

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**



**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Diversione Biliopancreatica:  
Risultati e complicanze a lungo termine**

Relatore:  
*Francesco Saverio Papadia*

Candidata:  
*Carolina Roscelli*

Anno accademico 2023-2024







# Indice

INTRODUZIONE .....	3
1. OBESITA' .....	5
Definizione, epidemiologia ed entità del problema .....	5
Fisiopatologia .....	6
Diagnosi .....	9
Complicanze .....	11
Terapia .....	20
2. LA DIVERSIONE BILIOPANCREATICA.....	35
Storia della chirurgia .....	35
Tecnica chirurgica ed evoluzione .....	36
Effetti dell'intervento .....	38
Complicanze .....	40
Follow-up .....	43
Reinterventi .....	44
3. STUDIO CLINICO – Prima coorte (1976-1979) .....	46
Materiali e Metodi .....	46
Risultati.....	48
Discussione.....	52
Conclusioni .....	55
BIBLIOGRAFIA.....	57



# INTRODUZIONE

La chirurgia bariatrica, nel contesto sociale e culturale moderno degli ultimi 40 anni, ha progressivamente guadagnato popolarità. Questo è stato facilitato dalle innovazioni nel mondo della chirurgia che hanno ridotto in maniera significativa le comorbidity e la mortalità perioperatorie. Si tratta di un aspetto non indifferente, considerando che i pazienti che ottengono indicazione a questo tipo di interventi sono pazienti che hanno un rischio operatorio aumentato e l'impiego di tecniche mininvasive permette oggi di ampliare molto il numero di interventi, portando quindi la chirurgia bariatrica da un contesto di chirurgia di nicchia a un ambito di studio molto vivo.

L'obesità, d'altro canto, è un tema caldo al giorno d'oggi nel mondo della salute a livello globale e di grande preoccupazione anche per le fasce di età più giovani, che iniziano a sviluppare molto precocemente complicanze che prima vedevamo in fasce di età molto più avanzate, motivo per cui anche in questo caso attualmente si ritiene che l'intervento precoce, se necessario anche chirurgico, sia quanto mai fondamentale.

Gli interventi malassorbitivi, che sono stati per un certo periodo messi in secondo piano, sono adesso tornati in auge con proposte di nuovi interventi allo scopo di ridurre le complicanze chirurgiche e nutrizionali-metaboliche.

Per questi motivi, è di enorme importanza documentare nel lungo termine dati riguardanti i risultati, le complicanze e la mortalità nel lungo termine, visto l'aumento dell'aspettativa di vita e vista l'indicazione all'intervento posta a pazienti sempre più giovani. 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 Alimentary Limb Bilio-Pancreatic Diversion" o "AHS-AHAL-BPD". Lo scopo del nostro studio è analizzare i risultati clinici di pazienti operati con la tecnica originaria e seguiti fino a oltre 40 anni, valutando in particolare il mantenimento della perdita di peso, l'evolversi delle complicanze e il tasso di mortalità.

Questo elaborato è diviso in tre capitoli.

Nel primo capitolo affronteremo in maniera generale l'obesità come patologia, soffermandoci sull'epidemiologia, la diffusione, la fisiopatologia delle complicanze, la diagnosi, le opzioni terapeutiche oggi disponibili.

Il secondo capitolo è incentrato sulla chirurgia malassorbitiva, in particolare sulla BPD, la descrizione della tecnica e le sue varianti, le complicanze e le implicazioni postoperatorie soprattutto riguardo alla necessità di follow-up e di integrazioni nutrizionali.

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 maggio 1976 e giugno 1979.

# 1. OBESITA'

## Definizione, epidemiologia ed entità del problema

L'obesità è definita dalla WHO come una patologia cronica multifattoriale, caratterizzata da un anomalo o eccessivo accumulo di grasso corporeo sia in senso assoluto che in relazione alla massa magra, che comporta rischi per la salute [1].

Generalmente si valuta lo stato nutrizionale di un soggetto attraverso il Body Mass Index (BMI), calcolato come il rapporto tra il peso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza in metri di un soggetto.

$$BMI = \frac{Peso [kg]}{h^2 [m]}$$

Il BMI rappresenta uno strumento descrittivo semplice, correlato in maniera approssimativa allo stato di obesità: si definisce normopeso un soggetto con un BMI compreso tra 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 25 kg/m<sup>2</sup>, sovrappeso se con un BMI tra 25 kg/m<sup>2</sup> e 30 kg/m<sup>2</sup>, infine obeso se BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, diviso in tre gradi di obesità (grado 1 se BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>, grado 2 se BMI 35-40 kg/m<sup>2</sup>, grado 3 se BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>).

Il BMI non rappresenta un metodo accurato per la descrizione dello stato nutrizionale, ha una bassa sensibilità e non considera variazioni interindividuali legate al sesso, all'età, all'etnia e nemmeno la distribuzione del grasso corporeo. A questo scopo, strumenti ed esami quali la bioimpedenziometria, la pletismografia, la plicometria, la misurazione della circonferenza addominale sono sicuramente più accurati nell'identificare un soggetto con eccesso di massa adiposa, andandone a calcolare il valore percentuale e la localizzazione. Ciononostante, è stato dimostrato come il BMI correli con la mortalità per tutte le cause secondo una curva a J [2].

La prevalenza mondiale dell'obesità è più che raddoppiata dal 1990 al 2022 e quasi un terzo della popolazione è oggi classificata come sovrappeso od obesa. Si parla di una *epidemia* di obesità, legata agli effetti della globalizzazione e della diffusione di uno stile di vita "occidentale" povero di attività fisica e, soprattutto,

caratterizzato dal consumo di alimenti ipercalorici, scarsi di nutrienti, e di bevande zuccherate.

L'obesità riguarda sia uomini che donne di tutte le età, negli ultimi anni anche i bambini, con aumento della prevalenza con l'invecchiamento. In genere si tratta di donne obese in età postmenopausale. Sono colpiti in maniera indistinta sia paesi a basso che ad alto reddito. Degni di nota sono i dati riguardanti Nord e Centro America ed Europa: dal 1980 al 2015 l'America ha visto un aumento della prevalenza dal 12,9% al 28,3%, l'Europa dal 14,5% al 22,9% [3]. Uno studio [4] stima inoltre che, entro il 2030, questi numeri siano destinati a crescere fino al 20% della popolazione mondiale e in particolare negli Stati Uniti si stima che l'85% dei soggetti sarà sovrappeso e più del 50% di questi obeso [5].

La correlazione dell'obesità con la riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita e la sua associazione a comorbidità si riflettono in un aumento preoccupante del numero di DALYs (Disease Adjusted Life Years), osservato in uno studio di Chong et al. [6] come un aumento annuo di quasi 0,5% dal 2000 al 2019, maggiore negli uomini e nei paesi di reddito basso e medio, invertendo l'andamento nei paesi ad alto reddito, ed è previsto un aumento del 40% nel prossimo decennio.

Interessante è anche la correlazione inversa con la malnutrizione, certamente diffusa nei paesi più poveri, ma che ora stanno affrontando un aumento vertiginoso della prevalenza dell'obesità, probabilmente legato alla diffusione di cibo iperprocessato densamente calorico e generalmente a basso costo.

## Fisiopatologia

L'obesità è l'espressione di un eccessivo introito calorico a fronte di uno scarso consumo, con un bilancio positivo e un successivo aumento ponderale. Tale abbondanza è parzialmente dovuta ai profondi cambiamenti socioculturali che i paesi occidentali hanno visto nell'ultimo secolo e che attualmente stanno investendo i paesi di medio e basso reddito. Tra questi non si annovera solo la disponibilità di cibi scarsamente nutrienti ed economici, ma anche

l'urbanizzazione, i mezzi di trasporto, che hanno cambiato radicalmente lo stile di vita globale.

È però vero che, esposti allo stesso mondo obesogeno, ci sono altri fattori che concorrono a determinare il peso finale di un soggetto e vi è molta variabilità interindividuale: fattori genetici, differenze etniche, fattori socioeconomici, comorbilità e condizioni psichiatriche concomitanti, farmaci, microbiota, attività fisica e sedentarietà sono solo alcuni dei fattori coinvolti, con peso diverso. Non per ultimo, fattori culturali radicati e consolidati trascinano una condizione obesogena tra le generazioni, perché non sono evitati, ma anzi ricercati e accettati come positivi.

Per quanto riguarda il rischio genetico, alcune sindromi quali la sindrome di Prader Willi, la sindrome di Alstrom o la sindrome di Bardet-Biedl sono associate a obesità. Oltre a questi esempi di forme sindromiche, forme non sindromiche, monogeniche rare o poligeniche, correlano con l'obesità. Si tratta di geni coinvolti nella regolazione della fame, della sazietà e di consumo o storage delle risorse energetiche. Ad ogni modo, le 32 varianti più comuni sembrano pesare meno dell'1,5% sulla variabilità interindividuale del BMI [7]. Se messe assieme, nel più alto profilo di rischio possibile studiato, i portatori avevano solo 2,7 kg/m<sup>2</sup> di BMI in più rispetto alla media, circa 7kg in un soggetto di 1,60 m di altezza. È evidente che l'effetto dell'ambiente non sia trascurabile e che anzi sia il determinante principale da tenere in considerazione nella patogenesi dell'obesità.

Altri fattori studiati sono lo stile di vita e la dieta familiare e soprattutto fattori pre e perinatali che, con un meccanismo probabilmente epigenetico, ricoprono un ruolo decisivo anche per le generazioni future.

Un cenno particolare è da dedicare anche al ruolo del microbiota nell'obesità, nell'infiammazione associata all'obesità e nelle complicanze cardiometaboliche. Questo perché nel microbioma sono contenuti geni in numero 150 volte maggiore del genoma del "contenente" [8], i quali codificano per proteine che permettono processi altrimenti impossibili nell'organismo umano, ma spesso indispensabili [9], e, soprattutto, i batteri scambiano i prodotti con l'ospite, modulando il metabolismo di acidi biliari, lipidi e amminoacidi, ma anche

dell'espressione genica, e influenzando in maniera globale l'intero organismo umano [10]. È dimostrata anche una certa importanza del microbioma nello sviluppo di patologie metaboliche quali diabete mellito di tipo 2 e obesità con una dieta ricca di grassi con esperimenti su topi [11].

I batteri contenuti nel microbiota possono essere raggruppati in 6 phyla (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia), di cui Firmicutes e Bacteroidetes ne compongono più del 90%, e la composizione è unica per ogni soggetto, ma il microbioma rimane simile in soggetti sani [12]. La composizione sembra essere diversa anche tra soggetti magri e obesi e risponde alla modulazione della dieta e al calo di peso corporeo, dimostrando che si tratta di una vera e propria relazione in simbiosi. Nei soggetti obesi si osserva un elevato rapporto tra Firmicutes e Bacteroidetes, vi è meno variabilità ed è dimostrata una relazione inversa tra la quantità di Bacteroidetes e obesità con diversi studi, in maniera ancora non definitiva [10,12].

Nonostante sia oggetto di studio tutt'ora aperto, è noto che il microbiota facilita l'estrazione di substrati energetici dalla dieta, grazie all'idrolisi e alla fermentazione di polisaccaridi in monosaccaridi e acidi grassi a catena corta altrimenti non digeribili, che a loro volta aumentano il senso di sazietà e riducono l'ingestione di ulteriore cibo, probabilmente aumentando il GLP-1 e il PYY e riducendo la grelina. Per quanto riguarda lo stato infiammatorio, alla base potrebbe esserci un'alterata permeabilità intestinale che porta in circolo elevate quantità di LPS, infatti osservato nei soggetti obesi [12].

Non sono, infine, da dimenticare patologie che possono favorire l'accumulo di adipe, di competenza endocrino-metabolica (ipotiroidismo, iperandrogenismo femminile e ipercortisolismo) e psichiatriche (patologie dello spettro ansioso, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi dell'alimentazione).

## Diagnosi

La diagnosi di obesità è clinica, supportata da dati antropometrici che permettono il calcolo del BMI e della composizione corporea.

Come riportato sopra, il BMI è utilizzato, secondo le linee guida della WHO, come primo indice per stratificare i pazienti e inserirli in categorie secondo i seguenti range:

Stato nutrizionale	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Sottopeso	<18,5
Normopeso	18,5-24,99
Sovrappeso	25-29,99
Obesità Grado I	30-34,99
Obesità Grado II	35-39,99
Obesità Grado III	≥40

Il calcolo del BMI si presta bene per un'applicazione rapida nella pratica clinica, ma bisogna ricordare che non è una misura adatta alla stima del grasso corporeo percentuale. Esistono valori di riferimento necessariamente diversi in base all'età e al sesso [13]. Inoltre, altri fattori possono concorrere nell'aumento del peso corporeo del paziente, senza necessariamente avere un aumento del grasso corporeo: edemi, massa muscolare sono solo alcuni esempi, che andranno a falsare il calcolo del BMI; soggetti anziani tendono ad avere maggiore percentuale di tessuto adiposo a parità di peso; l'etnia del soggetto è un fattore fondamentale, ma trascurato dalle attuali tabelle: i cut off definiti dalle linee guida sembrano essere troppo alti per le popolazioni asiatiche, motivo per cui sono stati proposti valori etnia-specifici [14]. Oltre a questo, è stato dimostrato che alcuni pazienti con BMI<30 kg/m<sup>2</sup> hanno in realtà una percentuale di massa grassa pari a quella degli obesi, pur non essendo definiti tali [15]. Il BMI ha quindi, in generale, una bassa sensibilità nell'identificare un eccesso di grasso corporeo [15].

Bisogna poi aggiungere che la mera valutazione del peso e quindi il calcolo del BMI non considerano in nessun modo la distribuzione del grasso corporeo, altro elemento chiave per la valutazione del rischio. Mentre il tessuto adiposo sottocutaneo rappresenta prevalentemente un tessuto di riserva energetica, il

tessuto adiposo viscerale è estremamente attivo da un punto di vista metabolico, produttore di citochine pro-infiammatorie e ormoni che sono alla base e alimentano il circolo dell'insulino-resistenza e della *low grade inflammation* [16].

A questo proposito, la misura della circonferenza vita o il rapporto vita-fianchi sono fortemente correlati alla misura di grasso viscerale rispetto al BMI [17].

La misura della circonferenza vita consiste in una semplice misurazione con un metro da sarto della circonferenza minima del paziente compresa tra l'ultima costa e le spine iliache anteriori superiori, approssimabile a livello dell'ombelico; valori normali sono <102 cm nell'uomo e <88 cm nella donna [18].

