
Immagini	50
Bibliografia	54
Ringraziamenti	62

Introduzione

La chirurgia bariatrica ha guadagnato immensa popolarità negli ultimi 30 anni: negli anni '90 l'incremento della prevalenza globale dell'obesità, insieme alle innovazioni in ambito chirurgico, con l'impiego di tecniche nuove e meno invasive, in particolare con i progressi fatti nell'ambito della tecnica laparoscopica, hanno reso l'attività chirurgica meno rischiosa e più accettabile dal punto di vista estetico e sociale, creando il presupposto perfetto per un incremento degli interventi di chirurgia dell'obesità; si così arrivati al punto che, se prima questi interventi erano quasi ritenuti una chirurgia di nicchia, oggi sono diventati quelli maggiormente praticati.

Durante gli anni nessuna delle tecniche di chirurgia bariatrica ha mostrato una evidente superiorità rispetto alle altre, ma è notevolmente aumentato il numero di interventi malassorbitivi. È estremamente importante raccogliere dati a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza di questi interventi, soprattutto considerando che i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica sono sempre più giovani e più numerosi. Sorprendentemente ci sono pochissimi dati in letteratura riguardo al follow-up a lungo termine di soggetti operati con interventi malassorbitivi: questo è motivo di preoccupazione, soprattutto perché queste procedure comportano un rischio di complicanze nutrizionali che perdura e richiedono, quindi, uno stretto follow-up.

Il nostro studio si è concentrato sulla diversione biliopancreatica (BPD), intervento introdotto da Nicola Scopinaro all'Università di Genova nel 1976, dopo studi preclinici su modelli animali. Da allora è stato redatto presso questo centro di chirurgia bariatrica un database che raccoglie dati antropometrici, esami di laboratorio e complicanze dei pazienti.

Dal 1976 la tecnica della BPD ha subito diverse modifiche allo scopo di massimizzare la perdita di peso e il suo mantenimento e minimizzare le complicanze. L'ultima versione della tecnica, che introduce adattamenti del volume dello stomaco e delle lunghezze dei segmenti intestinali rispetto alle caratteristiche individuali del paziente, risale al 1992 e prende il nome di "ad-hoc stomach ad-hoc alimentery limb AHS-AHAL-BPD".

Lo scopo del nostro studio è analizzare i risultati clinici di pazienti operati con la tecnica di AHS-AHAL-BPD e seguiti con un follow-up di 30 anni, valutando in particolare il mantenimento della perdita di peso, l'evolversi delle complicanze e il tasso di mortalità.

Questo elaborato è suddiviso in 3 capitoli.

Il primo capitolo comprende una panoramica generale sull'obesità come patologia, in particolare riporta dati sulla sua recente epidemiologia e diffusione, sulle complicanze e i loro meccanismi fisiopatologici, sulla diagnosi e sulle diverse opzioni terapeutiche, con particolare riguardo alla terapia farmacologica e alle diverse tecniche di chirurgia primaria e di revisione.

Nel secondo capitolo si analizza più nel dettaglio la tecnica chirurgica della BPD con un accenno alla storia di questo intervento e con la descrizione nello specifico della tecnica e delle sue varianti sviluppate nel corso degli anni; inoltre sono analizzate le sue complicanze e le implicazioni post-operatorie sulla salute dei pazienti con particolare riguardo al follow-up e al tipo di integrazioni nutrizionali che i pazienti devono seguire.

Nel terzo capitolo sono riportati materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni del nostro studio, effettuato su un campione piccolo ma rappresentativo di pazienti operati tra il Novembre 1992 e l'Aprile 1994.

1. L'obesità

1.1 Definizione, epidemiologia e fisiopatologia

Con il termine “obesità” si intende l'eccessivo accumulo di grasso corporeo in relazione alla massa magra, in termini sia di quantità assoluta, sia di distribuzione in punti precisi del corpo, che comporta un rischio per la salute.¹

Per definire l'obesità si usa comunemente un indice, il Body Mass Index (BMI), che viene calcolato dividendo il peso in chilogrammi per il quadrato dell'altezza in metri. Si ottiene così un parametro numerico descrittivo, che fornisce un'idea approssimativa dello stato di obesità del paziente: in particolare si parla di normopeso quando il BMI è compreso tra 18,5 e 24,99 kg/m², di sovrappeso quando è compreso tra 25 e 29,99 kg/m² e di obesità quando BMI è maggiore di 30 kg/m² (con tre diversi gradi a seconda che sia tra 30 e 34,99 kg/m², tra 35 e 39,99 kg/m² e superiore a 40 kg/m²).¹

La prevalenza di questa patologia sta notevolmente aumentando: in particolare in uno studio di Chooi et al.² è stato visto che dal 1980 la prevalenza sta raddoppiando a livello globale, indipendentemente dall'età e dal sesso. Un terzo della popolazione mondiale è, ormai, classificata come sovrappeso o obeso. Nonostante questo incremento riguardi la popolazione generale, è stato sottolineato come nelle donne la tendenza sia superiore rispetto agli uomini con una prevalenza del 39% negli uomini e del 40% delle donne.

I Paesi in cui l'obesità è presente in particolar modo sono Nord e Centro America ed Europa: in America la prevalenza è cresciuta dal 12,9 nel 1980 al 28,3 nel 2015, in particolare negli Stati Uniti e in Messico; in Europa invece la prevalenza è cresciuta dal 14,5% nel 1980 al 22,9% nel 2015.²

Queste percentuali sono destinate a crescere nel futuro: uno studio del 2008³ ha dimostrato che entro il 2030 la percentuale globale di pazienti obesi crescerà del 45%, andando a riguardare così il 20% della popolazione mondiale.

La complessità di questa patologia deriva dalla sua eziologia multifattoriale, in cui sicuramente incide una predisposizione genetica (infatti esistono numerose patologie genetiche associate, come la Sindrome di Prader Willi, Sindrome di Alstrom,

Sindrome di Bardet-Biedl), ma soprattutto lo squilibrio tra l'assunzione di calorie e il loro consumo, tale da superare il fabbisogno energetico giornaliero dell'individuo e da favorire il deposito delle sostanze nutritive, come glicogeno ma soprattutto trigliceridi nel tessuto adiposo.

All'origine del problema c'è comunque l'interazione tra diversi fattori di rischio, che agiscono simultaneamente, determinando una vera e propria pandemia dell'obesità. Si possono infatti evidenziare dei fattori così detti "obesogeni", che contribuiscono al suo sviluppo: la crescita economica, la diffusione di fast food e di cibi calorici ma poco nutrienti, l'urbanizzazione, lo sviluppo di mezzi di trasporto meccanici, che hanno favorito la sedentarietà; tutti questi fattori hanno portato ad un'esasperazione del disequilibrio tra assunzione e consumo di calorie, favorendo un rapido incremento di peso non solo nei Paesi Occidentali, dove già si stava espandendo, ma anche nei Paesi del terzo mondo che grazie alla globalizzazione hanno progressivamente assunto questo stile di vita. A tutto questo si aggiunge anche una predisposizione familiare e un'influenza dell'ambiente socioculturale in cui si è cresciuti: infatti è più difficile modificare i comportamenti alimentari e quotidiani laddove questi siano radicati e consolidati e di conseguenza, in contesti dove l'obesità è accettata e non è vista come un pericolo, i provvedimenti terapeutici adottati avranno meno impatto.⁴

Infine, non vanno dimenticate anche eventuali patologie che contribuiscono all'aumento del peso, in particolare endocrino-metaboliche (ipotiroidismo, iperandrogenismo femminile ed ipercortisolismo) e psichiatriche (soprattutto patologie dello spettro ansioso e disturbo ossessivo-compulsivo).

1.2 Complicanze

L'obesità è una patologia a sé stante, ma si inserisce nel contesto di quella condizione patologica definita come "sindrome metabolica": con questo termine intendiamo una sindrome in cui coesistono diversi fattori di rischio cardiovascolari quali insulino-resistenza, obesità, dislipidemia aterogena e ipertensione.⁵

I criteri diagnostici della sindrome metabolica sono:

- Glicemia \geq 110 mg/dL;

- Circonferenza addominale > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna;
- Pressione arteriosa \geq 130/85 mmHg;
- Concentrazione di HDL < 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nella donna;
- Concentrazione di trigliceridi \geq 150 mg/dL.

L'alto rischio cardiovascolare deriva dalla stessa natura della patologia, in quanto l'eccessivo deposito di trigliceridi nel tessuto adiposo comporta una condizione definita di lipotossicità, caratterizzata da uno stato infiammatorio significativo e quindi dal rilascio di citochine che danneggiano i tessuti, in particolare quelli di miocardio ed endotelio vascolare. Tutto questo si inserisce in un organismo in cui coesistono le altre condizioni che definiscono la sindrome metabolica, le quali accelerano i processi di aterogenesi e degenerazione della placca aterosclerotica.

È stato dimostrato che il 41% delle morti correlate al BMI e il 34% delle comorbidità in questi pazienti sono correlate alle patologie cardiovascolari.⁶

L'obesità, inoltre, si associa ad un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito: in particolare i pazienti sovrappeso hanno un rischio aumentato di tre volte, gli obesi di sette volte; sappiamo inoltre che l'obesità nei pazienti diabetici aumenta il rischio cardiovascolare indipendentemente dagli altri fattori di rischio.⁴

Tali fattori di rischio se presenti in numero maggiore o uguale a tre configurano pazienti obesi ad alto rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari; essi sono:

- Fumo di sigaretta;
- Ipertensione arteriosa;
- Livelli di LDL a bassa densità \geq 160 mg/dL;
- Livelli di HDL < 35 mg/dL;
- Diabete Mellito di tipo 2;
- Et  (nei maschi \geq 45 anni, nelle femmine \geq 55 anni).⁷

Altri fattori di rischio, che   necessario considerare in relazione in questi soggetti, sono:

- Inattività fisica;
- Alti livelli di trigliceridi.⁷

In particolare, quando questi due fattori sono presenti, il rischio dei pazienti cresce di livello rispetto a quanto stimato basandosi solo su quelli precedentemente

elencati: la differenza tra le due categorie di fattori sta nel fatto che per i primi esiste una definizione quantitativa, mentre per i secondi non ci sono livelli numerici ben stabiliti.

A livello fisiopatologico non è importante solo la tossicità esercitata sull'endotelio che accelera i processi aterosclerotici, ma è stato osservato che i soggetti obesi hanno aumentati livelli circolanti di acidi grassi liberi e questo si collega con un aumento del volume di sangue circolante, presente proprio in questi pazienti. Questo comporta un incremento del volume telesistolico del ventricolo sinistro e conseguentemente un aumento della gittata cardiaca: il cuore sarà così sottoposto ad un maggiore stress e di conseguenza ad un rimodellamento del cuore destro e sinistro, che andranno incontro a ipertrofia e dilatazione, predisponendo allo scompenso cardiaco.⁸

Ortega et al.⁸ nella loro metanalisi hanno evidenziato che la prognosi dei pazienti obesi in termini di perdita di funzionalità cardiaca è legata non tanto all'entità di rimodellamento cardiaco, quanto alla durata dell'obesità: quanto più a lungo un paziente è obeso, tanto maggiore sarà il rischio di morire per cause cardiovascolari e in particolare la mortalità aumenta del 7% ogni 2 anni vissuti da obeso.

Reis et al.⁹ hanno confermato questa correlazione utilizzando la calcificazione delle coronarie come predittore subclinico di malattia coronarica (CHD) ed estendendo le loro conclusioni all'obesità addominale: hanno visto che una maggiore durata dell'obesità è associata ad una CHD subclinica e che la progressione è indipendente dal grado di obesità. Inoltre, sempre questi autori hanno dimostrato che il valore dell'eccesso di BMI e dell'eccesso di circonferenza della vita rispetto allo standard per età e sesso, sono dei predittori del rischio cardiovascolare migliori rispetto ai valori assoluti degli stessi parametri.

Associata al rischio cardiovascolare riscontriamo un'importante complicanza legata all'obesità, l'ipertensione; questa viene definita secondo le linee guida ESC/ERS da livelli di pressione sistolica superiori a 140 mmHg e diastolica superiori a 90 mmHg¹⁰.

Uno studio di Wang et al.¹¹ ha mostrato come l'ipertensione tende ad essere prevalente soprattutto nei pazienti sovrappeso ed obesi e un altro studio¹² ha dimostrato che il rischio di diventare ipertesi è per gli obesi di 3,5 volte maggiore

rispetto alla popolazione normale e che il 60% di questa forma di ipertensione obesità correlata è dovuto ad un aumento dei depositi di tessuto adiposo. Sempre in questo studio si discute della fisiopatologia di tale correlazione: il rischio sembra originare dalla presenza di una distribuzione androide del tessuto adiposo, quindi concentrato nella parte superiore del corpo; tale tipo di concentrazione del tessuto adiposo si correla allo sviluppo di iperinsulinemia e ad aumento dei livelli di leptina plasmatica. L'insulina stimola l'attivazione del sistema nervoso ortosimpatico¹³ e la ritenzione renale di sodio¹⁴; per quanto riguarda la leptina, invece, si è dimostrato che stimola l'aumento della pressione arteriosa¹⁵ e attiva a sua volta il sistema nervoso ortosimpatico¹⁶.

Inoltre Ferrannini et al.¹⁷ hanno dimostrato che c'è una relazione inversamente proporzionale tra la sensibilità tissutale all'insulina e i livelli di pressione sistolica del paziente e usando la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico hanno mostrato che la captazione di glucosio insulino-mediata è ridotta nei soggetti ipertesi.

In definitiva si è visto¹⁸ che nei soggetti obesi ipertesi ci sono degli elevati livelli plasmatici di norepinefrina e una sua maggiore secrezione in seguito a cambiamento della postura da clinostatismo ad ortostatismo e ad esercizio isometrico. L'iperattivazione conseguente del sistema nervoso porta ad un incremento della pressione direttamente tramite vasocostrizione o indirettamente inducendo il rene a riassorbire sodio. L'ipertensione così risulta di fatto un meccanismo di adattamento metabolico¹⁸.

