

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Scuola di Dottorato in Scienze della Vita e della Salute

Dottorato in Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali

CICLO XXVI

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

**Effetti di diverse tecniche di Chirurgia Bariatrica
sull'Omeostasi Metabolica in pazienti Obesi**

S.S.D. MED 13 - Endocrinologia

Coordinatore: Prof. Enzo Bonora

Tutor: Prof. Riccardo C. Bonadonna

Dottoranda: Dott.ssa Maria Grazia Zenti

INDICE:

- **Riassuntopag. 3**
- **Introduzionepag. 5**
- **Scopo della Tesipag. 15**
- **Materiali e Metodipag. 16**
- **Risultati.....pag. 22**
- **Discussionepag. 25**
- **Bibliografiapag. 30**
- **Tabellepag. 37**
- **Figurepag. 43**

RIASSUNTO

La chirurgia bariatrica si è dimostrata efficace nel determinare la remissione del diabete tipo 2 nei soggetti obesi, tuttavia il meccanismo con cui le diverse tecniche chirurgiche agiscono sulla secrezione β -cellulare e sulla modulazione dell'insulino-resistenza non è ancora completamente chiarito.

Scopo: valutare in modo prospettico gli effetti di diverse tecniche di chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico, sleeve gastrectomy, bypass gastrico) sul calo ponderale e sul compenso glicometabolico in pazienti obesi diabetici, e individuare, in un sottogruppo di questi pazienti, i meccanismi attraverso cui l'intervento di chirurgia bariatrica modifica l'omeostasi del glucosio.

Metodi: Sono stati arruolati 104 obesi diabetici, (66 F; 38 M) sottoposti consecutivamente a chirurgia bariatrica; 11 pazienti sono stati sottoposti a Bendaggio Gastrico Regolabile (LAGB) (età $47,3 \pm 2,9$ anni; BMI $42,3 \pm 2,5$ kg/m²), 77 a Bypass Gastrico (RYGB) (età $49,0 \pm 0,1$ anni; BMI $45,7 \pm 0,76$ kg/m²) e 16 a Sleeve gastrectomy (SG) (età $50,0 \pm 2,3$ anni; BMI $50,7 \pm 2,2$ kg/m²). I pazienti erano eterogenei per durata di malattia e per trattamento antidiabetico.

5 soggetti (2M; 3F), età media $48,2 \pm 4,3$ anni, peso $112,5 \pm 7,9$ kg, BMI $40,9 \pm 2,7$ kg/m², durata di diabete: 5,6 anni (range 3-12 aa), HbA1c $7,6 \pm 0,6\%$, sono stati sottoposti a test pasto-misto (186 Kcal: 53% carboidrati, 17% proteine, 30% grassi) prima e 1 mese dopo chirurgia (RYBP), con dosaggio di glicemia, C-peptide, insulina, lattato, e GIP per 5 ore. La funzione β -cellulare è stata valutata mediante analisi modellistica delle curve glucosio/C-peptide durante pasto e costruzione della curva stimolo (glicemia)-risposta (secrezione di insulina). La valutazione di massa grassa e massa magra negli arti e nel tronco, prima e 1 mese dopo chirurgia, è stata eseguita mediante DEXA.

Risultati: I 104 pazienti hanno presentato un calo ponderale medio a 12 mesi del $26,5 \pm 1,46$ % che si è mantenuto a 24 e 36 mesi. La remissione del diabete a 36 mesi è stata evidenziata nel 56,5% dei

pazienti (nel 50,0% dei pazienti sottoposti a LAGB, 56% dei pazienti sottoposti a RYGB, e 100% dei pazienti sottoposti a SG).

La durata di malattia è risultato l'unico predittore della persistenza del diabete a 24 e 36 mesi.

Nei 5 pazienti sottoposti a test con pasto misto (secondo protocollo pubblicato su ClinicalTrials.gov NCT 01767441), dopo un mese dall'intervento è stato evidenziato un significativo calo ponderale: Δ massa-totale $-10,62 \pm 0,61$ kg $p < 0,001$, Δ BMI $-4,07 \pm 0,26$ kg/m² $p < 0,001$, Δ grasso-tot $-5,58 \pm 0,74$ kg $p < 0,007$; Δ grasso del torso $(-4,13 \pm 0,69$ p $< 0,04)$. Dopo un mese dall'intervento, glicemia e insulina a digiuno calavano (glicemia $9,6 \pm 1,18$ vs $5,5 \pm 0,47$ mmol/L, $p = ns$; insulina $231,36 \pm 21,17$ vs $64,92 \pm 4,41$ pmol/L, $p = 0,02$), come anche HOMA-IR ($17,2 \pm 4,8$ vs $2,7 \pm 0,61$ $p = 0,04$). Si riduceva inoltre l'area sotto la curva insulinemica ($66,43 \pm 10,5$ vs $28,67 \pm 7,4$ nmol/l in 4 ore; $p = 0,039$) e l'area sotto la curva del lattato ($256,03 \pm 34,76$ vs $183,77 \pm 32,89$ mmol/l in 4 ore; $p = 0,02$) mentre la risposta del GIP al pasto misto ha mostrato una tendenza all'aumento (AUC $19,14 \pm 5,14$ vs $23,72 \pm 3,4$ ng/ml in 4 ore, $p = ns$). Infine, la funzione β -cellulare migliorava significativamente ($p < 0,04$) come dimostrato dallo spostamento a sinistra della curva stimolo-risposta.

Conclusioni: Nella maggior parte dei nostri pazienti, il calo ponderale dopo chirurgia bariatrica si mantiene fino a 3 anni di follow-up e la remissione completa del diabete a 3 anni riguarda oltre il 50 % dei diabetici, senza evidenza di recidive.

I dati preliminari del test pasto misto, dopo 30 giorni dall'intervento di RYBP, suggeriscono che il miglioramento dell'omeostasi glucidica sia attribuibile a concomitanti incrementi della funzione β -cellulare e della sensibilità insulinica, con contemporanea riduzione della glicolisi anaerobia. Tali miglioramenti sono ottenuti in presenza di una significativa riduzione dell'impegno biochimico della β -cellula.

INTRODUZIONE

L'Obesità è una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di massa grassa che si traduce solitamente in sovrappeso; questa condizione, specialmente se di lunga durata, rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per la malattia cardiovascolare e per una ridotta aspettativa di vita. Nel paziente obeso sono presenti molteplici alterazioni endocrino/metaboliche: insulinoresistenza, anomalie nel metabolismo glucidico e lipidico (elevati livelli d' insulina e di glucosio, bassi livelli di HDL-colesterolo, ipertrigliceridemia), infiammazione subclinica, disfunzione endoteliale, steatosi epatica.

Diabete e obesità sono spesso associati. Il calo ponderale determina un miglioramento dei livelli glicemici e di altri parametri metabolici, ma purtroppo nella pratica clinica sperimentiamo il fallimento della possibilità di mantenere a lungo il calo del peso. La chirurgia bariatrica si è dimostrata essere il modo più efficace per ottenere un calo ponderale persistente nel tempo.

La chirurgia dell'obesità è una branca della chirurgia generale: i primi interventi risalgono agli anni '50, ma è solo negli anni '80 che questa disciplina ha cominciato ad assumere numeri di rilievo.

Le recenti linee guida per la chirurgia bariatrica (AACE/TOS/ASMBS Guidelines 2013)(1) offrono le più aggiornate indicazioni per la selezione dei pazienti e la loro gestione metabolico-nutrizionale nel peri-operatorio.

Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico sull'effetto della chirurgia bariatrica nel miglioramento del controllo metabolico del diabete tipo 2. Nel 1987 Pories (2) ha pubblicato l'interessante osservazione che la quasi totalità dei soggetti affetti da obesità grave associata a diabete tipo 2 o a intolleranza ai carboidrati, quando sottoposti ad intervento di bypass gastrico (RYBP), andava incontro a normalizzazione dei valori di glicemia. Questo effetto si manifestava entro i primi 10 giorni dall'intervento chirurgico, persino in soggetti trattati con terapia insulinica ad alto dosaggio. Negli anni successivi altri autori (3-7) hanno dimostrato che sia le tecniche di

chirurgia bariatrica restrittiva sia malassorbitiva erano capaci di migliorare il compenso glicemico o di guarire completamente la malattia diabetica, già prima di un significativo calo ponderale. La reversibilità del diabete è stata descritta anche in soggetti normopeso affetti da diabete di tipo 2 dopo intervento di diversione bilio-pancreatica (BPD) (8).

Da due metanalisi di Buchwald e coll (9-10) risultava che l'effetto della chirurgia bariatrica, in termini di miglioramento/risoluzione del diabete era molto diverso in relazione alla tecnica chirurgica utilizzata. Veniva riportato che la reversibilità del diabete era superiore al 95% nei pazienti sottoposti a BDP, si otteneva in oltre l'80% dei pazienti sottoposti a bypass gastrico, nel 79% dei pazienti sottoposti a gastroplastica e nel 56% dei pazienti sottoposti a bendaggio gastrico (LAGB).

Recentemente sono stati pubblicati i primi studi randomizzati controllati prospettici disegnati per verificare l'effetto della chirurgia bariatrica sulla remissione del diabete.

Nello studio della prof.ssa Mingrone (11) 60 pazienti, con diabete noto da almeno 5 anni, sono stati randomizzati a terapia medica convenzionale o a terapia chirurgica (RYBP o BPD) per valutare l'incidenza di remissione del diabete a 2 anni. Al termine dello studio, la remissione del diabete (definita con glicemia a digiuno <100 mg/dl e HbA1c <6.5% in assenza di trattamento antidiabetico) è stata osservata nel 75% dei pazienti sottoposti a RYBP e nel 95% dei pazienti sottoposti a BPD. Nessuno dei pazienti nel braccio in terapia medica è andato in remissione. La durata di malattia, il peso pre-intervento e il calo ponderale dopo chirurgia non sono risultati predittori della remissione del diabete.

Nello studio di Shauer (12), prospettico randomizzato, in 150 diabetici scompensati è stato valutato l'effetto della terapia medica intensiva rispetto alla chirurgia, RYBP e Sleeve gastrectomy (SG), nel miglioramento del compenso glicemico. L'end-point primario dello studio era valutare la proporzione di pazienti con HbA1c<6% dopo 12 mesi. In tutti i pazienti si è osservato un miglioramento del compenso glicemico e l'end-point primario è stato raggiunto nel 12% dei

pazienti in terapia medica, nel 42% dei pazienti sottoposti a RYBP e nel 37% dei pazienti sottoposti a SG.

Sono ancora pochi gli studi che hanno valutato gli effetti a lungo termine della chirurgia bariatrica sia sul calo ponderale che sulla remissione del diabete. Arterburn e collaboratori (13) hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte in 4434 soggetti diabetici sottoposti a bypass gastrico dal 1995 al 2008. Complessivamente il 68,2% dei pazienti aveva ottenuto una completa remissione del diabete entro 5 anni dalla chirurgia. Tuttavia il 35,1% della popolazione che aveva ottenuto la remissione andava incontro a recidiva di diabete entro 5 anni. La durata media della remissione era di 8,3 anni. Tra i fattori pre-operatori predittori di recidiva di diabete sono risultati la lunga durata di malattia, la terapia insulinica ed uno scarso controllo metabolico.

Anche nello studio di Brethauer (14) sono stati valutati gli effetti a lungo termine della chirurgia bariatrica sulla remissione del diabete. In 217 pazienti con diabete tipo 2 sottoposti al trattamento bariatrico fra il 2004 e 2007, con almeno 5 anni di follow-up (162 soggetti sottoposti a RYBP, 32 soggetti sottoposti a gastric banding e 23 soggetti sottoposti a SG), la completa remissione del diabete è stata osservata nel 24% dei pazienti. La recidiva di diabete, dopo l'iniziale remissione, si è verificata nel 19% dei soggetti ed era associata a più lunga durata di malattia, minor calo ponderale e recupero del peso.