Il *waist-hip ratio* invece è il rapporto tra la circonferenza vita, misurata come sopra, e la circonferenza fianchi, intesi come il punto di massima circonferenza a livello dei glutei [18], ed è considerato normopeso un soggetto con W/H <0,95 nell'uomo e W/H <0,80 nella donna.

Anche queste misure sono soggette a variabilità sulla base di sesso, età, etnia e pertanto non correlano in maniera perfettamente riproducibile tra queste categorie con la percentuale di grasso corporeo e con il rischio del paziente, ma sono comunque risultate superiori al BMI a questo proposito da diversi studi [19,20]. Lo studio di Feller et al. [20] ha anche dimostrato l'utilità della misura non solo in pazienti sovrappeso od obesi come si faceva in passato, ma anche in pazienti con BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, perché anche in soggetti normopeso una circonferenza vita o un rapporto vita-fianchi aumentato correlano con aumentata morbilità e mortalità.

Oltre alle misure antropometriche, vi sono in ausilio metodiche strumentali che permettono una precisa misura della composizione corporea: RM, TC e DEXA sono esempi che però difficilmente vengono usati nella pratica clinica per via di difficoltà per lo più pratico-organizzative e sono quindi riservate ai casi in cui sia necessario definire in maniera precisa la composizione corporea e del paziente e la distribuzione della massa grassa a livello viscerale, sottocutaneo e coronarico.

Particolare impiego tra le tecniche strumentali nella pratica clinica trova la bioimpedenziometria, analisi che, partendo dal principio che i tessuti abbiano diverso contenuto di acqua e quindi diversa resistività, restituisce valori percentuali di acqua corporea totale, massa grassa e massa magra.

## Complicanze

L'obesità è associata a complicanze croniche che colpiscono ogni apparato, dall'aumentato rischio cardiovascolare, alla salute mentale, a disordini endocrinologici, problemi articolari e cancro; si inserisce nel più ampio spettro della sindrome metabolica, risultando in una riduzione dell'aspettativa di vita e aumentata mortalità per tutte le cause, e questo è stato ormai ampiamente dimostrato da diversi studi [2,6,21–23].

Secondo i criteri NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), la sindrome metabolica è diagnosticata quando sono presenti almeno 3 di 5 criteri:

- Circonferenza addominale >102 cm nell'uomo, >88 cm nella donna
- Pressione arteriosa  $\geq$  130/85 mmHg
- HDL < 40 mg/dl nell'uomo, <50 mg/dl nella donna
- Trigliceridi  $\geq$  150 mg/dl
- Glicemia  $\geq$  110 mg/dl

Identificare la sindrome metabolica ci permette di inserire i pazienti affetti in una categoria di rischio cardiovascolare elevato, maggiore rispetto a soggetti che presentano solo uno o due criteri isolati.

La sindrome metabolica fu descritta per la prima volta nel 1988, in uno studio [24] che riconosceva nell'insulino-resistenza un punto chiave per l'aumento di FFAs (Free Fatty Acids), ipertrigliceridemia e riduzione del colesterolo HDL, ipertensione e, infine, per l'aumento del rischio cardiovascolare.

La sindrome metabolica si caratterizza quindi per quattro pilastri: l'insulino-resistenza, l'obesità viscerale, la dislipidemia aterogenetica e la disfunzione endoteliale. Si tratta di processi che condividono una fisiopatologia comune, al cui centro sono sicuramente l'insulino-resistenza e l'obesità viscerale.

L'insulina è una molecola pleiotropica coinvolta nell'uptake di amminoacidi, sintesi proteica, proteolisi, lipolisi nel tessuto adiposo, secrezione di VLDL, uptake di glucosio da parte dei tessuti muscolare, adiposo ed epatico e gluconeogenesi, effetti metabolici legati all'attivazione della via di PI3K-Akt nei tessuti insulino-

dipendenti; l'insulina ha però un più ampio ruolo attraverso la via cellulare mediata da MAP chinasi, con un'augmentata espressione di ET-1 (endotelina 1), fattore vasocostrizione, di molecole di adesione quali VCAM-1 ed E-selectina, che permettono interazioni leucocita-endotelio, e con crescita e mitosi di cellule muscolari lisce della parete vasale. Questa ultima via è bilanciata dalla attivazione concomitante, attraverso la via PI3K-Akt nelle cellule endoteliali, di eNOS (NO Sintasi endoteliale), con produzione di ossido nitrico, vasodilatatore.

La risposta al segnale insulinico è correlata sia a condizioni genetiche che allo stato metabolico dell'individuo.

L'insulino-resistenza colpisce solo la via di PI3K-Akt, quindi comporta una aumentata glicemia a digiuno e un'alterazione dei processi di regolazione di glucosio e lipidi, favorendo anche il circolo di acidi grassi liberi (FFAs – Free Fatty Acids). Infatti, in condizioni di insulino-resistenza, l'insulina non è in grado di sopprimere la lipolisi, non riesce a inattivare la HSL (Hormone-Sensitive Lipase), portando all'immissione di FFAs in circolo. In soggetti obesi, l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia sono associati a una riduzione dell'espressione di HSL e della triacilglicerolo lipasi adipocitaria, in maniera indipendente dalla massa grassa [25]. L'insulino-resistenza porta poi a uno squilibrio tra la produzione di ET-1 e di NO verso la produzione di ET-1, la mitosi e l'esposizione di molecole di adesione, fornendo un substrato per il danno vascolare e l'aterosclerosi [26].

Uno stato infiammatorio cronico sembra essere l'altro caposaldo della sindrome metabolica, nonché esso stesso un fattore accelerante l'aterosclerosi.

Il tessuto adiposo, soprattutto in sede viscerale, è estremamente attivo da un punto di vista metabolico, paragonabile a un organo endocrino [27]. Da esso derivano proteine coinvolte nel metabolismo lipidico, ma anche angiotensinogeno, PAI1, TNF $\alpha$ , PCR, complemento, leptina, estrogeni e progesterone [28], con effetti sui rispettivi assi.

Alla base dell'infiammazione sono implicati probabilmente macrofagi attivati [27], richiamati dalla morte cellulare a cui vanno incontro gli adipociti, diventati ipertrofici, iperplastici e non nutriti a sufficienza dal circolo, e quindi sottoposti a una condizione di ipossia. È proprio questo stato che favorisce la l'infiltrazione di

macrofagi e la produzione di adipocitochine, tra cui fattori proinfiammatori quali TNF $\alpha$  e IL-6 e fattori protrombotici come il PAI-1, e la ridotta produzione di adiponectina e NO.

L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria fondamentale nella patogenesi dell'insulino resistenza e nel diabete di tipo 2, come dimostrato su modelli murini e in studi epidemiologici [29–31].

Il TNF $\alpha$  è una citochina proinfiammatoria fortemente associata all'insufficienza cardiaca e ricopre un ruolo nell'aterogenesi e nella degenerazione della placca aterosclerotica [32]. Il TNF $\alpha$  è, inoltre, implicato nella patogenesi di dermatosi infiammatorie, come la psoriasi o la idrosadenite suppurativa, entrambe associate alla sindrome metabolica.

Il PAI-1 è un inibitore di serin-proteasi che esercita la sua azione sull'attivatore del plasminogeno tissutale, con effetto protrombotico. I livelli di PAI-1 sono elevati in pazienti obesi, con sindrome metabolica e con diabete di tipo 2 con un ruolo diabetogeno [33].

La molecola antinfiammatoria adiponectina si trova, invece, ridotta con l'aumentare del peso corporeo, del BMI, dei trigliceridi e dell'insulino-resistenza e anche della pressione arteriosa e aumenta con l'aumentare del colesterolo HDL [34,35]. È secreta dagli adipociti stessi, con funzioni implicate in insulino-sensibilità, anti-aterogenesi e vasodilatazione [36].

La lipotossicità, ovvero l'eccessivo deposito di trigliceridi nel tessuto adiposo, si esprime con infiammazione cronica di basso grado, stato protrombotico, stress ossidativo e produzione di ROS, tanto che si osservano markers di stress ossidativo elevati nella sindrome metabolica, come oxLDL e acido urico [36].

L'aterogenesi è strettamente collegata all'insulino-resistenza e alla dislipidemia, in particolare all'ipertrigliceridemia e all'ipercolesterolemia LDL e alla ridotta concentrazione di colesterolo HDL. Tuttavia, l'aterosclerosi è una patologia infiammatoria che trae origine da una disfunzione endoteliale, favorita proprio dallo squilibrio delle molecole prodotte da un tessuto adiposo viscerale in eccesso, come descritto sopra.

Le proprietà proinfiammatorie delle citochine prodotte dal tessuto adiposo si estrinsecano, quindi, in maniera indipendente con un'aumentata insulino-resistenza, con una disfunzione endoteliale, elemento iniziale del processo di aterogenesi, e con un aumentato rischio cardiovascolare [26,27].

È stato dimostrato che il 41% delle morti correlate al BMI e il 34% delle comorbilità di questi pazienti sono correlate a malattie cardiovascolari [37].

L'obesità, inoltre, si associa a un rischio maggiore di sviluppare diabete, tre volte maggiore per i soggetti sovrappeso e ben sette volte per i soggetti obesi; infine, l'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente nei pazienti diabetici [38].

Fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi, se presenti in numero maggiore o uguale a tre, aumentano ulteriormente il rischio di complicanze cardiovascolari del soggetto obeso. Vengono considerati il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa, LDL  $\geq 160$  mg/dl, HDL  $< 35$  mg/dl, diabete mellito di tipo 2, età ( $\geq 45$  anni nei maschi,  $\geq 55$  anni o postmenopausa nelle femmine) storia familiare di eventi cardiovascolari precoci (intesi come infarto miocardico o morte improvvisa in parenti di primo grado prima dei 55 anni nei maschi e prima dei 65 anni nelle femmine) [13]. Altri fattori di rischio da tenere presente, sebbene non di tipo quantitativo, sono l'inattività fisica e l'ipertrigliceridemia [13]. La presenza di questi fattori impone la necessità di calo ponderale in maniera ancora maggiore.

Il rischio cardiovascolare dipende sì dai fattori citati in precedenza, la tossicità endoteliale e l'aterosclerosi accelerata, ma in realtà concorre anche un aumentato volume circolante, con aumento del volume sistolico e quindi della gittata cardiaca. Il volume plasmatico dipende direttamente dal peso corporeo, inclusa la massa non adiposa, e non solo dall'eccesso di grasso; nell'obeso, il BMI si trova aumentato sia per un'alta massa grassa, ma anche per massa non adiposa elevata dovuta a una serie di adattamenti necessari per il carico extra da supportare nelle attività quotidiane; d'altra parte, difficilmente si ha anche un aumento della frequenza cardiaca, motivo per cui l'aumento della gittata e quindi del lavoro cardiaco è legato principalmente al volume sistolico [39]. Ciò implica uno shift della curva di Frank-Starling verso sinistra, un aumento del lavoro cardiaco e, infine, un rimodellamento

dei ventricoli in senso ipertrofico e dilatativo. Per diversi meccanismi, l'obesità porta a una disfunzione sistolica e soprattutto diastolica del ventricolo e si può accompagnare anche a un ingrandimento dell'atrio sinistro [39]. Ortega et al., in una metanalisi [40], hanno dimostrato che il rischio cardiovascolare non dipende tanto dal BMI al momento della valutazione, quanto dalla durata dell'obesità, con un chiaro pattern dose-risposta di aumento del 7% della mortalità cardiovascolare ogni due anni vissuti in condizione di obesità. Nello studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), Reis et al. hanno confermato tale teoria, seguendo la CHD (Coronary Heart Disease) attraverso la calcificazione delle coronarie come predittore subclinico: indipendentemente dal grado di adiposità, la durata dell'obesità addominale era associata a una progressione subclinica della CHD [41]. Nello stesso studio viene, inoltre, dimostrato che i valori di BMI e circonferenza addominale in rapporto a uno standard sono maggiormente predittivi di eventi cardiovascolari rispetto ai valori assoluti degli stessi parametri.

Per quanto concerne il rischio cardiovascolare, l'ipertensione è un'importante complicanza associata all'obesità, che si aggiunge ad aumentare il rischio del paziente. L'ipertensione è definita come una pressione sistolica >140 mmHg e pressione diastolica > 90 mmHg, secondo le linee guida ESC/ERS [42].

In diversi studi è dimostrato che il sovrappeso e l'obesità fanno parte dei fattori di rischio di sviluppo dell'ipertensione [43], anche quantificando il rischio 3,5 volte superiore rispetto alla popolazione normale e il 60% per l'aumento dei depositi adiposi [44]. In questo ultimo studio si discute anche la fisiopatologia alla base dell'ipertensione obesità correlata, che non sembra essere solo legata all'aumento di volume plasmatico circolante e gittata cardiaca, in quanto non spiegano da sole l'aumento delle resistenze periferiche che si osserva negli obesi.

Gli studi sono iniziati con le osservazioni di Vague nella propria pratica clinica [45] e la associazione di obesità androide alle complicanze cardiovascolari più stretta rispetto alla distribuzione ginoide e, successivamente, con studi che hanno dimostrato la relazione tra W/H Ratio e rischio cardiovascolare, come discusso in precedenza. A questo si sono aggiunti dati sull'associazione tra obesità androide e insulino-resistenza [46,47] e, infine, tra l'insulino-resistenza e l'ipertensione in

soggetti non obesi [48], a chiudere il triangolo che unisce strettamente questi fattori.

L'ipertensione si collega all'insulino-resistenza in quanto l'insulina stimola l'attivazione del sistema nervoso simpatico [49] e la sodio-ritenzione [50] ed è anche dimostrato un beneficio in termini di pressione arteriosa e diminuzione del tono simpatico quando viene ridotta l'insulina con una dieta ipocalorica [51]. Anche la leptina ha un effetto simile sul sistema nervoso simpatico [52], sebbene meno frequentemente si trovi elevata in umani obesi. Il ruolo dell'insulina e della leptina potrebbero essere risposte adattative nel soggetto obeso al fine di aumentare la termogenesi e quindi il dispendio energetico.

Lo stress ossidativo, lo squilibrio tra NO ed endotelina e il danno endoteliale sono fattori contribuenti sia alla attivazione del SNS che all'alterazione nella regolazione del tono vascolare nel contesto della sindrome metabolica [53].

Non bisogna dimenticare che l'attivazione simpatica include un aumento del tono del RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone), con gli effetti sulla sodioritenzione e sull'aumento del volume plasmatico derivanti da esso. Questa via è favorita dalla produzione endocrina di angiotensinogeno degli adipociti viscerali e, probabilmente, da effetti degli FFAs sulla secrezione di aldosterone [44].