Peraltro, a questi fenomeni si aggiunge un'attivazione del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS), dovuta all'aumentata attività della renina, che porta ad una maggiore avidità renale per il sodio e quindi ad una difficoltà al rilascio dei peptidi natriuretici, per rilasciare i quali diventa necessaria una maggiore pressione arteriosa¹².

Infine è stato visto che tutti questi meccanismi comportano una modificazione di struttura del rene a livello istologico¹⁹: a causa dell'aumento del tessuto adiposo si verifica un incremento del numero delle cellule interstiziali e della matrice extracellulare, che possono comprimere il tubulo renale e i vasa recta, con un incremento della pressione idrostatica all'interno del glomerulo renale. Tutto questo

conduce ad una riduzione del flusso in arrivo alla midollare del rene e ad un flusso più lento nel tubulo renale, aumentando il riassorbimento del sodio che di conseguenza porta ad un aumento della pressione arteriosa e ad una espansione dei fluidi extracellulari. Quindi la vasodilatazione renale e l'aumentato tasso di filtrazione glomerulare nei pazienti obesi potrebbe essere un meccanismo di compenso, che aiuta a superare la compressione della midollare e l'aumentato riassorbimento del sodio tubulare, nel tentativo di mantenere in equilibrio il bilancio del sodio. Questo fenomeno ha delle implicazioni da un punto di vista clinico-laboratoristico, ancor prima che istologico con la comparsa di microalbuminuria e di proteinuria (la perdita di peso, infatti, è in grado di portare ad una diminuzione della proteinuria)²⁰.

Unitamente ai fattori precedenti l'ipertensione in questi pazienti può essere favorita da scorrette abitudini di vita quali consumo di alcol e fumo di sigaretta, nonché dall'età di insorgenza dell'obesità infantile e dalle alterazioni del profilo lipidico. Questi elementi insieme ai livelli elevati di insulina contribuiscono ad accelerare lo stato infiammatorio e il danno endoteliale che promuovono lo sviluppo dell'ipertensione e la progressione dell'aterosclerosi²¹.

Come detto in precedenza una delle principali complicanze che si possono associare all'obesità è il diabete mellito. Questo viene diagnosticato, secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA), da livelli plasmatici di glucosio superiori a 200 mg/dL in una singola misurazione in presenza di sintomi quali poliuria, polidipsia e perdita di peso inspiegabile oppure da livelli plasmatici di glucosio superiori a 126 mg/dL a digiuno in due misurazioni consecutive anche in assenza di sintomi oppure da livelli di glucosio superiori a 200 mg/dL dopo una curva da carico con 75 mg di glucosio.²²

Esistono diversi tipi di diabete. In particolare, nell'obeso si osservano il diabete mellito di tipo 1 (DM1) e il diabete mellito di tipo 2 (DM2). Il DM1 è volgarmente conosciuto come diabete mellito giovanile o insulino dipendente, in quanto è determinato da un meccanismo autoimmune che comporta una progressiva distruzione delle cellule β pancreatiche, pertanto i livelli di insulina sono progressivamente decrescenti e non riescono a sopperire alle necessità metaboliche; invece il DM2 è comunemente conosciuto come diabete dell'adulto perché

tendenzialmente insorge in età più avanzata, ma non necessariamente, ed è determinato da un meccanismo di insensibilità dei tessuti periferici all'insulina accompagnato comunque da una parziale disfunzione delle cellule secernenti insulina.

L'associazione tra diabete e obesità è determinata dal fatto che l'insulina è necessaria per il metabolismo anabolico dei nutrienti: in particolare favorisce il deposito di trigliceridi nel tessuto adiposo, come riserva di energia. L'obesità conduce all'insulino-resistenza, meccanismo alla base dello sviluppo del diabete, in quanto l'eccesso di tessuto adiposo favorisce il rilascio di acidi grassi non esterificati (NEFA), glicerolo, ormoni, citochine pro-infiammatorie e altri fattori che portano all'insensibilità all'insulina dei tessuti bersaglio. A tutto questo si associa una disfunzione delle cellule β pancreatiche: quindi in soggetti che predisposti, la lipotossicità indotta dall'obesità accelera l'apoptosi delle cellule β , favorendo lo sviluppo della patologia (tutto ciò è stato espresso da Wilkin con la sua "ipotesi dell'accelerazione"²³ con cui spiega in particolare come l'obesità conduce al DM1). In particolare, Wilkin sottolinea come ci sia un aumento del rischio di diabete in soggetti che aumentano di peso fin da giovani e una relazione inversa tra BMI ed età della diagnosi di diabete²³. Comunque, i meccanismi alla base della relazione tra obesità e DM1 sono ancora in fase di studio.

Più chiara è invece la correlazione tra aumento del peso e sviluppo di DM2: il legame tra le due condizioni è rappresentato dalla insulino-resistenza. Nella maggior parte dei pazienti obesi normalmente non viene sviluppata iperglicemia perché il pancreas è in grado di secernere un sufficiente quantitativo di insulina, tale da sopperire alle esigenze metaboliche²⁴; l'insulino-resistenza nell'obeso si sviluppa solitamente a causa dei NEFAs in quanto non appena i livelli di NEFAs plasmatici aumentano, inizia a svilupparsi questa resistenza periferica all'insulina²⁵.

Anche la dislipidemia rappresenta una fondamentale complicanza mostrata dai pazienti obesi e correla direttamente con l'aumento del rischio cardiovascolare: i pazienti obesi, infatti, presentano elevati livelli di trigliceridi post-prandiali insieme ad un aumento delle LDL piccole e dense e bassi livelli di HDL²⁶. L'ipertrigliceridemia sembra essere la principale anomalia che conduce al ritardo della clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi e alla formazione delle LDL

piccole e dense; inoltre, la lipemia post-prandiale conduce all'aumento dei livelli di acidi grassi plasmatici, che comporta un distacco delle LPL dalla superficie dell'endotelio e un aumentato metabolismo di VLDL e IDL che a sua volta contribuisce all'ulteriore metabolismo dei trigliceridi²⁷. Lo scambio dei trigliceridi contenuti in VLDL e IDL con gli esteri di colesterolo delle HDL contribuisce alla formazione delle LDL piccole e dense²⁸; ovviamente tale aumento può comportare un maggiore rischio cardiovascolare, in quanto queste LDL sono quelle implicate principalmente nell'aterogenesi²⁹ e sono maggiormente suscettibili all'ossidazione quando si depositano a livello subendoteliale³⁰. Una nota importante da sottolineare è che la quantità di LDL che si sviluppano non dipende dal BMI raggiunto, ma solo dai livelli di trigliceridi plasmatici³¹.

Questo porta a ipotizzare come esista nell'organismo dei pazienti obesi un circolo vizioso, in quanto come abbiamo detto prima c'è una diretta correlazione tra l'aumento degli acidi grassi plasmatici e lo sviluppo di insulino-resistenza e quindi con lo sviluppo di diabete²⁵; per questo spesso i soggetti con elevato BMI hanno multiple complicanze concomitanti.

Infine, dobbiamo brevemente accennare al fatto che esistono, oltre a quelle principali già elencate, ulteriori condizioni patologiche riscontrate nei soggetti obesi e in particolare:

- Sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS), secondarie all'accumulo di tessuto adiposo anche a livello peri faringeo con conseguente ostruzione delle vie aeree quando il paziente sta in posizione supina;
- Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), in quanto l'aumento della pressione addominale comporta un minor funzionamento dello sfintere esofageo inferiore e un'alterazione della posizione del cardias tale da favorire il reflusso di materiale acido da stomaco ad esofago;
- Alterazioni endocrinologiche, quali ipoandrogenismo ed iperestrogenismo nell'uomo ed iperandrogenismo ed iperestrogenismo nella donna con conseguente sintomatologia simil ovaio policistico, secondari a fenomeni di aumentata aromatizzazione degli ormoni androgeni da parte del tessuto adiposo;
- Incontinenza urinaria;

- Sindrome ipoventilatoria, ostruttiva e restrittiva caratterizzate da $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg e da $\text{PaCO}_2 > 47$ mmHg;
- Aumentata incidenza di neoplasie endometriali nella donna e colon-rettali nell'uomo.

1.3 Diagnosi

La diagnosi di obesità è di tipo clinico, supportata da alcuni parametri anatomici che permettono di descrivere non soltanto il BMI del paziente (che da linee guida rappresenta il principale mezzo di definizione sia dell'obesità che del suo grado), ma anche di evidenziare effettivamente la sua composizione corporea.

Il BMI rappresenta, come detto precedentemente, l'indice di massa corporea ed è il parametro descrittivo che viene utilizzato secondo le linee guida della WHO¹; questo parametro è molto semplice da calcolare in quanto si basa su due dati facilmente ottenibili dal paziente: il peso (in kilogrammi) e l'altezza (in metri). Da questo rapporto otteniamo un valore numerico intero che definisce dove il paziente può essere collocato rispetto allo standard di peso per la sua specifica altezza. Ovviamente esistono dei valori di riferimento a seconda della fase evolutiva (bambino/adolescente/adulto/anziano) e del sesso del paziente (maschio/femmina)⁷.

La classificazione degli standard di peso nell'adulto è descritta in Tabella 1.

Pur essendo facilmente utilizzabile ed essendo ben rapportato con la massa grassa e quindi con morbilità e mortalità dei pazienti³², questo parametro presenta alcune problematiche, in particolare il fatto che non sia utile per descrivere la composizione corporea del paziente (non distingue infatti tra massa grassa e massa muscolare³²); inoltre è stato dimostrato da Okorodudu et al.³³ che alcuni pazienti con BMI < 30 kg/m² hanno una percentuale di massa grassa pari agli obesi, pur non essendo definiti come tali; inoltre non vanno sottovalutate le possibili differenze etniche nella composizione corporea a causa delle quali i range di definizione di obesità seguendo il BMI possono essere modificati³².

A seguito di questa genericità del BMI, si sono diffusi altri parametri descrittivi che rientrano nel pannello di valutazioni necessarie per definire il tipo di obesità del paziente e contribuiscono ad una corretta strategia terapeutica.

Primi fra tutti vengono considerati la circonferenza della vita, che consiste nel misurare con un semplice metro da sarto la circonferenza del paziente, prendendo come riferimenti le spine iliache anteriori superiori (nei soggetti normopeso deve avere un valore al di sotto di 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna), e il rapporto vita-fianchi, che è il rapporto tra la circonferenza della vita e quella dei fianchi (nei soggetti normopeso il valore deve essere al di sotto di 0.95 nell'uomo e 0.80 nella donna). In passato venivano utilizzati solamente in soggetti con BMI compreso tra 25,0 e 34,9 kg/m², ma uno studio di Feller et al.³⁴ ha dimostrato che sono utili anche in soggetti con valori di BMI più bassi in quanto il rischio di mortalità e morbidità è aumentato in soggetti con BMI basso ma elevata circonferenza della vita.

Altri strumenti, che possono essere utilizzati per meglio stratificare i pazienti, sono le metodiche di diagnostica strumentale, con particolare riguardo per la bioimpedenziometria: questa indagine si basa sulla capacità del corpo umano di condurre l'elettricità e sfrutta il fatto che i diversi tessuti hanno una resistenza differente a seconda della loro composizione; in particolare questa è inversamente proporzionale alla concentrazione di acqua, pertanto il tessuto con resistenza maggiore è il tessuto adiposo. Quindi questa metodica ci permette di calcolare la composizione corporea in % di massa magra, massa grassa e tessuto osseo³⁵.

Le altre indagini strumentali che possono essere impiegate sono la densitometria ossea, la TC e la RM: anche queste descrivono principalmente la composizione corporea. Il problema legato all'utilizzo delle tecniche di imaging è fondamentalmente di tipo pratico-organizzativo in termini di tempo e impiego di risorse anche digitali, non sempre disponibili o che se disponibili vengono impiegati per usi clinici più rilevanti³².

Ovviamente le metodiche appena citate non vengono utilizzate di routine nella diagnosi (eccezion fatta per la bioimpedenziometria che trova maggiore impiego), in quanto sono sufficienti il BMI e la misurazione delle circonferenze, ma sono riservate ai casi in cui sia necessario definire in maniera più specifica e precisa la composizione corporea del paziente e la distribuzione della massa grassa a livello viscerale, sottocutaneo e coronarico.

1.4 Terapia

La terapia dell'obesità si avvale di diverse opportunità di cura a partire dall'esercizio fisico, arrivando alla terapia medica fino a quella chirurgica. Nonostante sia sicuramente necessaria la collaborazione del paziente specie per gli aspetti igienico-dietetici, è stato rilevato come ancora oggi da parte degli specialisti della materia ci sia uno scarso utilizzo sia della terapia medica che di quella chirurgica: in particolare solo il 2% dei pazienti candidabili all'uso di farmaci riceve una prescrizione e meno dell'1% di quelli candidabili ad intervento vengono poi di fatto operati³⁶. Le ragioni di questo scarso ricorso alla terapia sono diverse: la ancora scarsa comprensione dei meccanismi patogenetici dell'obesità, una non conoscenza del rapporto rischio-beneficio della terapia medica e chirurgica, esitazione nell'uso dei farmaci contro l'obesità per gli effetti collaterali che si sono osservati negli studi preliminari.

Il primo provvedimento estremamente importante per il successo di questa terapia è porre un obiettivo di peso da raggiungere: di solito si stabilisce una perdita del 5-10% nei primi 6 mesi³⁷. Lo scopo terapeutico del trattamento dell'obesità, tuttavia, non è solamente ridurre il peso, ma è soprattutto ridurre l'incidenza delle comorbidità e la mortalità dei pazienti affetti da questa patologia³⁸.

La NHLBI³⁹ ha realizzato linee guida molto semplici per comprendere quale tipo di trattamento impiegare in relazione al BMI (tabella 2).

