

La chirurgia metabolica

A.L. GASPARI, N. DI LORENZO, P. GENTILESCHI, I. CAMPERCHIOLI

Introduzione

Secondo gli ultimi dati della Organizzazione Mondiale della Sanità, sono oltre 1.7 miliardi gli individui in sovrappeso (25<indice di massa corporea, BMI<30) e 310 milioni sono clinicamente obesi (BMI>30), con tre milioni di morti all'anno per patologie correlate. Negli Stati Uniti, il 65% degli adulti sono sovrappeso, in Europa oltre la metà della popolazione. Analizzando comparativamente i diversi studi epidemiologici nazionali, la Spagna è al secondo posto, dopo gli Stati Uniti, con il 34,7% di prevalenza di obesità viscerale in entrambi i sessi, seguita dall'Italia, dal Regno Unito (27,5%), dalla Francia (26,3%), dalla Germania (20,3%) e dall'Olanda (18,2%). In tutti gli studi considerati le percentuali più elevate si registrano tra le donne (1). Particolare importanza riveste il fenomeno del sovrappeso e dell'obesità nei bambini/adolescenti, con stime mondiali rispettivamente di circa 160 e 40 milioni. Questo dato è tanto più significativo in quanto il 15% dei bambini sovrappeso, diventeranno obesi patologici da adulti.

La mortalità attribuibile all'eccesso ponderale rappresenta un serio problema di salute pubblica in Europa, ammontando a circa il 7.7% di tutti i casi di morte, con un'aspettativa di vita nella popolazione severamente obesa ridotta di 9 anni nelle donne e di 12 anni negli uomini.

In Italia, la percentuale di soggetti in sovrappeso è di circa il 35% (circa 16.5 milioni), con una prevalenza del sesso maschile, mentre la percentuale di soggetti francamente obesi è di circa il 10%, cioè circa 5.5 milioni (5 milioni con BMI compreso tra 30 e 40 kg/m², 500.000 con BMI>40 kg/m²), con una leggera prevalenza per il sesso femminile e per le regioni meridionali. Abbiamo inoltre il record europeo di bambini/adolescenti in sovrappeso (36%) ed obesi (10-15%). Tutto questo si traduce in un enorme impatto sociale, dal momento che l'obesità e le malattie correlate comportano una riduzione della quantità ed uno scadimento della qualità di vita, nonché costi sanitari e sociali, diretti ed indiretti, estremamente importanti.

Sovrappeso e obesità, infatti, sono associati all'incremento del rischio di sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (aumento del rischio del 64% negli uomini e del 77% nelle donne), ipertensione, malattie cardiovascolari, dislipidemia, artrite, steatoepatite non alcolica, patologie a carico della colecisti, sindrome delle apnee notturne e diversi tipi di neoplasie, quasi tutte patologie riconducibili alla sindrome metabolica (2).

Queste patologie (per le neoplasie il discorso vale in termini di prevenzione primaria) migliorano sensibilmente e spesso guariscono completamente se il paziente riesce a riportare il proprio peso nell'ambito della normalità, o anche se riesce a ridurlo significativamente ma stabilmente nel tempo.

La chirurgia ottiene risultati soddisfacenti nel 50-80% dei casi (a seconda del tipo di intervento), con una diminuzione della mortalità pari a circa il 90%, rivelandosi quindi l'unica forma di trattamento che consenta la guarigione duratura in un elevatissimo numero di casi degli obesi gravi e superobesi (3) riducendo anche il rischio di sviluppare altre patologie associate e diminuendo drasticamente i costi sanitari e sociali, diretti o indiretti. In un recente studio canadese

TABELLA 1 - COSTI TOTALI MEDI PER L'OSPEDALIZZAZIONE DI 1.000 PAZIENTI IN BASE AL GRUPPO E ALL'ANNO DI FOLLOW-UP (modificata da Sampalis JS et al. The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 939-947).