L'eccesso di tessuto adiposo si manifesta sul rene con aspetti sia funzionali che istologici: il grasso perirenale potrebbe verosimilmente esercitare una pressione sulla capsula, così come infiltrare l'ilo renale; si osserva anche una iperplasia di cellule interstiziali e matrice extracellulare nella midollare renale. Questi fattori, insieme, possono aumentare la pressione del liquido interstiziale e dello stesso interstizio, che viene scaricata sulle strutture più facilmente comprimibili, quali l'ansa di Henle e i vasi retti midollari. La riduzione di calibro diminuisce il flusso sia di sangue che di preurina, permettendo al rene di riassorbire più sodio [54].

Questo ci spiega anche perché abbiamo una attivazione del RAAS nonostante lo stato ipervolemico, attraverso il feedback mediato dalla macula densa, i cui recettori riconoscono, infatti, una bassa concentrazione di sodio.

Risposte compensatorie da parte del rene sono l'aumento della pressione arteriosa al fine di ripristinare il circolo sanguigno nella midollare e il flusso tubulare, una

marcata vasodilatazione e un aumento del GFR per mantenere il bilancio del sodio, che danno beneficio in un primo momento, ma finiscono per stressare eccessivamente le pareti vasali, unitamente alla iperlipemia e alla iperglicemia, esitando in glomerulosclerosi e perdita di nefroni nel soggetto obeso [54]. Ancora prima delle modificazioni istologiche, questi meccanismi si evidenziano con la comparsa di microalbuminuria e proteinuria e col fatto che la stessa perdita di peso porta a una diminuzione della proteinuria [55,56].

Si conclude che concorrono meccanismi neurali, ormonali e renovascolari nella ipertensione sodio-dipendente del soggetto obeso, a cui si aggiungono anche una ridotta secrezione di BNP, adiponectina e altre complicità correlate all'obesità, come la OSAS, che favoriscono di per sé l'attivazione del sistema nervoso simpatico [44].

Insieme ai precedenti, classici fattori di rischio quali scorrette abitudini di vita, che vanno dal consumo di alcol al fumo, l'età di insorgenza, l'obesità infantile, alterazioni del profilo lipidico ed elevati livelli di insulina contribuiscono ad accelerare lo stato infiammatorio, il danno endoteliale, quindi l'ipertensione e l'aterosclerosi [53].

Una delle principali complicità associate all'obesità è il diabete mellito. Secondo le linee guida della ADA (American Diabetes Association), il diabete mellito è diagnosticato in presenza di iperglicemia a digiuno con livelli maggiori di 200 mg/dl in singola misurazione e in presenza di sintomi quali poliuria, polidipsia, perdita di peso inspiegabile, oppure glicemia a digiuno >126 mg/dl in due misurazioni consecutive anche in assenza di sintomi, oppure glicemia >200 mg/dl all'OGTT con carico da 75 mg di glucosio [57].

Il diabete è espressione diretta dell'insulino-resistenza che si instaura nel soggetto obeso. L'insulina è un ormone peptidico ad azione pleiotropica e funzione anabolica: favorisce il deposito di riserve energetiche, trigliceridi nel tessuto adiposo e glicogenosintesi nel fegato e nel muscolo. La mancata risposta al segnale insulinico porta a un difetto nel trasporto di glucosio nei tessuti insulino-dipendenti e una mancata soppressione dell'output di glucosio dal fegato. Portato all'estremo, questo meccanismo fallisce e il tessuto adiposo rilascia FFAs e glicerolo, insieme

agli ormoni e alle citochine proinfiammatorie visti in precedenza, che generano e mantengono la ridotta sensibilità all'insulina sugli organi bersaglio. Gli FFAs a livello intracellulare competono con lo stesso glucosio per l'ossidazione e vanno indirettamente a inibire la via del PI3K e quindi il pathway attivato dal recettore insulinico [58].

La distribuzione del grasso è di nuovo determinante, sia per il ruolo endocrino del tessuto adiposo viscerale, sia perché questo è maggiormente lipolitico e meno sensibile all'azione anti-lipolitica dell'insulina. Questo, insieme al fatto che dal grasso viscerale i FFAs sono direttamente immessi nel circolo portale, determina un maggior carico di FFAs sul fegato rispetto alla periferia, che quindi può essere già insulino-resistente quando i tessuti periferici ancora non lo sono [59].

L'iperglicemia si manifesta inizialmente come elevati livelli di glucosio plasmatico post-prandiali e solo successivamente a digiuno. Perché ciò accada, devono fallire i meccanismi di compenso attuati dalle  $\beta$  cellule per produrre più insulina e quindi mantenere una glicemia normale a costo di una maggiore insulinemia. La patogenesi del diabete di tipo 2, infatti, è legata a una ridotta risposta all'insulina dai tessuti e alla disfunzione della  $\beta$  cellula, sia per una predisposizione genetica che per il danno mediato dagli stessi FFAs e, nel lungo tempo, dalla glucotossicità. Si tratta quindi di un circolo vizioso in cui gli FFAs giocano un ruolo chiave, come iniziatori, riducendo la risposta recettoriale all'insulina, e poi come fattori di mantenimento, non essendo più captati efficacemente dai tessuti periferici.

Sebbene il diabete di tipo 2, anche noto come "insulino-resistente" o "dell'adulto", sia in maniera più intuitiva associabile all'obesità, è stata studiata anche una relazione tra l'eccesso di peso e il diabete di tipo 1 o "autoimmune". Una delle teorie più accreditate è l'ipotesi "dell'acceleratore" di Wilkin [60], che cerca di spiegare come, partendo da una situazione di insulino-resistenza precedentemente descritta, sia possibile passare a un meccanismo autoimmune. Il fattore di passaggio o "acceleratore" è proprio la glucotossicità, che appunto accelera l'apoptosi delle  $\beta$  cellule pancreatiche e, in soggetti predisposti, l'esposizione di componenti intracellulari immunogeni può scatenare una reazione immunitaria contro il self. Nello stesso studio si sottolinea l'aumentato rischio in soggetti che

aumentano di peso fin da giovani e una relazione inversa tra BMI ed età di diagnosi di diabete.

Ultimo pilastro della sindrome metabolica è la dislipidemia aterogenetica. Il rischio cardiovascolare risente particolarmente dei livelli di lipidi nel sangue, in particolare se abbiamo LDL piccole e dense aumentate e bassi livelli di HDL, tanto che viene stabilito un limite target da non superare sulla base di fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi preesistenti: siamo più aggressivi con la terapia ipolipemizzante maggiore è il rischio cardiovascolare.

I lipidi sono trasportati nel sangue attraverso lipoproteine. Tutte le lipoproteine contenenti ApoB dal diametro <70nm, comprese le lipoproteine ricche di trigliceridi e i chilomicroni remnants, possono attraversare la barriera endoteliale. Questo processo è ancora più semplice in presenza di un endotelio danneggiato, che esprime una serie di molecole di adesione e proteoglicani che intrappolano ancora più facilmente queste particelle [61]. Da qui, un complesso processo infiammatorio porta alla deposizione e all'inizio dell'aterogenesi, poi all'accumulo nel tempo per l'esposizione continua a lipoproteine contenenti ApoB, portando alla crescita della placca. La deposizione è più facile più sono alte le concentrazioni di lipidi nel sangue, quindi dipende sia dalla quantità di lipidi che dal tempo di esposizione [62].

Secondo le linee guida ESC 2019 i pazienti a basso rischio devono comunque mantenere il colesterolo LDL <116 mg/dl, a rischio moderato LDL <100 mg/dl, a rischio elevato LDL <70 mg/dl, fino al rischio molto alto che ha un target LDL <55 mg/dl [63].

Per quanto riguarda i trigliceridi, questi non hanno un target definito secondo le linee guida, ma allo stesso tempo una trigliceridemia <150 mg/dl indica un minor rischio cardiovascolare e livelli maggiori suggeriscono di indagare per ulteriori fattori di rischio (ricordando che l'insulino-resistenza e il diabete si associano a ipertrigliceridemia e sono fattori di rischio cardiovascolari indipendenti).

I trigliceridi vengono trasportati nei tessuti attraverso la lisi in FFAs da parte della LPL (Lipoprotein-Lipasi endoteliale), ma gli stessi FFAs stimolano il distacco della LPL in caso di eccesso di produzione rispetto all'internalizzazione; l'eccesso di

FFAs, tipico dell'insulino-resistenza e mantenuto da essa, porta a un aumento del metabolismo di VLDL e IDL e quindi dei trigliceridi, formando LDL piccole e dense, principali particelle aterogene [64]. A questo si aggiunge lo scambio dei trigliceridi di VLDL e IDL con gli esteri del colesterolo HDL, anche qui formando LDL piccole e dense [65]. È importante notare che i livelli di trigliceridi e di HDL correlano fortemente con i livelli delle LDL piccole e dense, mentre l'iperinsulinemia e l'obesità viscerale non sono fattori indipendenti che concorrono all'aumento di queste [66].

Bisogna ricordare, infine, che nei soggetti obesi vi sono ulteriori condizioni patologiche concomitanti: la sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS), per l'accumulo di tessuto adiposo anche a livello faringeo, causa ostruzione delle vie aeree in posizione supina e si associa ulteriormente al rischio cardiovascolare; sindrome ipoventilatoria, ostruttiva e restrittiva e la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), per l'aumentata pressione addominale; alterazioni endocrinologiche, a loro volta legate a complicanze quali infertilità e sindrome dell'ovaio policistico, per aumentata aromatizzazione degli androgeni a estrogeni da parte del tessuto adiposo; steatosi e steatoepatite non alcolica, nell'ambito di un metabolismo alterato dei lipidi; osteoartrosi anche precoce, dovuta al sovraccarico meccanico delle articolazioni agli arti inferiori; aumentata incidenza di neoplasie, soprattutto endometriali nella donna e colon-rettali nell'uomo; aumentato rischio anestesilogico e chirurgico; problemi di natura sociale e psicologica che concorrono a peggiorare la qualità di vita dei soggetti obesi.

## Terapia

Trattare l'obesità significa trattare le complicanze ad essa correlate e, di pari passo, diminuire il rischio cardiovascolare e la mortalità dei pazienti obesi, attraverso il calo ponderale [67]. L'obiettivo non è definito solamente dal BMI target, ma anche dalla composizione corporea e la circonferenza vita, che, come riportato precedentemente, sono anche dati più rappresentativi della situazione metabolica del soggetto in esame.

Anche una modesta perdita di peso (5-10% del peso iniziale), associata a un miglioramento dello stile di vita (soprattutto per quanto riguarda la dieta e l'attività fisica) portano a benefici clinici significativi [68]. Lo stile di vita si è anche dimostrato superiore alla terapia farmacologica con metformina nel ridurre l'incidenza di diabete mellito di tipo 2 in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio [69].

I benefici crescono poi con una perdita di peso ancora maggiore: una perdita  $\geq 10\%$  migliora i sintomi di OSAS e anche la NASH (Non-Alcoholic Steatotic Hepatitis), fino ad arrivare alla remissione del diabete per perdite  $> 15\text{kg}$ , mentre per una riduzione del rischio cardiovascolare probabilmente è necessaria una perdita  $\geq 15\%$  del peso corporeo [70]. È però chiaro che, per trattare efficacemente l'obesità, sia necessaria una strettissima collaborazione da parte del paziente, al fine di comprendere e seguire gli aspetti dietetici e voluttuari. Gli aspetti igienico-dietetici e il cambiamento dello stile di vita rappresentano la base di una terapia che può avvalersi anche di farmaci e chirurgia, ma, nonostante questo, è stato osservato che solo il 2% dei pazienti candidabili all'uso di farmaci ne riceve effettivamente una prescrizione e che solo l'1% dei pazienti candidabili a chirurgia viene operato [71].

Una volta posta la diagnosi di obesità attraverso il calcolo del BMI e la misurazione della circonferenza vita, è importante andare a raccogliere una approfondita anamnesi al fine di rilevare possibili condizioni pre-esistenti e cause sottostanti, comorbidità, disturbi psichiatrici, patologie croniche. Quindi si andrà a indagare su precedenti tentativi di perdita di peso, comportamento alimentare, stile di vita, motivazione e ostacoli alla possibilità di raggiungere il peso ideale.

Le linee guida NHLBI [72] per la gestione terapeutica dei pazienti obesi sono molto semplici e riportano il tipo di intervento a un dato range di BMI:

Terapia	Range BMI [kg/m <sup>2</sup> ]				
	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	$\geq 40$
Dieta Esercizio fisico Terapia comportamentale	Se comorbidità	Se comorbidità	+	+	+
Farmacoterapia	-	Se comorbidità	+	+	+
Chirurgia	-	+	Se comorbidità		

In realtà, dall'ultimo aggiornamento (2022) da parte della ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) – IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders), la chirurgia sarebbe indicata già a partire da un BMI di 35, con o senza comorbidità, e anche con BMI compreso tra 30 e 35 se presenti comorbidità [73].

Il primo passo per instaurare una terapia è quello di individuare un peso target realistico, in genere 5-15% del peso di partenza in 6 mesi o 0,5-1kg a settimana, fino anche al 20% del peso iniziale per BMI superiori a 35 kg/m<sup>2</sup>, mentre i soggetti sovrappeso senza comorbidità possono mirare a un mantenimento del peso senza necessariamente perderne [67]. L'obiettivo deve essere personalizzato, conciliarsi per quanto possibile con le preferenze individuali, così da facilitare un mantenimento nel lungo periodo.

La terapia di fondo è quindi di tipo conservativo e si basa su una combinazione di modifiche dietetiche, aumento dell'attività fisica e terapia cognitivo-comportamentale.

La dieta deve essere mirata alla restrizione calorica, con un taglio di 500-1000 kcal/die dal basale, associate a istruzioni su come modificare la dieta, e comunque l'apporto calorico non deve scendere sotto le 800 kcal/die.

L'attività fisica ha il doppio ruolo di aumentare il dispendio energetico, quindi aumentando il deficit calorico, e di essere di per sé un fattore protettivo sul rischio cardiovascolare. Inoltre, previene un'eccessiva perdita di massa magra in corso di una dieta ipocalorica e favorisce il consumo di tessuto adiposo in eccesso. Viene consigliata un'attività di intensità moderata di tipo aerobico di durata di almeno 30 minuti per 5-6 giorni alla settimana.

Il cambiamento della dieta e dello stile di vita è sì la strategia di fondo, ma da sola è associata a una perdita del solo 5% del peso corporeo. È quindi importante definire la motivazione di base e attivarla attraverso colloqui motivazionali mirati o inseriti nell'ambito di una terapia cognitivo-comportamentale, per superare gli ostacoli psichici che effettivamente bloccano in partenza questa transizione [74].