A novembre 2013 (15) è stato pubblicato un report del LABS Consortium (The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Consortium; studio di coorte in 10 centri in 6 diverse aree geografiche USA) sugli effetti, a 3 anni, delle più comuni tecniche di chirurgia bariatrica, bendaggio gastrico regolabile (LAGB) e RYBP, sul calo ponderale e sulle comorbidità (diabete, dislipidemia e ipertensione). Sono stati reclutati 2458 soggetti sottoposti a chirurgia fra il 2006 e 2009 con follow-up fino a settembre 2012. 1738 pazienti sono stati sottoposti a RYBP, 610 a LAGB, e 110 ad altre procedure. Al basale il 33% dei pazienti era affetto da diabete, il 63% presentava dislipidemia e il 68% ipertensione arteriosa. La maggior parte dei pazienti ha presentato gran parte del calo ponderale entro 1 anno dall'intervento, con un calo a 3 anni del 31,5% per

RYBP, e 15,9% per LAGB. Dei 774 pazienti diabetici al basale, si è osservata remissione parziale del diabete in 216 soggetti sottoposti a RYBP (67,5%) e in 28 LAGB (28,6%). L'incidenza di nuovi casi di diabete era di 0,9% dopo RYBP e 3,3% dopo LAGB. La dislipidemia si è risolta in 237 RYBP (61,9%) e 39 LAGB (27,1%), la remissione dell'ipertensione si è ottenuta in 269 RYBP (38,2%) e 43 LAGB (17,4%).

Queste osservazioni suggeriscono che la chirurgia bariatrica sia efficace nel determinare remissione del diabete tipo 2 nei soggetti obesi con un meccanismo d'azione diverso a seconda della tecnica chirurgica utilizzata.

Gli interventi restrittivi (bendaggio gastrico, gastroplastica) sono efficaci in quanto limitando l'introito calorico promuovono la riduzione del peso corporeo e della massa grassa e, conseguentemente migliorano l'insulino-resistenza. Gli interventi prevalentemente restrittivi, come il bypass gastrico, inducono un'aumentata secrezione di incretine, soprattutto di GLP-1, stimolando la secrezione insulinica con effetto antidiabetico conseguente all'ipersecrezione insulinica.

Infine gli interventi che inducono prevalentemente malassorbimento, come la diversione bilio-pancreatica, determinano una precoce risoluzione dell'insulino-resistenza con conseguente riduzione della secrezione insulinica.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire il meccanismo con cui le diverse tecniche di chirurgia bariatrica agiscono sulla secrezione β -cellulare e sulla modulazione dell'insulino-resistenza.

Descrizione delle diverse tecniche di Chirurgia Bariatrica

Interventi esclusivamente restrittivi

Sono interventi che agiscono limitando l'assunzione del cibo, le principali procedure sono la gastroplastica verticale secondo Mason o McLean, il bendaggio gastrico per via laparoscopica (LAGB) e la Sleeve Gastrectomy (SG).

La **Gastroplastica Verticale** consiste nella creazione di una piccola "tasca" gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio. Questa tasca è grande poco più di una siringa (20-30cc) e l'orifizio che la mette in comunicazione con il resto dello stomaco ha un diametro interno di circa 1 cm. La tasca gastrica viene costruita utilizzando delle suturatrici meccaniche; lo sbocco della tasca nello stomaco sottostante è rinforzato con una piccola benderella di materiale sintetico per impedirne la dilatazione. Si possono realizzare due tipi di gastroplastica, che si differenziano in base al rapporto della tasca gastrica con il restante stomaco:

- Gastroplastica verticale secondo Mason (Fig.1) che si basa sulla creazione della tasca gastrica in senso verticale, lungo il margine destro, concavo, dello stomaco (piccola curva), mediante una sutura (effettuata con cucitrici meccaniche apposite) che la separa dal restante stomaco.
- Gastroplastica verticale secondo MacLean (Fig.2) in cui la suturatrice meccanica agisce tagliando e cucendo nello stesso tempo sui due lati la parete gastrica. In questo modo la tasca rimane completamente separata dal rimanente stomaco. La separazione della tasca è necessaria se si esegue l'intervento in laparoscopia ed è utile per diminuire il rischio di un cedimento delle suture, con la conseguente creazione di una comunicazione tra la tasca e lo stomaco principale, che può rendere inefficace l'intervento stesso.

Con l'avvento della tecnica di bendaggio gastrico per via laparoscopica la procedura di gastroplastica verticale è stata abbandonata.

Nel **LAGB** si utilizza un anello in silicone (Fig. 3) per restringere la parte alta dello stomaco creando una piccola tasca che si svuota nella sottostante porzione gastrica. Il calibro dell'anello ottenuto con la fettuccia attorno allo stomaco può successivamente essere regolato per ottenere una restrizione efficace dell'apporto calorico.

La **Sleeve Gastrectomy** (SG, gastrectomia a manica, Fig 4) è una gastrectomia verticale, praticata lungo la grande curvatura, con cui si asporta completamente il fondo gastrico e si ottiene uno stomaco residuo di 60-150 ml. L'integrità della regione antro-pilorica e dell'innervazione vagale viene preservata. Il meccanismo che determina la perdita di peso è legato alla drammatica riduzione

della capacità dello stomaco, con precoce senso di sazietà dopo ingestione di piccole quantità di cibo, e dalla riduzione del livello di ghrelina (ormone della fame).

La sleeve gastrectomy è stata inizialmente impiegata quale “primo tempo” della diversione biliopancreatica laparoscopica con duodenal switch (Fig.6). Numerosi studi (16-18) hanno evidenziato che i risultati conseguiti con il “primo step” chirurgico, sia in termini di riduzione dell'eccesso di peso sia per la risoluzione del diabete mellito tipo 2, soddisfacevano completamente molti pazienti che rinunciavano a sottoporsi al previsto “secondo step”. Ciò ha alimentato un crescente interesse intorno alla sleeve gastrectomy determinando la sua rapida diffusione, tanto da essere proposta come procedura “per sé” di chirurgia bariatrica.

Interventi prevalentemente restrittivi

Il **Bypass gastrico** (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB – Fig.5) è l'intervento bariatrico più eseguito, in particolare negli Stati Uniti. Esso consiste nel creare una piccola tasca gastrica, orientata verticalmente, che ha un volume inferiore a 30 ml. Questo *reservoir* è completamente diviso dalla restante parte dello stomaco e viene anastomizzato, mediante una anastomosi del tipo Roux-en-Y, col digiuno, il quale è sezionato a una distanza di 30-75 cm dal Treitz. La continuità intestinale è ripristinata con un'anastomosi fra l'ansa prossimale, che trasporta il succo enterico biliare, e quella distale a una distanza di 75-100 cm dalla gastrodigiunostomia.

Interventi che inducono prevalentemente malassorbimento

La **Diversione Bilio-Pancreatica** (BPD – Fig.6) (19) consiste in una gastrectomia distale con volume gastrico residuo di circa 300-400 ml e interruzione del duodeno. L'ileo viene sezionato a una distanza di 2.5 m dalla valvola ileo-cecale ed è quindi anastomizzato col reservoir gastrico costituendo così il tratto alimentare. I succhi bilio pancreatici, invece, percorrono il duodeno, il digiuno e buona parte dell'ileo (il cosiddetto tratto biliare) per confluire mediante una anastomosi termino-laterale nel tratto alimentare ad una distanza di 50 cm dalla valvola ileo-cecale. In questa

parte d'ileo terminale di circa 50 cm, detta tratto comune, in cui i succhi bilio-pancreatici possono mescolarsi con il cibo, avviene l'assorbimento di gran parte dei nutrienti, in particolare i lipidi, mentre i carboidrati e le proteine possono essere assorbiti anche nella parte di ileo più a monte.

Ruolo degli Entero-Ormoni nella regolazione dell'omeostasi glucidica.

Nel tratto gastrointestinale e nelle insule pancreatiche sono presenti numerose cellule endocrine che rilasciano ormoni peptidici in risposta all'ingestione di cibo influenzando la motilità intestinale, le secrezioni digestive esocrine e il rilascio di insulina. Alcuni di questi ormoni hanno dimostrato di ridurre l'introito calorico e sono ritenuti avere un ruolo nel sistema regolatorio dell'appetito a livello centrale (colecistochinina, polipeptide pancreatico, GLP-1, peptide YY, oxintomodulina) mentre l'ormone prodotto dallo stomaco (ghrelina) promuove un aumento dell'introito calorico.

Pro-glucagone:

Il proglucagone è un pro-ormone che viene espresso nel pancreas, nel tratto gastrointestinale e nel cervello. Dal clivaggio proteolitico, da parte delle convertasi 1 e 2, si ottengono il glucagone (prodotto nel pancreas), GLP-1, GLP-2 e oxyntomodulina che vengono sintetizzati nel tratto gastroenterico e nel cervello.

Glucagon-like peptide 1 (GLP1)

Il GLP-1 viene rilasciato dalle cellule L entero-endocrine in risposta al pasto in modo proporzionale all'intake energetico (20-21). Il GLP-1 funziona come una incretina, cioè come un fisiologico secretagogo glucosio-dipendente la cui azione è quella di potenziare il rilascio di insulina in fase post-prandiale (22). Inoltre inibisce la secrezione del glucagone, ritarda lo svuotamento gastrico (23-24) e inibisce il *food intake* (25).

L'infusione sottocutanea cronica di GLP-1 in pazienti con diabete tipo 2 determina un calo ponderale e un miglioramento del controllo glicemico (26). Sia le concentrazioni di GLP-1 a

digiuno che post-prandiali risultano aumentate dopo by-pass gastrico ma non dopo bendaggio gastrico (27).

Glucagone

Viene secreto dalle α -cellule delle insule pancreatiche. La sua azione principale è stimolare la glicogenolisi e la gluconeogenesi epatica e quindi mantenere le concentrazioni ematiche di glucosio nel range fisiologico durante il digiuno e l'esercizio fisico.

Nell'uomo, quando il glucagone viene somministrato per via i.m. alla dose tale da causare iperglicemia e nausea, si ottiene una riduzione acuta del food intake (28-29). Tuttavia non è la nausea che promuove l'effetto anoressante, infatti l'infusione lenta e.v. riduce il food intake senza sintomi avversi (30).

Oltre all'azione sulla sazietà, il glucagone a concentrazioni farmacologiche e in assenza di insulina, presenta un effetto lipolitico (31). Queste caratteristiche potenzialmente potrebbero promuovere il calo ponderale durante una cronica iperglucagonemia.

Oxyntomodulina

Viene prodotta dal clivaggio del proglucagone. Come il GLP-1 e il PYY viene rilasciata rapidamente dalle cellule L dell'intestino dopo il pasto in proporzione all'introito calorico e il suo rilascio viene aumentato dopo bypass gastrico (32). L'effetto della somministrazione acuta di oxyntomodulina nell'uomo determina il rallentamento dello svuotamento gastrico, l'inibizione della secrezione esocrina gastrica e pancreatica e un ridotto food-intake (33-34). Inoltre la somministrazione s.c. ripetuta, causa una marcata perdita di peso nei pazienti obesi (35). Probabilmente il calo ponderale non è determinato solo dal ridotto food-intake ma anche dall'incremento del dispendio energetico (36).

Peptide YY

Viene sintetizzato dalle cellule L della mucosa enteroendocrina localizzata prevalentemente nell'intestino distale (37). Il rilascio di PYY avviene dopo il pasto, in proporzione all'intake energetico, con picco di secrezione raggiunto dopo 1-2 ore dal consumo del pasto (37).