Anno follow-up	Bariatrica	Controlli (dieta)	Differenza assoluta	Rapporto costi controlli/bariatrica
1	\$ 12,461,938	\$ 3,609,680	\$ -8,852,258	0.29
2	\$ 3,398,835	\$ 4,846,794	\$ 1,447,959	1.43
3	\$ 1,362,408	\$ 5,831,456	\$ 4,469,048	4.28
4	\$ 1,318,323	\$ 5,895,988	\$ 4,577,666	4.47
5	\$ 975,163	\$ 5,080,690	\$ 4,105,526	5.21
Totali	\$ 19,516,667	\$ 25,264,608	\$ 5,747,941	1.29

(dieta vs chirurgia bariatrica) si è dimostrato infatti che i maggiori costi iniziali associati all'intervento chirurgico vengono compensati dalla riduzione delle spese per il trattamento delle patologie correlate (Tab. 1): già a tre anni e mezzo dall'intervento si ottiene la compensazione della spesa e successivamente si osserva un notevole risparmio.

L'avvento della laparoscopia ha profondamente rivoluzionato la chirurgia in generale e, ancor più, quella bariatrica, grazie al concetto di mini-invasività. Le più precoci mobilizzazione e ripresa funzionale, se sono importanti in tutti i pazienti, lo sono ancor più in pazienti ad alto rischio, quali gli obesi.

Il ricorso a tecniche di chirurgia bariatrica ha vissuto un incremento straordinario, contando più di 100.000 procedure effettuate negli Stati Uniti nel 2003 e più di 200.000 nel 2006 (dati non pubblicati: Pories W, American Society for Bariatric Surgery, 2006), fino a 300.000 nel corso dell'ultimo anno (4). Un uguale fenomeno, con le dovute proporzioni, è stato riportato dal Registro Italiano della Chirurgia dell'Obesità (RICO-SICOB), passando da 2.231 casi per 19 centri nel 1999 a 13.144 casi per 53 centri nel 2006, con una proporzione laparoscopia vs tradizionale di 60% vs 40%: nel 1999, su 19 centri solo 8 praticavano la tecnica laparoscopica, mentre nel 2006 ben 41 su 53.

Procedure codificate

Un'altra delle motivazioni della travolgente avanzata della laparoscopia è stata la standardizzazione delle tecniche e la definizione, attraverso una Consensus Conference Europea (EAES 2004) e una Consensus Statement statunitense (ACS 2005) di 4 tipologie di interventi universalmente accettate (Fig. 1). Esse sono: il bendaggio gastrico (Fig. 1b) e la gastroplastica verticale (Fig. 1a), ovvero interventi restrittivi, il bypass gastrico (Fig. 1c), cioè un intervento metabolico o misto, e la diversione biliopancreatica (Fig. 1d) ovvero un intervento malassorbitivo.

Il trattamento chirurgico dell'obesità è indicato solo in soggetti con obesità patologica, definita come BMI >40 ovvero >35, se in presenza di fattori importanti di comorbidità, e nei casi in cui si maturi il convincimento che sia l'unico in grado di risolvere una situazione patologica codificata quale cronica, e comunque dopo almeno 2 anni di fallimenti dieto-terapici.

Secondo i dati del registro SICOB (5), il più grande database del mondo in chirurgia bariatrica, in linea con quelli della letteratura internazionale, la media di perdita di peso e di mantenimento del peso (EWL% a 5 e 9 anni) aumenta progressivamente con le seguenti procedure: bendaggio gastrico regolabile (45%), gastroplastica verticale (54%), bypass gastrico (58%) e diversione biliopancreatica (66%). D'altronde, la complessità chirurgica ed i rischi operatori e metabolici a lungo termine si riducono in ordine inverso. La mortalità operatoria globale registrata è dello 0.25%, in particolare 0.10% nei bendaggi gastrici regolabili, 0.15% nelle gastroplastiche verticali, 0.54% nei bypass gastrici e 0.80% nelle diversioni biliopancreatiche, con un tasso di complicanze precoci associato alle singole procedure rispettivamente di 1.9%, 8.3%, 14.2% e 12.4%. Le complicanze tardive specifiche sono del 10,3% nei bendaggi gastrici regolabili (6,8% complicanze maggiori), del 3,7% nelle gastroplastiche verticali, del 2,9% nei bypass gastrici e del 6% nelle diversioni biliopancreatiche. Le complicanze tardive specifiche più frequentemente riscontrate