La correzione dello stile di vita parte innanzitutto da gesti semplici come l'automonitoraggio dell'introito di cibo, anche attraverso diari alimentari, dal

cambiamento della disponibilità di alimenti in cucina e dalla lista della spesa. Sono inclusi aspetti a tutto tondo della vita del soggetto e viene data la giusta importanza anche alla gestione dello stress e al supporto sociale.

La dieta mira alla restrizione calorica. È consigliata una dieta LCD (Low Calories Diet), da 1000 a 1200 kcal per la donna e da 1200 a 1600 kcal per l'uomo o un deficit di 500-1000 kcal/die. In teoria, il target calorico giornaliero potrebbe coincidere con le calorie necessarie per mantenere il peso desiderato, in modo da raggiungere l'obiettivo in maniera graduale, nel lungo tempo, ma nella pratica le diete ipocaloriche mirano a un deficit maggiore.

I goals sono la riduzione del peso corporeo e in mantenimento nel lungo termine, mentre è un obiettivo minore la prevenzione dell'ulteriore aumento di peso. Il paziente deve essere seguito nel tempo e la dieta revisionata, abbassando ulteriormente l'apporto calorico o aumentando l'attività fisica, visto che con la perdita di peso si ha anche una riduzione della richiesta energetica basale.

Le VLCDs (Very Low Calories Diets), che prevedono un apporto calorico tra 200 e 800 kcal/die, non sono invece utilizzate routinariamente, richiedono supplementi e monitoraggio più stretto, si associano a diselettrolitemie, ipotensione e aumentato rischio di calcolosi biliare e comunque a un anno LCDs e VLCDs danno risultati comparabili, ma una dieta più semplice da seguire nel lungo tempo può aiutare il paziente a mantenere l'aderenza terapeutica [75].

Le LCDs sono create sulla base delle preferenze individuali, a volte possono includere integratori, ma tutte seguono uno schema di base definito dalle linee guida NHLBI:

Nutrienti	Intake raccomandato
Calorie	-500 fino a -1000 kcal/die rispetto all'introito iniziale
Grassi totali	30% o meno delle calorie totali
Acidi grassi saturi	8-10% delle calorie totali
Acidi grassi monoinsaturi	Fino al 15% delle calorie totali
Acidi grassi polinsaturi	Fino al 10% delle calorie totali
Colesterolo	<300 mg/die
Proteine	Circa 15% delle calorie totali
Carboidrati	55% o più delle calorie totali
NaCl	Non più di 100 mmol/die (circa 2,4g di Na in 6g di NaCl)
Calcio	1000-1500 mg/die
Fibra	20-30 g/die

A queste direttive si aggiungono raccomandazioni quali controllare le etichette degli alimenti per verificarne i valori nutrizionali, preferire cibi ipocalorici, evitare aggiunta di olio e grassi in fase di preparazione, evitare il consumo di cibi ipercalorici, bere a sufficienza, ridurre le porzioni, evitare i pasti notturni, non saltare i pasti e limitare il consumo di alcol.

L'esercizio fisico isolato non aiuta a perdere peso all'inizio, se non associato a restrizione calorica, ma è piuttosto utile nel mantenimento e nell'evitare ulteriore aumento di peso [75]. Inoltre, anche senza una significativa perdita di peso, le attività aerobica e di resistenza praticate in maniera regolare migliorano il profilo di rischio cardiovascolare e comorbidità obesità-correlate, come la NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) [76].

La terapia farmacologica rappresenta il secondo step terapeutico. È indicata per pazienti con BMI $\geq$ 30 senza comorbidità o fattori di rischio obesità-correlati, oppure per pazienti con BMI $\geq$ 27 con comorbidità o fattori di rischio obesità-correlati. Deve essere aggiunta alla terapia dietetica e non considerata suo sostituto, in pazienti che con la sola terapia conservativa non raggiungono il target o soggetti che debbano perdere  $\geq$ 10% del peso corporeo per ottenere benefici o ancora per mantenere costante il peso ottenuto. Inoltre, con l'avanzamento della ricerca su difetti genetici e sindromi endocrine, sono stati sviluppati trattamenti mirati per condizioni quali i deficit di leptina o i difetti del suo recettore, di POMC e di PCSK1 [70].

La terapia medica deve essere portata avanti a lungo termine [77], essendo l'obesità una patologia cronica, motivo per cui bisogna sempre considerare il rapporto rischio-beneficio di una terapia farmacologica che può trascinarsi alcuni effetti collaterali.

La terapia deve essere iniziata alla dose minima efficace e tollerabile e gradualmente aumentata. Si considera di successo una terapia farmacologica che contribuisca a una perdita  $\geq$ 5% del peso corporeo a 3 mesi. Una terapia farmacologica fallimentare (perdita  $<$ 5% del peso corporeo a 3 mesi) o mal tollerata deve essere interrotta oppure sostituita [77]. I soggetti obesi affetti da DM di tipo 2 devono preferire farmaci antidiabetici che contribuiscano alla perdita di peso, come

analoghi del GLP1 o SGLT2 inibitori, in aggiunta alla regolare terapia con metformina [77].

In Italia, i farmaci autorizzati al commercio per la terapia a lungo termine dell'obesità negli adulti sono Orlistat, Liraglutide e Naltrexone/Bupropione [78].

Orlistat riduce l'assorbimento dei grassi assunti con la dieta a livello gastrointestinale del 25-30% [79]. Il suo meccanismo di azione consiste nel blocco della lipasi che scinde i trigliceridi alimentari, così da renderli non assorbibili. Gli effetti indesiderati più frequenti sono disturbi di tipo gastrointestinale (crampi, flatulenza, steatorrea, incontinenza fecale) e riduzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili A, D ed E.

Liraglutide è un analogo del GLP1 umano secreto a livello intestinale e cerebrale in risposta all'assunzione di cibo. Il GLP1, legandosi al recettore, stimola la secrezione di insulina, riduce lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà con azione centrale diretta, riducendo l'appetito. L'effetto finale è un senso di ripienezza e sazietà, pertanto si ha una diminuzione netta del cibo assunto. Gli effetti collaterali più importanti sono a livello gastrointestinale (nausea, diarrea, stitichezza, difficoltà digestive) e cardiaco (lieve aumento della frequenza cardiaca).

L'associazione Naltrexone/Bupropione ha un effetto centrale sul senso di gratificazione legato all'assunzione del cibo e aumenta la perdita di calorie, rendendo più facile seguire una dieta ipocalorica. Le reazioni avverse più frequenti sono nausea, stitichezza, vomito, capogiri, xerostomia, sonnolenza fino alla perdita di coscienza in alcuni casi, per cui è necessario prestare particolare attenzione alla guida o nell'uso di macchinari. Inoltre, il bupropione è associato a un rischio dose-dipendente di convulsioni.

Tuttavia, a livello mondiale sono numerosi i farmaci utilizzati nella terapia medica dell'obesità:

Farmaco	Meccanismo di azione	Perdita di peso	Effetti collaterali	Controindicazioni
Resina fentermina Dietilpropione	Fattore rilasciante norepinefrina	3,6 kg 3 kg	Cefalea Aumento PA, FC Insonnia Xerostomia Costipazione Ansia	Disturbo d'ansia Pregresse patologie CV Ipertensione non controllata Gravidanza e allattamento iMAO Storia di abuso di sostanze Ipertiroidismo Glaucoma Ipertensione polmonare
Orlistat	Inibitore di lipasi pancreatica e gastrica	2,9-3,4 kg	Disturbi gastrointestinali Malassorbimento vitamine liposolubili	Assunzione di ciclosporina entro 2h Levotiroxina Warfarin Antiepilettici Sindrome malassorbitiva Gravidanza e allattamento Colestasi
Lorcaserina	Agonista del 5HT <sub>2c</sub> R	3,6 kg	Cefalea Nausea Xerostomia Convulsioni Astenia Costipazione	Gravidanza e allattamento Attenzione all'uso contemporaneo di SSRI e SNRI Triptani Bupropione
Fentermina/Topiramato	Fattore rilasciante norepinefrina/ Modulatore del recettore del GABA	6,6 kg	Insonnia Xerostomia Costipazione Parestesie Convulsioni Disgeusia	Gravidanza e allattamento Ipertiroidismo Glaucoma iMAO
Naltrexone/Bupropione	Antagonista oppioide/ Inibitore del reuptake di dopamina e norepinefrina	4,8%	Nausea Costipazione Cefalea Vomito Convulsioni	Ipertensione non controllata Epilessia Anoressia nervosa o bulimia Abuso di alcol e farmaci iMAO
Liraglutide	GLP1 agonista	5,8 kg	Nausea Vomito	Storia di K midollare della tiroide MEN2 Gravidanza

Bisogna anche considerare, e modificare se possibile, la terapia in atto se questa contiene farmaci che possano favorire l'aumento ponderale.

Di seguito alcuni farmaci che si associano ad aumento di peso e possibili alternative associate a diminuzione o a neutralità sul peso [80]:

Classe/Indicazione	Uso associato ad aumento di peso	Uso associato a diminuzione o neutralità sul peso
Antidepressivi Triciclici	Amitriptilina Doxepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina Mirtazapina	Bupropione Nefazodone Fluoxetina Sertralina (<1 anno)
SSRIs	Paroxetina Fluvoxamina	
iMAO	Fenelzina Trianicipromina	
Stabilizzatori dell'umore	Litio	
Antidiabetici	Insulina (in base al tipo e al regime adottato) Sulfoniluree Tiazolidinedioni Mitolglinide	Metformina Acarbosio Mioglitolo Pramlintide Exenatide Liraglutide SGLT2 inibitori
Antipertensivi		Antagonisti recettoriali dell'AT
Antipsicotici	Clozapina Risperidone Olanzapina Quetiapina Aloperidolo Perfenazina	Ziprasidone Aripiprazolo
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Gabapentina Acido valproico	Topiramato Zonisamide
Contraccettivi	Progesterone	IUD
Endometriosi	Leuprolide acetato depot	Chirurgia
Malattie infiammatorie croniche	Glucocorticoidi	FANS Farmaci antireumatici
AIDS	Farmaci antiretrovirali	

La commissione congiunta International Federation for the Surgery of Obesity – European Association for the Study of Obesity (IFSO – EASO) [81] ha elaborato delle linee guida volte a indirizzare i medici nella pratica clinica in maniera corretta per quanto riguarda la terapia chirurgica dell'obesità, che è considerata a

oggi il metodo più efficace in termini di perdita di peso a lungo termine, miglioramento delle complicanze e della qualità di vita, nonché diminuzione della mortalità globale [67]. Le linee guida sono state aggiornate nel 2022 ed è stata ampliata la fascia di popolazione candidabile all'intervento chirurgico [73].

Secondo le nuove linee guida, la terapia chirurgica è indicata per pazienti con BMI >35 kg/m<sup>2</sup> o BMI >30kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità o pazienti che non riescono a perdere peso o a mantenerlo [81]. In pazienti con BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, la chirurgia bariatrica ha dimostrato di permettere il miglioramento della funzione delle cellule β pancreatiche [82].

Il BMI può essere sia quello attuale che il massimo BMI raggiunto, per cui la perdita di peso dopo terapia medica o conservativa non rappresenta una controindicazione alla chirurgia. Allo stesso modo, può essere indicazione anche l'aumento di peso dopo una sua riduzione senza la chirurgia.

Attualmente non esistono più limiti di età per effettuare un intervento di chirurgia bariatrica e sempre più spesso vengono operati bambini o adolescenti e pazienti più anziani (>60 anni), mentre in passato era indicata solo nella fascia di età 18-60 anni. È inoltre un'opzione per pazienti affetti da sindromi genetiche come la Prader-Willi. La chirurgia deve essere considerata dopo fallimento della terapia medica e conservativa.

Essendo la chirurgia un intervento invasivo, è necessaria un'attenta valutazione preoperatoria, comprensiva di visite medica, chirurgica, anestesiologicala, psicologica o psichiatrica, nutrizionistica o dietetica e deve essere verificato un adeguato supporto sociale. Il paziente deve essere informato sui cambiamenti dietetici a cui dovrà andare incontro, sui benefici e sui rischi e conseguenze dell'intervento e sulla necessità di cambiamento dello stile di vita, incluso il follow-up a lungo termine a cui dovrà aderire. Sono da indagare, in aggiunta agli esami preoperatori routinari per chirurgia maggiore, la funzione polmonare e l'eventuale presenza di OSAS, disordini metabolici, endocrinologici, gastroesofagei, densità ossea, composizione corporea e la spesa energetica a riposo.

Le linee guida rimarcano l'importanza di un supporto psicologico: è prevista una valutazione preoperatoria volta a verificare la reale motivazione del paziente, il

comportamento alimentare, le condizioni di vita e la presenza di una rete sociale di supporto adeguata, la disponibilità a partecipare al follow-up a lungo termine e la compliance.

Controindicazioni alla chirurgia bariatrica sono:

- Assenza di un periodo di trattamento medico verificabile;
- Paziente ritenuto incapace di partecipare a un prolungato follow-up;
- Disordini psichiatrici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o da uno psicologo dedicato;
- Alcolismo o tossicodipendenza;
- Malattie correlate a ridotta aspettativa di vita;
- Pazienti inabili a prendersi cura di sé e senza un adeguato supporto familiare e sociale; [81]

Devono comunque essere verificate:

- La motivazione, la capacità di esprimere un valido consenso, la disponibilità ai controlli periodici e al regime dietetico prevedibile;
- La certezza della resistenza alla terapia nutrizionale e comportamentale;
- L'assenza di controindicazioni maggiori;
- La compatibilità con il rischio operatorio, valutato in base all'Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS) [83]

La SICOB [83] (Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche) aderisce alle suddette linee guida e sottolinea che tutti gli interventi devono essere eseguiti in prima istanza attraverso approccio laparoscopico (considerato il gold standard).

Gli interventi chirurgici vengono classificati in tre categorie in base ai meccanismi sottostanti: interventi di tipo restrittivo, di tipo malassorbitivo e interventi sia restrittivi che malassorbitivi.

Gli interventi restrittivi sfruttano la riduzione del volume dello stomaco per diminuire l'introito di cibo e raggiungere prima la sazietà.