Quando il PYY viene infuso e.v. per ottenere concentrazioni equivalenti ai livelli fisiologici post-prandiali, il PYY inibisce la secrezione acida dello stomaco, lo svuotamento gastrico, il tempo di transito oro-cecale e la fase cefalica di contrazione della colecisti (38-40). L'effetto anoretico del PYY è mediato in modo selettivo dagli agonisti del recettore Y2, attraverso interazione sia con il nervo vago che con l'ipotalamo. Nell'uomo l'infusione e.v. di PYY riduce il food intake sia nei soggetti magri che obesi (41). Sia i valori a digiuno che post-prandiali risultano aumentati dopo Bypass gastrico, ma non dopo bendaggio gastrico (27).

GIP (glucose-dependent insulintropic hormone)

È un ormone rilasciato dalle cellule K presenti nella mucosa del duodeno e del digiuno prossimale. Stimola la secrezione insulinica in risposta all'ingestione di cibo promuovendo il rilascio di insulina dalle β -cellule quando il glucosio viene assorbito. Tale meccanismo previene l'iperglicemia post-prandiale in soggetti non diabetici. Gli studi in soggetti normopeso con ridotta tolleranza ai carboidrati hanno portato a conclusioni opposte. Lo studio di Theodorakis et al.(42) ha documentato una aumentata risposta del GIP nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica che correlava con l'iperinsulinemia. Nello studio di Rask et al. la risposta precoce di GIP e insulina al carico orale di glucosio risultava ridotta (43).

Ghrelin

La ghrelina è un ormone peptidico che viene acetilato dalla ghrelina-O-aciltransferasi (GOAT) e secreta dalle cellule endocrine del fondo gastrico (44). La ghrelina è coinvolta nella regolazione dell'omeostasi energetica e nella protezione dell'organismo dalla deplezione energetica. Le concentrazioni plasmatiche di ghrelina presentano un picco preprandiale (45), mentre si riducono proporzionalmente in risposta alle calorie ingerite (46), si ritiene pertanto che abbia un ruolo nell'inizio del pasto. Inoltre nell'uomo l'infusione e.v. di ghrelina in soggetti magri causa un marcato aumento dell'appetito e del food-intake. La ghrelina sembra quindi un ormone che induce fame e agisce come "iniziatore" del pasto.

TEST con PASTO MISTO

Il test con pasto misto permette di esplorare la risposta incretinica e della β -cellula al pasto in modo più fisiologico rispetto al carico orale di glucosio (47).

In questo studio proponiamo l'utilizzo di un pasto misto composto da farina di mais e parmigiano (polenta morbida con parmigiano). Abbiamo scelto la farina di Mais perché il rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nell'amido di mais è più alto (~ 10 parti per 1000) del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del glucosio normalmente circolante nell'organismo. Pertanto il glucosio derivato dal pasto di farina di mais è naturalmente arricchito di ^{13}C (48). Questo permette, durante la fase di assorbimento del pasto, di distinguere la quota di glucosio circolante derivata dal pasto rispetto a quella di glucosio circolante derivante dai depositi endogeni (glicogenolisi, gluconeogenesi).

Con questa informazione aggiuntiva, le tecniche attuali permettono di calcolare i flussi del glucosio (produzione epatica di glucosio, utilizzazione totale di glucosio, clearance del glucosio, velocità di comparsa del glucosio e prima fase di estrazione splancnica del glucosio).(49)

Inoltre, il pasto misto è un buon test di stimolo per la β -cellula e per il sistema incretinico e permette di misurare la funzione β -cellulare con modelli matematici ad hoc (49).

SCOPO della tesi

Lo studio si prefigge di valutare in modo prospettico gli effetti di diverse tecniche di chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico, sleeve gastrectomy, bypass gastrico) sul calo ponderale e sul compenso glicometabolico in pazienti obesi diabetici. Si propone inoltre di individuare i meccanismi attraverso cui l'intervento di chirurgia bariatrica modifica l'omeostasi del glucosio in un sottogruppo di pazienti obesi affetti da diabete di tipo 2.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Sono stati inclusi nello studio 104 obesi diabetici, (66 F; 38 M) sottoposti consecutivamente a chirurgia bariatrica presso la II chirurgia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona dal gennaio 2006 a dicembre 2012. Tutti i pazienti sono stati valutati e seguiti dal Gruppo Interdisciplinare di Chirurgia dell'Obesità dell'Azienda Ospedaliera di Verona (GICOV).

11 pazienti sono stati sottoposti a Bendaggio Gastrico Regolabile (LAGB) (età $47,3 \pm 2,9$ anni; BMI $42,3 \pm 2,5$ kg/m²), 77 a Bypass Gastrico (RYGB) (età $49,7 \pm 0,1$ anni; BMI $45,7 \pm 0,7$ kg/m²) e 16 a Sleeve gastrectomy (SG) (età $50,9 \pm 2,3$ anni; BMI $50,7 \pm 2,2$ kg/m²).

I pazienti erano eterogenei per durata di malattia e per trattamento antidiabetico:

21 pazienti (20,2%) presentavano diabete di nuova diagnosi, 41 pazienti (39,4%) avevano una durata di malattia compresa fra 0 e 4 anni, 24 pazienti (23,1%) una durata di malattia compresa fra 5 e 9 anni, e 18 pazienti (17,3%) erano diabetici da oltre 10 anni.

17 pazienti erano trattati con sola dieta, 65 pazienti con antidiabetici orali, e 22 pazienti con insulina.

Disegno dello studio

Tutti i pazienti sono stati valutati al basale, e dopo 3-6-9-12-18-24 e 36 mesi dall'intervento e sono stati rilevati i seguenti parametri:

- Misure antropometriche: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI)
- Profilo metabolico: glicemia, insulina, Emoglobina glicata, colesterolo totale, colesterolo-HDL, colesterolo-LDL, trigliceridi, acido urico, transaminasi.

Ad ogni visita veniva inoltre aggiornato il trattamento antidiabetico di ciascun paziente e veniva riclassificata la tolleranza glucidica.

Per definire la normalizzazione del compenso glicemico sono stati seguiti i criteri ADA (50), che definiscono la completa remissione del diabete quando si ottiene la normalizzazione di glicemia (<100 mg/dL) e di Emoglobina glicata (<6%), mantenute per almeno un anno, in assenza di trattamento antidiabetico.

In un sottogruppo di questi pazienti è stato eseguito, al basale e dopo un mese dall'intervento di RYBP, test con pasto misto (secondo protocollo approvato dal Comitato Etico di Verona e pubblicato su ClinicalTrials.gov: NCT 01767441). Il sottogruppo era costituito da 5 pazienti (2M; 3F), età media $48,2 \pm 4,3$ anni, peso $112,5 \pm 7,9$ kg, BMI $40,9 \pm 2,7$ kg/m², durata di diabete: 5,6 anni (range 3-12 aa), HbA1c $7,6 \pm 0,6$ %. Questi pazienti sono stati inoltre sottoposti ad indagine DEXA per la valutazione di massa grassa e massa magra negli arti e nel tronco, prima e 1 mese dopo chirurgia.

Test Pasto Misto

Dopo un digiuno di 12 ore, i pazienti hanno ingerito un pasto costituito da polenta e parmigiano (30 g di farina di mais e 20 g di parmigiano; 186 Kcal: 53% carboidrati, 17% proteine, 30% grassi). Campioni di sangue sono stati prelevati attraverso agocannula ai tempi -20, -10, 0 (tempo del pasto), +10, +20, +30, +45, +60, +75, +90, +105, +120, +140, +160, +180, +200, +220, +240, +270, +300 minuti per il dosaggio di glicemia, lattato, C-peptide, insulina, e GIP.

Metodi

Le concentrazioni plasmatiche di glucosio e di lattato sono state misurate su Glucose Analyzer (DeMori). Insulina, C-peptide e GIP plasmatici sono stati misurati mediante immunometria microfluorimetrica su strumento XMAP (Millipore) con Milliplex MAP kit (Millipore Corporation - Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel)

Modello Matematico della funzione beta-cellulare

La funzione β -cellulare è stata valutata mediante analisi modellistica delle curve glucosio/C-peptide durante pasto e costruzione della curva stimolo (glicemia)-risposta (secrezione di insulina).

L'analisi delle curve del glucosio e del C-peptide durante pasto misto segue la strategia generale descritta in precedenti pubblicazioni (49).

La velocità di secrezione insulinica (ISR) è descritta dalla somma di due componenti: una risponde alla velocità di crescita della glicemia, l'altra alle concentrazioni di glucosio. La cinetica del C-peptide è descritta con un modello a due compartimenti, in cui i due pools (1 e 2) scambiano materiale l'uno con l'altro e il catabolismo irreversibile dell'ormone avviene nel pool 1, lo stesso dove viene misurata la concentrazione di C-peptide. I due parametri cinetici del C-peptide sono calcolati secondo le equazioni di Van Cauter et al. (51)

Di seguito vengono presentate le equazioni che descrivono il modello di secrezione di insulina indotta dal glucosio durante pasto misto:

$$dcp_1(t)/dt = \text{ISR}(t) + cp_2 \cdot k_{12} - (k_{01} + k_{21}) \cdot cp_1 \quad (\text{Eq.1})$$

dove ISR = velocità di secrezione di insulina,

cp_1 = massa del C-peptide nel compartimento campionato (accessibile),

cp_2 = massa del C-peptide nel compartimento remoto,

k_{12} e k_{21} = costanti di scambio del C-peptide tra i due compartimenti,

e k_{01} = costante di catabolismo irreversibile di C-peptide dal compartimento accessibile.

I valori del volume di distribuzione di C-peptide nel pool 1 (compartimento accessibile), K_{12} , k_{21} e k_{01} sono calcolati in ciascun soggetto secondo le equazioni di Van Cauter et al. (51).

$$\text{ISR}(t) = \text{BSR} + \text{DSR}(t) + \text{PSR}(t) \quad (\text{Eq.2})$$

Dove BSR = velocità di secrezione di insulina basale,

DSR = velocità di secrezione di insulina dovuto al controllo derivativo (o dinamico),

PSR=velocità di secrezione di insulina legato alla componente proporzionale (o statica).

$$BSR = CP_{ss} \cdot V_1 \cdot k_{01} \quad (Eq.3)$$

Dove CP_{ss} è la concentrazione basale di C-peptide e V_1 è il volume del compartimento accessibile del C-peptide.

Dal punto di vista della modellistica matematica, DSR(t) e PSR(t) sono le componenti che nei test di tolleranza glucidica per via endovenosa (IVGTT) o nei clamp iperglicemici descrivono rispettivamente le classiche prima fase e seconda fase di secrezione insulinica.

Inoltre dal punto di vista fisiologico, la somma di BSR e PSR(t) descrive la relazione che lega la concentrazione di glucosio e la velocità di secrezione insulinica, in assenza della componente derivativa (DSR).

$$DSR(t) = X1(t) \cdot \tau^{-1} \quad (Eq.4)$$

$$dX1(t)/dt = \sigma 1 \cdot [dG(t)/dt] / [\log(1.1+t)] - X1(t) \cdot \tau^{-1} \quad \text{se } dG(t)/dt > 0 \quad (Eq. 5)$$

$$dX1(t)/dt = -X1(t) \cdot \tau^{-1} \quad \text{se } dG(t)/dt \leq 0 \quad (Eq.6)$$

dove $\sigma 1$ = sensibilità al glucosio del controllo derivativo della secrezione insulinica,

G = concentrazione di glucosio nel plasma,

X1 = massa del C-peptide (insulina) reso disponibile per la componente derivativa della secrezione insulinica,

τ = costante di tempo della componente derivativa della secrezione di insulina, e il termine $\log(1.1 + t)$ si riferisce al declino tempo dipendente di σ_1 precedentemente documentato nell'uomo durante uno stimolo iperglicemico (90).

$$PSR(t) = X_2(t) \cdot \delta^{-1} \quad (\text{Eq. 7})$$

$$dX_2(t)/dt = \sigma \cdot [G(t) - \theta] - X_2(t) \cdot \delta^{-1} \quad (\text{Eq. 8})$$

dove σ = sensibilità al glucosio della componente proporzionale della secrezione di insulina,
 X_2 = massa del C-peptide (insulina) resa disponibile per la componente proporzionale della secrezione di insulina,

δ = costante di tempo della componente proporzionale della secrezione di insulina,

θ = soglia glicemica oltre la quale la β -cellula risponde alla concentrazione di glucosio nel plasma con la componente proporzionale di secrezione insulinica.