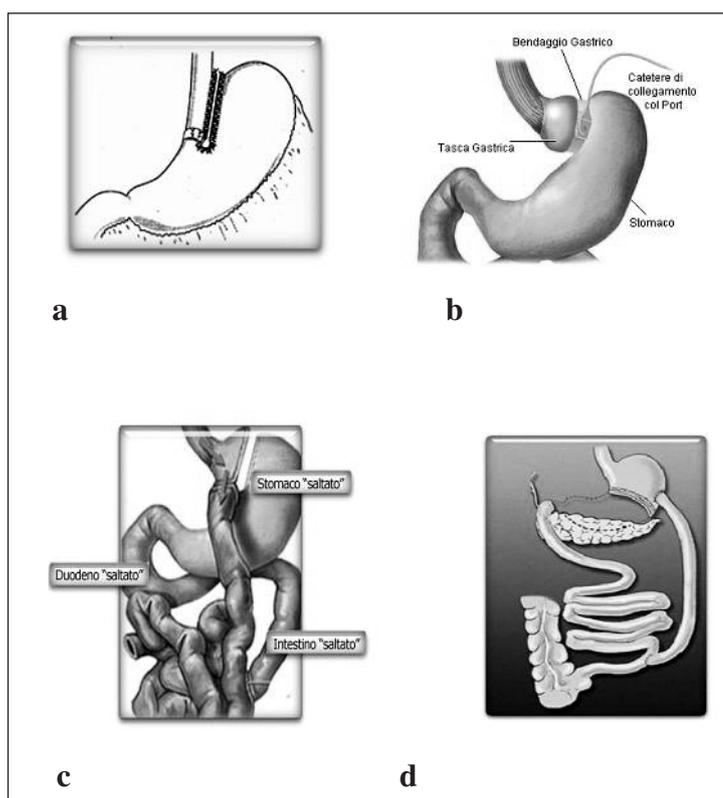


Fig. 1 - a) Gastroplastica verticale (MacLean), VBG; b) Bendaggio gastrico regolabile; c) Bypass gastrico con ansa ad Y secondo Roux; d) Diversione biliopancreatica, BPD secondo Scopinaro (modificata da www.sicob.org).

sono state: dilatazione/*slippage* (6%) ed erosione gastrica (1,6%) nei bendaggi gastrici regolabili; stenosi del neo-piloro (6,5%) ed erosioni della protesi (2,7%) nelle gastroplastiche verticali; descendenze (3,4%), stenosi anastomotiche (3,7%) ed ernie interne (3%) nei bypass gastrici (laparoscopici); malnutrizione proteica (2%), anemia (5%) e demineralizzazione ossea (6%) nelle diversioni biliopancreatiche. I reinterventi riportati nel Registro SICOB sono stati il 3,3% nei bypass gastrici, il 5,3% nelle gastroplastiche verticali, il 5,8% nelle diversioni biliopancreatiche ed il 7,6% nei bendaggi gastrici regolabili.

Procedure innovative

La *sleeve gastrectomy* (Fig. 2a), o gastrectomia verticale, è stata inizialmente proposta come primo tempo di una diversione biliopancreatica con *duodenal switch* ma negli ultimi anni ha assunto, per molti chirurghi, dignità di intervento bariatrico a sé stante. Si tratta di un intervento irreversibile, con una frequenza di complicanze molto bassa, ma che quando si verificano sono ad alto rischio (fistola). Il vantaggio è che tale tecnica, indicata soprattutto nei pazienti ad alto rischio o super-superobesi, può essere modificata in varie direzioni: in caso di mancato o insufficiente risultato clinico, si può procedere ad un secondo intervento, preferenzialmente *duodenal switch* o bypass gastrico, in condizioni di diminuito rischio operatorio.