La terapia dell'obesità inizia con un trattamento conservativo che comprende: l'esercizio fisico, la dieta, il cambiamento dello stile di vita e la terapia cognitivo-comportamentale con supporto psicologico; il cambiamento dello stile di vita si basa sull'utilizzo di un diario alimentare in cui il paziente deve registrare quello che mangia e l'esercizio fisico che esegue, sulla modifica della collocazione degli alimenti in cucina e sul cambiamento della lista degli alimenti che vengono acquistati. Tutto questo aiuta i pazienti a mangiare in modo sano e controllato, ma tendenzialmente in quantità ridotte, riducendo l'intake di energia a 500-1000 kcal/die⁴⁰. La riduzione delle calorie si ottiene attraverso la diminuzione delle porzioni e dell'apporto di zuccheri, stabilendo degli obiettivi giornalieri per ogni macro e micronutriente; inoltre, i pazienti vengono incoraggiati a fare 30 minuti di

esercizio fisico al giorno da 5 a 6 volte a settimana, con particolare riguardo al semplice camminare⁴⁰.

Ancor prima di elaborare una dieta, è fondamentale definire la motivazione del paziente a cambiare abitudini di vita, chiedendogli quanto è importante la perdita di peso e quanto crede nel successo della perdita di peso. Tale approccio è essenziale anche perché la riduzione del peso non è momentanea ma deve essere mantenuta successivamente nel tempo⁴¹.

La dieta consiste in una restrizione calorica che arriva fino al livello richiesto per mantenere il peso desiderato e porta ad un progressivo ma lento decremento ponderale, attraverso un deficit calorico rispetto al basale³⁹. Si tratta di una dieta LCD (low calory diet) che secondo le linee guida della NHLBI è composta come in tabella 3.

Ai pazienti vengono dati anche consigli pratici quali:

- Ridurre alimenti e bevande ad alto contenuto energetico;
- Diminuire le dimensioni delle porzioni;
- Evitare di mangiare snack tra i pasti;
- Non saltare colazione ed evitare di mangiare durante la notte;
- Imparare a controllare gli episodi di binge eating (cioè abnorme introduzione compulsiva di grandi quantità di cibo)³⁸.

L'esercizio fisico risulta importante al pari della dieta in quanto numerosi studi hanno dimostrato come l'attività aerobica potenzi la dieta ai fini della riduzione della massa grassa.⁴²

Anche la terapia cognitivo comportamentale ha mostrato un effetto benefico per i pazienti obesi, in quanto li aiuta a comprendere l'impatto della loro patologia e, di conseguenza, i benefici derivanti dalla regolazione del peso; inoltre indirizza gli individui a sviluppare i comportamenti corretti finalizzati al raggiungimento dell'obiettivo. Questa terapia comprende, oltre al diario alimentare di cui abbiamo già parlato, anche tecniche di controllo dello stimolo dell'appetito, tecniche di rinforzo positivo e tecniche di rilassamento⁴³.

La terapia farmacologica è indicata in pazienti adulti con BMI > 30 kg/m² senza comorbidità oppure con BMI > 27 kg/m² e almeno una comorbidità. La

farmacoterapia non viene utilizzata da sola ma in aggiunta alla terapia dietetica e comportamentale nei pazienti che non ottengono una perdita di peso sufficiente con la sola terapia conservativa o che necessitano un'ulteriore perdita di peso $\geq 10\%$ per ottenere benefici o ancora che necessitano di mantenere costante la perdita di peso. Inoltre, con la scoperta dei difetti genetici ed endocrini a volte responsabili della patogenesi dell'obesità, si sono sviluppati trattamenti specifici per le singole patologie⁴⁴.

È importante valutare che il paziente non stia assumendo farmaci che contribuiscono all'aumento del peso e qualora così fosse, è opportuno modificare la terapia ogni qualvolta sia possibile⁴⁵. In tabella 4 è presente un elenco dei principali farmaci che possono causare modificazioni del peso.

Le linee guida della Società di endocrinologia⁴⁶ riassumono i principi della terapia, sottolineando la necessità di monitorare l'efficacia ogni mese nei primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi per tutta la durata della terapia; inoltre raccomandano che se la terapia è efficace (perdita di peso $\geq 5\%$ del peso in 3 mesi) e sicura deve essere proseguita, mentre se risulta inefficace (perdita di peso $< 5\%$ del peso in 3 mesi o nessuna modifica del peso) è opportuno cambiare farmaco o considerare approcci alternativi. Ancora in queste linee guida si raccomanda di iniziare la terapia alla dose minima efficace e tollerabile ed eventualmente in seguito aumentata per evitare effetti collaterali. Infine, si suggerisce in soggetti obesi affetti da DM2 l'utilizzo di farmaci antidiabetici che contribuiscano alla perdita di peso (come GLP-1 analoghi o SGLT2 inibitori) in aggiunta alla regolare terapia con metformina.

I farmaci che vengono impiegati nella terapia sono efficaci soprattutto riducendo l'appetito, aumentando la sazietà e riducendo l'assorbimento delle calorie⁴⁷: in particolare agiscono a livello cerebrale sul nucleo arcuato e stimolano i neuroni ipotalamici produttori di Peptidomelanocortina (neuroni POMC), che promuovono la sazietà, anche se esistono alcuni farmaci che agiscono come fattori rilascianti o inibitori della ricaptazione di serotonina, dopamina e norepinefrina.

Solo il farmaco Orlistat non agisce a livello del sistema nervoso, ma a livello periferico: in particolare è un inibitore della lipasi gastrica e pancreatica, ostacolando quindi l'assorbimento periferico di grassi del 25-30%⁴⁸.

Nella tabella 5 sono descritti i principali farmaci impiegati a livello mondiale per la terapia dell'obesità, considerando però che in Italia sono commercializzati solo Orlistat, Liraglutide e Naltrexone/Bupropione.

La terapia chirurgica è indicata per pazienti con BMI ≥ 40 kg/m² oppure con BMI ≥ 35 kg/m² in presenza di comorbidità³⁹ ed è il metodo più efficace in termini di perdita di peso a lungo termine, miglioramento delle complicanze e della qualità di vita e diminuzione della mortalità globale³⁸.

La Società Italiana di chirurgia dell'obesità e delle malattie metaboliche (SICOB) nelle sue linee guida ha accettato quanto detto dalla Commissione congiunta dell'International Federation for the Surgery of Obesity – European Association for the Study of Obesity (IFSO-EASO) secondo cui il BMI di riferimento per decidere se trattare o meno il paziente è quello iniziale, quindi l'eventuale calo ponderale ottenuto pre-operatoriamente con mezzi dietetici e farmacologici non rappresenta una controindicazione alla chirurgia; inoltre la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti che abbiano raggiunto un BMI < 35 kg/m² ma che stiano riiniziando a prendere peso⁴⁹.

Ad oggi non esiste più limitazione di età per l'esecuzione di questa chirurgia, mentre in precedenza veniva indicata solo per pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni. È da rimarcare però che nell'adolescente valgono criteri più restrittivi rispetto a quelli dell'adulto e che nell'ultrasessantenne sussiste un maggior rischio di complicanze post-operatorie e che il calo del peso sarà minore rispetto a quello possibile nel paziente più giovane.

È comunque importante che il paziente mostri:

- Motivazione all'esecuzione dell'intervento;
- Certezza di aderenza alla terapia comportamentale e nutrizionale;
- Assenza di controindicazioni maggiori;
- Compatibilità con il rischio operatorio, valutato in base all'Obesity Surgery Mortality Risk Score⁴⁹.

Le controindicazioni alla chirurgia bariatrica, indicate consensualmente dalla SICOB e dalla IFSO-EASO sono:

- Assenza di un periodo di trattamento medico verificabile;
- Paziente incapace di partecipare ad un prolungato controllo di follow-up;

- Disordini psicotici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o psicologo dedicato;
- Alcolismo e tossicodipendenza;
- Malattie correlate a ridotta speranza di vita;
- Pazienti inabili a prendersi cura di se stessi e senza un adeguato supporto familiare e sociale.

La chirurgia bariatrica è ormai consensualmente ritenuta sicura, ma necessita di competenze multidisciplinari da parte degli operatori sanitari e della collaborazione del paziente, perché verranno eseguiti numerosi follow-up post-operatori³⁸.

Per quanto riguarda le tecniche di chirurgia bariatrica, la SICOB sottolinea come tutti gli interventi devono essere eseguite in prima istanza attraverso tecnica laparoscopica (gold standard)⁴⁹. Gli interventi chirurgici vengono classificati in macrocategorie in base al loro meccanismo d'azione:

- 1) **Interventi restrittivi**, che funzionano creando una riduzione del volume dello stomaco, per cui il paziente potrà ingerire una minore quantità di cibo e raggiungerà prima il senso di sazietà.
 - a) **Bendaggio gastrico regolabile**: consiste nel posizionamento di una protesi circolare regolabile di silicone intorno alla porzione superiore dello stomaco, per ottenere un piccolissimo (circa 30 mL) neo-stomaco. (*figura 1*) L'anello viene regolato attraverso la puntura del reservoir collegato alla protesi e posto in sede sottocutanea, che viene raggiunto con puntura percutanea.
 - b) **Gastroplastica verticale** (Printen e Mason 1971): consiste nel creare una tasca gastrica di circa 15 mL attraverso una suturatrice meccanica circolare che viene inserita a 3 cm dalla piccola curvatura e a 6 cm dall'angolo di His. La tasca viene rinforzata da una banda sintetica di polipropilene (*figura 2*).
 - c) **Plicatura gastrica**: consiste nella riduzione della capacità dello stomaco dell'80% attraverso invaginazioni praticate in progressione a partire dalla grande curva. Può essere aggiunta al bendaggio gastrico o eseguita successivamente al posizionamento di esso.
 - d) **Sleeve Gastrectomy**, consiste nella resezione verticale lungo la grande curvatura di circa 4/5 dello stomaco asportando completamente il fondo

gastrico; la formazione di un tubulo gastrico determina la possibilità di un minor introito di cibo. (*figura 4*). Ad oggi risulta l'intervento di chirurgia bariatrica maggiormente eseguito in quanto estremamente efficace, pur essendo totalmente irreversibile.

2) **Interventi malassorbitivi**, che agiscono riducendo la superficie di assorbimento dei nutrienti.

a) By-pass Biliointestinale: consiste nel creare un cortocircuito di circa 45-65 cm anastomizzando i primi 30 cm di digiuno con gli ultimi 12-20 cm di ileo; l'ansa esclusa viene anastomizzata con la colecisti.

b) Deviazione biliopancreatica (BPD) di Scopinaro: consiste nel confezionamento di una tasca gastrica con una resezione di almeno i 2/3 distali dello stomaco, che viene ridotto a circa 300 mL; il duodeno viene sezionato 2-3 cm distalmente alla valvola pilorica e l'intestino tenue a 300 cm dalla valvola ileo-cecale e si confeziona un'anastomosi termino-terminale gastro-ileale e una termino-laterale ileo-ileale creando un tratto alimentare di 250 cm e uno comune di 50 cm (per maggiori dettagli si veda il secondo capitolo) (*figura 3*).

c) Mini Gastric By-Pass (MGB): consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica di 60 mL esclusa dallo stomaco e collegata all'intestino tenue mediante anastomosi termino-laterale a una distanza dal duodeno non standardizzata, ma di solito corrispondente a 200 cm.

3) **Interventi restrittivi e malassorbitivi**, che combinano con varie modalità i vantaggi di entrambe le tecniche.

a) By-pass gastrico (Mason e Ito 1960), dove lo stomaco è completamente diviso così da ottenere nella porzione superiore una "tasca" molto piccola (20-30 ml) che viene anastomizzata all'intestino tenue, sezionato a distanza variabile dall'angolo di Treitz (ansa alimentare). Una seconda anastomosi viene eseguita tra ansa alimentare e la porzione di digiuno residua (tratto biliare). Le lunghezze di questi due tratti non sono standardizzate. Ne esistono diverse varianti. (*figura 5*).

b) Nuovi interventi malassorbitivi, in particolare la scuola spagnola di Torres e Sanchez-Pernaute nel 2008 ha proposto la Single Anastomosis Duodeno-Ileal

Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S) che consiste in una Sleeve Gastrectomy, seguita dalla resezione post-pilorica del duodeno con successiva anastomosi termino-laterale del duodeno prossimale all'ileo a distanza di circa 250 cm dalla valvola ileo-cecale

Non tutte queste tecniche trovano ad oggi impiego, in quanto il panorama della chirurgia bariatrica è in continua evoluzione: oggi gli interventi maggiormente eseguiti sono la Sleeve Gastrectomy, il Bendaggio gastrico, il By-pass Gastrico e la BPD. La scelta della tipologia di intervento è unicamente legata alle caratteristiche del paziente, all'esperienza del chirurgo, all'organizzazione della struttura e alla valutazione del bilancio rischio/beneficio a breve e lungo termine. Questo ci porta a concludere che non esiste uno standard.

Allo stato attuale sono quasi del tutto abbandonati gli interventi di By-pass ileale, la Gastroplastica verticale e il By-pass Biliointestinale⁴⁹.

Successivamente all'intervento è necessario eseguire un follow-up a lungo termine, da parte di un'equipe multidisciplinare, al fine di monitorare i risultati del calo ponderale, la qualità di vita, controllare eventuali patologie associate e prevenire eventuali complicanze chirurgiche e non chirurgiche.

La frequenza dei controlli e il tipo di esami dipendono dalle caratteristiche del paziente e dal tipo di intervento eseguito, oltre che dalla gravità delle comorbidità associate. In genere vengono fissati controlli a 30 giorni dall'intervento e successivamente ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi durante il secondo anno e annualmente a partire dal terzo anno.

I pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica malassorbitiva in particolare sono a rischio di complicanze nutrizionali-metaboliche e quindi deve essere loro prescritto un supplemento di vitamine e di micronutrienti perché assai frequenti sono gli stati carenziali, specie di vitamine idrosolubili (B1, B9, B12), vitamine liposolubili (A, D, E, K), ferro, rame, calcio, magnesio e zinco.