Questo modello è stato implementato nel software 1.2 SAAM (SAAM Institute, Seattle, WA) (53) per stimare i suoi parametri sconosciuti (CPss, σ_1 , τ , σ , δ e θ). I valori numerici dei parametri ignoti sono stati stimati utilizzando il metodo dei minimi quadrati non lineari. I pesi sono stati scelti in modo ottimale, cioè, pari all'inverso della varianza degli errori di misurazione. L'errore di misurazione è stato considerato essere additivo, non correlato, con media zero, e un coefficiente di variazione (CV) di 6-8%.

I due principali risultati che si ottengono dal modello sono:

1. Controllo derivativo (unità: $[\text{pmol} \cdot \text{m}^{-2} \text{ BSA}] \cdot [\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]^{-1}$) della funzione β -cellulare: rappresenta la quantità di insulina secreta in risposta ad una velocità di incremento del glucosio di 1 mmol/l al minuto che dura per 1 minuto;
2. Controllo proporzionale della funzione β -cellulare: viene presentato come la curva stimolo-risposta che lega la concentrazione di glucosio (asse x) alla velocità di secrezione insulinica (ISR $[\text{pmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \text{ BSA}]$ (asse y) a concentrazioni di glucosio pre-stabilite di 5.5, 8.0,

11.0, 15.0 e 20.0 mmol/l. Ai fini dell'analisi nei modelli di regressione multipla (vedi infra), il controllo proporzionale è stato inserito attraverso i due principali parametri che lo regolano:

- a. θ (mmol/L): soglia glicemica al di sopra della quale la β -cellula risponde in maniera linearmente proporzionale alla concentrazione di glucosio;
- b. σ [(pmol·min⁻¹)/(mmol·l⁻¹)]: la pendenza della curva che mette in relazione la glicemia (mmol·l⁻¹) con la velocità di secrezione di insulina (pmol·min⁻¹); questo parametro nelle analisi statistiche è stato normalizzato per superficie corporea.

Analisi Statistica

I risultati sono stati espressi come media±SEM. Le differenze fra i gruppi sono state confrontate con test χ^2 per le variabili categoriche. L'analisi delle variazioni delle variabili nel tempo (basale e dopo chirurgia) sono state eseguite mediante ANOVA per misure ripetute. Un modello di regressione multivariata è stato utilizzato per valutare le correlazioni fra le variabili.

Per tutti i test è stato considerato un livello soglia di significatività statistica α pari a 0.05

RISULTATI

I pazienti sottoposti a Sleeve Gastrectomy (SG), prima dell'intervento, presentavano un BMI significativamente superiore rispetto ai pazienti sottoposti a bypass gastrico (RYBP) e Bendaggio gastrico (LAGB). (Tab.1)

I pazienti hanno presentato un calo ponderale medio a 12 mesi del $26,5 \pm 1,46$ % che si è mantenuto a 24 e 36 mesi (rispettivamente -27,04% e -26,33%) con differenze nel calo ponderale fra i diversi gruppi di intervento (a 36 mesi -16,78% nei pazienti sottoposti a LAGB; -25,38% nei pazienti sottoposti a RYGB e -40,81% nei pazienti sottoposti a SG) (Fig 7) .

Al basale i valori medi di HbA1c erano di 7.87% (range 5.5-13.4%); dopo l'intervento in tutti i pazienti si è osservato un miglioramento del compenso glicemico evidente già dal terzo mese di follow-up (Tab.2) con riduzione/sospensione del trattamento con farmaci antidiabetici (Tab.3) .

La *normalizzazione del compenso glicemico* è stata definita con glicemia a digiuno <100 mg/dL e HbA1c <6% in assenza di trattamento antidiabetico. La *remissione* del diabete è stata definita come glicemia a digiuno <100 mg/dL e HbA1c <6% in assenza di trattamento antidiabetico da oltre un anno.

A 12 mesi di follow-up il 62,2% dei pazienti ha ottenuto la *normalizzazione del compenso glicemico* (30% dei pazienti sottoposti a LAGB, 65,2% dei pazienti sottoposti a RYGB e 68,7% dei pazienti sottoposti a SG). A 24 e 36 mesi di follow up la *remissione* del diabete è stata evidenziata rispettivamente nel 61,2% e 56 ,5% dei pazienti (a 24 mesi: nel 57,1% dei pazienti sottoposti a LAGB, 61,6% dei pazienti sottoposti a RYGB, e 60% dei pazienti sottoposti a SG; a 36 mesi: nel 50,0% dei pazienti sottoposti a LAGB, 56% dei pazienti sottoposti a RYGB, e 100% dei pazienti sottoposti a SG).(Tab.4)

In un modello di regressione logistica in cui le variabili indipendenti erano età, peso basale, durata di malattia, HbA1c basale, e la variabile dipendente la persistenza del diabete a 3 - 12 - 24 e 36 mesi, l'emoglobina glicata è risultata predittore significativo di persistenza del diabete a 3 mesi mentre la durata di malattia prediceva la persistenza del diabete a 12 -24 e 36 mesi. (Tab. 5)

Anche quando veniva incluso nel modello il calo ponderale a 36 mesi, la durata di malattia risultava l'unico predittore.

Per valutare l'effetto del calo ponderale sul compenso glicemico abbiamo classificato i pazienti, di cui era disponibile regolare follow-up a 3-6-12-24 e 36 mesi (n=49), all'interno di 5 gruppi di calo ponderale a 36 mesi come suggerito nel lavoro di Courcoulas (15) (Fig. 8):

gruppo 1: calo ponderale $\leq 15\%$ a 36 mesi, n= 8

gruppo 2: calo ponderale 16-25% a 36 mesi, n= 17

gruppo 3: calo ponderale 26-35% a 36 mesi, n= 15

gruppo 4: calo ponderale 36-45% a 36 mesi, n= 6

gruppo 5: calo ponderale $>45\%$ a 36 mesi, n= 3

Nel gruppo 1 la normalizzazione dei parametri di compenso glicemico a 12 mesi ha riguardato il 37,5% dei pazienti, con remissione di diabete a 24 e 36 mesi rispettivamente nel 37,5 e 62,5% dei pazienti (Tab 6).

Nel gruppo 2 la normalizzazione dei parametri di compenso glicemico a 12 mesi ha riguardato il 47% dei pazienti, con remissione di diabete a 24 e 36 mesi rispettivamente nel 53 e 47% dei pazienti (Tab.6).

Nel gruppo 3 la normalizzazione dei parametri di compenso glicemico a 12 mesi ha riguardato il 53% dei pazienti, con remissione di diabete a 24 e 36 mesi rispettivamente nel 53 e 60% dei pazienti (Tab. 6).

Nel gruppo 4 la normalizzazione dei parametri di compenso glicemico a 12 mesi ha riguardato il 50% dei pazienti, con remissione di diabete a 24 e 36 mesi nel 66,7 dei pazienti (Tab. 6).

Nel gruppo 5 la normalizzazione dei parametri di compenso glicemico a 12 mesi ha riguardato il 100% dei pazienti, con remissione di diabete a 24 e 36 mesi nella totalità dei pazienti (Tab. 6).

Nella nostra casistica, dopo 6 mesi di follow-up, la normalizzazione dei parametri glicemici si è osservata in oltre il 50% dei diabetici con maggior calo ponderale (gruppo 4 e 5, costituito da pazienti sottoposti a RYBP o SG); la remissione del diabete a 24 mesi si è osservata in oltre il 60 % dei pazienti con calo maggiore del 35% e a 36 mesi anche i pazienti dei gruppi con minor calo ponderale (gruppo 1 e 2) hanno ottenuto la remissione in oltre il 50% (Tab. 6). Tuttavia nel modello di regressione logistica è solo la durata di malattia il predittore indipendente della remissione del diabete a 24 e 36 mesi.

Nei 5 pazienti sottoposti a test con pasto misto, l'intervento di RYGB ha causato un significativo calo ponderale già ad un mese: Δ massa-totale $-10,62 \pm 0,61$ kg $p < 0,001$, Δ BMI $-4,07 \pm 0,26$ kg/m² $p < 0,001$, Δ grasso-tot $-5,58 \pm 0,74$ kg $p < 0,007$; Δ grasso del torso $(-4,13 \pm 0,69$ $p < 0,04)$ (Fig 9).

Dopo un mese dall'intervento, glicemia, insulina a digiuno e HOMA-IR calavano (rispettivamente $9,6 \pm 1,18$ mmol/L vs $5,5 \pm 0,47$ mmol/L $p = ns$ per la glicemia; $231,36 \pm 21,17$ pmol/L vs $64,92 \pm 4,41$ pmol/L $p = 0,02$ per l'insulina e $17,2 \pm 4,8$ vs $2,7 \pm 0,61$ $p = 0,04$ per HOMA-IR). Si riduceva inoltre l'area sotto la curva insulinemica ($66,43 \pm 10,5$ vs $28,67 \pm 5,51$ nmol/l in 4 ore; $p = 0,039$) e l'area sotto la curva del lattato ($258,03 \pm 34,76$ vs $183,77 \pm 32,89$ mmol/l in 4 ore; $p = 0,02$) mentre la risposta del GIP al pasto misto ha mostrato una tendenza all'aumento (AUC $19,14 \pm 5,14$ vs $23,72 \pm 3,4$ ng/ml in 4 ore, $p = ns$). (Fig. 10-14)

Infine, la funzione β -cellulare migliorava significativamente ($p < 0,04$) come dimostrato dallo spostamento a sinistra della curva stimolo-risposta. (Fig. 15)

DISCUSSIONE

Gli effetti a medio e lungo termine della chirurgia bariatrica sul diabete tipo 2 sono stati riportati in un gran numero di lavori, inclusi 3 recenti studi randomizzati controllati (54,11-12). La percentuale di pazienti che raggiungono la remissione dopo chirurgia, in questi studi, dipende dal tipo di procedura considerata, dalla durata e severità del diabete al momento dell'intervento, dalla lunghezza del follow-up e soprattutto dalla definizione di remissione e di miglioramento del diabete utilizzata dagli autori.

C'è un generale consenso nel ritenere il bypass gastrico la procedura chirurgica che ottiene la più elevata percentuale di remissione del diabete (rispetto alle procedure esclusivamente restrittive gastriche) e che una maggiore durata di malattia o la necessità di trattamento insulinico all'intervento comportino una minore remissione del diabete (55-59).

Nel nostro studio, i 104 pazienti diabetici hanno ottenuto un calo ponderale a 12 mesi del 26 % che si è mantenuto per i 36 mesi di follow-up, pur con differenze fra i 3 diversi gruppi di intervento, e la remissione del diabete a 3 anni si è osservata in oltre il 50% dei soggetti (nel 50,0% dei pazienti sottoposti a LAGB, nel 56% dei pazienti sottoposti a RYGB, e 100% dei pazienti sottoposti a SG).