Recentemente, è stata proposta una nuova opzione chirurgica, valida per il trattamento del diabete, sperimentata sugli animali ed incentrata completamente sugli ormoni intestinali che controllano il comportamento alimentare (Fig. 2b). Consiste in una gastrectomia verticale associata a trasposizione di ansa ileale (SGIT, sleeve gastrectomy with ileal transposition) e combina bassi livelli di peptidi stimolanti l'appetito, come la ghrelina, con una precoce esposizione dell'intestino distale ai nutrienti non digeriti, per consentire il precoce rilascio di peptidi anoressizzanti come PYY e GLP-1. I primi risultati su modelli animali sono molto promettenti, evidenziando una progressione di calo ponderale simile tra la SGIT ed il bypass gastrico. L'associazione delle due componenti, gastrectomia verticale e trasposizione ileale, si è rivelata, in ambito sperimentale, supe-

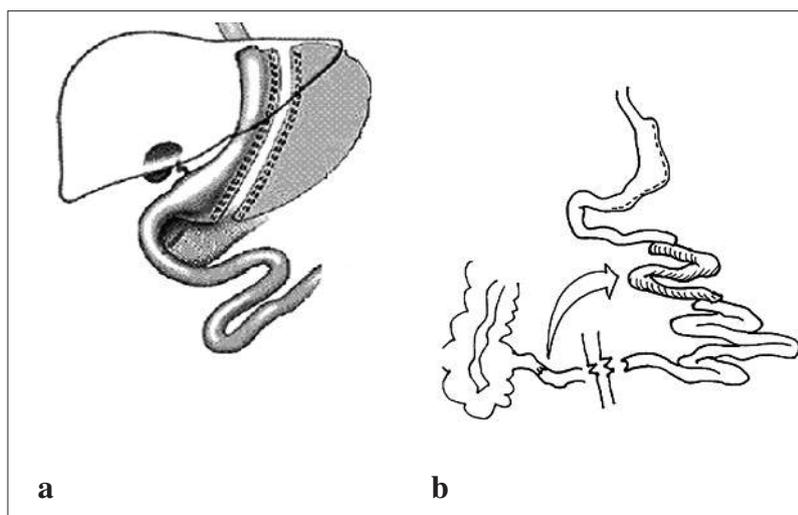


Fig. 2 - a) Sleeve gastrectomy (modificata da Givon-Madhala O et al. Technical aspects of laparoscopic sleeve gastrectomy in 25 morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17:722-727); b) Gastrectomia verticale con trasposizione ileale, SGIT (modificata da Boza C et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal transposition (SGIT): a new surgical procedure as effective as gastric bypass for weight control in a porcine model. *Surg Endosc* 2008; 22: 1029-1034).

riore alle tecniche singole non solo per quanto riguarda il calo ponderale, ma anche per la risoluzione di comorbidità come il diabete mellito di tipo 2 e la dislipidemia. Gagner ha definito la SGIT come la soluzione per evitare il malassorbimento della diversione biliopancreatica con o senza *duodenal switch*, mantenendo il meccanismo del calo ponderale ma salvaguardando la completa funzionalità assorbitiva intestinale.

Tra le prospettive future, infine, vanno segnalate le possibili applicazioni alla chirurgia bariatrica della NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*), ossia protesi posizionate per via endoluminale, sistemi di sutura, tecniche di ablazione, stimolazione elettrica.

Chirurgia metabolica

Diabete

Procedure codificate

Il bypass gastrico ad Y secondo Roux (GBP) e la diversione biliopancreatica (BPD) (6) si sono dimostrati, in numerosi studi clinici, i trattamenti chirurgici più efficaci per la terapia del diabete di tipo 2 (T2DM), determinando una normalizzazione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio, insulina ed emoglobina glicosilata nell'80-100% dei pazienti affetti da obesità patologica, come riportato in Tabella 2. Il meccanismo agisce ripristinando la sensibilità all'insulina, prevenendo la progressione da uno stato di ridotta tolleranza al glucosio ad una condizione di diabete e riducendo la mortalità associata al diabete mellito.

Dopo BPD, la glicemia si normalizza e rimane a lungo entro l'intervallo di normalità in più del 95% dei casi, con sostanziale risoluzione del multiforme quadro della sindrome metabolica (7). Nei pazienti grandi obesi con T2DM, il ritorno ad uno stato euglicemico e a normali livelli insulinici avviene entro pochi giorni dall'intervento chirurgico di GBP o BPD, molto prima cioè che si registri un significativo calo ponderale (8).