Le complicanze che si possono presentare dopo un intervento di chirurgia dell'obesità sono:

- Malnutrizione proteica, causata da anoressia protratta o da un insufficiente apporto proteico con la dieta, soprattutto negli interventi malassorbitivi;
- Nausea e vomito;
- Ulcera peptica, specie dopo interventi che prevedano confezionamento di anastomosi;
- Stenosi viscerali secondarie a ulcere recidivanti;
- Disidratazione;
- Complicanze chirurgiche immediate e a distanza quali deiscenze di suture, emorragie anastomotiche e laparocèle.

Dopo il primo intervento di chirurgia bariatrica è possibile che si renda necessario un secondo intervento che può essere di revisione (con modificazione di alcune parti del primo intervento senza cambiare tipologia), di conversione (con cambiamento di tipologia o meccanismo d'azione dell'intervento) oppure di restaurazione (con ripristino della normale anatomia). Questo si verifica in un range variabile dal 5 al 56% degli interventi⁴⁹.

Le indicazioni alla chirurgia di revisione sono:

- Inefficacia della prima procedura, che è definita dal mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (mancato raggiungimento del calo ponderale, ripresa del peso, mancato miglioramento del diabete, mancato miglioramento delle patologie associate all'obesità);
- Complicanze successive alla prima procedura.

In generale la SICOB stabilisce dei principi di conversione per ogni tecnica chirurgica⁴⁹:

- Il bendaggio gastrico viene convertito a Sleeve Gastrectomy, By-pass gastrico standard o BPD. Normalmente le ragioni per cui questo intervento viene convertito sono complicanze della procedura, dislocamento del device oppure inadeguata o eccessiva perdita di peso;
- La gastroplastica verticale viene convertita a By-pass gastrico standard. Solitamente le ragioni che richiedono una conversione sono deiscenza della sutura, erosione gastrica o ripresa del peso;

- La sleeve Gastrectomy viene revisionata con un'altra sleeve gastrectomy oppure convertita a By-pass gastrico standard o BPD. In questo caso c'è raramente indicazione alla conversione, che si rende necessaria solamente qualora ci sia una stenosi della tasca gastrica, malattia da reflusso gastro-esofageo oppure per inadeguata o eccessiva perdita di peso;
- Il by-pass gastrico viene corretto con riconfezionamento della tasca gastrica e/o dell'anastomosi, con posizionamento di bendaggio gastrico regolabile o fisso, oppure viene convertito a BPD. Le indicazioni sono complicanze specifiche, quali ulcere o fistole, oppure malnutrizione o scarsa perdita di peso.
- La BPD viene revisionata con allungamento del tratto comune a spese di quello biliopancreatico. In tal caso la revisione è più spesso dovuta a complicanze di natura nutrizionale (malnutrizione proteica) oppure per insufficiente o eccessivo calo del peso.

2. La diversione biliopancreatica

2.1 Storia dell'intervento

L'intervento di diversione biliopancreatica (BPD) rientra tra gli interventi malassorbitivi ed è stato messo a punto da Nicola Scopinaro presso l'Università di Genova nel 1976, come alternativa più sicura rispetto al Bypass Digiuno-Ileale. Il Bypass Digiuno-Ileale termino-terminale è stato il primo intervento di chirurgia bariatrica ad essere effettivamente utilizzato, quando si era constatato come il Bypass Digiuno-colon trasverso studiato da Payne e Dewind nel 1955 portasse ad una rapida malnutrizione proteica che di fatto lo rendeva inutilizzabile⁵⁰; in particolare gli studi preliminari mostrarono diversi vantaggi della BPD rispetto alla tecnica del Bypass:

- Assorbimento normale di Sali biliari, acqua ed elettroliti
- Lenta ripresa dell'assorbimento intestinale
- Assenza della sindrome dell'ansa cieca (sindrome che causa il ristagno del cibo all'interno dell'intestino)⁵¹.

L'esperienza del chirurgo genovese ebbe inizio prima con uno studio su animali, in particolare su 12 cani, grazie a cui poté migliorare la tecnica che si basa su un principio di malassorbimento selettivo con massiva perdita di peso e apparente assenza di complicanze⁵¹. Successivamente a questo trial preliminare su animali, è stato realizzato un primo trial su 18 pazienti con un anno di follow-up, i cui risultati hanno portato a modifiche della tecnica chirurgica. Questo studio ha mostrato come la complicanza principale fosse inizialmente la deiscenza di ferita addominale e che dopo 1 anno si creavano alterazioni morfologiche significative al fegato⁵².

Successivamente si è visto che la BPD portava a significative complicanze a lungo termine, per cui prima Hess⁵³ e poi Marceau⁵⁴ hanno approntato delle modifiche tecniche che hanno portato allo sviluppo della diversione biliopancreatica con Duodenal Switch (BPD-DS). Questa nuova modalità ha garantito lo stesso efficace calo ponderale, ma ha ridotto notevolmente le complicanze (vedi 2.2 tecnica chirurgica e varianti).

L'ultima versione della tecnica è stata introdotta nel 1992 con il nome di ad-hoc-stomach, ad-hoc-alimentari limb (AHS-AHAL BPD)⁵⁵. Inoltre, dal 2000 gli interventi di BPD vengono eseguiti con tecnica laparoscopica che riduce l'incidenza di complicanze chirurgiche precoci in tutte le tipologie di interventi.

2.2 Tecnica chirurgica e varianti

L'intervento originale di diversione biliopancreatica secondo Scopinaro (*figura 3.*) consiste in una gastresezione orizzontale e successivamente nella vera e propria diversione biliopancreatica con ansa ad Y di Roux. I passaggi sono così eseguiti⁴⁹:

- 1) Confezionamento della tasca gastrica con resezione dei due terzi distali, compreso il piloro: l'organo avrà così un volume compreso tra 250 e 500 mL a seconda delle esigenze del paziente;
- 2) Esecuzione della colecistectomia per prevenire la formazione di calcoli: questo passaggio non viene sempre eseguito, ma si rende necessario valutando il singolo paziente, in quanto il sovvertimento dell'anatomia non consentirebbe un successivo trattamento della eventuale litiasi del coledoco per via endoscopica per la lunghezza del segmento intestinale escluso, ma renderebbe necessario un secondo intervento. In particolare, i calcoli si formano perché da un lato il soggetto obeso produce una bile soprassatura che facilita il deposito di colesterolo e dall'altro la perdita di peso conseguente all'intervento rallenta lo svuotamento della colecisti favorendo il ristagno della bile, rendendola litogena⁵⁶.
- 3) Esecuzione della diversione: il duodeno viene separato dallo stomaco con un taglio caudalmente al piloro, si misurano quindi dai 200 ai 350 cm di ileo (a seconda delle esigenze del paziente) a partire dalla valvola ileocecale e si fa un'anastomosi termino-terminale del moncone distale con la tasca gastrica, facendo passare il moncone distale per via transmesocolica (*tratto alimentare* di passaggio del cibo); il moncone di digiuno precedentemente ottenuto invece viene anastomizzato con anastomosi termino-laterale all'ileo a circa 50 cm dalla valvola ileocecale (*tratto biliopancreatico* di passaggio delle secrezioni di pancreas e fegato). La porzione successiva all'anastomosi tra il moncone di ileo e quello di duodeno anastomizzati tra loro costituisce il

tratto comune o di assorbimento delle sostanze nutritive e la sua lunghezza condiziona la perdita di peso e le complicanze successive.

La variante BPD-DS⁵³ (*figura 6.*) consiste sempre in una gastrectomia, questa volta verticale lungo la grande curvatura dello stomaco (con tasca gastrica di 150-200 mL) e in una diversione con preservazione del piloro che viene unita alla porzione di ileo sezionata a partire dalla valvola ileo-cecale, con confezionamento di una anastomosi duodeno-ileale termino-terminale e successivamente di quella ileo-ileale termino-laterale a 50 cm dalla valvola ileocecale. Il vantaggio che si ottiene da questa innovazione è che viene mantenuta l'innervazione vagale dello stomaco, prevenendo la "dumping syndrome" (cioè lo svuotamento rapido dello stomaco in seguito ad alterazioni del suo normale funzionamento con malassorbimento di alcune sostanze). Un altro vantaggio significativo dimostrato da DeMeester di questo intervento è che si riduce la sua ulcerogenicità, in quanto si esegue una duodenoenteroanastomosi e non una gastroenteroanastomosi⁵⁷, riducendo inoltre la quantità di acido prodotta dallo stomaco.

Negli anni '90 Scopinaro stesso ha modificato l'intervento originale, ampliando la tasca gastrica (ad-hoc-stomach BPD) da 150 a 400 mL, in quanto era stato osservato che il minor volume della tasca gastrica causava un più rapido svuotamento dello stomaco e una maggiore incidenza di malnutrizione proteica; quindi aumentare il volume dello stomaco portava ad una riduzione notevole di questa complicanza a scapito di un più lento svuotamento gastrico. Nel 1999 un'ulteriore modifica è stata approntata per rendere l'intervento sempre più adatto al singolo paziente, con la cosiddetta "ad-hoc-stomach ad-hoc-alimentary-limb biliopancreatic diversion" (AHS-AHAL-BPD): in questo caso oltre ad ampliare le dimensioni della tasca gastrica, si costruivano dei tratti intestinali a misura del singolo paziente basandosi su sesso, età, abitudini alimentari e propensione a modificare le stesse (*figura 7.*).

Considerando i risultati della tecnica chirurgica e delle sue varianti, l'efficacia di questo intervento è data dal fatto che l'aver separato i succhi digestivi dagli alimenti per un lungo tratto di intestino porta ad un minor assorbimento delle sostanze in particolare di carboidrati e grassi che sono le principali fonti caloriche, con un'efficacia nella perdita di peso del 65-75%⁴⁹.

I risultati successivi in termini di mantenimento del peso non dipendono tanto dalla dieta (che infatti sarà libera), quanto dall'assorbimento quotidiano di energia che è permesso dall'intervento stesso ed è influenzata sia dal volume dello stomaco (che è il principale responsabile della perdita di peso nelle prime fasi post-operatorie), che dalla lunghezza del tratto di assorbimento (che risulta avere maggiore importanza nel mantenimento a lungo termine del peso)⁵⁸.

Bolckmans et al.⁵⁹ hanno dimostrato che la perdita di peso del peso corporeo totale è del 40,7% e di quello in eccesso del 60-70%, maggiore negli individui con BMI > 50 kg/m².

Altri significativi effetti di questo intervento sono:

- Riduzione di sonnolenza e risoluzione della sindrome di Pickwick;
- Riduzione della pressione arteriosa;
- Riduzione dell'ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e assorbimento di acidi grassi: si verifica in circa il 100% dei soggetti operati⁵⁸, probabilmente legato all'interruzione del ricircolo entero-epatico della bile che causa una aumentata sintesi di acidi biliari alle spese del pool di colesterolo; inoltre è favorito dal ridotto assorbimento di colesterolo esogeno;
- Riduzione di iperglicemia e risoluzione del DM: questo risultato appare particolarmente significativo in quanto si verifica nella totalità dei pazienti con diabete pre-operatorio⁵⁸, probabilmente dovuto al fatto che la perdita di peso riduce l'insulino-resistenza;
- Riduzione di iperuricemia e risoluzione della gotta.

Successivamente all'intervento è importante fornire precise istruzioni al paziente per massimizzare l'efficacia e ridurre le complicanze. In particolare, Papadia et al.⁵⁸ nella loro analisi sui risultati di BPD e BPD-DS hanno evidenziato come sia fondamentale spiegare al paziente le conseguenze metaboliche dell'intervento (scarso assorbimento di grassi e di amido, assorbimento appena sufficiente di proteine, mono e disaccaridi e trigliceridi) e rendere edotto il paziente che una volta raggiunto il peso ideale l'assorbimento di queste sostanze potrà variare ulteriormente e quindi sarà necessario riformulare lo schema dietetico. Quest'ultimo, come abbiamo detto, sarà fondamentalmente libero ma con particolare attenzione agli

zuccheri. Il fatto che non sia necessaria una dieta prestabilita per il paziente come dopo altri interventi di chirurgia bariatrica, rappresenta uno dei principali vantaggi offerti da questo intervento in termini di tolleranza psicologica da parte del paziente. Infine, dopo l'intervento si presenteranno scarso appetito, sazietà precoce e occasionale dolore epigastrico e vomito, che possono associarsi ad una dumping syndrome; tutto questo si risolve generalmente ad un anno dall'intervento con il ripristino dell'assunzione di un quantitativo di cibo pari a quello pre-operatorio indipendentemente dal volume dello stomaco.

I pazienti dovranno seguire una supplementazione vitaminica per circa un mese dopo l'intervento e proseguirla o reintrodurla qualora i valori ematici al follow-up lo richiedano. In particolare, le supplementazioni usuali prevedono:

- Calcio carbonato;
- Ferro in donne in età fertile;
- Vitamina A;
- Vitamina E;
- Vitamina D.

Le integrazioni sono necessarie per evitare gli effetti collaterali immediati successivi all'intervento:

- Feci maleodoranti con evacuazioni frequenti (2-4 al giorno) e steatorrea;
- Flatulenza;
- Meteorismo;
- Aumento della peristalsi intestinale.

Queste conseguenze sono legate soprattutto all'alterato transito intestinale ma possono incidere a tal punto sulla qualità di vita del paziente da rendere necessario nell'immediato un intervento di revisione.

2.3 Complicanze

La BPD e le sue varianti sono gravate da bassa mortalità (0,8% secondo le recenti analisi SICOB⁴⁹) e da complicanze che sono classificabili in chirurgiche precoci (4%⁴⁹), chirurgiche tardive (le cui percentuali di incidenza sono variabili a seconda del tipo di complicanza) e nutrizionali tardive.

Le complicanze chirurgiche precoci (cioè entro 30 giorni dall'intervento) sono paragonabili a quelle di qualsiasi intervento di chirurgia generale; in particolare Biertho et al.⁶⁰ hanno identificato come maggiormente significative:

- Fistola gastrica, duodenale, pancreatico biliare (questi ultimi due più rari);
- Deiscenza dell'anastomosi ileo-ileale;
- Ascesso addominale;
- Pancreatite;
- Polmonite;
- Embolia polmonare;
- Stenosi dell'anastomosi o del piccolo intestino;
- Infezione di ferita;
- Intolleranza al cibo;
- Complicanze urinarie;
- Flebite.