Possiamo ricordare:

- Bendaggio gastrico regolabile: il neostomaco, di volume di circa 25 ml, viene ottenuto posizionando una protesi circolare regolabile intorno alla porzione superiore dello stomaco. La protesi viene adattata a seconda del diametro dell'orifizio di svuotamento desiderato, attraverso un reservoir in sede sottocutanea, riempito con soluzione fisiologica per via percutanea. È un intervento anatomicamente e funzionalmente reversibile, che non comporta asportazione o sezione di organi. L'assorbimento non viene intaccato, per cui l'intervento sarà più efficace più il paziente seguirà una dieta solida. Invece, se associato a una dieta composta da liquidi ipercalorici, non darà risultati altrettanto brillanti. Con questo intervento si ottiene in media una riduzione del 13,7% del peso corporeo in eccesso a 1 anno e 11,7% a 5 anni [71].
- Gastroplastica verticale (Printen e Mason 1971): viene creata una tasca gastrica in senso verticale, lungo il margine destro dello stomaco, attraverso una suturatrice meccanica circolare, a 3 cm dalla piccola curvatura e a 6 cm dell'angolo di His, di circa 25-30 ml, rinforzata con una banda sintetica di polipropilene, e comunicante con il resto dello stomaco attraverso un orifizio di 1 cm. Anche il successo di questo intervento dipende strettamente dalla dieta praticata.
- 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.
- Sleeve Gastrectomy: l'intervento consiste nella resezione verticale lungo la grande curvatura di circa 4/5 dello stomaco, asportando completamente il fondo gastrico e riducendo il volume dell'80%, oltre a probabili modificazioni di tipo ormonale. È totalmente irreversibile, ma ad oggi è l'intervento di chirurgia bariatrica maggiormente eseguito per via della grande efficacia.

Gli interventi malassorbitivi agiscono riducendo la superficie di assorbimento dei nutrienti e quindi le calorie ad ogni pasto.

- Bypass biliointestinale: consiste nel determinare un tratto comune alimentare di 45-60 cm congiungendo i primi 30-35cm di digiuno con gli ultimi 12-20 cm di ileo e l'ansa esclusa viene anastomizzata con la colecisti.
- Deviazione biliopancreatica di Scopinaro: associa il confezionamento di una tasca gastrica di circa 300 ml, ottenuta con resezione di almeno i 2/3 distali dello stomaco, con la creazione di due tratti, biliare e alimentare, che si uniscono in un unico tratto comune a valle. Il duodeno viene sezionato 2-3cm distalmente alla valvola pilorica e il tenue a 300cm dalla valvola ileocecale, con confezionamento di una anastomosi termino-terminale gastro-ileale e una termino-laterale ileo-ileale a 50 cm dalla valvola ileocecale. Si crea così un tratto alimentare di 250cm e un tratto comune di 50cm.
- Mini Gastric Bypass: 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.

Gli interventi restrittivi e malassorbitivi combinano entrambe le tecniche:

- Bypass gastrico (Mason e Ito 1960): ne esistono diverse varianti e le lunghezze non sono standardizzate. Lo stomaco viene diviso in una porzione superiore, una tasca di volume ridotto (20-30 ml), anastomizzata al tenue, componendo l'ansa alimentare. La porzione di digiuno residua compone il tratto biliare, che verrà anastomizzato al tratto alimentare.
- Single Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S): combina una sleeve gastrectomy alla resezione postpilorica del duodeno e successiva anastomosi termino-laterale del duodeno prossimale all'ileo a 250cm dalla valvola ileo-cecale.

Ad oggi gli interventi maggiormente eseguiti sono la Sleeve Gastrectomy, il Bendaggio Gastrico, il Bypass Gastrico e la BPD, mentre sono quasi del tutto abbandonati gli interventi di Bypass Ileale, la Gastroplastica Verticale e il Bypass Biliointestinale.

Non vi sono evidenze tali da affermare la superiorità diretta di un intervento rispetto a un altro, ma gli studi sono concordi sul fatto che la BPD sia l'intervento più efficace nell'indurre la remissione del diabete di tipo 2, rispetto al Bypass Gastrico, alla Sleeve Gastrectomy e al Bendaggio Gastrico, per cui l'opzione chirurgica è da considerare nell'ambito della terapia del diabete di tipo 2 in soggetti con BMI>35 [83]. La scelta dell'intervento dipende, quindi, dalle caratteristiche del paziente, dall'esperienza del chirurgo, dalla struttura e dal rapporto rischio/beneficio a breve e lungo termine.

In seguito all'intervento chirurgico, deve essere impostato un programma di follow-up personalizzato; la frequenza e il tipo di esami dipendono dal tipo di trattamento eseguito e dalle comorbidità associate. In linea generale 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.

Le complicanze associate alla chirurgia dell'obesità sono:

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

I pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica malassorbitiva, in particolare, sono a rischio elevato di complicanze nutrizionali e metaboliche e quindi necessitano di supplementi di vitamine e micronutrienti. Infatti, sono assai frequenti gli stati carenziali, specie di vitamine idrosolubili (B1, B9, B12), vitamine liposolubili (A, D, E, K), ferro, rame, calcio, magnesio e zinco.

A distanza di tempo potrebbe essere necessario un intervento di revisione, qualora vengano modificate alcune parti del primo intervento senza cambiare tipologia, di conversione, quando si passa da un meccanismo o tipo di intervento a un altro, o di

restaurazione, se viene ripristinata la normale anatomia. Questo si verifica dal 5 al 56% degli interventi [83]. Le cause più frequenti di reintervento sono i fallimenti sul calo ponderale per la conversione e la revisione, le complicazioni per la revisione e la restaurazione.

Le indicazioni alla chirurgia di revisione sono:

- Inefficacia, definita come il mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, sia che si tratti di mantenimento del calo ponderale sia che si tratti di mancata o parziale risoluzione delle comorbidità preesistenti (diabete e altre patologie associate all'obesità), oppure dalla comparsa di complicanze maggiori e/o recidiva delle comorbidità preoperatorie
- Complicanze (precoci da 1 a 3 mesi postintervento, tardive da 3 mesi a oltre 10 anni), che possono essere chirurgiche o non chirurgiche, cioè legate a deficit nutrizionali e/o scarsa compliance.

Ad ogni modo, in caso di insuccesso per mancato o insufficiente calo ponderale, in assenza di una significativa alterazione delle condizioni anatomiche risultanti dall'intervento chirurgico, il paziente deve essere sottoposto a valutazione psicologico-psichiatrica prima di ogni ulteriore passo terapeutico.

La SICOB stabilisce dei principi di conversione per ognuna delle tecniche chirurgiche:

- La Gastroplastica Verticale viene convertita a bypass gastrico per complicanze quali la stenosi dello pseudo-piloro, il reflusso gastroesofageo, la fistola gastro-gastrica (e quindi recupero ponderale) e l'intolleranza ai cibi solidi.
- Dopo Sleeve Gastrectomy è proponibile una revisione se presente dilatazione gastrica o conversione a Bypass Gastrico o DBP; in presenza di complicanza meccanica o reflusso gastroesofageo o in caso di mancato controllo del T2DM o sua ricomparsa è indicata la conversione a Bypass Gastrico.
- In caso di fallimento per mancata/insufficiente perdita di peso o recupero ponderale dopo Bypass Gastrico è proponibile la chirurgia di revisione correttiva, con riconfezionamento della pouch gastrica e/o dell'anastomosi,

posizionamento di Bendaggio Gastrico regolabile o fisso o Bypass Gastrico distale (a costo di gravi complicanze nutrizionali), oppure è indicata la conversione a DBP; in caso di ripresa del peso o in presenza di dilatazione della pouch gastrica e/o dell'anastomosi gastrodigiunale, questa può essere corretta o può essere posizionato un Bendaggio Gastrico. Infine, in caso di nutrizionali non emendabili, è proponibile l'intervento di restaurazione.

- In caso d'insuccesso legato a uno stato di malnutrizione dopo DBP/Duodenal switch, l'intervento consiste nell'allungamento del tratto comune a spese di quello biliopancreatico. Le cause d'insuccesso per la BPD/DS che necessitano di revisione chirurgica sono rappresentate dalle complicanze a lungo termine quali malnutrizione per scarso assorbimento di macro e/o microelementi. In letteratura le revisioni della BPD/DS per ripresa del diabete e/o scarsa risposta postintervento primitivo sono poco descritte; sono comunque proponibili un accorciamento del tratto comune, in presenza di una sua eccessiva lunghezza, o un intervento restrittivo gastrico.

## 2. LA DIVERSIONE BILIOPANCREATICA

### Storia della chirurgia

I primi studi sulla chirurgia malassorbitiva risalgono alla fine del XIX secolo e il primo intervento sul grande obeso fu effettuato da Kremen nel 1954. Si trattava di un bypass digiuno-ileale termino-terminale, intervento che ebbe molto successo negli anni '60, ma che fu presto abbandonato per le gravi complicanze a cui si accompagnava, quali squilibri idroelettrolitici, deficienze vitaminiche, diarrea intrattabile, colelitiasi, nefrolitiasi, neuromiopatie ed insufficienza epatica grave, che portavano a riconversione un paziente su quattro.

Nel 1981, Scopinaro e coll. applicarono la diversione bilio-pancreatica, intervento che combina una gastrectomia parziale ad una gastro-ileostomia su ansa alla Roux e una digiuno-ileostomia a 50 cm dalla valvola ileo-ciecale per consentire l'assorbimento dei nutrimenti solo negli ultimi 50 cm di ileo. L'obiettivo era quello di indurre un malassorbimento selettivo dei cibi ad alto contenuto calorico [84].

L'esperienza di Scopinaro iniziò a Genova, prima con uno studio su 12 cani, sui quali riuscì a ottimizzare la tecnica, e successivamente con un trial su 18 pazienti con un anno di follow-up, i cui risultati hanno portato a modifiche della tecnica chirurgica.

I primi risultati furono promettenti: una perdita di peso del 33% a 12 mesi e apparentemente nessuna complicanza tardiva, mentre la complicanza precoce più frequente era la deiscenza di ferita. Inoltre, a un anno si ottenevano miglioramenti morfologici alla biopsia epatica [85]. Erano già noti dal primo trial sui cani i benefici rispetto al bypass digiuno-ileale, portando poi a preferire questa tecnica: assorbimento normale di sali biliari, acqua ed elettroliti, lenta ripresa dell'assorbimento intestinale e assenza della sindrome dell'ansa cieca (dovuta al ristagno del cibo nell'intestino che si accompagna alla produzione di tossine da parte dei batteri qui presenti e successiva insufficienza epatica).

In realtà, col tempo si capì che questo tipo di bypass si può accompagnare facilmente a malassorbimento proteico e vitaminico, mentre è rara anche se possibile l'insufficienza epatica grave.

Con l'intento di ridurre l'importanza e l'incidenza di queste complicazioni, Marceau e coll. modificarono la tecnica di Scopinaro e confezionarono una diversione biliopancreatica con sezione duodenale (BPD-DS). L'intervento consiste nell'attuare una resezione gastrica marginale (sulla grande curvatura) anziché una gastrectomia parziale, una duodeno-ileostomia su ansa alla Roux ed un'ileostomia a 100 cm dalla valvola ileociecale. Gli autori producono risultati clinici molto buoni con un malassorbimento molto meno significativo [86].

L'ultima versione della tecnica è stata introdotta nel 1992 con il nome di *Ad-Hoc Stomach, Ad-Hoc-Alimentary Limb* (AHS-AHAL BPD). 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.

## Tecnica chirurgica ed evoluzione

Originariamente, l'intervento consisteva in una gastroresezione orizzontale e in una diversione biliopancreatica con ansa a Y di Roux, esattamente come eseguito nei primi modelli animali. L'intervento viene eseguito secondo i seguenti passaggi:

- Confezionamento della tasca gastrica con resezione dei due terzi distali e del piloro, al fine di ottenere un volume totale di 250-500 ml.
- Colecistectomia preventiva sulla base del paziente [87]. La perdita di peso post-intervento rallenta lo svuotamento della colecisti e il soggetto obeso produce una bile già soprassatura: sia il ristagno che la composizione della bile sono fattori determinanti nella formazione di calcoli e un intervento endoscopico di eventuale litiasi del coledoco non sarebbe possibile per la lunghezza del tratto di ansa esclusa, per cui sarebbe necessario un secondo intervento.
- Esecuzione della diversione: dopo aver separato il duodeno dal piloro, distalmente a questo, vengono misurati dai 200 ai 350 cm di ileo (a seconda delle esigenze del paziente) a partire dalla valvola ileocecale.

Viene quindi sezionato l'ileo e viene confezionata una prima anastomosi termino-terminale tra il moncone distale e la tasca gastrica, portando il

moncone distale superiormente per via transmesocolica. Questo primo tratto costituisce il tratto alimentare di passaggio del cibo.

Il moncone prossimale dell'ileo e il moncone del digiuno precedentemente ottenuto vengono uniti da un'anastomosi termino-laterale all'ileo a circa 50 cm dalla valvola ileocecale, costituendo il tratto biliopancreatico di passaggio delle secrezioni biliari e pancreatiche.

Il tratto successivo all'anastomosi digiuno-ileale costituisce il tratto comune o di assorbimento delle sostanze nutritive e la sua lunghezza condiziona la perdita di peso e le successive complicanze.

Negli anni '90, lo stesso Scopinaro modificò l'intervento originale, per migliorare la malnutrizione proteica a cui andavano incontro i pazienti: ampliando la tasca gastrica da 150 a 400 ml, infatti, si andava a rallentare lo svuotamento gastrico, ma anche a ridurre l'incidenza di questa complicanza. Si trattava della Ad-Hoc-Stomach BPD.

Infine, nel 1999, si arrivò a costruire tratti intestinali su misura per il singolo paziente, basandosi su sesso, età, abitudini alimentari e propensione a modificare le stesse (Ad-Hoc-Alimentary-Limb). Queste modifiche furono integrate col precedente ampliamento della tasca; l'intervento, quindi, diventava "Ad-Hoc-Stomach Ad-Hoc-Alimentary-Limb Biliopancreatic Diversion" o "AHS-AHAL-BPD".

La variante di Hess et. Al. [88], ovvero la BPD-DS (Duodenal Switch), prevede una gastrectomia verticale lungo la grande curvatura dello stomaco, con una tasca gastrica di 150-200 ml, e una diversione con preservazione del piloro. Si effettua con il confezionamento di una anastomosi duodeno-ileale termino-terminale e successivamente di una anastomosi ileo-ileale termino-laterale a 50 cm dalla valvola ileocecale. In questo modo 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). Inoltre, la duodeno-enteroanastomosi riduce il rischio di ulcera, rispetto alla gastro-enteroanastomosi, come dimostrato da studi condotti successivamente [89].