Nelle metodiche puramente restrittive, lo stato euglicemico viene raggiunto più gradualmen-

TABELLA 2 - RISOLUZIONE DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 ASSOCIATA ALLE DIVERSE PROCEDURE BARIATRICHE (modificata da Buchwald et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 2004; 292: 1724-37).

Procedure restrittive	40%-70%
Bypass gastrico ad Y secondo Roux	80%-98%
Diversione biliopancreatica	92%-100%

te, nel corso di mesi, strettamente in relazione alla perdita di peso, determinando minore riduzione dell'iperghlicemia e dell'iperinsulinemia rispetto al GBP.

I meccanismi con cui le procedure di GBP e BPD riescono a controllare il diabete sono, quindi, ben più complessi della semplice riduzione dell'introito alimentare. Per quanto riguarda la BPD, essa mostra solo temporaneamente limitazione dell'introito di cibo; nel corso del tempo, la capacità di alimentarsi è pienamente ripristinata o addirittura aumentata, con un assorbimento pari a circa 1600 kcal/die indipendentemente dall'introito alimentare, mentre i livelli glicemici restano sotto controllo. Per riuscire a comprendere il meccanismo con cui si realizza il controllo del diabete, bisogna analizzare le alterazioni anatomiche e fisiologiche provocate dagli interventi chirurgici.

Il GBP e la BPD differiscono per quanto riguarda il volume di tasca gastrica residua e la lunghezza d'intestino esposto al passaggio della miscela di cibo e succhi biliopancreatici. Tali procedure hanno tuttavia in comune l'esclusione del duodeno ed almeno parte del digiuno dal transito di cibo, con conseguente precoce arrivo di cibo non digerito o digerito in maniera incompleta a livello ileale ed esclusione di duodeno e digiuno dall'asse enteroinsulare (9).

Pories et al. offrono una possibile spiegazione: la loro ipotesi è che lo shunt duodenale escluda il sito responsabile della produzione di ormoni che causano il diabete di tipo 2 (*foregut hypothesis*) (10). Secondo il loro modello, l'iperinsulinemia nel diabete di tipo 2 è il risultato di un anomalo segnale di incretine prodotte dall'intestino, mentre l'insulino-resistenza è un fenomeno protettivo secondario.

Secondo altri, in individui geneticamente predisposti una stimolazione cronica esagerata dell'intestino prossimale con grassi e carboidrati potrebbe determinare un'eccessiva secrezione di un fattore ancora sconosciuto che provoca riduzione della produzione e/o dell'azione incretinica, portando ad insufficiente o intempestiva produzione di insulina, con lo sviluppo di intolleranza glucidica (11). Quindi, il bypass del duodeno e del digiuno eviterebbe questo fenomeno, mentre l'arrivo precoce di cibo non digerito, o digerito in maniera incompleta, a livello dell'ileo (*hindgut hypothesis*) potrebbe anticipare la secrezione di ormoni come GLP-1, PYY e oxintomodulina, migliorando ulteriormente l'azione insulinica (Fig. 3).

Nonostante le tecniche di GBP e BPD condividano le alterazioni nella secrezione e nell'azione di importanti ormoni intestinali, primi fra tutti il GIP ed il GLP-1, la BPD determina un'ulteriore azione di limitazione dell'assorbimento dei grassi (12). Essa agirebbe causando deplezione lipidica dalle cellule bersaglio, in particolare quelle muscolari, con conseguente ritorno all'utilizzo glucidico come fonte energetica, e quindi scomparsa dell'insulino-resistenza. Inoltre, dopo BPD lo stomaco si svuota direttamente nell'ileo e ciò determina una stimolazione ormonale dell'intestino distale più intensa e più duratura rispetto al GBP (13). Questo risulterebbe, oltre che in un'aumentata capacità di produrre insulina da parte delle cellule beta esistenti, in un vero e proprio aumento della massa delle cellule beta, dovuto all'azione trofica del GLP-1. Tale effetto ag-