Le complicanze chirurgiche tardive riscontrate nelle stesse analisi di Scopinaro e dei suoi allievi^{55,58,61} sono:

- Ulcera peptica post-anastomotica: questa complicanza era già nota dai primi studi di Scopinaro sui cani ed è la ragione per cui si è preferito eseguire una gastrectomia distale piuttosto che un bypass gastrico. Nei primi anni di utilizzo di questa tecnica chirurgica era decisamente più frequente; ad oggi alcune modifiche alla tecnica ne hanno notevolmente ridotto l'incidenza, in particolare la preservazione delle fibre del nervo vago con conservazione per quanto possibile del legamento gastrolienale e l'utilizzo di un'anastomosi termino-laterale tra stomaco e ileo. La prevalenza rimane comunque maggiore nella popolazione maschile e non è influenzata dal consumo di alcol o fumo. Per prevenirne la formazione viene eseguita una profilassi con inibitori di pompa protonica e qualora fosse necessario trattare l'eventuale stenosi secondaria all'ulcera la tecnica preferita è la dilatazione endoscopica;

- Laparocoele: è una complicanza molto frequente in tutti gli interventi chirurgici e la sua formazione dipende dall'età avanzata, dal sovrappeso e dall'obesità ed è spesso favorita da una precedente infezione di ferita;
- Occlusione intestinale: la sua diagnosi è resa difficoltosa dalla diversa modalità di presentazione a seconda della sede di ostruzione. In particolare, a livello del tratto comune la sintomatologia sarà classica con dolore addominale, alvo chiuso a feci e gas, nausea e vomito; se avviene a livello del tratto alimentare i sintomi prevalenti saranno dolore, vomito e distensione addominale con alvo a volte parzialmente canalizzato; in caso di ostruzione a livello del tratto biliare avremo un quadro simile alla pancreatite acuta con dolore senza distensione addominale, feci ipo o alcoliche e rialzo di bilirubina, lipasi e amilasi.
- Emorroidi e complicanze proctologiche
- Altre complicanze minori quali acne, foruncolosi inguino-perineale, dumping syndrome, artrite, calcoli renali.

Queste complicanze tendono ad essere maggiormente presenti nei primi anni post-intervento e successivamente la loro incidenza diminuisce.

Le complicanze nutrizionali tardive sono la principale problematica di tutti gli interventi malassorbitivi e rendono necessario un follow-up continuo nel tempo perché possono condurre al decesso del paziente se non trattate precocemente. In particolare, a differenza di quelle chirurgiche tardive, questo tipo di complicazioni tende ad accrescersi nel tempo in quanto sono una diretta conseguenza del malassorbimento provocato dall'intervento. Si descrivono⁵⁸ soprattutto:

- Anemia da carenza di ferro e vitamina B12: è una complicanza inevitabile provocata dall'esclusione al transito del duodeno che è il principale sito di assorbimento di questi elementi; più raramente è dovuta al deficit di folati. Compare soprattutto in pazienti che hanno sanguinamenti cronici (mestruazioni) o patologici (emorroidi, ulcere dello stomaco) ed è perciò prevalentemente microcitica. Si rende pertanto necessaria una supplementazione cronica di ferro e/o folati;
- Carenza di vitamine liposolubili: sono carenze più rare ma molto spesso sintomatiche a seconda della vitamina carente e per questo necessitano di

supplementazione nutrizionale; in particolare il deficit di vitamina A provoca emeralopia, quello di vitamina D osteoporosi, quello di vitamina E atassia, quello di vitamina K deficit coagulativo ed è più frequente negli alcolisti;

- Osteoporosi e demineralizzazione ossea da carenza di calcio: l'assimilazione del calcio avviene soprattutto a livello di duodeno e digiuno, quindi il suo assorbimento sarà diminuito e di conseguenza si avranno osteomalacia ed osteoporosi, peggiorate ulteriormente dall'aumento del PTH conseguente, arrivando a volte all'iperparatiroidismo secondario. Il vantaggio che riscontriamo in questo caso è che l'assorbimento è direttamente proporzionale all'assunzione, quindi aumentando la percentuale di calcio nella dieta questa complicanza può essere risolta: pertanto la supplementazione di calcio deve mantenersi intorno a 2 g/die;
- Problemi neurologici: si riscontrano soprattutto neuropatia periferica ed encefalopatia di Wernicke, ma la loro incidenza sta diminuendo grazie alla profilassi con tiamina eseguita in pazienti a rischio;
- Malnutrizione proteica: è la complicanza più grave e tardiva, che richiede ricovero e nutrizione parenterale per almeno 2-3 settimane e talvolta può condurre al decesso; può essere episodica (nel primo anno post-intervento) dovuta alla mancata aderenza del paziente alla dieta, oppure tardiva dovuta allo scarso introito proteico o all'insufficiente assorbimento intestinale di proteine, che spesso richiede un allungamento del tratto comune. Si manifesta con anemia, ipoalbuminemia, alopecia, edemi ed astenia.

La sua patogenesi non è comunque spiegata solo dal malassorbimento proteico, ma trova anche un supporto nella perdita di azoto endogeno (una perdita di 5g/die di azoto corrisponde ad un deficit proteico di 30g/die) e questa carenza è maggiore nei primi mesi dopo l'intervento⁵⁵. Sono descritte due forme di malnutrizione proteica: una marasmatica, che è conseguente all'adattamento metabolico dell'organismo alla fame e comporta un deficit di energia e di proteine con conseguente ipoinsulinemia e quindi sia lipolisi che proteolisi della muscolatura scheletrica nel tentativo di fornire energia all'organismo e preservare la sintesi di proteine viscerali (questa si presenta in pazienti che mangiano soprattutto alimenti ricchi di proteine); una

ipoalbuminemia, che comporta soltanto un deficit di azoto e non di energia con conseguente iperinsulinemia che inibisce lipolisi e proteolisi a scapito di un consumo di proteine viscerali. Di conseguenza quest'ultima forma è più grave e conduce ad anemia, ipoalbuminemia e immunodepressione (questa si presenta in pazienti che mangiano soprattutto alimenti ricchi di carboidrati). A livello terapeutico in questi pazienti è importante portare la malnutrizione proteica da ipoalbuminemia a marasmatica, fornendo amminoacidi e zuccheri per via endovenosa. Come detto sopra, la correlazione diretta tra volume dello stomaco e incidenza di malnutrizione proteica ha poi condotto allo sviluppo della tecnica AHS-AHAL BPD.

2.4 Follow-up

La prima visita di follow-up è di solito stabilita a 30-45 giorni dopo l'intervento, successivamente a 4 mesi e ad 1 anno; è opportuno che il paziente si presenti ad una visita di controllo o fornisca esami del sangue e dati circa lo stato di salute almeno una volta all'anno, in quanto è stato visto che le complicanze a lungo termine ed in particolare la malnutrizione proteica possono presentarsi dopo molti anni.

Ad ogni visita il paziente verrà sottoposto ad una misurazione del peso e della pressione, verrà eseguita una anamnesi circa stato di salute, abitudini alimentari ed intestinali e dovrà fornire i risultati degli esami del sangue eseguiti nei giorni precedenti, che comprendono i seguenti parametri:

- Emocromo;
- Proteine totali ed elettroforesi;
- Elettroliti: Na, K, Ca, Cl, P, Mg;
- Ferritina e transferrina;
- Emoglobina glicata;
- Colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi;
- Bilirubina diretta e totale, transaminasi, LDH, γ GT;
- Fibrinogeno, aPTT;
- Amilasi;
- Acido urico;

- Creatinina;
- Marcatori HBV e HCV;
- PTH, vitamina A, vitamina D, vitamina E;
- Esame delle urine.

Ogni eventuale alterazione degli esami ematici dovrà essere corretta, con particolare riguardo ad eventuali carenze di elementi nutrizionali che possano essere facilmente risolte attraverso una terapia di supplementazione.

2.5 Reinterventi

I reinterventi⁵⁵ si dividono in revisioni e conversioni: le revisioni hanno la funzione di rivedere l'intervento primario in pazienti che sviluppano complicanze che possano peggiorare la qualità di vita e comprendono allungamento, accorciamento e restaurazione; le conversioni consistono invece nel cambiamento del tipo di intervento in pazienti in cui non si è raggiunto l'obiettivo terapeutico della BPD.

Nello specifico le indicazioni alla chirurgica revisionale sono:

- Malnutrizione proteica ricorrente con o senza scarso intake proteico
- Eccessiva perdita di peso con normale assunzione di cibo
- Eccessiva diarrea e flatulenza
- Demineralizzazione ossea intrattabile
- Presenza di patologie esacerbate dal malassorbimento
- Intolleranza all'intervento.

La revisione permette di correggere gli effetti dell'intervento originale e i risultati di tali procedure si rendono evidenti dopo un anno circa.

Gli interventi che si possono eseguire sono quindi:

- Allungamento: ha l'obiettivo di aumentare la lunghezza del tratto comune, del tratto biliopancreatico o di quello alimentare; più spesso viene allungato il tratto comune al fine di consentire un aumentato assorbimento delle sostanze nutritive, a costo ovviamente di accorciare il tratto alimentare. Questa procedura diminuisce sia l'incidenza della malnutrizione, sia sintomi quali flatulenza, steatorrea, diarrea e disturbi proctologici ad essa secondari;

- Accorciamento: viene preso in considerazione qualora il paziente non fosse soddisfatto del dimagrimento ottenuto in seguito al primo intervento. Si pratica una riduzione del tratto alimentare e/o di quello comune per diminuire l'assorbimento dei nutrienti, mantenendo però un tratto comune comunque adeguato poiché un eccessivo accorciamento può causare un malassorbimento potenzialmente fatale;
- Restaurazione: ha lo scopo di ripristinare la precedente anatomia dell'intestino per quanto possibile, riportandolo alla sua lunghezza iniziale. Esistono tre tipologie di intervento a questo scopo:
 - Anastomosi ad X: il tratto alimentare e quello biliopancreatico vengono collegati da un'anastomosi latero-laterale a 25 cm dal Treitz;
 - Restaurazione al Treitz: il tratto alimentare viene resecato a livello della anastomosi ileo-ileale e ricollegato con anastomosi termino-laterale al tratto biliopancreatico a 25 cm dall'angolo di Treitz;
 - Restaurazione al duodeno: il tratto alimentare viene resecato a livello dell'anastomosi ileo-ileale e ricollegato anastomizzandolo al moncone prossimale duodenale.

Il totale delle revisioni eseguite comunque non è elevato: Papadia et al.⁵⁸ in uno studio su 1000 pazienti operati con tecnica AHS-AHAL-BPD riportano una percentuale di allungamento dello 0,4% e di restaurazioni dello 0,6%.

Per quanto riguarda gli interventi di conversione, questi sono modulabili in base a quanto desiderato dal paziente e convenuto con il chirurgo: in particolare si può convertire la BPD a by-pass gastrico riducendo il volume della tasca gastrica e rimaneggiando la lunghezza del tratto alimentare e comune.

3. Studio clinico di pazienti operati tra 1992 e 1994 con follow-up di 30 anni

3.1. Materiali e metodi

Lo studio che abbiamo condotto è stata un'indagine retrospettiva su 199 pazienti operati nella Clinica Chirurgica dell'Ospedale San Martino di Genova dal Novembre 1992 all'Aprile 1994, utilizzando la tecnica AHA-AHAL BPD (figura 1). Questa tecnica consiste in una gastrectomia distale con una lunga ricostruzione a Roux-en-Y con un tratto comune di 50 cm e un tratto alimentare la cui lunghezza può variare tra i 200 e i 300 cm. Il volume dello stomaco e la lunghezza del tratto alimentare sono decisi in base alle caratteristiche individuali del paziente, con un volume dello stomaco maggiore e un più lungo tratto alimentare nei pazienti in cui ci si aspetta un tasso minore di complicanze, al fine di minimizzare le conseguenze nutrizionali⁵⁵.

In tutti i pazienti analizzati, l'intervento è stato eseguito per via laparotomica con una incisione xifo-sopraombelicale.

Ogni paziente operato presso la Clinica Chirurgica a Genova è seguito nel post-operatorio con un follow-up standard, i cui dati raccolti vengono registrati in una cartella cartacea individuata da numeri consecutivi⁶¹. Dopo l'intervento per i pazienti sono stabiliti follow-up a 1 e 4 mesi nel primo anno post-operatorio e a partire dal terzo anno dopo l'intervento queste visite di controllo vengono eseguite annualmente. Tutti i pazienti sono invitati a presentarsi al follow-up regolarmente e la maggior parte di loro esegue visite ambulatoriali annuali. Lo scopo di questi controlli è monitorare l'andamento dell'intervento e lo stato di salute dei pazienti, registrando morbidità e mortalità post-operatorie, i risultati dell'esame obiettivo eseguito contestualmente alla visita e i risultati delle analisi di laboratorio che i pazienti dovrebbero eseguire annualmente, infine anche l'incidenza di eventuali complicanze tardive con le loro caratteristiche.

Nelle cartelle di cui sopra sono registrati alla visita precedente l'intervento i dati pre-operatori, in particolar modo: età, sesso, altezza in cm e peso in kg, analisi del sangue complete, pressione arteriosa e comorbidità (con particolare attenzione a diabete mellito DM2, ipertensione arteriosa e dislipidemie).

Dopo l'intervento vengono trascritte eventuali complicanze e morbidità e mortalità peri-operatorie.

Ad ogni visita di follow-up vengono quindi registrati l'esame obiettivo e i dati di laboratorio, insieme alle complicanze.

Quando i pazienti sono andati incontro a decesso negli anni successivi si è cercato di raccogliere tutte le possibili informazioni riguardanti le cause dai famigliari, quando possibile.