## Effetti dell'intervento

Dopo l'intervento si presenteranno scarso appetito, sazietà precoce, occasionalmente dolore epigastrico e vomito, più o meno associati a una dumping syndrome. Solitamente questo si risolve entro un anno, con ripristino dell'assunzione di cibo pari al preoperatorio, indipendentemente dal volume dello stomaco.

L'intervento permette la perdita di peso grazie alla separazione degli alimenti dagli enzimi digestivi per un tratto di intestino variabilmente lungo. Questo porta alla riduzione della superficie che andrà effettivamente ad assorbire nutrienti, soprattutto grassi (che richiedono i sali biliari per essere assorbiti), con un'efficacia sulla perdita di peso del 65-75% [83]. È dimostrato che, in realtà, il deficit energetico non è dovuto molto alla digestione più distale degli alimenti, poiché in realtà non avviene digestione pancreatico nel tratto comune [90,91]. Proteine e amidi vengono idrolizzati dagli enzimi dell'orletto a spazzola in tutto il tratto alimentare fino alla valvola ileocecale, mentre solo l'assorbimento di grassi viene limitato perché possibile solo con l'ausilio dei sali biliari e quindi solo nel tratto comune. Quello che ne consegue è che il nuovo tratto gastrointestinale così modificato ha una soglia limite di capacità di assorbimento in termini di calorie, mentre tutto ciò che viene assunto oltre la data soglia non sarà assorbito [92]. Per questo motivo la dieta è sostanzialmente libera.

Nei tempi successivi non sarà tanto la dieta, che infatti non prevede particolari restrizioni, a determinare il mantenimento del peso, quanto l'assorbimento quotidiano di energia permesso dal disegno dell'intervento stesso. Il volume dello stomaco è importante soprattutto nelle prime fasi postoperatorie, dopodiché sarà di maggiore rilievo la lunghezza del tratto di assorbimento nel mantenimento a lungo termine [93].

Bolkmans et al. hanno riportato una perdita di peso corporeo totale del 40,7% e di quello in eccesso del 60-70% a 10 anni dalla BPD-DS, anche maggiore in individui con BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>.

I benefici dati dalla perdita di peso sono vari e ci evidenziano ancora una volta la stretta correlazione tra obesità, sindrome metabolica e conseguenze dell'eccesso di peso di cui sopra. Sono stati infatti riportati dati sul miglioramento di [93]:

- Pressione arteriosa;
- Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e assorbimento di acidi grassi; in particolare questa riduzione si verifica nel 100% dei soggetti, probabilmente per l'interruzione del ricircolo entero-epatico della bile, che porta alla necessità di aumentare la sintesi di acidi biliari a spese del pool di colesterolo, e anche dalla riduzione del colesterolo esogeno assorbito;
- Glicemia, insulino-resistenza e diabete mellito; anche questo si verifica nella totalità dei pazienti nel postoperatorio, probabilmente proprio per la riduzione di tessuto adiposo viscerale e quindi degli effetti metabolici negativi ad esso conseguenti;
- Iperuricemia, risoluzione della gotta;
- Ritmo sonno veglia, con riduzione della sonnolenza diurna e risoluzione della sindrome di Pickwick;

Nel periodo postoperatorio, per circa un mese dopo l'intervento e nel lungo tempo se e quando necessario, i pazienti devono seguire una supplementazione di minerali quali calcio carbonato, ferro in donne in età fertile e vitamine liposolubili A, D, E. Questo è necessario per evitare effetti collaterali immediatamente successivi all'intervento come feci maleodoranti con evacuazioni frequenti (2-4 al giorno), steatorrea, flatulenza, meteorismo e aumento della peristalsi intestinale. Si tratta di conseguenze legate soprattutto all'alterato transito intestinale, ma possono essere tali da rendere necessaria una revisione visto l'importante impatto sulla qualità di vita del paziente. Riguardo allo stile di vita, infatti, questo sarà radicalmente diverso dal preoperatorio e il paziente deve essere informato sulle conseguenze metaboliche (lo scarso assorbimento di grassi, assorbimento scarso o appena sufficiente di proteine, mono e disaccaridi e trigliceridi) [93] e sulle ripercussioni che l'intervento ha sulla dieta e sull'alvo.

Come detto in precedenza, la dieta è libera, con particolare attenzione agli zuccheri, ma è importante fornire delle direttive in modo da massimizzare l'efficacia

e ridurre le complicanze e ricordare che, una volta raggiunto il peso ideale, potrà essere necessario riformulare lo schema dietetico. Il fatto che però non vi siano restrizioni rappresenta un grosso vantaggio in termini di tolleranza psicologica e compliance da parte del paziente.

## Complicanze

Le BPD e le varianti sono gravate da bassa mortalità (0,8% [83]) e da complicanze chirurgiche classificabili in precoci (4%) e tardive e da complicanze nutrizionali tardive (in percentuale variabile in base al tipo di complicanza).

Le complicanze chirurgiche precoci, intese come complicanze che insorgono entro 30 giorni dall'intervento, sono sovrapponibili alle complicanze che seguono un qualsiasi altro intervento di chirurgia generale [94].

Tra queste troviamo:

- Fistola gastrica, duodenale e più raramente pancreatica o biliare
- Deiscenza di anastomosi ileo-ileale
- Ascesso addominale
- Pancreatite
- Polmonite, embolia polmonare
- Stenosi di anastomosi o del piccolo intestino
- Infezione di ferita
- Intolleranza al cibo
- Complicanze urinarie
- Flebite

Le complicanze chirurgiche tardive sono state riscontrate e descritte dallo stesso Scopinaro e dal suo gruppo e successivi [93,95,96]. Sono presenti soprattutto nei primi anni post-intervento e successivamente diminuiscono di incidenza. Abbiamo:

- Ulcera peptica post-anastomotica, inizialmente ad alta incidenza (12,5%), poi ridotta a 8,3% con la AHS BPD e alcuni accorgimenti nella tecnica chirurgica volti a preservare le fibre vagali conservando quanto possibile il

legamento gastrolienale e confezionando una anastomosi termino-laterale tra stomaco e ileo. Si tratta di una complicanza che già era nota dai primi studi su cani e motivo per cui si era preferita una gastrectomia distale a un bypass gastrico.

Colpisce maggiormente i maschi e non è influenzata dal consumo di alcol e fumo. Viene effettuata una profilassi con inibitori di pompa protonica e, qualora fosse necessario trattare una stenosi secondaria all'ulcera, è preferita la tecnica endoscopica con dilatazione;

- Laparocele, soprattutto per l'età avanzata, il sovrappeso e l'obesità e l'infezione di ferita;
- Occlusione intestinale, la cui sintomatologia dipende dal tratto coinvolto: a livello del tratto comune sarà simile a un classico quadro con dolore addominale, alvo chiuso a feci e gas, nausea e vomito; a livello del tratto alimentare ci saranno dolore, vomito, distensione addominale, alvo anche parzialmente canalizzato; se l'ostruzione è a livello del tratto biliare si avrà una sintomatologia simile alla pancreatite acuta, con dolore senza distensione addominale, feci ipo o acoliche, iperbilirubinemia, rialzo di amilasi e lipasi;
- Emorroidi, complicanze proctologiche;

Sono osservate anche minori complicanze come acne, foruncolosi inguino-perineale, dumping syndrome, artrite, calcoli renali.

Le complicanze nutrizionali tardive rappresentano il vero problema della chirurgia malassorbitiva e rendono necessario un follow-up continuo nel tempo in quanto possono condurre al decesso se non trattate precocemente. A differenza delle precedenti, queste tendono ad aumentare di incidenza nel tempo perché proprio dovute al malassorbimento instaurato dallo stesso intervento. Si descrivono:

- Anemia soprattutto siderocarenziale, ma anche da deficit di vitamina B12 o, più raramente, di folati, dovute all'esclusione completa del duodeno, con un'incidenza che arrivava secondo gli studi anche al 40%;
- Carenza di vitamine liposolubili con sintomatologia legata alla vitamina deficitaria e che necessitano di supplementazione nutrizionale. Il deficit di

vitamina A si manifesta con disturbi visivi quali emeralopia, il deficit di vitamina D con difetti nel metabolismo osseo e osteoporosi, il deficit di vitamina E con disturbi neurologici e atassia e in deficit di vitamina K con coagulopatia (più frequente negli alcolisti);

- Demineralizzazione ossea, per malassorbimento di calcio, tale per cui è raccomandato un fabbisogno giornaliero maggiore di 2 g/die e integrazione di vitamina D. Si avranno osteomalacia e osteoporosi, peggiorate dall'iperparatiroidismo secondario. L'integrazione è raccomandata in elevate quantità in quanto l'assorbimento di calcio è direttamente proporzionale al suo intake;
- Complicanze neurologiche quali neuropatia periferica ed encefalopatia di Wernicke, oggi molto rare grazie alla somministrazione di tiamina nei soggetti a rischio;
- Malnutrizione proteica: ipoalbuminemia, anemia, edema, astenia, alopecia. Rappresenta la complicanza specifica più temibile della BPD e il suo trattamento prevede la nutrizione parenterale per 2-3 settimane, ma può condurre al decesso. Può essere sia precoce episodica, nel primo anno post-intervento, per una mancata aderenza alla dieta, oppure tardiva per lo scarso introito proteico o insufficiente assorbimento intestinale, tale spesso da richiedere una revisione.

La principale causa della malnutrizione proteica sembra però essere legata solo in parte al malassorbimento: la perdita di azoto endogeno è infatti di 5 g/die, approssimativamente corrispondenti a 30 g/die. Questa carenza è maggiore nei primi mesi dopo l'intervento e, per questo motivo, il fabbisogno proteico medio post-BPD dovrebbe essere di circa 90g/die.

Si identificano due forme di malnutrizione proteica: la forma marasmatica e la forma ipoalbuminemica.

La forma marasmatica rappresenta l'adattamento al digiuno e corrisponde all'associazione di deficit proteico ed energetico. Il rapporto glucagone-insulina è fortemente a favore del glucagone, con lipolisi, proteolisi dal muscolo scheletrico per fornire substrati necessari alla gluconeogenesi

epatica, preservando il pool di proteine viscerali. Il risultato è una perdita di tessuto adiposo e muscolare scheletrico.

La forma ipoalbuminemica, invece, consiste in un deficit di azoto con normale introito energetico, composto da carboidrati. Si avrà qui iperinsulinemia, che inibisce la lipolisi e la proteolisi nel muscolo scheletrico, senza risparmio di proteine viscerali, portando a ipoalbuminemia, anemia e immunodepressione. Il peso corporeo rimane quasi invariato, senza perdita di tessuto adiposo e con accumulo di liquidi extracellulari.

L'obiettivo della dieta post-intervento e del trattamento della malnutrizione proteica precoce è quello di compensare la perdita di azoto endogeno e portare il metabolismo verso una malnutrizione marasmatica.

Come detto sopra, la malnutrizione proteica è più frequente nei primi mesi, uno o due anni dall'intervento. La sua incidenza è comunque diminuita grazie alla tecnica AHS-AHAL BPD, vista la correlazione inversa tra volume dello stomaco e incidenza di malnutrizione proteica.

## Follow-up

Nel primo anno il paziente viene convocato a una prima visita di follow-up a 30-45 giorni dopo l'intervento, successivamente a 4 mesi e a un anno. Dopodiché sarebbe preferibile un follow-up a cadenza annuale con esami del sangue e dati circa lo stato di salute generale, in quanto le complicanze, soprattutto nutrizionali, possono presentarsi anche dopo molti anni. A ogni visita vengono misurati peso corporeo e pressione, viene indagato lo stato di salute, le abitudini alimentari, eventuali disturbi dell'alvo e vengono richiesti esami del sangue ed esame urine eseguiti nei giorni precedenti: emocromo, proteine totali, elettroforesi, elettroliti (Na, K, Ca, Cl, P, Mg), ferritina, transferrina, emoglobina glicata, profilo lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi), bilirubina diretta e totale, transaminasi, LDL,  $\gamma$ GT, fibrinogeno, aPTT, amilasi, acido urico, creatinina, marcatori HBV e HCV, PTH, vitamine (A, D, E), al fine di riconoscere e trattare situazioni carenziali.

## Reinterventi

I reinterventi possono consistere in revisioni o conversioni. La revisione ha la funzione di correggere l'intervento primario (con allungamento, accorciamento o restaurazione) nel caso il paziente sviluppi complicanze che possano compromettere la sopravvivenza; le conversioni consistono nel passaggio a un altro tipo di intervento di chirurgia bariatrica in pazienti che non abbiano raggiunto l'obiettivo terapeutico.

La chirurgia revisionale è indicata in presenza di complicanze gravi, che ribaltano il rapporto rischio/beneficio dell'intervento, e permette di correggere gli effetti originari. Nello specifico [93]:

- Malnutrizione proteica ricorrente (prima causa [96]) o senza scarso intake proteico
- Eccessiva perdita di peso con normale assunzione di cibo
- Eccessiva diarrea e flatulenza
- Demineralizzazione ossea intrattabile
- Presenza di patologie che sarebbero peggiorate dal malassorbimento
- Intolleranza all'intervento

Il totale delle revisioni eseguite comunque non è elevato: Papadia et al. [93] 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%.

Nel dettaglio, la chirurgia revisionale può consistere in:

- 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 aumentare l'assorbimento delle sostanze nutritive, accorciando quello alimentare. Nel caso della malnutrizione proteica, la digestione e l'assorbimento di amidi e proteine non sembra essere diversa tra il tratto alimentare e quello comune, per cui l'allungamento del secondo a scapito del primo non darà beneficio e bisogna intervenire sul tratto biliopancreatico [96]. Questa procedura diminuisce sia l'incidenza della malnutrizione, sia sintomi quali flatulenza, steatorrea, diarrea e problemi proctologici;

- Accorciamento: si effettua quando il dimagrimento ottenuto non è sufficiente. Viene ridotto il tratto alimentare o quello comune per ridurre l'assorbimento di nutrienti, mantenendosi in range adeguati per non incorrere in un malassorbimento fatale;
- Restaurazione: consiste nel ripristino della normale anatomia dell'intestino (per quanto possibile), ritornando alla lunghezza iniziale. A questo scopo possono essere effettuate anastomosi a X latero-laterale tra il tratto biliopancreatico e quello alimentare a 25 cm dal Treitz, una restaurazione al Treitz, ovvero una sezione del tratto alimentare a livello della anastomosi ileo-ileale e quindi una ricanalizzazione con anastomosi termino-laterale con il tratto bilio-pancreatico a 25 cm dall'angolo del Treitz, oppure una restaurazione al duodeno, cioè una sezione allo stesso livello, ma con anastomosi al moncone prossimale duodenale.