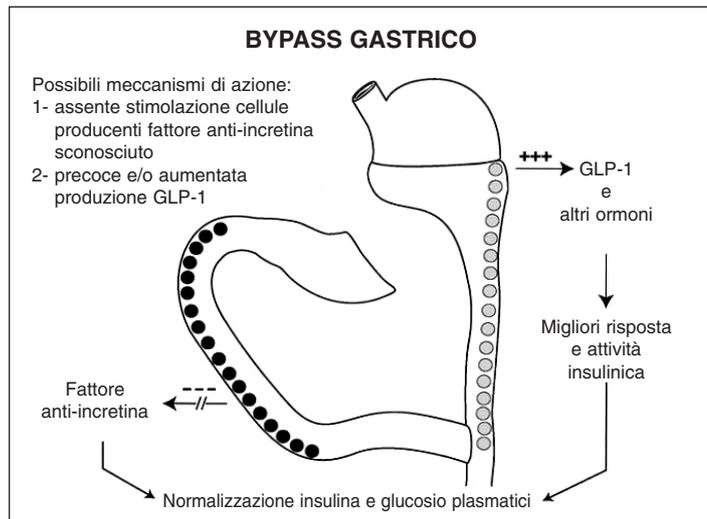


Fig. 3 - Ipotesi del meccanismo responsabile del controllo del diabete dopo bypass gastrico (modificata da Rubino et al., rif. 11).

giuntivo sarebbe responsabile degli ancora migliori risultati a lungo termine della BPD (92%-100%) (Tab. 2). Purtroppo, la carente conoscenza degli esatti meccanismi fisiopatologici alla base del diabete non consente di affermare con certezza quale di queste alterazioni sia la vera responsabile dell'effetto "antidiabetico" GBP e della BPD.

I due momenti patogenetici fondamentali del diabete di tipo 2 possono essere identificati dalla compromissione genetica del pancreas, che si concretizza in un progressivo deficit funzionale della beta cellula e nell'aumentata apoptosi della stessa, e dall'insulino-resistenza, figlia a sua volta principalmente dello stile di vita. Come in tutte le malattie di oggi, dunque, la genetica e l'ambiente (14). Mentre l'insulino-resistenza può essere almeno in parte corretta dalla terapia medica, si è sempre ritenuto sino a oggi che la funzione cellulare nel paziente con diabete di tipo 2 fosse irreversibilmente compromessa già al momento della manifestazione della malattia, e continuasse poi a deteriorarsi progressivamente. I recenti risultati ottenuti dalla chirurgia nel paziente diabetico con grande obesità sembrano tuttavia contraddire tale ipotesi. In particolare GBP e BPD, attraverso azioni specifiche indipendenti dalla variazione ponderale e aventi come effetto intermedio la modificazione dell'assetto entero-ormonale, si sono dimostrati capaci di riattivare la risposta della beta cellula allo stimolo iperglicemico. Poiché tali effetti sono stati sinora osservati in popolazioni di pazienti con grande obesità, e poiché d'altronde essi hanno dimostrato di essere indipendenti dalla variazione del peso, vi è motivo di credere che essi sarebbero attivi anche nelle popolazioni con BMI inferiore a quello minimo per le indicazioni alla terapia chirurgica, cioè 35 kg/m². Ciò è stato confermato da uno studio pilota condotto all'Università di Genova, ove 20 diabetici di tipo 2 con BMI compreso tra 25 e 35 sono stati sottoposti a diversione biliopancreatica (BPD) e altri 20 con BMI da 30 a 35 a bypass gastrico (GBP), con risultati molto incoraggianti e che hanno condotto ad un importante studio multicentrico attualmente in corso.

Procedure innovative

Nel 2004, Rubino e Marescaux (15) hanno dimostrato che il bypass duodeno-digiunale (DJB), un intervento che esclude semplicemente il duodeno ed il digiuno prossimale dal transito alimentare senza restrizioni del volume gastrico (Fig. 4), ottiene il controllo glicemico in ratti non obesi con T2DM, in assenza di perdita di peso o ridotto introito calorico. In seguito, la procedura è stata sperimentata anche su 7 pazienti diabetici con BMI<35 e i risultati a 9 mesi sui primi due pazienti indicano raggiungimento di uno stato euglicemico e mantenimento dello stesso peso di partenza.