Per quanto riguarda le complicanze pre-operatorie: la misurazione della pressione viene eseguita due volte a paziente supino, facendo poi la media dei due dati ottenuti. L'ipertensione arteriosa è definita da valori di pressione sistolica superiori a 135 mmHg e di diastolica superiori a 90 mmHg (utilizzando uno sfigmomanometro manuale) oppure quando è riferito che il paziente fa uso cronico di terapia anti-ipertensiva.

Si considerano affetti da DM2 i pazienti con livelli di glucosio plasmatici superiori a 125 mg/dL in due diverse misurazioni, o superiori a 200 mg/dL in una singola misurazione.

La diagnosi di dislipidemia viene eseguita quando la concentrazione plasmatica di trigliceridi è maggiore di 150 mg/dL e quella di colesterolo totale è superiore a 200 mg/dL oppure quando il valore di HDL è inferiore a 40 mg/dL.

È annotato nelle cartelle anche lo sviluppo precoce o tardivo di complicanze, sia peri-operatorie (sanguinamento intraperitoneale, ulcere o stenosi dell'anastomosi, laparoceli) che tardive (occlusione o subocclusione intestinale, complicanze proctologiche che hanno richiesto terapia chirurgica, complicanze nutrizionali e metaboliche), e viene registrata anche la morte dei pazienti o la perdita al follow-up. Le principali indicazioni alla revisione chirurgica sono state: malnutrizione proteica ricorrente o altre condizioni patologiche aggravate dal malassorbimento. Ogni indicazione è stata discussa con il paziente valutando ogni caso singolarmente e confrontando i benefici attesi con il rischio chirurgico e la possibilità di riacquisire peso.

I cambiamenti del peso verificatisi nei pazienti, nel nostro studio sono espressi come Δ BMI, % di perdita di peso totale (%TWL) e % di perdita di BMI eccessivo (%EBMI-L)⁶².

I principali obiettivi del nostro studio sono di analizzare i risultati clinici di pazienti operati di DBP con un follow-up di 30 anni, considerando in particolare: mortalità globale, complicanze minori e maggiori, precoci e tardive, revisioni dell'intervento, perdita di peso e suo mantenimento e controllo delle comorbidità correlate all'obesità.

3.2 Risultati

Come già detto, i pazienti analizzati sono 199 di cui 136 di sesso femminile e 63 di sesso maschile, con una età media all'intervento di 38 anni, un peso medio di 131 kg e un BMI medio di 48.7 kg/m².

91 pazienti (45%) erano diabetici e di questi 34 assumevano terapia anti-diabetica orale. (tabella 6)

In tutti i pazienti l'intervento è stato eseguito con tecnica laparotomica attraverso un'incisione xifo-sopraombelicale.

Si sono verificati due casi di mortalità peri-operatoria, cioè entro 30 giorni: un caso per leak dell'anastomosi e l'altro per embolia polmonare. Le altre complicanze peri-operatorie sono riportate in tabella 7.

Il tasso di follow-up è progressivamente diminuito durante il tempo, con una perdita di pazienti maggiore nella terza decade dopo l'operazione. Il tasso di follow-up post-operatorio e la popolazione di pazienti rimanente sottoposta a follow-up sono illustrate nella tabella 8.

L'incidenza delle complicanze chirurgiche diminuisce con il passare degli anni, mentre quella delle complicanze nutrizionale e metaboliche tende ad aumentare.

Nel primo anno di follow-up 66 pazienti (26,7%) hanno sviluppato complicanze, di cui 45 (21%) sono complicanze chirurgiche e 11 (5,7%) sono nutrizionali/metaboliche.

A 5 anni 94 pazienti (49,0% 94/192) hanno mostrato almeno una complicanza, con 36 (38,3% 36/94) chirurgiche e 41 (43,6% 41/94) nutrizionali/metaboliche.

Dopo 30 anni di follow-up la maggior parte dei pazienti hanno sperimentato una complicazione, di cui nutrizionale/metabolica è stata in 24 casi (85,7% 24/28) e solo una minoranza ha avuto complicanze nutrizionali. Durante il follow-up, 4 pazienti

hanno avuto un infarto del miocardio. I dettagli e le caratteristiche delle complicazioni durante il follow-up sono mostrati in Tabella 9.

Il grafico 1 rappresenta l'andamento delle complicanze nel corso del tempo, paragonando quelle chirurgiche a quelle metaboliche.

12 pazienti sono andati incontro a revisione dell'intervento (6,03%) ad un follow-up medio di 10 anni (0-29) dopo l'operazione iniziale: 7 nei primi 5 anni dopo la chirurgia, 4 tra i 6 e i 10 anni dopo la chirurgia e 1 paziente solo è stato operato 29 anni dopo il primo intervento. L'età media dei pazienti che sono stati sottoposti a revisione è 55 anni e la mediana di revisione è 10 anni dopo il primo intervento.

Durante i 30 anni di follow-up 19 pazienti sono andati incontro a morte, le cui cause sono registrate nella tabella 10.

La perdita di peso è stata mantenuta a lungo termine: il BMI dopo un anno era 32.8 kg/m² e dopo 30 anni di 30.8 kg/m² (Tabella 11 e Grafico 2).

L'ipertensione arteriosa è stata controllata a lungo termine nel 94% dei pazienti, la dislipidemia nel 95%. Un solo paziente ha presentato una recidiva di DM2 dopo 30 anni di follow-up.

3.3 Discussione

Il risultato del nostro studio mostra che i pazienti sottoposti all'intervento di AHS-AHAL-BPD mantengono a lungo termine la perdita di peso e la remissione delle comorbidità ottenute, pagando il prezzo di un'alta incidenza di complicanze a lungo termine e un rischio di successive revisioni chirurgiche.

Considerando che i nostri pazienti sono stati operati all'inizio del 1990 e quindi si inseriscono in un contesto chirurgico diverso rispetto a quello attuale, la morbilità e la mortalità peri-operatorie osservate sono proporzionatamente minori rispetto ad altri interventi chirurgici maggiori praticati in una popolazione di pazienti a rischio. Se consideriamo la scala di classificazione delle complicazioni post-chirurgiche (Clavien Dindo), la maggior parte delle complicanze chirurgiche precoci sono state di lieve o intermedia gravità (grado 1 o 2 secondo Clavien Dindo). Con l'avvento della laparoscopia, si è visto una significativa diminuzione dell'incidenza di tali complicanze chirurgiche precoci ⁶¹.

Mentre le complicanze chirurgiche sembrano raggiungere un plateau con il passare del tempo, questo non accade per le complicanze nutrizionali e metaboliche: la percentuale di pazienti che soffrono di problematiche nutrizionali cresce progressivamente nel tempo al punto che un intervento di revisione può essere ancora indicato dopo 30 anni dall'intervento originale.

In generale le complicazioni chirurgiche sono state registrate negli anni iniziali di follow-up e tendono a scomparire durante il corso del tempo, mentre le complicanze nutrizionali e metaboliche tendono a diventare le principali. Crediamo che questo sia un tratto intrinseco degli interventi malassorbitivi e che sia l'aspetto negativo del mantenimento a lungo termine della perdita di peso e del controllo della sindrome metabolica.. Dopo l'AHS-AHAL-BPD l'assorbimento intestinale di nutrienti ed energia non sembra andare incontro ad un adattamento a lungo termine.

L'aumento progressivo dell'incidenza delle complicanze nutrizionali sembra avere diverse spiegazioni: la prima e la più importante è che non c'è un adattamento della capacità intestinale di assorbimento dopo la AHS-AHAL-BPD. Mentre questo sembra dare beneficio perchè conduce al mantenimento della perdita di peso a lungo termine e della remissione delle complicanze metaboliche, in realtà comporta un rischio non risolvibile di malnutrizione. Apparentemente il follow-up e la supplementazione di nutrienti non ha avuto effetto in questa popolazione di pazienti, nonostante gli sforzi di pazienti e chirurghi.

Inoltre l'età avanzata è associata alla fragilità dei pazienti. Abbiamo già osservato un'elevata incidenza di complicanze nutrizionali in una popolazione di pazienti più anziani e con più comorbidità^{63,64}. Dal momento che la capacità di assorbimento non sembra adattarsi durante gli anni, i pazienti che diventano progressivamente più anziani e fragili non hanno gli strumenti per combattere gli effetti dell'operazione. Con queste considerazioni appare evidente che la supplementazione nutrizionale a lungo termine nei pazienti operati di BPD non è sufficiente a prevenire le complicanze.

Le revisioni dell'intervento sono state eseguite fino al ventinovesimo anno di follow-up e l'età media di reintervento era 55 anni. L'indicazione alla revisione chirurgica a lungo termine insieme al rischio operatorio di revisione nei pazienti più anziani è preoccupante: il tasso di revisioni nelle BPD/DS e nelle SADI-S riportato

al medio termine è simile a quello riportato nel nostro studio e questo trend sarà probabilmente confermato in futuro.

La perdita di pazienti al follow-up sembra particolarmente significativa nella terza decade dopo l'operazione: temiamo perciò che l'incidenza di complicanze (che è già significativo) in questo campione di pazienti sia sottostimata.

Anche se l'immediato beneficio clinico di questo articolo sembra limitato, siccome l'intervento originale di AHS-AHAL-BPD è stato progressivamente abbandonato negli scorsi anni ⁶⁴, crediamo che questo studio abbia rilevanza per tutte le procedure malassorbitive: mentre le complicanze chirurgiche tendono ad essere concentrate nei primi anni di follow-up post-operatorio e raramente a lungo termine, le complicanze nutrizionali e metaboliche si accumulano nel corso del tempo e la loro portata sembra non rivelarsi per molti anni.

Si è visto che molte delle procedure malassorbitive durante il follow-up a corto e medio termine portano a complicanze nutrizionali o metaboliche in proporzioni simili a quanto osservato in altri studi riguardo la BPD (⁶⁵⁻⁶⁸) e temiamo che gli stessi risultati trovati in questo studio potranno essere evidenti a lungo termine anche in altri interventi chirurgici.

Analizzando i risultati ottenuti in 100 pazienti operati di BPD o BPD/DS con un massimo follow-up di 10 anni, Sethi et al.⁶⁶ riportano un'incidenza di ipoalbuminemia del 18%, con una malnutrizione severa in 7 pazienti, 3 dei quali hanno necessitate di un intervento di revisione (revisione ed allungamento del tratto comune). Nel nostro studio abbiamo registrato 12 revisioni a 10 anni con un tasso di follow-up del 78% sui 199 pazienti presenti all'origine.

In una recente review della loro popolazione di pazienti⁶⁷, Sánchez-Pernaute et al. hanno riportato un tasso di revisione del 7,3% entro i primi 10 anni dopo l'intervento di bypass duodeno-ileale con singola anastomosi (SADI-S). Nessuno dei pazienti con un tratto comune di 300 cm ha necessitato di revisione a quel punto (nonostante la coorte di pazienti con un tratto comune più lungo ha avuto un follow-up più corto). Questo tasso di revisione è più alto di quello che abbiamo riportato nel nostro studio, che è del 6% a 30 anni.

L'incidenza di complicanze nutrizionali e metaboliche dopo l'intervento di bypass gastrico con singola anastomosi (OAGB) è meno chiara. Un numero molto alto di

revisioni è stato descritto nel trial YOMEGA⁶⁶, mentre altri studi mostrano un minore numero di complicanze^{69,70}.

Infine questo studio conferma l'eccellente mantenimento del peso e il controllo delle complicanze metaboliche ottenuto dopo la BPD, che è ancora non superato da altri interventi chirurgici per quanto ne sappiamo. Sempre per quanto è a nostra conoscenza non ci sono altri report riguardanti altri interventi di chirurgia bariatrica che mostrano un così stabile mantenimento del peso dopo 30 anni, né che sostengono una remissione delle comorbidità metaboliche allo stesso follow-up.

In conclusione il mantenimento del peso a lungo termine e l'incidenza di complicanze nutrizionali sembrano due facce della stessa medaglia: non c'è un adattamento della capacità di assorbimento dell'intestino dopo la BPD.

3.4 Conclusioni

AHS-AHAL-BPD porta ad un'eccellente perdita di peso e ad ottimi risultati riguardanti le comorbidità metaboliche dell'obesità a lungo termine, al costo di un'alta incidenza di complicanze nutrizionali che tendono ad accumularsi e risultare evidenti solo con il passare del tempo. Viste queste considerazioni, crediamo che l'indicazione alla BPD dovrebbe essere data con estrema attenzione.

La principale preoccupazione rimane però la perdita di pazienti al follow-up con il passare del tempo, considerando che il rischio di complicanze nutrizionali permane per tutta la vita.

Dal momento che l'incidenza delle complicanze nutrizionali e il tasso di revisione di molte procedure malassorbitive sembra simile a quello riportato nel nostro studio, almeno a medio termine, è estremamente importante un accurato follow-up dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica malassorbitiva, per assicurare loro una corretta sopravvivenza.

Tabelle

Tabella 1. Range di BMI correlato al grado di obesità¹

Categoria di peso	Range di BMI (in kg/m ²)
Sottopeso	< 18,49
Normopeso	18,5-24,99
Sovrappeso	25-29,99
Obesità tipo 1	30-34,99
Obesità tipo 2	35-39,99
Obesità tipo 3	> 40

Tabella 2. NHLBI linee guida gestione terapeutica pazienti obesi

https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.

Terapia	Range di BMI (in kg/m ²)				
	25-26.9 kg/m ²	27-29.9 kg/m ²	30-34.9 kg/m ²	35-39.9 kg/m ²	≥40 kg/m ²
Dieta, esercizio fisico, terapia comportamentale	Se paziente ha comorbidità	Se paziente ha comorbidità	+	+	+
Farmacoterapia	-	Se paziente ha comorbidità	+	+	+
Chirurgia	-	-	Se paziente ha comorbidità	Se paziente ha comorbidità	Se paziente ha comorbidità

Tabella 3. NHLBI composizione della dieta LCD raccomandata ai pazienti
https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.