Nel nostro studio, prospettico, con rigorosa definizione di remissione del diabete secondo i criteri ADA (50), la percentuale di pazienti con remissione completa a 3 anni di follow up risulta maggiore rispetto ad altri recenti studi: remissione completa nel 24% dei diabetici nello studio di Brethauer (14), remissione parziale nel 67,5% dei pazienti sottoposti a RYBP e 28,6% dei pazienti sottoposti a LAGB nello studio di Courcoulas (15). Inoltre, nella nostra casistica, non abbiamo evidenziato recidiva di diabete. Sebbene vi siano evidenze che anche la sleeve gastrectomy sia da considerare come chirurgia metabolica per il documentato effetto sulle incretine (57,60-61), i dati sugli effetti

metabolici a lungo termine sono ancora molto scarsi. Nello studio di Eid (62) in 35 pazienti diabetici con follow-up a 73 mesi dopo SG, è stata riportata una percentuale di remissione-migliorante del diabete del 77%.

Nello studio osservazionale di coorte (LABS Consortium) in 10 centri USA condotto in 6 diverse aree geografiche (15) è stata valutata la variazione ponderale a 3 anni in una ampia casistica di soggetti, 1738 sottoposti a RYBP, 610 sottoposti a LAGB e 110 ad altre procedure, identificando 5 diverse traiettorie di calo ponderale. In tutti i sottogruppi di pazienti sottoposti a RYBP si è evidenziato un significativo calo ponderale (-25%) nei primi 6 mesi; successivamente il gruppo 1 (con calo a 3 anni del 10%) ha mostrato un progressivo recupero del peso, mentre i gruppi 3-4 e 5 (con calo finale compreso fra -30 e -45%) hanno continuato a perdere peso fino a 2 anni di follow-up. Dopo i 2 anni tutti i soggetti hanno mostrato un incremento ponderale, anche se molto limitato nei gruppi 3-5. Nei sottogruppi di pazienti sottoposti a LAGB, i 2/3 dei partecipanti sono risultati inclusi nel gruppo 2 (calo a 3 anni del 15%), con iniziale calo a 6 mesi (-10%), successivo lieve calo fino a 2 anni e stabilizzazione fino a 3 anni. Nel gruppo 1 rientrava il 19% dei soggetti con calo del 10% a 6 mesi e successivo graduale recupero fino a 3 anni (calo finale del 5%). Nei gruppi 3 e 4 i pazienti hanno mostrato importante calo fino a 2 anni con successivo recupero e calo finale del 30%), mentre solo i pazienti del gruppo 5, in cui si collocavano il 4% dei soggetti, ha sperimentato un progressivo calo ponderale per tutto il follow-up ottenendo un calo a 3 anni del 35%. Questa grande variabilità nel calo del peso suggerisce la necessità di migliorare la selezione dei pazienti e di mantenere un costante supporto per l'adesione ad un corretto stile di vita in tutti i pazienti operati.

Come suggerito nello studio di Courcoulas, abbiamo suddiviso i pazienti della nostra casistica, pur con numeri limitati (49 diabetici con regolare follow-up fino a 3 anni), in 5 traiettorie di calo ponderale secondo i risultati ottenuti a 3 anni (fig 8). Nei soggetti dei gruppi 1 e 2 il calo ponderale si è mantenuto fino a 2 anni con lieve recupero fino al terzo anno, mentre i pazienti dei gruppi 3-5 hanno mostrato un progressivo calo del peso per tutto il follow-up. Consensualmente abbiamo

notato come la remissione completa del diabete è stata ottenuta in oltre il 60 % dei pazienti dei gruppi 3-5, con remissione di tutti i soggetti del gruppo 5 (tab 6). Questo suggerisce che il calo ponderale possa predire la remissione del diabete, tuttavia nel modello di regressione logistica solo la durata di malattia risulta predittore indipendente della remissione del diabete (tab 5). Probabilmente la limitata numerosità dei pazienti del gruppo 5 (calo a 3 anni > 45%) e la durata del follow-up, non hanno permesso di rilevare il contributo del calo ponderale sulla remissione del diabete.

Il nostro studio ha anche lo scopo di valutare i meccanismi di miglioramento dell'omeostasi glucidica dopo chirurgia bariatrica e il ruolo degli ormoni gastro-intestinale nelle diverse tecniche chirurgiche. In questa tesi presentiamo i dati di un sottogruppo di 5 soggetti sottoposti a test pasto misto al basale e dopo 30 giorni dall'intervento di RYBP. Lo studio è tuttora in corso e verrà esteso nei numeri, nel follow-up (ad 1 anno dall'intervento) e completato con ulteriori misure (ormoni gastro-enterici, ecc).

Il test con pasto misto permette di esplorare la risposta incretinica e della β -cellula al pasto in modo più fisiologico rispetto al carico orale di glucosio (47). In questo studio abbiamo utilizzato un pasto di polenta e parmigiano.

In letteratura altri autori hanno utilizzato il pasto misto per esplorare il ruolo degli ormoni gastrointestinali nei meccanismi di remissione del diabete. Un recente studio italiano (60) ha valutato in 35 diabetici (23 sottoposti a RYBP e 12 a SG) la risposta a pasto misto di misure di sensibilità insulinica, della funzione β -cellulare, e di una serie di ormoni intestinali (amilina, ghrelina, PYY, PP, glucagone e GLP1) al basale, dopo 15 giorni e dopo 1 anno dalla chirurgia. Tutti i pazienti venivano sottoposti a dieta semiliquida, ipocalorica per un periodo di 7 giorni prima del test pasto misto (costituito da pasto standardizzato semiliquido di 350 Kcal; 26% proteine, 28% grassi, e 45% carboidrati). In questo studio hanno valutato la remissione parziale del diabete (glicemia < 7 mmol/l, HbA1c <6.5% in assenza di trattamento antidiabetico) che ha riguardato 13

pazienti sottoposti a RYBP (56%) e 7 pazienti sottoposti a SG (58%). Gli autori hanno riscontrato un simile impatto delle tecniche di RYBP e SG sulla remissione del diabete, sostenuta principalmente dal miglioramento della funzione β -cellulare e dal ripristino della risposta del GLP1. Dopo 15 giorni dall'intervento, le concentrazioni plasmatiche del glucosio in risposta al pasto venivano minimamente modificate, ma con picco di risposta anticipato in entrambi gli interventi; le concentrazioni plasmatiche di insulina e la velocità di secrezione insulinica presentavano un incremento come pure la risposta del GLP-1 al pasto. Tali risultati erano sovrapponibili nei pazienti sottoposti a RYBP e SG. Questo suggerisce che lo svuotamento gastrico sia accelerato anche nella SG, in cui il piloro viene lasciato intatto, e che sia sostenuto da variazioni nel controllo neurologico della peristalsi gastrica conseguente alla resezione gastrica (63) mentre, è ben noto che, dopo RYBP il cibo passa direttamente nell'ansa ileale, con prolungata velocità di transito nel piccolo intestino (64). Nello studio di Monica Nannipieri (60) ad un anno dalla chirurgia, la secrezione insulinica a digiuno risultava ridotta, con miglioramento della sensibilità insulinica in proporzione al calo del BMI, e la funzione β -cellulare risultava ulteriormente migliorata rispetto a quanto evidenziato nello studio eseguito dopo 15 giorni dall'intervento. Il miglioramento del controllo glicemico ad un anno (valutato con HbA1c) è risultato paragonabile nei 2 gruppi di intervento (RYBP e SG).

Nella nostra casistica abbiamo potuto rilevare la normalizzazione del compenso glicemico a 12 mesi di follow-up (glicemia <100 mg/dl, HbA1c $<6\%$ in assenza di trattamento antidiabetico) in oltre il 60% dei pazienti (30% dei pazienti sottoposti a LAGB, 65,2% dei pazienti sottoposti a RYGB e 68,7% dei pazienti sottoposti a SG). Nel sottogruppo dei 5 pazienti sottoposti a pasto misto si è osservata la normalizzazione della glicemia a digiuno dopo 1 mese dall'intervento (glicemia $9,6\pm 4,1$ mmol/L vs $5,5\pm 1,2$ mmol/L). Si riduceva inoltre l'area sotto la curva insulinica mentre la risposta del GIP al pasto misto ha mostrato una tendenza all'aumento (Fig. 10,12,14). La funzione β -cellulare migliorava significativamente come dimostrato dallo spostamento a sinistra della curva stimolo-risposta. (Fig. 15). Questi dati sono ancora preliminari e dovranno essere integrati con i dati ad un anno dall'intervento.

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che il calo ponderale dopo chirurgia bariatrica si mantiene fino a 3 anni di follow-up nella maggior parte dei pazienti e che la remissione completa del diabete a 3 anni riguarda oltre il 50 % dei diabetici senza evidenza di recidive.

I dati preliminari del test pasto misto dopo 30 giorni dall'intervento di RYBP suggeriscono che il miglioramento dell'omeostasi glucidica sia attribuibile a concomitanti incrementi della funzione β -cellulare e della sensibilità insulinica, con contemporanea riduzione della glicolisi anaerobia. Tali miglioramenti sono ottenuti in presenza di una significativa riduzione dell'impegno biochimico della β -cellula.

BIBLIOGRAFIA

1. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines. Clinical practice guidelines for perioperative nutritional, metabolic, and non surgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2013; 9: 159-191.
2. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg* 1987; 206:316-23
3. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997; 40: 599-605.
4. Guidone C, Manco M, Valere-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006; 55:2025-31.
5. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surgery* 2006; 244: 741-9.
6. Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G et al. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care* 2007; 30: 1002-4
7. Salinari S, Bertuzzi A, Iaconelli A, Manco M, Mingrone G. Twenty-four hour insulin secretion and beta cell NEFA oxidation in type 2 diabetic , morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Diabetologia* 2008; 51: 1276-84.
8. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg* 2011; 253 (4): 699-703.

9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37
10. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and Type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American J of Medicine* 2009; 122, 248-256
11. Mingrone G, Panuzzi S, DeGaetano A, et al.. Bariatric Surgery versus Conventional Therapy for type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012, 366: 1577-85
12. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al.. Bariatric Surgery versus intensive Medical Therapy in obese patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012, 366: 1567-76
13. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al.. A Multisite Study of Long-term Remission and Relapse of Type 2 Diabetes Mellitus following Gastric Bypass. *Obes Surg* published online 18 November 2012
14. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamas H et al. Can Diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effect of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013; 258: 628-637
15. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013; 310: 2416-24
16. Silecchia G, Boru C, Pecchia A et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006;16: 1138-1144
17. Brethauer SA, Mammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surgery for Obesity and related diseases* 2009; 5: 469-475.
18. Gagner M, Deitel M, Kalberer TL, Erickson AL, Crosby RD. The second international consensus summit for sleeve gastrectomy, March 19-21, 2009. *Surgery for Obesity and related diseases* 2009; 5: 476-485
19. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979; 66:618-20.

20. Herrmann C et al. Glucagon like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56: 117-126.
21. Mojsov S et al. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986; 261: 11880-11889.
22. Kreymann B, Williams G, Ghatel MA and Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-1304
23. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B and Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagons like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1316-1322.
24. Willms B, et al Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagons-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36)amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 327-332.
25. Flint A, Raben A, Astrup A and Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-520.
26. Zander M, Madsbad S, Madsen JL and Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagons-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-830.
27. Le Roux C.W. et al Gut hormone profiles following bariatric surgery favour an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243:108-114.
28. Schulman JL, Carleton JL, Whitney G and Whitehorn JC. Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J Appl Physiol* 1957; 11: 419-421.
29. Penick SB and Hinkle LE Jr. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagons. *N Engl J Med* 1961; 264: 893-897.
30. Geary N, Kissilef HR, Pi-Sunyer FX and Hinton V. Individual, but not simultaneous, glucagons and cholecystokinin infusion inhibit feeding in men. *American J Physiol* 1992; 262: R975-R980.