Il meccanismo d'azione è spiegato dalla *hindgut hypothesis*, già descritta (16). Tali ormoni sono

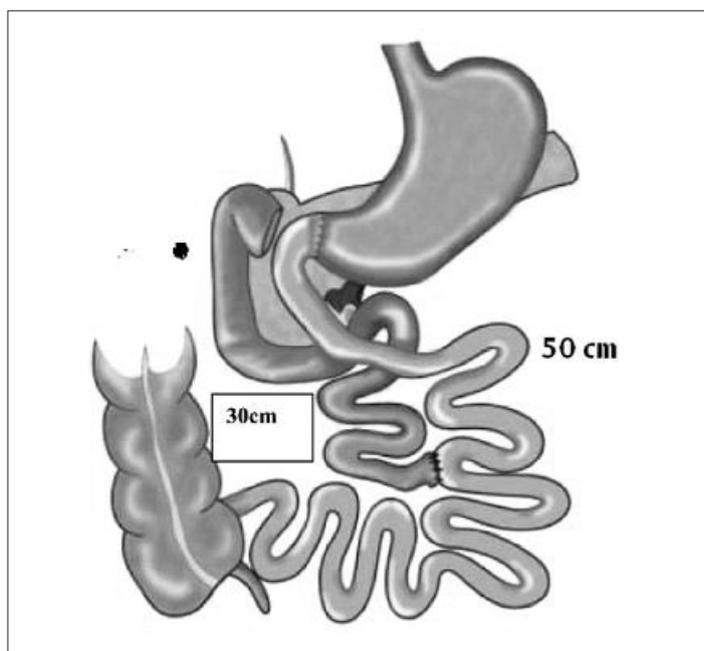


Fig. 4 - Anatomia del DJB. Il duodeno è sezionato e chiuso distalmente circa 1-2 cm oltre il piloro, creando una pilorodigiunostomia. L'ansa biliopancreatica è divisa a 30 cm dal legamento di Treitz ed anastomizzata termino-lateralmente 50 cm a valle nel digiuno (ansa ad Y secondo Roux) (modificata da Rubino e Marescaux, rif. 15).

anche coinvolti nell'aumentare la secrezione insulinica, migliorare la sensibilità periferica all'azione dell'insulina e nel diminuire l'appetito.

Nell'interposizione d'ansa ileale, effettuata su roditori da Koopmans e Sclafani (17), un segmento d'ileo, con le proprie strutture nervose e vascolari, è chirurgicamente interposto a livello del tenue prossimale, dove l'esposizione a sostanze alimentari è notevolmente accentuata. Anche in questo caso si è osservato un notevole aumento nella secrezione di GLP-1, PYY ed enteroglucagone in risposta all'introito alimentare, con miglioramento nell'omeostasi glucidica. L'intervento è quindi stato proposto in ambito clinico da autori sudamericani, con risultati non ancora valutabili (18).

Altri dismetabolismi

È stato dimostrato che l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia migliorano sensibilmente dopo interventi di chirurgia bariatrica, indipendentemente dalla tecnica utilizzata. In particolare, le concentrazioni di colesterolo totale e LDL si riducono in media rispettivamente di 0.86 mmol/l (0.60-1.13 mmol/l) e di 0.76 mmol/l (0.46-1.06 mmol/l). Anche le concentrazioni di trigliceridi diminuiscono in media di 0.90 mmol/l (0.73-1.08 mmol/l), mentre non sembrano esserci differenze nelle concentrazioni di colesterolo HDL in un'analisi combinata di tutte le procedure chirurgiche. Inoltre, un evidente beneficio è stato dimostrato nella riduzione della prevalenza di ipertensione ed apnee ostruttive notturne. Sul totale dei pazienti sottoposti ad intervento bariatrico, si è osservata risoluzione nel 62% dei casi dell'ipertensione e nell'86% delle apnee ostruttive notturne. In tutte le pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico e sottoposte ad interventi bariatrici (sia GBP che BPD laparoscopici) si è registrato miglioramento significativo di irsutismo, iperandrogenemia, insulino-resistenza e ripristino dell'ovulazione.