Gli effetti della chirurgia revisionale sono visibili ad almeno un anno dalla revisione. 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 – Prima coorte (1976-1979)

#### Materiali e Metodi

Lo studio che abbiamo condotto è stata un'indagine retrospettiva sui primi 85 pazienti sottoposti a BPD, da Maggio 1976 a Giugno 1979, presso la Clinica Chirurgica dell'Ospedale San Martino di Genova, secondo la tecnica originaria: viene effettuata una gastrectomia parziale con chiusura del moncone duodenale; il digiuno è sezionato a 20cm dal Treitz e viene confezionata una gastrodigiunostomia con l'ansa distale; il moncone prossimale è anastomizzato all'ileo distale, in modo da creare una ricostruzione a Roux-en-Y [85]. 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 consecutivi. Nelle cartelle sono registrati alla visita precedente l'intervento i dati seguenti preoperatori: età, sesso, altezza in cm e peso in kg, analisi del sangue complete, pressione arteriosa e comorbidità (con particolare attenzione a diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa e dislipidemie).

Dopo l'intervento vengono trascritte eventuali complicanze e morbidità e mortalità peri-operatorie. A seguire, per i pazienti sono stabiliti follow-up a 1 e 6 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 lo stato di salute dei pazienti, registrando morbidità e mortalità post-operatorie, i dati dell'esame obiettivo eseguito contestualmente alla visita e i risultati delle analisi di laboratorio che i pazienti dovrebbero eseguire annualmente e, infine, l'incidenza di eventuali complicanze, le loro caratteristiche e la necessità di ricoveri. È annotato nelle cartelle lo sviluppo di complicanze, sia perioperatorie (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. 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 valutazioni preoperatorie:

- Viene effettuata una doppia misurazione della pressione arteriosa a paziente supino e viene considerato il valore medio tra i due dati ottenuti. L'ipertensione è definita da valori di pressione sistolica >135 mmHg e diastolica >90 mmHg oppure se il paziente di essere in terapia antipertensiva;
- Si considera diabete un valore di glicemia >125 mg/dl a digiuno in due diverse misurazioni o >200 mg/dl in singola misurazione;
- La dislipidemia è definita come una trigliceridemia >150 mg/dl o colesterolemia totale >200 mg/dl o HDL <40 mg/dl;

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  $\Delta$ BMI, % di perdita di peso totale (%TWL), % di perdita di peso in eccesso (%EWL), indice di perdita di BMI totale (tBMIL).

La %EWL è calcolata come percentuale del rapporto tra il peso perso e il peso in eccesso:

$$\%EWL(t) = \frac{\text{Peso Iniziale} - \text{Peso al tempo } t}{\text{Peso iniziale} - \text{Peso ideale}}$$

Il tBMIL è calcolato come il rapporto tra il  $\Delta$ BMI e il BMI in eccesso:

$$tBMI(t) = \frac{\Delta\text{BMI al tempo } t}{\text{BMI iniziale} - 25}$$

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

## Risultati

I pazienti analizzati sono 85, di cui 70 donne e 15 uomini, con un'età media all'intervento di 34,6 anni, un peso medio di 113,3 kg e un BMI medio di 42,2 kg/m<sup>2</sup>.

Alla visita preoperatoria, le complicanze legate all'obesità erano frequenti, spesso concomitanti: 32 pazienti erano diabetici, 54 ipertesi, 58 presentavano dislipidemia.

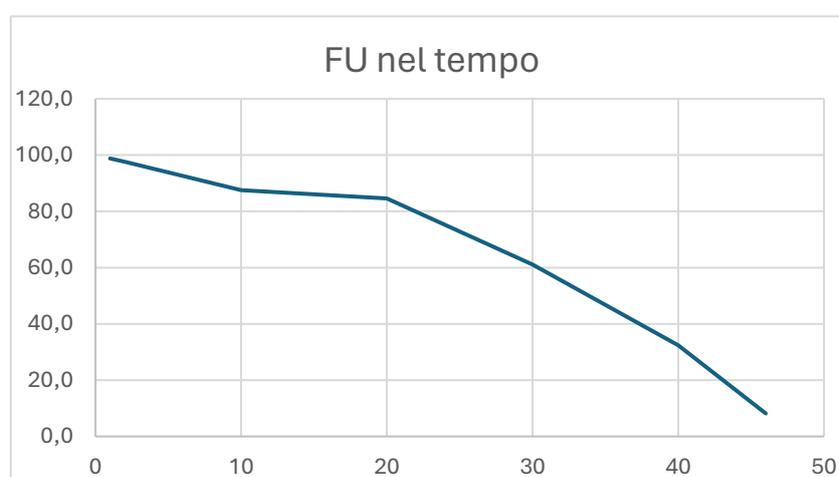
Comorbidità	Numero	%
Diabete	32	37,6%
Ipertensione	54	63,5%
Dislipidemia	58	68,2%

Nel periodo perioperatorio si è verificato un solo caso di morte per complicanze legate all'intervento, per deiscenza della gastroenteroanastomosi a distanza di otto giorni. L'infezione di ferita era la complicanza più frequente (6 casi), seguita dalla deiscenza anastomotica (3 casi) e dalla formazione di una fistola (2 casi).

Complicanza	Numero	%	Clavien e Dindo
Sanguinamento	3	3,5	3
Polmonite	1	1,1	2
Deiscenza anastomotica	3	3,5	3b, 5
Infezione di ferita	7	8	1
Fistola	1	1,1	3
Diarrea	4	4,7	1
Vomito	6	7	1
Morte	1	1,1	5

Il tasso di follow-up è progressivamente diminuito durante il tempo, con una perdita di pazienti maggiore nella quarta decade dopo l'operazione.

Anno di FU	Persi al FU	Decessi	Pazienti in FU (%)
1	0	1	84/85 (98,8)
2-5	2	4	80/82 (97,6%)
6-10	8	2	70/80 (87,5)
11-20	6	6	66/78 (84,6%)
21-30	28	4	44/72 (61,1)
31-40	46	7	22/68 (32,4)
>40	54	0	5/61 (8,2%)



Le complicanze, classificate come in precedenza in chirurgiche e metaboliche-nutrizionali, aumentano globalmente di incidenza con il tempo, ma con un andamento generalmente decrescente per le prime e crescente per le seconde.

Al primo anno di follow-up le complicanze chirurgiche più frequenti erano complicanze proctologiche (ragadi anali ed emorroidi sintomatiche – 12), seguite da ulcera o erosioni del moncone gastrico (9) e infine laparocele (7) e colelitiasi (5). In totale, 20 pazienti hanno presentato complicanze chirurgiche (23,8%).

Tra i 2 e i 5 anni di follow-up 12 pazienti hanno presentato complicanze proctologiche, 9 colelitiasi e sono stati necessari due reinterventi per altre urgenze (occlusione di laparocele strozzato). 25 pazienti hanno presentato complicanze chirurgiche (31,2% su 80 pazienti in follow-up).

Tra 6 e 10 anni i pazienti lamentavano ancora come prima causa problematiche di pertinenza proctologica (7), mentre è diminuito il riscontro di laparoceli (4) e di colelitiasi (4).

Tra 11 e 20 anni, totali 11 pazienti chirurgici hanno riportato episodi di colelitiasi (3) e reinterventi per complicanze chirurgiche (2). I sintomi proctologici sono ancora riferiti in maniera frequente (7).

A 21-30 anni si registrano 3 interventi per sindrome aderenziale, occlusione o subocclusione, 2 colecistectomie.

Oltre i 30, e ancora di più oltre i 40 anni, le complicanze chirurgiche sono eccezionali.

Complicanze	1 anno/84 pazienti	2-5 anni/80 pazienti	6-10 anni/70 pazienti	11-20 anni/66 pazienti	21-30 anni/44 pazienti	31-40 anni/22 pazienti	>40 anni/5 pazienti
Colelitiasi	5 - 9%	9 - 11,2%	4 - 5,7%	3 - 4,5%	2 - 4,5%	1 - 4,5%	0
Laparocela	7 - 8,3%	2 - 2,5%	4 - 5,7%	3 - 4,5%	0	0	0
Proctologiche	12 - 14,2%	12 - 15%	7 - 10%	7 - 10,6%	0	1 - 4,5%	0
Occlusione	0	2 - 2,5%	1 - 1,4%	2 - 3%	3 - 6,8%	1 (adenoma)	0
Ulcera	9 - 10,7%	3 - 3,7%	0	0	0	0	0
Fistola	0	0	0	0	0	0	0
Infezione	1 - 1,1%	1 - 1,2%	0	0	0	0	0
Totali chirurgiche	20 - 23,8%	25 - 31,2%	14 - 20%	11 - 16%	5 - 11,3%	3 - 13,6%	0

Per quanto riguarda le complicanze metaboliche, nel primo anno si sono presentate soprattutto problematiche legate alla malnutrizione e anemia, mentre negli anni successivi compaiono con maggior frequenza sintomi neurologici, osteoporosi, emeralopia da deficit vitaminico, complicanze cutanee e cresce il numero di reinterventi, soprattutto nei 2-5 anni successivi.

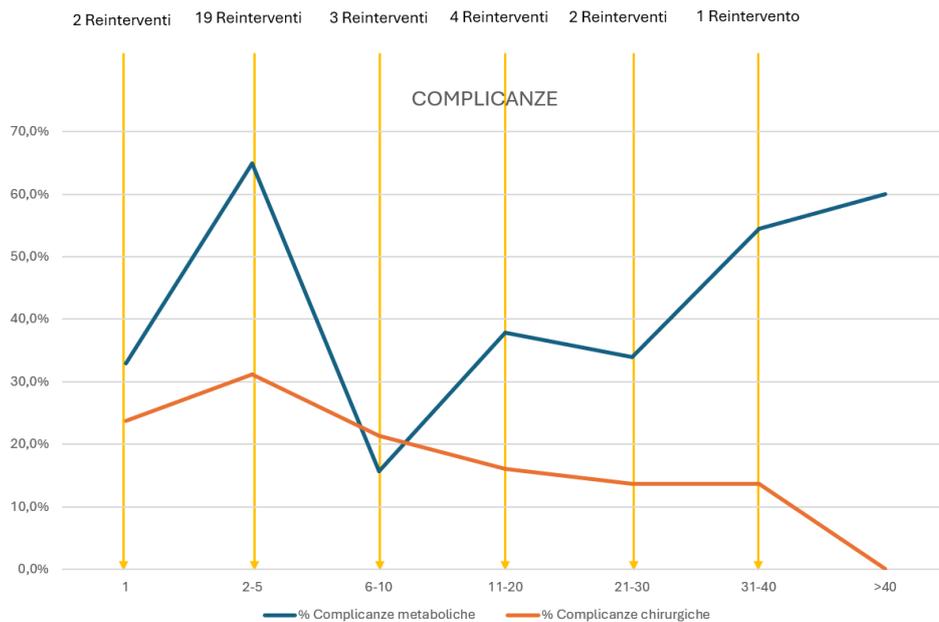
A 6-10 anni la malnutrizione rimane sempre la prima complicanza per incidenza, seguita da osteoporosi e vertigini o sintomi neurologici e vi sono ancora 5 reinterventi.

I numeri sono simili anche negli anni successivi, a testimoniare come nel lungo termine prevalgano le complicanze legate al malassorbimento.

Complicanze	1 anno/84 pazienti	2-5 anni/80 pazienti	6-10 anni/70 pazienti	11-20 anni/66 pazienti	21-30 anni/44 pazienti	31-40 anni/22 pazienti	>40 anni/5 pazienti
Malnutrizione	11 – 13%	24 – 30%	8 – 11,4%	11 – 16,6%	5 – 11,3%	3 – 13,6%	1 – 20%
Anemia	22 – 26%	26 – 32,5%	2 – 2,8%	6 – 9%	5 – 11,3%	6 – 2,7%	2 – 40%
Osteoporosi	0	2 – 2,5%	3 – 4,2%	8 – 12%	4 – 9%	3 – 13,6%	1 – 20%
Sintomi neurologici	4 – 4,7%	8 – 10%	3 – 4,2%	7 – 10,6%	5 – 11,3%	3 – 13,6%	1 – 20%
Manifestazioni cutanee	1 – 1,1%	4 – 5%	2 – 2,8%	0	3 – 6,8%	3 – 13,6%	1 – 20%
Emeralopia	1 – 1,1%	7 – 8,7%	1 – 1,4%	5 – 7,5%	3 – 6,8%	2 – 9%	0
Calcolosi renale	0	0	1 – 1,4%	0	1 – 2,2%	0	0
<b>Totali metaboliche</b>	<b>28 – 33%</b>	<b>52 – 65%</b>	<b>12 – 17,1%</b>	<b>25 – 37,8%</b>	<b>16 – 36,3%</b>	<b>12 – 54,5%</b>	<b>3 – 60%</b>

Il maggior numero di reinterventi è stato necessario tra i 2 e i 5 anni dall'intervento, ma fino a 30 anni di follow up è stata posta indicazione a revisione.

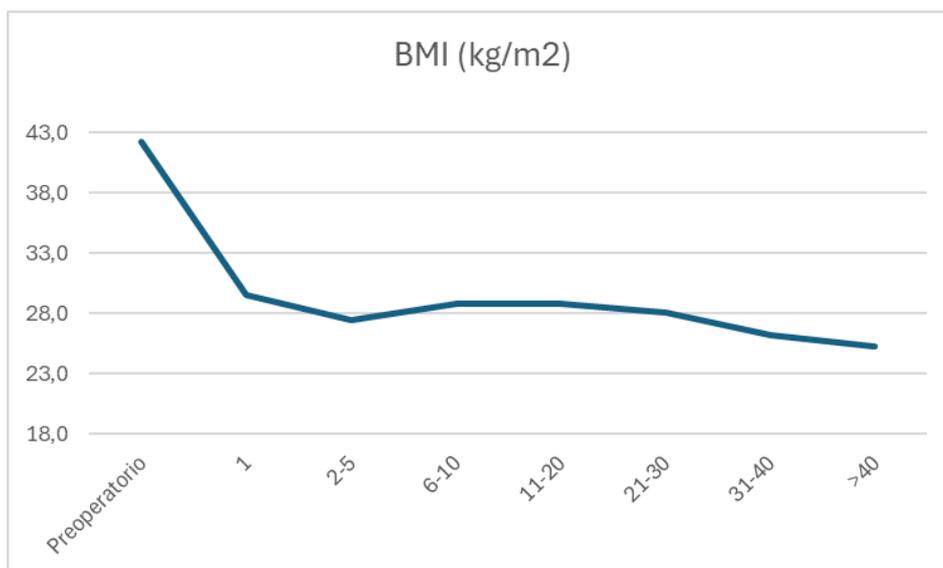
Anni di FU	Revisioni (n)
1	2
2-5	14
6-10	1
11-20	2
21-30	2
31-40	1
>40	0



I risultati riguardanti la remissione delle complicanze a lungo termine dell'obesità sono sorprendenti: a un anno solo un paziente era ancora affetto da diabete mellito e 9 pazienti avevano un profilo lipidico al di fuori dei cut off stabiliti, con un controllo nel lungo termine nel 96% dei pazienti. Un solo paziente ha riscontrato una recidiva di diabete oltre i 30 anni.