31. Liljenquist J et al. Effects of glucagons on lipolysis and ketogenesis in normal and diabetic men. *J Clin Invest* 1974; 53: 190-197.
32. Borg CM et al Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass surgery suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006; 93: 210-215.
33. Cohem MA et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696-470.
34. Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J and Holst JJ. Oxyntomodulin from distal gut. Role in regulation of gastric and pancreatic functions. *Dig. Dis.Sci* 1989;34: 1411-1419.
35. Wynne K et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54: 2390-2395.
36. Wynne K et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomized controlled trial. *Int J Obes* 2006; 30: 1729-1736.
37. Adrian T.E. et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070-1077.
38. Adrian T.E et al Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary functions in humans. *Gastroenterology* 1985; 89: 494-499.
39. Savage A.P., Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK and Bloom SR. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut* 1987; 28: 166-170.
40. Hoentjen F, Hopman WP and Jansen JB. Effect of circulating peptide YY on gallbladder emptying in humans. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1086-1091.
41. Batterham RL et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl Med* 2003; 349: 941-948.

42. Theodorakis MJ, Carlson O, Muller DC, et al. Elevated plasma glucose dependent insulinotropic polipeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27:1692-1698
43. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 2004; 53:624-631
44. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660
45. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
46. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin levels is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in human. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1319-1324
47. Basu A, Dalla Man C, Basu R et al. Effects of type 2 diabetes on Insulin Secretion, insulin action, glucose effectiveness and postprandial glucose metabolism. *Diabetes Care* 32: 866-872, 2009.
48. Cook CM, Alvig AL, Liu YQ and Schoeller DA. The Natural ¹³C abundance of plasma glucose is a useful biomarker of recent dietary caloric sweetener intake. *J Nutr* 140: 333-337, 2010
49. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferranini E. Meal and oral glucose tests for assessment of beta-cell function: modeling analysis in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1159-E1166.
50. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32 (11); 2133-5
51. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. 1992; 41: 368-377

52. Toschi E, et al. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans. *Diabetes*, 2002; 51: S130-S133
53. Foster DM, et al. A resource facility for kinetic analysis: modeling using the SAAM computer programs: *Health Phys* 1989; 57: S547-466
54. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316-23
55. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottan D, Gourash W, Hamad G et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-84.
56. Chikuguwo SM, Wolfe LG, Dodson P et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6: 254-259
57. Jimenez A, Casamitjana R, Flores L et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2012; 256: 1023-1029
58. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012; 308: 1122-1131.
59. Lakdawala M, Shaikh S, Bandukwala S et al. Roux-en-Y gastric bypass stands the test of time: 5 year results in low body mass index (30-35 kg/m²) Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 370-378
60. Nannipieri M, Baldi S, Mari A et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanism of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4391-4399
61. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial: *Ann Surg* 2009; 250: 234-241

62. Eid GM, Brethauer S, Mattar SG et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for super obese patients: forty-eight percent excess weight loss after 6 to 8 years with 93% follow-up. *Ann Surg* 2012; 256: 262-265.
63. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, et al. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg* 2009; 19: 1515-1521.
64. Driksen C, Damgaard M, Bojsem-Moller KN, et al. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 346-e255

Tabella 1

Caratteristiche basali dei pazienti reclutati nello studio (età e BMI sono espressi come media±SEM)

	LAGB = 11	RYBP = 77	SG = 16	Tutti = 104
Età (aa)	47,0±2,9	49,0±0,1	50,0±2,3	49,62±0,8
BMI (Kg/m ²)	42,3±2,5	45,7±0,7	50,7±2,2*	46,1±0,7
Sesso (F/M)	10/1	45/32	11/5	66/38
Durata malattia:				
Nuova diagnosi	5	14	2	21
0-4 anni	4	31	6	41
5-9 anni	1	18	5	24
≥10 anni	1	14	3	18

*p=0,016

Tabella 2

Parametri antropometrici e metabolici basali e nel corso del follow-up in 104 diabetici sottoposti a chirurgia bariatrica (media \pm SEM)

	base	3 mesi	12 mesi	24 mesi	36 mesi
N	104	102	96	72	49
Peso (kg)	125 \pm 2,17	107 \pm 1,88	92 \pm 1,83	90 \pm 2,5	93 \pm 2,71
BMI (kg/m ²)	46,1 \pm 0,74	39,13 \pm 0,65	34,1 \pm 0,62	33,5 \pm 0,84	33,9 \pm 0,9
Glicemia (mmol/L)	8,8 \pm 0,27	6,5 \pm 0,17	5,6 \pm 0,14	5,9 \pm 0,16	6,3 \pm 0,27
Insulina (pmol/L)	183,6 \pm 10,7	84,0 \pm 5,8	54,6 \pm 3,24	57,0 \pm 4,57	60,0 \pm 6,7
HbA1c (%)	7,87 \pm 0,14	6,6 \pm 0,08	6,05 \pm 0,08	6,2 \pm 0,1	6,3 \pm 0,12
Col-tot (mg/dL)	188 \pm 3,9	167 \pm 3,37	178 \pm 3,3	180 \pm 4,1	184 \pm 4,2
C-LDL (mg/dL)	109 \pm 3,1	99 \pm 2,8	107 \pm 2,7	105 \pm 3,6	110 \pm 3,7
C-HDL (mg/dL)	44 \pm 1,19	39 \pm 0,89	50 \pm 1,22	53 \pm 1,66	50 \pm 1,71
Trigliceridi (mg/dL)	177 \pm 10,4	142 \pm 5,7	108 \pm 3,98	114 \pm 6,2	112 \pm 5,4
Uricemia (mg/dL)	4,82 \pm 0,21	5,9 \pm 0,54	4,7 \pm 0,12	4,9 \pm 0,15	5,3 \pm 0,16
AST (U/L)	30,5 \pm 2,29		21,7 \pm 1,01	22,0 \pm 0,85	21,5 \pm 0,94
ALT (U/L)	38,1 \pm 3,14		23,9 \pm 1,13	21,9 \pm 1,01	22,7 \pm 1,27

Tabella 3

Trattamento antidiabetico al basale e nel corso del follow-up

	Base	3 mesi	6 mesi	12 mesi	24 mesi	36 mesi
n diabetici/ tot osservazioni	104 /104	68 /74	43 /104	37 /98	26 /67	20 /46
dieta	17	28	17	10	6	3
Antidiabetici orali	65	27	15	17	13	12
insulina	22	13	11	10	7	5

Tabella 4

Numero di pazienti con normalizzazione di glicemia e di emoglobina glicata nel corso del follow-up

	12 mesi	24 mesi	36 mesi
tutti (n=104)	61 / 98 62,2%	41 / 67 61,2%	26 / 46 56,5%
LAGB (n=11)	3 / 10 30%	4 / 7 57,14%	2 / 4 50%
RYGB (n=77)	47 / 72 65,2%	34 / 55 61,8%	23 / 41 56%
SG (n=16)	11 / 16 68,7%	3 / 5 60%	1 / 1 100%

Tabella 5

Modello di regressione logistica

variabili indipendenti: età, peso basale, durata di malattia, HbA1c basale*variabile dipendente:* **persistenza del diabete a 3 – 12 – 24 e 36 mesi**

	3 mesi		12 mesi		24 mesi		36 mesi	
	B ± ES	p	B ± ES	p	B ± ES	p	B ± ES	p
età	0,044 ± 0,33	0,190	0,034 ± 0,032	0,283	0,127 ± 0,052	0,015	0,074 ± 0,048	0,119
Peso basale (Kg)	0,004 ± 0,012	0,759	-0,002± 0,011	0,820	0,016± 0,015	0,292	-0,004± 0,018	0,802
Durata diabete (anni)	0,105 ± 0,071	0,140	0,162 ± 0,060	0,008	0,257 ± 0,088	0,004	0,225 ± 0,102	0,028
HbA1c basale	0,786 ± 0,33	0,02	0,205 ± 0,166	0,215	0,210 ± 0,255	0,410	-0,057 ± 0,275	0,836

Tabella 6

Pazienti con normalizzazione di glicemia e di emoglobina glicata secondo 5 traiettorie di calo ponderale (n=49)

	Base	3 mesi	6 mesi	12 mesi	24 mesi	36 mesi
Gruppo 1 ($\leq 15\%$)	8	1/8 (12,5%)	2/8 (25%)	3/8 (37,5%)	3/8 (37,5%)	5/8 (62,5%)
Gruppo 2 (16-25%)	17	5/17 (29,4%)	7/17 (41,2%)	8/17 (47%)	9/17 (53%)	8/17 (47%)
Gruppo 3 (26-35%)	15	4/15 (26,6%)	7/15 (46,6%)	8/15 (53%)	8/15 (53%)	9/15 (60%)
Gruppo 4 (36-45%)	6	2/6 (33,3%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)	4/6 (66,7%)	4/6 (66,7%)
Gruppo 5 ($\geq 45\%$)	3	2/3 (66%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)

FIGURE

Figura 1: gastroplastica verticale secondo Mason

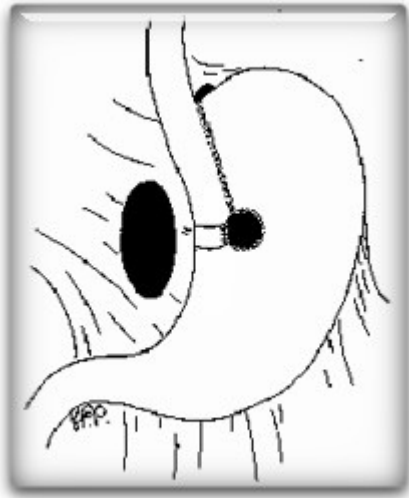


Figura 2: gastroplastica verticale secondo MacLean

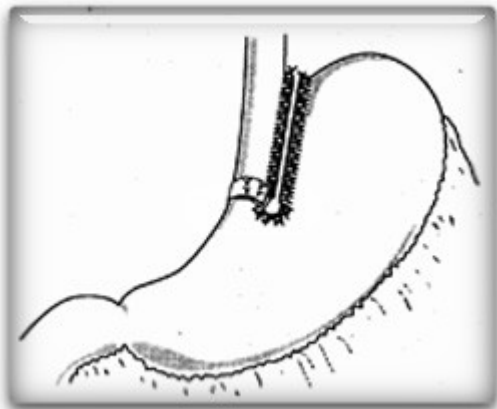


Figura 3: Bendaggio gastrico regolabile (LAGB)

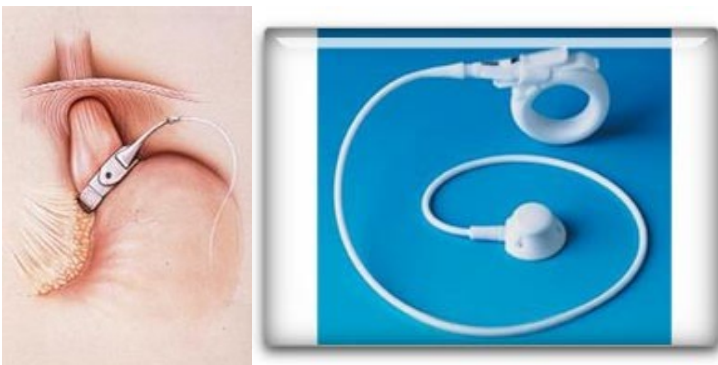


Figura 4: Sleeve Gastrectomy

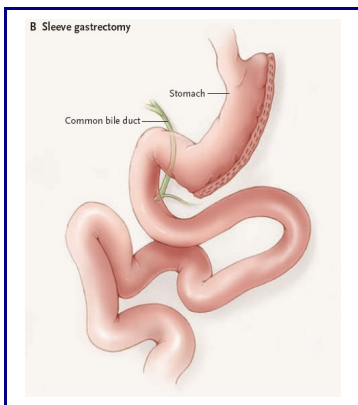


Figura 5: Bypass Gastrico (RYBP)