Lo studio più rilevante al riguardo è quello svedese (19), che ha coinvolto 4.047 individui affetti da obesità, di cui 641 sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica, con BMI medio di 40.5±4.2 kg/m² ed un follow-up fino a 10 anni. Tale studio mette a confronto i trattamenti convenzionali con la chirurgia bariatrica valutandone i risultati sul rischio globale metabolico e cardiovascolare. Esso dimostra che la chirurgia bariatrica, oltre ad ottenere un calo ponderale importante a lungo termine, determina un sostanziale miglioramento del profilo globale di rischio cardiovascolare (Tab. 3).

TABELLA 3 - MODIFICAZIONI A 10 ANNI NELLO STUDIO SVEDESE (SOS) (modificata da Bult et al., Surgical treatment of obesity, Eur J Endocrinol 2008; 158: 136).

Parametro	Controlli (n=627)	Chirurgia bariatrica (n=641)	P	Odds ratio
Peso (%)	1.6	-16.1	<0.001	-
Pressione arteriosa (%)				
sistolica	4.4	0.5		-
diastolica	-2.0	-2.6	<0.001	-
Glucosio (%)	18.7	-2.5	<0.001	-
Trigliceridi (%)	2.2	-16.3	<0.001	-
HDL colesterolo (%)	10.8	24.0	<0.001	-
Incidenza a 10 anni				
Diabete mellito	24%	7%	<0.001	0.25
Ipertensione	49%	41%	0.13	0.75
Trigliceridi (≥ 1.7 mmol/l)	27%	17%	0.03	0.75
Colesterolo totale (≥ 5.2 mmol/l)	27%	30%	0.57	1.16
HDL colesterolo (< 1.0 mmol/l)	6%	3%	0.12	0.57
Normalizzazione a 10 anni				
Diabete mellito	13%	36%	0.001	3.45
Ipertensione	11%	19%	0.02	1.68
Trigliceridi (≥ 1.7 mmol/l)	24%	46%	<0.001	2.57
Colesterolo totale (≥ 5.2 mmol/l)	17%	21%	0.14	1.30
HDL colesterolo (< 1.0 mmol/l)	53%	73%	0.001	2.35

Conclusioni

La prospettiva del trattamento chirurgico della sindrome metabolica, basata sui dati storici della chirurgia bariatrica e sugli studi innovativi descritti, appare dunque molto ampia. Il naturale entusiasmo va tuttavia mediato, nel passaggio dai soggetti obesi a quelli normopeso, da scrupolosi studi randomizzati effettuati in centri qualificati che confermino l'efficacia dei trattamenti chirurgici aprendo un'affascinante prospettiva per il futuro della chirurgia.

Bibliografia

1. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120(3): 669-81.
2. James PT, Rigby N & Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *European Journal of Cardiovascular Prevention* 2004; 11: 3-8.
3. Belle SH, Hyg MS, Berk PD et al. Safety and efficacy of bariatric surgery: longitudinal assessment of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 116-126.
4. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of The American Medical Association* 2004; 292: 1724-37.
5. Forestieri P, Alkilani M, Amenta E, et al. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB): linee guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia. Edises s.r.l., Napoli e www.sicob.org.
6. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2406-2411.
7. Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg* 2008; 18:1035-38.
8. Castagneto M, De Gaetano A, Mingrone G, et al. Normalization of insulin sensitivity in the obese patient after stable weight reduction with biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 1994; 4: 161-168.
9. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998; 227: 637-644.
10. Pories WJ, Albrecht RJ. Foregut hypothesis. Etiology of type II diabetes mellitus. Role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25: 527-531.
11. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulations and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 236-42.
12. Dixon JB, Pories WJ, O'Brien PE et al. Surgery as an effective early intervention for diabetes: why the reluctance? *Diabetes Care* 2005; 28 (2): 472-4.
13. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2406-2411.
14. Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997; 40: 599-605.
15. Rubino F, Marescaux J. Impact of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11.
16. Mason E.E. Iliac transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg* 1999; 9:223-228.
17. Koopmans HS, Ferri G-L, Sarson DL, et al. The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav* 1984; 33:601-9.
18. De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ("neuroendocrine brake")- pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 464-7.
19. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom D. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:741-52.