Nutrienti	Intake raccomandato
Calorie	500-1000 kcal/die
Grassi totali	≤ 30% delle calorie totali
Acidi grassi saturi	8-10% delle calorie totali
Acidi grassi monoinsaturi	15% delle calorie totali
Acidi grassi polinsaturi	10% delle calorie totali
Colesterolo	< 300 mg/die
Proteine	Circa 15% delle calorie totali
Carboidrati	55% delle calorie totali
Sodio	Non più di 100 mmol/die
Calcio	1000-1500 mg/die
Fibre	20-30 g/die

Tabella 4. Farmaci che agiscono sulla regolazione del peso
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002571251730130X?via%3Dihub#bib5>

Classe o indicazione	Uso associato ad aumento del peso	Uso associato a diminuzione del peso o neutralità sul peso
Antidepressivi o stabilizzatori dell'umore o antidepressivi triciclici	Amitriptilina Doxepina Imipramina Nortriptilina Trimipramia Mirtazapina	Bupropione Nefazodone Fluoxetina Sertralina (< 1 anno)
Antidepressivi o stabilizzatori dell'umore o SSRIs	fluvoxamina	
Antidepressivi o stabilizzatori	Fenelzina	

dell'umore o inibitori MAO	Tranilcipromina	
Stabilizzatori dell'umore	Litio	
Antidiabetici	Insulina (a seconda del tipo e del regime usato) Sulfaniluree Tiazolidinoni Mitiglinide	Metformina Acarbosio Mioglitolo Pramlintide Exenatide Liraglutide SGLT2 inibitori
Antipertensivi		Antagonisti del recettore dell'angiotensina
Antipsicotici	Clozapina Risperidone Olanzapina Quetiapina Aloperidolo Perfenazina Quetiapina	Ziprasidone Aripiprazolo
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Gabapentina Acido valproico	Topiramato Zonisamide
Contraccettivi	Progesterone	Dispositivi di battiere intrauterina
Endometriosi	Leuprolide acetato depot	Chirurgia
Malattie infiammatorie croniche	Glucocorticoidi	FANS Farmaci antireumatici
AIDS	Farmaci antiretrovirali	

Tabella 5. Farmaci utilizzati nella terapia dell'obesità
<https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/342/2813109>.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Perdita di peso	Effetti collaterali	Controindicazioni
Resina fentermina	Fattore rilasciante norepinefrina	3.6 kg	Cefalea, aumento PA, aumento FC, insonnia, xerostomia, costipazione, ansia	Disordine d'ansia, pregresse patologie CV, ipertensione non controllata, gravidanza e allattamento, ipertiroidismo, glaucoma
Dietilpropione	Fattore rilasciante norepinefrina	3.0 kg	Stessi della resina fentermina	Stessi della resina fentermina
Orlistat	Inibitore di lipasi pancreatiche e gastrica	2.9-3.4 kg	Diminuito assorbimento vitamine liposolubili, steatorrea, flatulenza, urgenza fecale, incontinenza fecale	Assunzione di ciclosporina entro 2 ore, utilizzo di levotiroxina, warfarin e farmaci antiepilettici sindrome malassorbitiva, gravidanza e allattamento, colestasi
Lorcaserina	Agonista del recettore 5HT _{2c}	3.6 kg	Cefalea, nausea, xerostomia, convulsioni, astenia, costipazione	Gravidanza e allattamento. Prestare attenzione all'uso contemporaneo di SSRI, SNRI
Fentermina(F)/Topiramato(T)	Fattore rilasciante norepinefrina (F)/modulatore	6.6 kg	Insonnia, xerostomia, costipazione, parestesia,	Gravidanza e allattamento, ipertiroidismo, glaucoma

	del recettore del GABA (T)		convulsioni, disgeusia	
Naltrexone(N)/bupropione(B)	Inibitore del re-uptake di dopamina e norepinefrin(B) e antagonista oppioide (N)	4.8%	Nausea, costipazione, cefalea, vomito, convulsioni	Ipertensione non controllata, epilessia, anoressia nervosa o bulimia, abuso di alcol e farmaci, inibitori del MAO
Liraglutide	GLP-1 agonista	5.8 kg	Nausea, vomito, pancreatite	Storia di carcinoma midollare della tiroide, MEN2

Tabella 6. Comorbidità pre-operatorie

Comorbidity	n	%
Diabetes	91	45,7
Hypertension	123	61,8
Dyslipidemia	124	62,3

Tabella 7. Complicanze peri-operatorie

Complication	n. of cases	%	Clavien-Dindo grade
Wound infections	13	6,53	1
Delayed gastric emptying	11	5,53	1-2
Lung infections	4	2,01	2
Anastomotic leak	2	1,01	3b, 5
Haemoperitoneum	2	1,01	3b
Pancreatitis	1	0,50	2
Deep venous thrombosis with pulmonary	1	0,50	5

embolism			
Anastomotic stenosis	1	0,50	3a
pneumothorax	1	0,50	2

Tabella 8. Tasso di follow-up post-operatorio

Year of follow-up	Lost at follow-up	Deceased	Patients in follow-up (%)
1	5	3	192 (96%)
5	4	4	184 (92%)
10	26	3	155 (78%)
20	27	6	122 (61%)
30	90	1	31 (16%)

Tabella 9. Complicanze post-operatorie

Follow-up/ Nr. of patients	1 year/ 192	5 years/ 184	10 years/ 155	20 years/ 122	30 years/ 31
Anemia (%)	1 (0.5)	15 (8.2)	22 (14)	24 (16)	7 (18)
Protein malnutrition (%)	8 (4.2)	19 (10)	9 (5.8)	10 (8)	6 (16)
Metabolic bone disease (%)	0	4 (2.2)	7 (4.5)	18 (15)	17 (45)
Micronutrient deficiency	2 (1)	3 (1.6)	7 (4.5)	18 (15)	16 (42)
Myocardial infarction (%)	0	2 (1.1)	2 (1.3)	0	0
Incisional hernia (%)	20 (10)	11 (6)	5 (3.2)	1 (0.8)	1 (3)
Stomal ulcer (%)	6 (3.1)	9 (4.9)	6 (3.9)	2 (1.6)	0
Proctologic complications (%)	15 (7.8)	8 (4.3)	2 (1.3)	0	0

Nutritional/metabolic complications (%)	11 (5.7)	41 (22)	45 (29)	73 (60)	28 (74)
Surgical complications (%)	45 (21)	28 (15)	13 (8)	3 (2.5)	1 (3)

Tabella 10. Cause di morte a lungo termine nei pazienti operati

Cause of death	Nr. of cases	Year of follow-up
Unkown cause	7	2 months-18 years
Liver failure	3	2-27
Heart attack	3	1 month- 12 years
Septic shock	1	12 years
Organ failure	1	5 months
Cerebral hemorrhage	1	3 years
Bilateral pneumonia	1	6 years

Tabella 11. Perdita di peso e suo mantenimento nel corso degli anni.

Follow-up	Preoperatively	1 year	5 years	10 years	20 years	30 years
BMI (kg/m²)	41.8 (32.0-74.0)	32.8 (20.1-52.6)	31.2 (22.1-51.4)	31.8 (18.5-54.6)	31.9 (20.4-57.8)	30.8 (16.2-42.7)
% Excess BMI loss	0	67.1	73.8	71.5	72.3	75.6

Percent of total weight loss (%TWL)	0	32.8	36.1	35.0	34.3	37.7
ΔBMI	0	15.9	17.5	17.0	17.2	18.0
Nr. of patients	199	192	184	155	122	31

Grafici

Grafico 1. Andamento delle complicanze generali, delle complicanze chirurgiche e delle complicanze metaboliche nel corso degli anni.

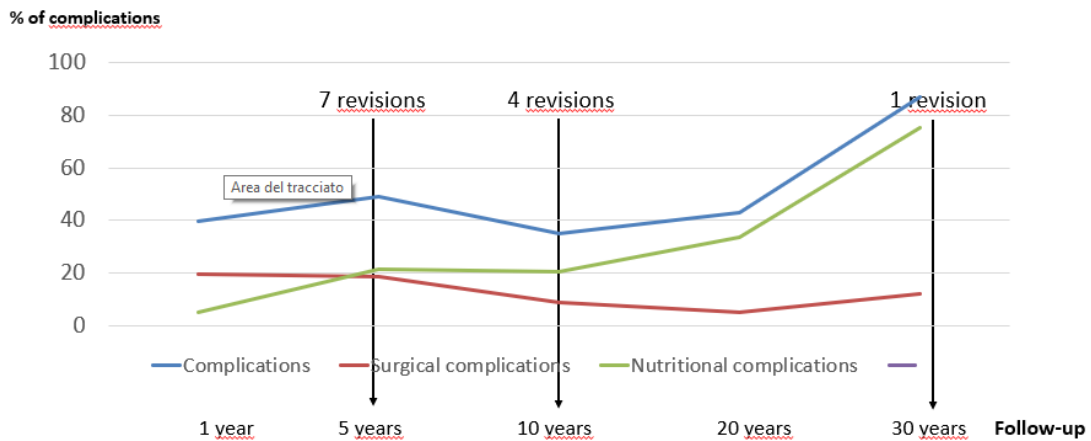
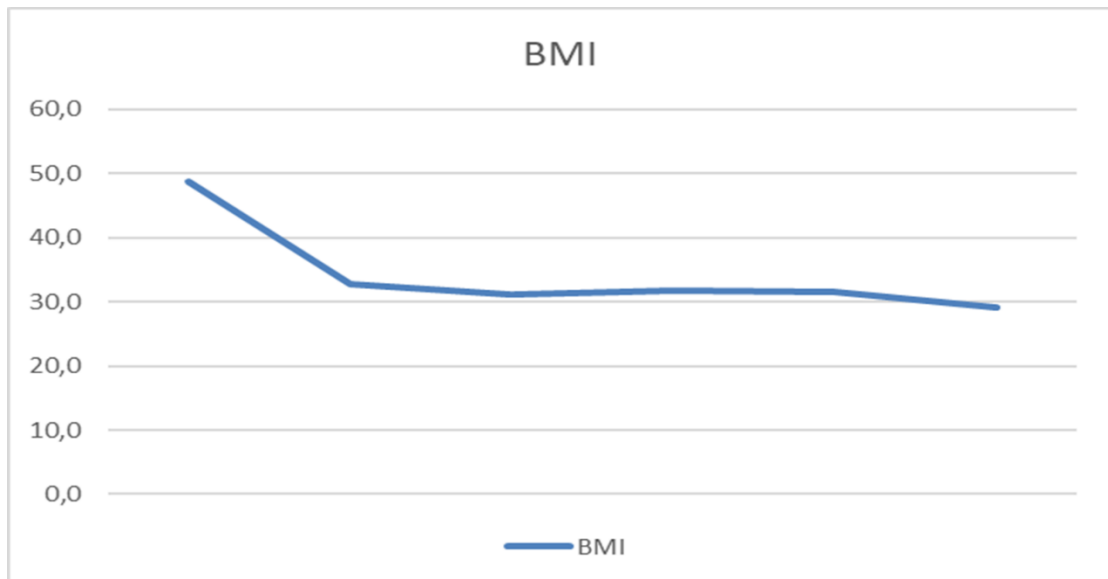


Grafico 2. Perdita di peso e suo mantenimento.



Immagini

Figura 1. Bendaggio gastrico: In modo schematico l'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio.

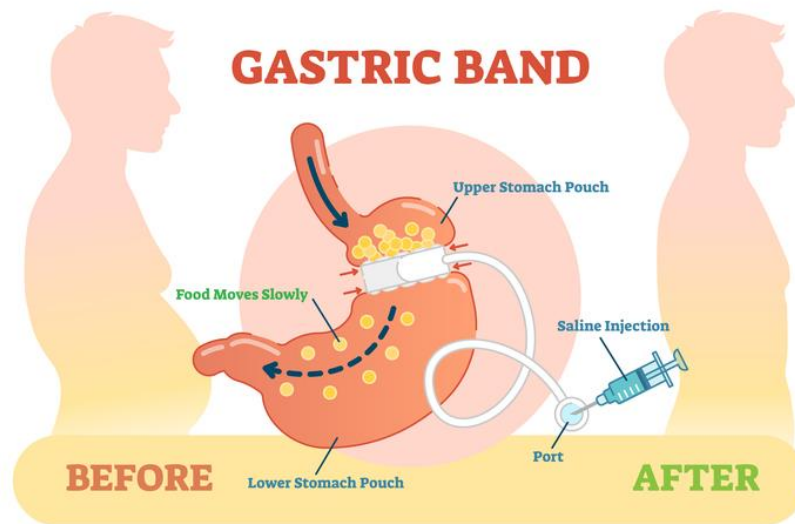


Figura 2. Gatroplastica verticale

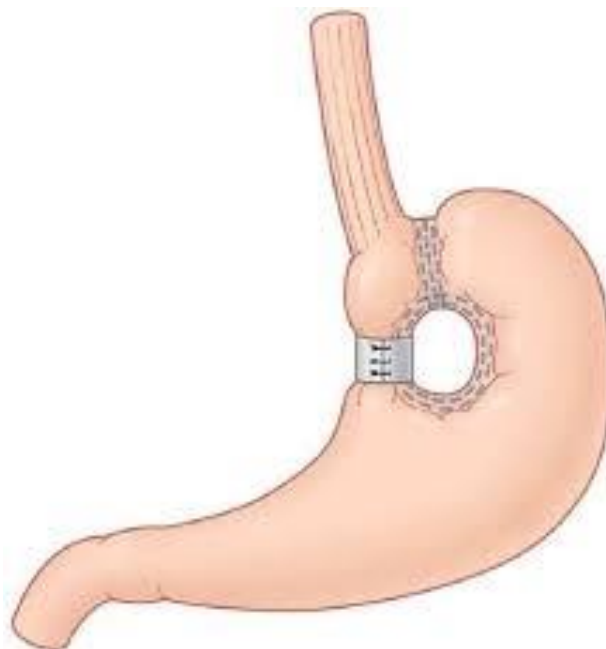


Figura 3. *Diversione biliopancreatica: si esegue effettuando una resezione gastrica distale (cioè asportando circa i 2/3 dello stomaco compreso il piloro), la colecistectomia (per la profilassi dei calcoli) e la diversione biliopancreatica vera e propria, che consiste nella creazione di un doppio condotto intestinale che ritardi l'incontro fra cibo e succhi digestivi.*

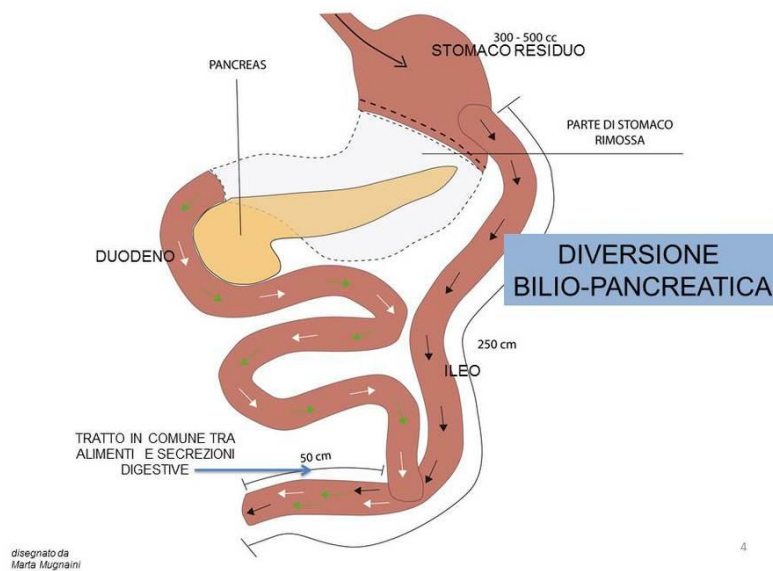


Figura 4. *Sleeve Gastrectomy*



Figura 5. *By-pass gastrico*: Consiste nella creazione di una "piccola tasca gastrica" (volume di 15-20 ml) alla quale viene anastomizzata un 'ansa intestinale consentendo al bolo alimentare di saltare nel suo percorso (bypass) lo stomaco, il duodeno ed il primo tratto dell'intestino tenue.