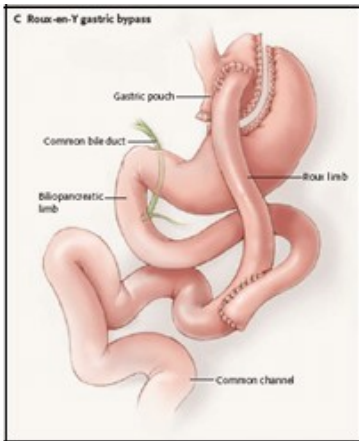


Figura 6: Diversione Biliopancreatica (BPD): A- BPD secondo Scopinaro; B-BPD duodenal switch

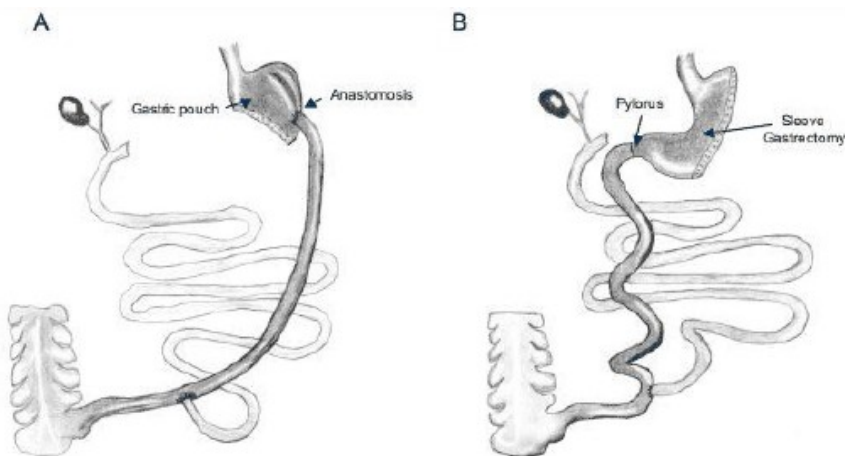


Fig .7 :
Calo ponderale (Δ % kg) a 12, 24 e 36 mesi nei 104 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica

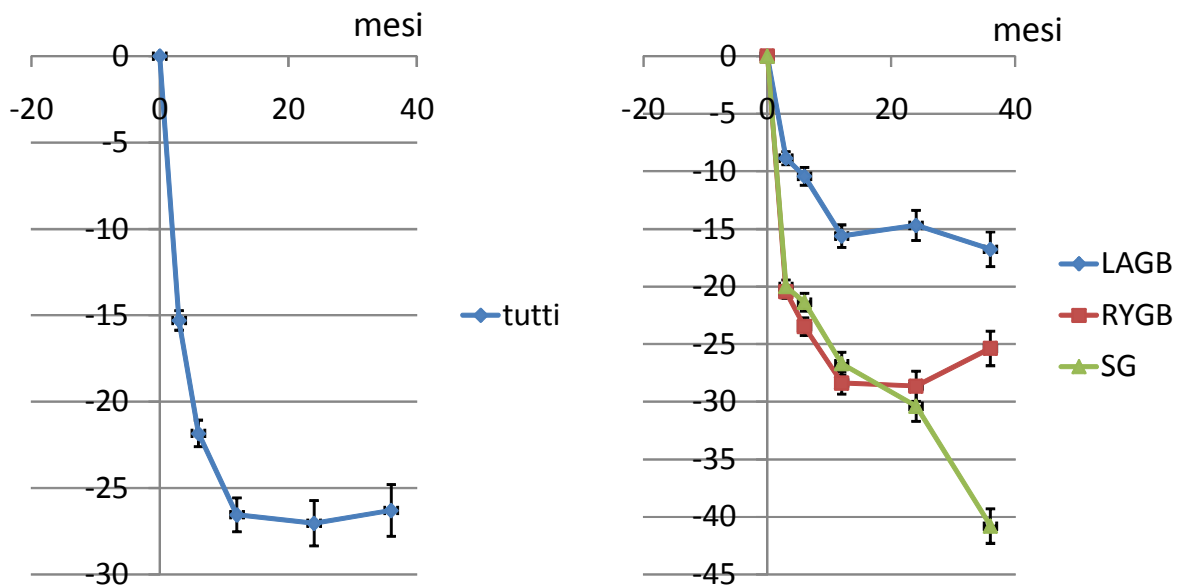


Fig. 8:
Calo ponderale secondo 5 traiettorie in 49 pazienti con regolare follow-up fino a 36 mesi

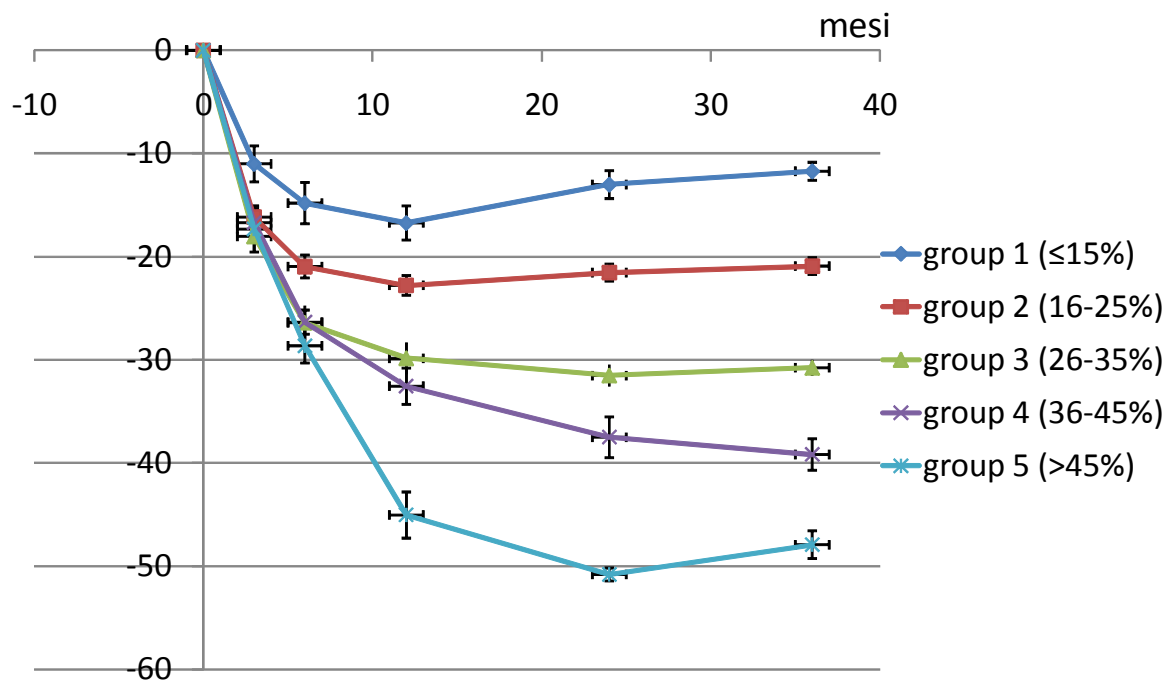


Fig. 9:
Variazioni della massa totale e della massa grassa, valutata mediante DEXA, in 5 pazienti sottoposti a RYBP

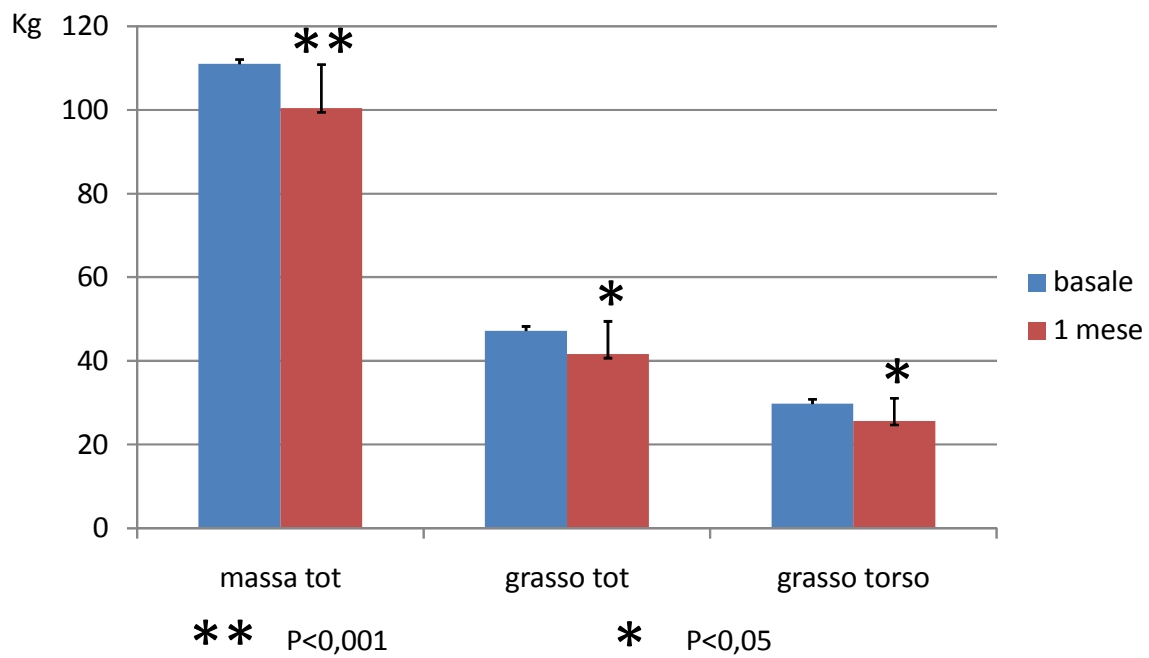


Fig. 10 :
Curva glicemica durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYBP (n=5)

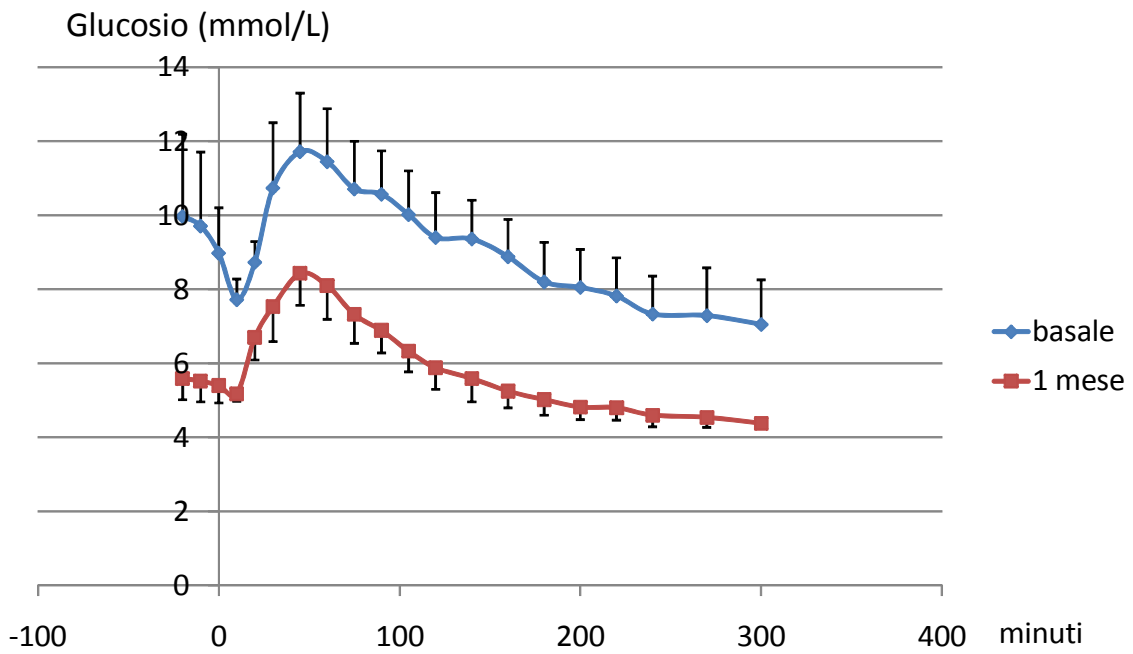


Fig. 11:
Curva del lattato durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYBP (n=5)