Anche il peso perso nel primo anno viene mantenuto nel lungo periodo, se non migliorato: a un anno il BMI medio era di 29,4 kg/m<sup>2</sup>, raggiunge il valore medio di 27,4 kg/m<sup>2</sup>, stabile nel tempo. È interessante osservare che oltre i 30 anni il BMI torna a scendere.

Anni di FU	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ΔBMI (kg/m <sup>2</sup> )	%TWL	%EWL	%tBMIL
Preoperatorio	42,2				
1	29,5	12,7	30,8	74	74,1
2-5	27,4	14,8	35,5	85,1	86,1
6-10	28,8	13,4	33,2	79,5	78,2
11-20	28,8	13,4	32,1	76,9	78,2
21-30	28,1	14,1	32,2	77,3	81,8
31-40	26,2	16	36,6	87,7	93,2
>40	25,3	16,9	38,8	93	98,6



## Discussione

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

Si tratta di un intervento nel complesso sicuro, con morbidità e mortalità perioperatorie limitate, soprattutto in un contesto storico e chirurgico diverso da quello attuale e ricordando che il target è una popolazione che già di per sé è a maggior rischio. La maggior parte delle complicanze è, infatti, di tipo 1 o 2 secondo la classificazione di Clavien Dindo. Oggi, con l'avvento della laparoscopia, sappiamo inoltre che il rischio chirurgico è ulteriormente diminuito [95].

Le complicanze chirurgiche sembrano raggiungere un plateau con il passare del tempo, mentre quelle nutrizionali tendono a stabilizzarsi, se non a crescere, nel tempo, tanto che la revisione o la conversione hanno indicazione anche oltre i 40 anni dall'intervento.

Questo è probabilmente dovuto alle caratteristiche intrinseche dell'intervento, che non permette un adattamento da parte dell'intestino nell'assorbimento dei nutrienti, e rappresenta un aspetto tanto negativo quanto inevitabile. Infatti, neanche il follow-up cronico e la supplementazione di nutrienti hanno permesso di prevenire questo tipo di complicanze.

A questo si aggiunge il fatto che, con questo studio, seguiamo pazienti anziani, fragili e che hanno sviluppato comorbidità nel corso della vita e, per questi motivi, che non riescono più a compensare gli effetti negativi dell'intervento.

La fragilità di questi pazienti è sottolineata anche dallo stesso BMI, che vediamo normalizzarsi nei primi anni postintervento, per rimanere stabile una volta terminato l'adattamento intestinale, e infine per ricominciare a scendere quando i meccanismi di compenso non sono più sufficienti a supportare un organismo che sta invecchiando. La discesa del BMI in questo caso è dovuta alla forte malnutrizione cui vanno incontro i pazienti e non una nota positiva anche a lungo termine ed è solo un'altra misura per esprimere l'impatto delle complicanze nutrizionali.

I reinterventi, in totale 26, sono stati eseguiti a 7,45 anni in media dall'intervento, a un'età media di 41 anni.

La perdita di pazienti al follow-up dalla terza decade è significativa e verosimilmente l'incidenza di complicanze a seguire è sottostimata. Inoltre, le complicanze chirurgiche si riferiscono a un intervento eseguito negli anni '80 e oggi abbandonato nella sua versione originale, per cui oggi ci troviamo sicuramente di fronte a scenari molto diversi.

Lo studio ha comunque un razionale per tutte le procedure malassorbitive, in quanto ci permette di verificare che le complicanze nutrizionali nel lungo termine non tendono a risolversi, ma anzi aumentano di incidenza.

Altri studi più recenti, a breve e medio termine, confermano i dati raccolti anche per altri tipi di interventi [97-100] e a lungo termine, con la versione AHS-AHAL-BPD, si osservano risultati sovrapponibili [101], per cui è ragionevole pensare che nel lunghissimo termine gli stessi risultati potranno essere riscontrati per la chirurgia malassorbitiva moderna.

Analizzando i risultati ottenuti in 284 pazienti operati di BPD/DS con un massimo follow-up di 9 anni, Strain et al. riportano un'incidenza di complicanze nutrizionali del 29,8% nel corso dell'intero periodo di osservazione e la necessità di reintervento in 231 pazienti (84%). Nel nostro studio le complicanze nutrizionali sembrano essere minori (13,7%) e sono state effettuati nei primi 10 anni 24 reinterventi (34,2%), con un tasso di pazienti al follow up dell'87,5%.

In una recente review della loro popolazione di pazienti [99], 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).

Infine, un recente studio di Papadia et al. [101] conferma quanto osservato per pazienti operati di AHS-AHAL-BPD e seguiti per 30 anni, sia per quanto riguarda il mantenimento del peso, sia per le complicanze a lungo termine. A 30 anni, il 74% dei pazienti ancora in follow-up (28/38) presentava complicanze nutrizionali

metaboliche. Nel nostro studio 3 pazienti su 5 rivisti oltre i 40 anni hanno riscontrato problematiche simili (60%).

Chiaramente vi sono molti limiti in questo lavoro (studio condotto su un unico centro, tasso di perdita di pazienti al follow-up non trascurabile, numero limitato di pazienti), ma dobbiamo ricordare che ad oggi non vi sono studi a termine altrettanto lungo in letteratura, sono ancora scarse le pubblicazioni sulla sicurezza dei nuovi interventi e, soprattutto, le complicanze nutrizionali tendono a manifestarsi nel corso degli anni, per cui periodi di pochi anni di follow-up ci danno una visione incompleta. Inoltre, i pazienti vengono operati a età sempre più giovane e oggi l'indicazione può essere posta anche in adolescenti, per cui è più che mai necessario raccogliere dati nel lunghissimo termine, avendo questi pazienti un'aspettativa di vita molto lunga.

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.

## Conclusioni

La BPD permette un'eccellente perdita di peso e ottimi risultati riguardanti la remissione delle comorbidità metaboliche dell'obesità a lungo termine, al costo di un'alta incidenza di complicanze nutrizionali che tendono ad accumularsi e risultare evidenti solo durante 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.



# BIBLIOGRAFIA

1. Obesity. [https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab\\_1f](https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab_1f)
2. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-2219. doi:10.1056/NEJMoa1000367
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
4. 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
5. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity*. 2008;16(10):2323-2330. doi:10.1038/oby.2008.351
6. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *eClinicalMedicine*. 2023;57:101850. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101850
7. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-948. doi:10.1038/ng.686
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
9. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. doi:10.1126/science.1124234
10. Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(6):2117-2122. doi:10.1073/pnas.0712038105
11. Li H, Ni Y, Su M, et al. Pharmacometabonomic phenotyping reveals different responses to xenobiotic intervention in rats. *J Proteome Res*. 2007;6(4):1364-1370. doi:10.1021/pr060513q
12. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39-58. doi:10.1016/j.mam.2012.11.001
13. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification E. Treatment Guidelines. In: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2004/>
14. Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet*. 2002;360(9328):235. doi:10.1016/S0140-6736(02)09512-0

15. 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
16. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-139. doi:10.1016/j.mce.2009.08.018
17. Ping Z, Pei X, Xia P, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:310-319. doi:10.1016/j.diabres.2018.08.005
18. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Published online 2011. <https://iris.who.int/handle/10665/44583>
19. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16-22. doi:10.1038/ejcn.2009.68
20. 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
21. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-Table Analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):24. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008
22. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
23. Chen F, Shi Y, Yu M, et al. Joint effect of BMI and metabolic status on mortality among adults: a population-based longitudinal study in United States. *Sci Rep*. 2024;14:2775. doi:10.1038/s41598-024-53229-3
24. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human. *Insul Resist*. 1988;37.
25. Jocken JWE, Langin D, Smit E, et al. Adipose Triglyceride Lipase and Hormone-Sensitive Lipase Protein Expression Is Decreased in the Obese Insulin-Resistant State. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2292-2299. doi:10.1210/jc.2006-1318
26. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180
27. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-H2041. doi:10.1152/ajpheart.01058.2004
28. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-481. doi:10.1172/JCI10842

29. Bao P, Liu G, Wei Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13491-13499.
30. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-334. doi:10.1001/jama.286.3.327
31. Testa R, Olivieri F, Bonfigli AR, et al. Interleukin-6-174 G > C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(3):299-305. doi:10.1016/j.diabres.2005.07.007
32. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):850-859. doi:10.1016/S0008-6363(99)00138-8
33. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2200-2207. doi:10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68
34. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, Inflammation, and the Expression of the Metabolic Syndrome in Obese Individuals: The Impact of Rapid Weight Loss through Caloric Restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2697-2703. doi:10.1210/jc.2003-031826
35. Lee HS, Lee M, Joung H. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(1):10-15.
36. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JJ, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25-38. doi:10.7150/ijms.13800
37. 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
38. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*. 2015;33(7):673-689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x
39. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-1354. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.022
40. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-1770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
41. Association Between Duration of Overall and Abdominal Obesity Beginning in Young Adulthood and Coronary Artery Calcification in Middle Age | Obesity | JAMA | JAMA Network. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1713590>
42. 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

43. 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
44. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment. *J Clin Hypertens*. 2012;15(1):14-33. doi:10.1111/jch.12049
45. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20-34. doi:10.1093/ajcn/4.1.20
46. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(2):254-260. doi:10.1210/jcem-54-2-254
47. Kalkhoff RK, Hartz AH, Rupley D, Kissebah AH, Kelber S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med*. 1983;102(4):621-627.
48. 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
49. 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
50. DeFronzo RA. Insulin and renal sodium handling: clinical implications. *Int J Obes*. 1981;5 suppl 1:93-104.
51. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97(20):2037-2042. doi:10.1161/01.cir.97.20.2037
52. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic Leptin Infusion Increases Arterial Pressure. *Hypertension*. 1998;31(1):409-414. doi:10.1161/01.HYP.31.1.409
53. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
54. 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
55. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron*. 1985;40(2):235-237. doi:10.1159/000183467
56. Brix JM, Herz CT, Kopp HP, et al. Albuminuria in Patients with Morbid Obesity and the Effect of Weight Loss Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2019;29(11):3581-3588. doi:10.1007/s11695-019-04036-7

57. 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
58. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846. doi:10.1038/nature05482
59. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of Hepatic Insulin Resistance in the Development of the Metabolic Syndrome Induced by an Isocaloric Moderate-Fat Diet in the Dog. *Diabetes*. 2003;52(10):2453-2460. doi:10.2337/diabetes.52.10.2453
60. 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
61. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis | Circulation. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>
62. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series | Journal of the American College of Cardiology. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2018.06.046>
63. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
64. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. doi:10.1073/pnas.87.3.909
65. 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
66. 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
67. 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
68. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):31-39. doi:10.1001/archinte.164.1.31
69. null null. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
70. Ryan DH. Drugs for Treating Obesity. In: Eckel J, Clément K, eds. *From Obesity to Diabetes*. Springer International Publishing; 2022:387-414. doi:10.1007/164\_2021\_560

71. 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
72. Wadden, Pories, Blair, Hubbard. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd\\_c.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf)
73. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(12):1345-1356. doi:10.1016/j.soard.2022.08.013
74. 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
75. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(S4):59-63. doi:10.1111/jgh.12407
76. Benefits of lifestyle modification in NAFLD - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911352/>
77. 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
78. Farmaci per il trattamento dell'obesità autorizzati al commercio in Italia. ISS. [https://www.iss.it/prodotti-per-il-controllo-del-peso/-/asset\\_publisher/S27m3JVjGST7/content/farmaci-per-il-trattamento-dell-obesita%C3%A0-autorizzati-al-commercio-in-italia](https://www.iss.it/prodotti-per-il-controllo-del-peso/-/asset_publisher/S27m3JVjGST7/content/farmaci-per-il-trattamento-dell-obesita%C3%A0-autorizzati-al-commercio-in-italia)
79. Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years With Orlistat: A Randomized Controlled Trial | Cardiology | JAMA | JAMA Network. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/188381>
80. 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
81. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014;24(1):42-55. doi:10.1007/s11695-013-1079-8
82. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-256.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.041
83. SICOB - Linee Guida 2016. [https://www.sicob.org/00\\_materiali/linee\\_guida\\_2016.pdf](https://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf)
84. Sabiston. *Trattato Di Chirurgia. Le Basi Biologiche Della Moderna Pratica Chirurgica. 16th Ed. Antonio Delfino Editore.*

85. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618-620. doi:10.1002/bjs.1800660906
86. 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
87. Mason EE, Renquist KE. Gallbladder management in obesity surgery. *Obes Surg.* 2002;12(2):222-229. doi:10.1381/096089202762552395
88. Hess. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9678194/>
89. 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
90. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Two years of clinical experience with biliopancreatic bypass for obesity. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(2):506-514. doi:10.1093/ajcn/33.2.506
91. Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, et al. [Protein absorption after bilio-pancreatic bypass for obesity]. *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1980;26(4):251-256.
92. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G, et al. Energy and Nitrogen Absorption after Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2000;10(5):436-441. doi:10.1381/096089200321594309
93. Papadia FS, Elghadban H, Weiss A, et al. BPD and BPD-DS Concerns and Results. In: *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery.* IntechOpen; 2012. doi:10.5772/32041
94. Biertho L, Robert M, Marceau P. Prevention and Management of Complications in Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. In: Rogula T, Schauer P, Fouse T, Rogula TG, Schauer PR, Fouse T, eds. *Prevention and Management of Complications in Bariatric Surgery.* Oxford University Press; 2018:0. doi:10.1093/med/9780190608347.003.0034
95. 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
96. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998;22(9):936-946. doi:10.1007/s002689900497
97. 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
98. 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

99. 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
100. 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.* 2022;32(9):955-961. doi:10.1089/lap.2021.0863
101. Papadia FS, Adami G, Razzetta A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term weight maintenance and occurrence of nutritional complications are two facets of the same coin. *Br J Surg.* 2024;111(3):znae058. doi:10.1093/bjs/znae058
102. 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
103. 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