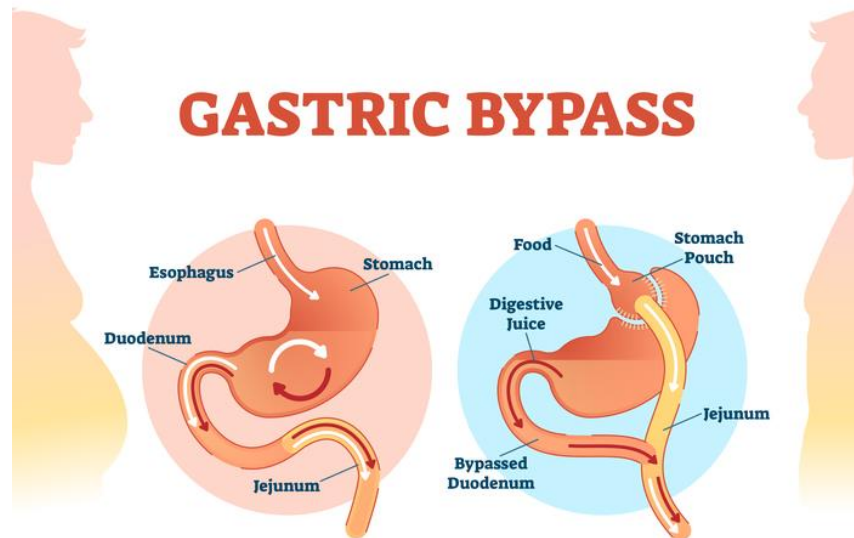
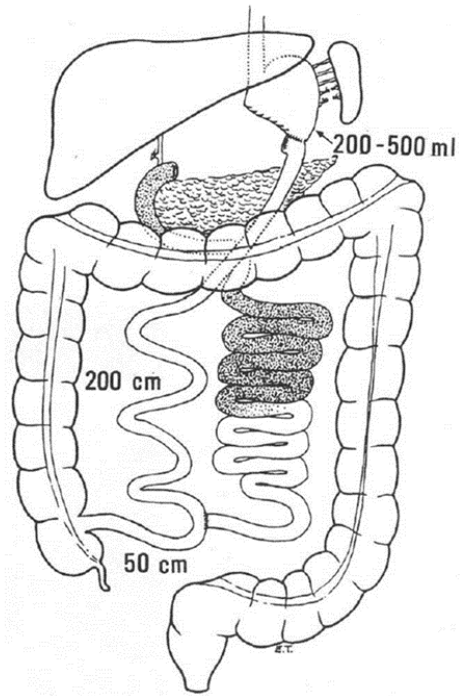


Figura 6. *BPD-DS*



Figura 7. Rappresentazione schematica della AHS-AHAL BPD: il tratto alimentare va dalla gastro-entero anastomosi alla entero-entero anastomosi (200 cm), il tratto biliopancreatico va dal duodeno alla entero-entero anastomosi e il tratto comune va dalla entero-entero anastomosi alla valvola ileocecale (50 cm).



Bibliografia

1. definition of obesity by WHO. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2005. 2008;32(9):1431-1437. doi:10.1038/ijo.2008.102
4. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*. 2015;33(7):673-689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x
5. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
7. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*.
8. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-1770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
9. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, et al. Association Between Duration of Overall and Abdominal Obesity Beginning in Young Adulthood and Coronary Artery Calcification in Middle Age. *JAMA*. 2013;310(3):280-288. doi:10.1001/jama.2013.7833
10. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23):3018-3026. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.507
11. Wang Y, Wang QJ. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines:

New Challenges of the Old Problem. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2126-2134. doi:10.1001/archinte.164.19.2126

12. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—A position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *Obesity.* 2013;21(1):8-24. doi:10.1002/oby.20181

13. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes.* 1981;30(3):219-225. doi:10.2337/diab.30.3.219

14. DeFronzo RA. Insulin and renal sodium handling: clinical implications. *Int J Obes.* 1981;5 suppl 1:93-104.

15. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 1998;31(1 Pt 2):409-414. doi:10.1161/01.hyp.31.1.409

16. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997;46(12):2040-2043. doi:10.2337/diab.46.12.2040

17. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317(6):350-357. doi:10.1056/NEJM198708063170605

18. Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42(1):39-58. doi:10.1016/S0033-0620(99)70008-3

19. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal Kidney Function as a Cause and a Consequence of Obesity Hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25(1):58-64. doi:10.1111/j.1440-1681.1998.tb02146.x

20. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer P. Massive Obesity and Nephrotic Proteinuria with a Normal Renal Biopsy. *Nephron.* 2008;40(2):235-237. doi:10.1159/000183467

21. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1-7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
23. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(7):914-922. doi:10.1007/s001250100548
24. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:587-591. doi:10.2147/DMSO.S67400
25. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011;60(10):2441-2449. doi:10.2337/db11-0425
26. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013;5(4):1218-1240. doi:10.3390/nu5041218
27. Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(3):909-913. doi:10.1073/pnas.87.3.909
28. Capell WH, Zambon A, Austin MA, Brunzell JD, Hokanson JE. Compositional Differences of LDL Particles in Normal Subjects With LDL Subclass Phenotype A and LDL Subclass Phenotype B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):1040-1046. doi:10.1161/01.ATV.16.8.1040
29. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(5):1066-1069. doi:10.1042/bst0311066

30. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 2012;1821(5):819-825. doi:10.1016/j.bbaliip.2011.10.003
31. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, et al. The Dense LDL Phenotype: Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 1996;19(6):629-637. doi:10.2337/diacare.19.6.629
32. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019;92:61-70. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.006
33. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34(5):791-799. doi:10.1038/ijo.2010.5
34. Feller S, Boeing H, Pischon T. Body Mass Index, Waist Circumference, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(26):470-476. doi:10.3238/arztebl.2010.0470
35. Gallagher D., Chung S. *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*,. elvisier; 2013.
36. Reid TJ, Korner J. Medical and Surgical Treatment of Obesity. *Med Clin North Am*. 2022;106(5):837-852. doi:10.1016/j.mcna.2022.03.002
37. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 4:59-63. doi:10.1111/jgh.12407
38. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721
39. Wadden TA, pories, walter, blar, steven. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf

40. Wadden TA, Butryn ML, Byrne KJ. Efficacy of Lifestyle Modification for Long-Term Weight Control. *Obes Res.* 2004;12(S12):151S-162S. doi:10.1038/oby.2004.282
41. Christie D, Channon S. The potential for motivational interviewing to improve outcomes in the management of diabetes and obesity in paediatric and adult populations: a clinical review. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):381-387. doi:10.1111/dom.12195
42. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2012;113(12):1831-1837. doi:10.1152/jappphysiol.01370.2011
43. Sharma M. Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2007;8(5):441-449. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00351.x
44. Ryan DH. Drugs for Treating Obesity. In: Eckel J, Clément K, eds. *From Obesity to Diabetes. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer International Publishing; 2022:387-414. doi:10.1007/164_2021_560
45. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):49-63. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.006
46. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342-362. doi:10.1210/jc.2014-3415
47. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-1604. doi:10.1056/NEJMoa1105816
48. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years With OrlistatA Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 1999;281(3):235-242. doi:10.1001/jama.281.3.235
49. SICOB. *LINEE GUIDA DI CHIRURGIA DELL'OBESITA'*. 2016th ed. https://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf

50. Sabiston. *TRATTATO DI CHIRURGIA Le Basi Biologiche Della Moderna Pratica Chirurgica*. 16th ed. Antonio Delfino Editore
51. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: I. An experimental study in dogs. *Br J Surg*. 2005;66(9):613-617. doi:10.1002/bjs.1800660905
52. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*. 2005;66(9):618-620. doi:10.1002/bjs.1800660906
53. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic Diversion with a Duodenal Switch. *Obes Surg*. 1998;8(3):267-282. doi:10.1381/096089298765554476
54. Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *World J Surg*. 1998;22(9):947-954. doi:10.1007/s002689900498
55. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic Diversion. *World J Surg*. 1998;22(9):936-946. doi:10.1007/s002689900497
56. Mason EE, Renquist KE. Gallbladder Management in Obesity Surgery. *Obes Surg*. 2002;12(2):222-229. doi:10.1381/096089202762552395
57. DeMEESTER TR, Fuchs KH, Ball CS, Albertucci M, Smyrk TC, Marcus JN. Experimental and Clinical Results with Proximal End-to-End Duodenojejunosomy for Pathologic Duodenogastric Reflux: *Ann Surg*. 1987;206(4):414-426. doi:10.1097/00000658-198710000-00003
58. Saverio F, Elghadban H, Weiss A, Parodi C, Pagliardi F. BPD and BPD-DS Concerns and Results. In: Huang CK, ed. *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery*. InTech; 2012. doi:10.5772/32041
59. Bolckmans R, Himpens J. Long-term (>10 Yrs) Outcome of the Laparoscopic Biliopancreatic Diversion With Duodenal Switch. *Ann Surg*. 2016;264(6):1029-1037. doi:10.1097/SLA.0000000000001622
60. Biertho L, Robert M, Marceau P. *Prevention and Management of Complications in Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch*. Vol 1. (Rogula T,

Schauer P, Fouse T, eds.). Oxford University Press; 2018. doi:10.1093/med/9780190608347.003.0034

61. Scopinaro N, Marinari G, Camerini G, Papadia F, 2004 ABS Consensus Conference. Biliopancreatic diversion for obesity: state of the art. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2005;1(3):317-328. doi:10.1016/j.soard.2005.03.216

62. Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2015;11(3):489-506. doi:10.1016/j.soard.2015.02.003

63. Papadia F, Carlini F, Longo G, et al. Pyrrhic victory? Long-term results of biliopancreatic diversion on patients with type 2 diabetes and severe obesity. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. Published online April 11, 2023:S1550-7289(23)00443-4. doi:10.1016/j.soard.2023.04.300

64. Gagner M. For whom the bell tolls? It is time to retire the classic BPD (biliopancreatic diversion) operation. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2019;15(6):1029-1031. doi:10.1016/j.soard.2019.03.029

65. Strain GW, Torghabeh MH, Gagner M, et al. The Impact of Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch (BPD/DS) Over 9 Years. *Obes Surg*. 2017;27(3):787-794. doi:10.1007/s11695-016-2371-1

66. Robert M, Espalieu P, Pelascini E, et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10178):1299-1309. doi:10.1016/S0140-6736(19)30475-1

67. Sánchez-Pernaute A, Herrera MÁR, Ferré NP, et al. Long-Term Results of Single-Anastomosis Duodeno-ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S). *Obes Surg*. 2022;32(3):682-689. doi:10.1007/s11695-021-05879-9

68. Ortiz-Zuñiga AM, Costa Forner P, Cirera de Tudela A, et al. The Impact of the Length of the Common Intestinal Loop on Metabolic and Nutritional Outcomes of Patients with Severe Obesity Who Undergo of Single Anastomosis Duodeno-Ileal

Bypass with Sleeve Gastrectomy: 5-Year Follow-Up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(9):955-961. doi:10.1089/lap.2021.0863

69. Musella M, Susa A, Manno E, et al. Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up. *Obes Surg*. 2017;27(11):2956-2967. doi:10.1007/s11695-017-2726-2

70. Carbajo MA, Luque-de-León E, Jiménez JM, Ortiz-de-Solórzano J, Pérez-Miranda M, Castro-Alija MJ. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg*. 2017;27(5):1153-1167. doi:10.1007/s11695-016-2428-1

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare innanzitutto il mio relatore, il professore Francesco Saverio Papadia, che ha permesso la stesura di questo elaborato e del relativo articolo e che mi ha sempre supportata ed incoraggiata con entusiasmo. La ringrazio inoltre per i preziosi consigli che mi ha dato circa la professione e la vita futura, saranno per me sempre fonte di ispirazione.

Ringrazio i miei genitori, Michela e Francesco, le mie sorelle, Chiara e Marta, e tutta la mia famiglia per il supporto che mi hanno mostrato e per la pazienza con cui hanno sopportato le ansie e le fatiche di questi anni.

Infine ringrazio i tanti amici e compagni di università che hanno reso meno pesante questo percorso.