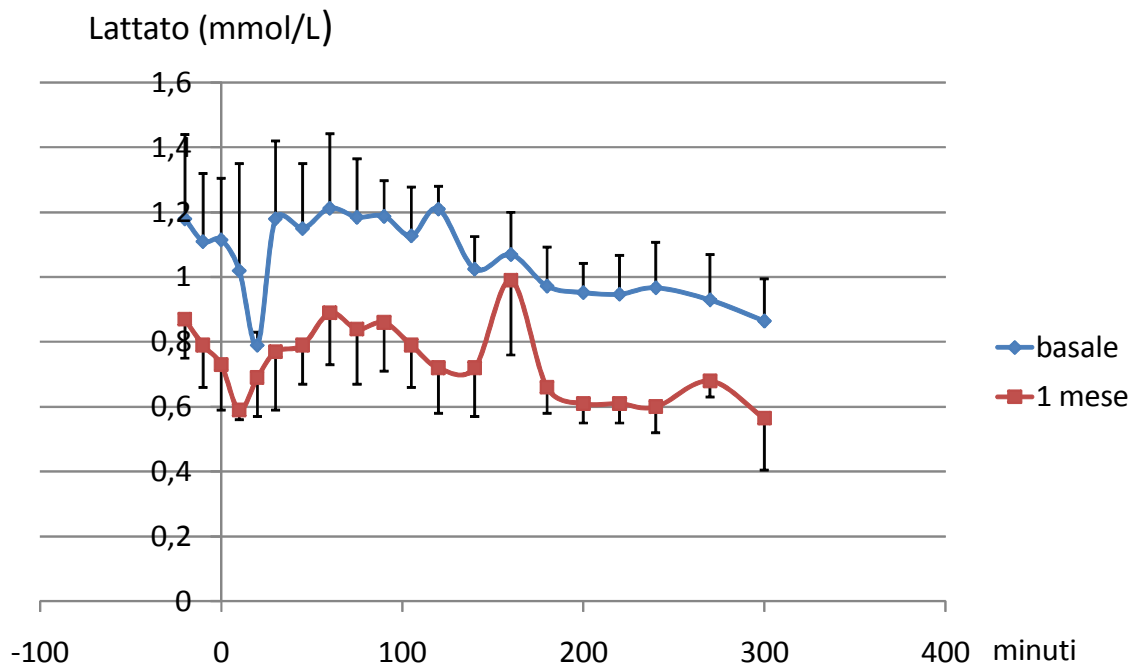


Fig. 12:
Curva insulinemica durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYBP (n=5)

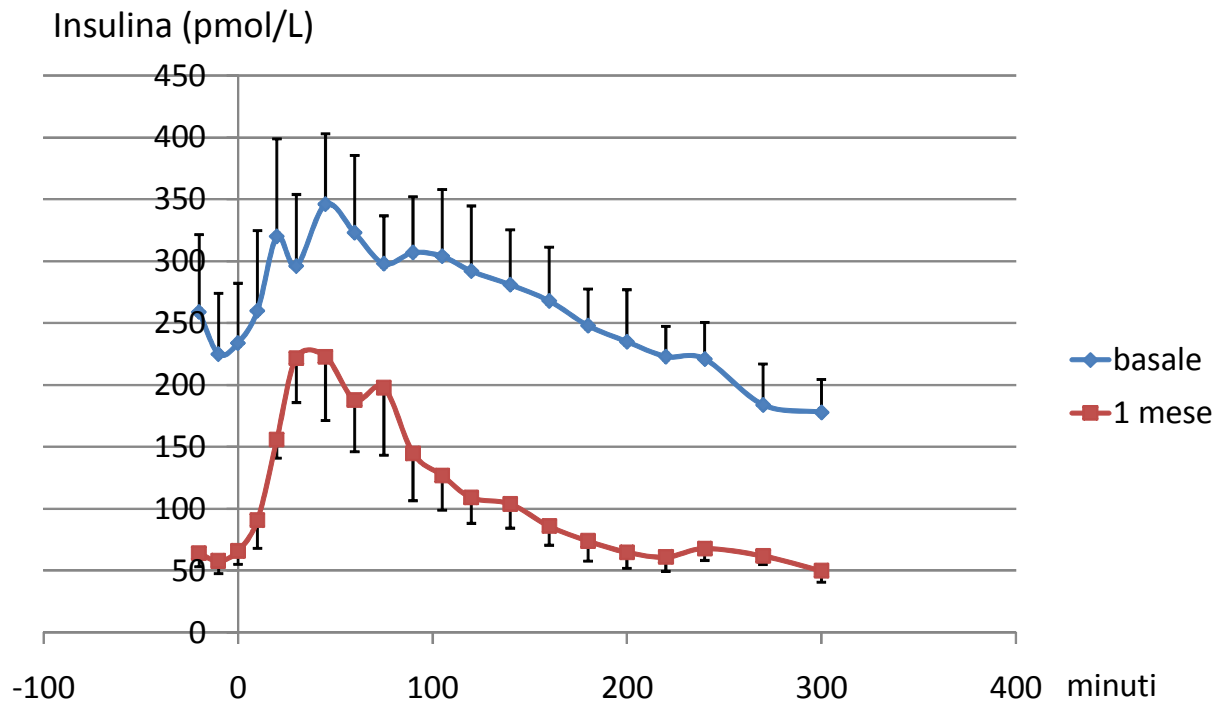


Fig. 13:
Curva del C-peptide durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYBP (n=5)

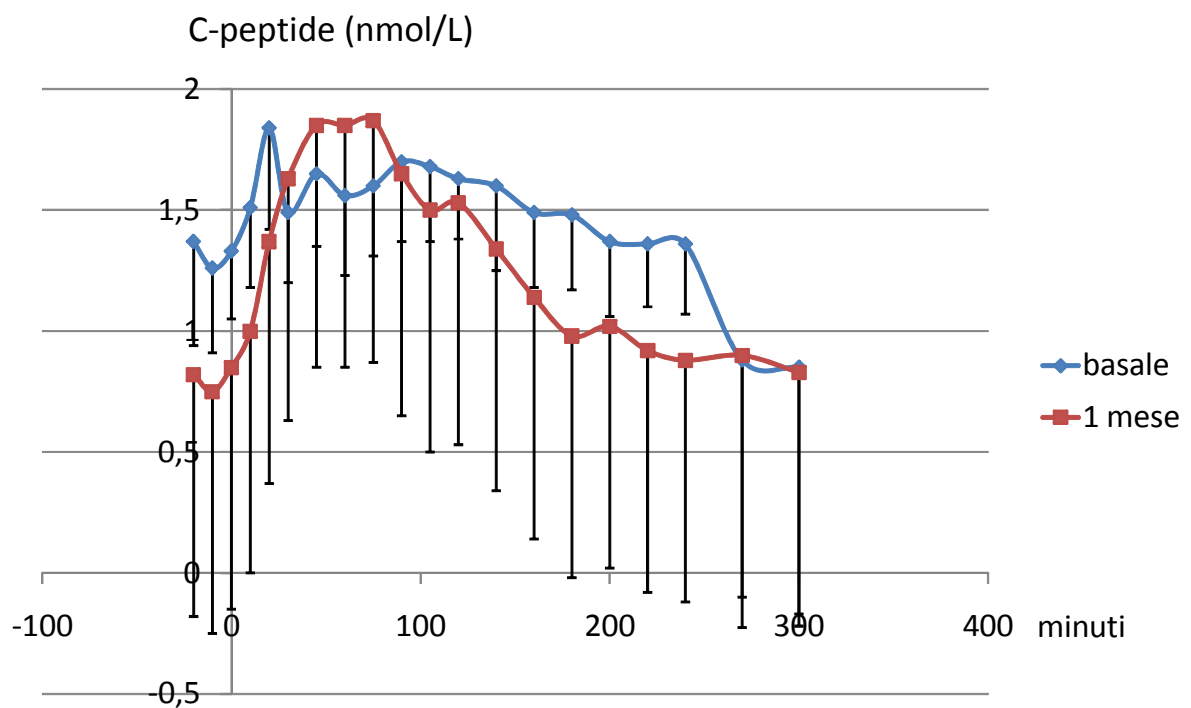


Fig. 14:
Curva del GIP durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYBP (n=5)

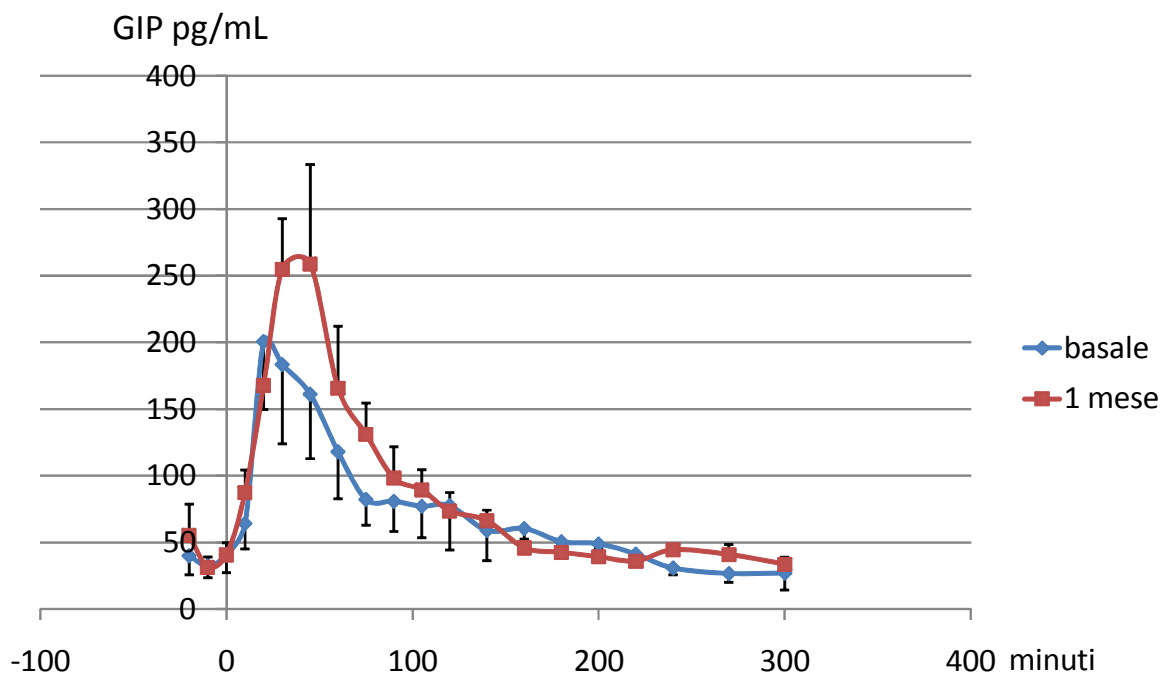


Fig 15:
Curva della velocità di secrezione insulinica stimolata dal glucosio (controllo proporzionale della funzione β -cellulare) durante pasto misto, al basale e dopo 1 mese dall'intervento di RYPB (n=5)

