

POSITION STATEMENT: DIABETE E CHIRURGIA BARIATRICA

Frida Leonetti (SID), Luca Busetto (SIO), Nicola Di Lorenzo (SICOB).

Questo documento rappresenta la posizione ufficiale della Società Italiana di Diabetologia (SID), della Società Italiana Obesità (SIO) e della Società Italiana Chirurgia Bariatrica (SICOB) in merito al ruolo della Chirurgia Bariatrica nel trattamento del Diabete Mellito tipo 2 e come tale deve essere considerato una guida e non può sostituirsi, in ogni caso, al giudizio clinico.

Classificazione delle evidenze e grading delle raccomandazioni

Livelli di Evidenza

- **IA** evidenza da metanalisi o studi RCT
- **IB** evidenza da almeno uno studio RCT
- **IIA** evidenza da almeno uno studio non randomizzato controllato
- **IIB** evidenza da almeno uno studio sperimentale non controllato
- **III** evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali
- **IV** opinione dell'esperto

Forza della Raccomandazione

- **A** esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- **B** si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba essere raccomandata/o ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata/o
- **C** esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- **D** l'esecuzione della procedura non è raccomandata
- **E** si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

PREMESSA

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia cronica associata ad una serie di alterazioni metaboliche che portano ad un aumento della morbilità e della mortalità, soprattutto cardiovascolare. Nell'80% dei casi il diabete tipo 2 si associa ad eccedenza ponderale e questa stretta associazione ha portato, negli ultimi anni, a coniare il termine di "diabesità". Per tali considerazioni, è sempre più evidente che la cura del diabete non può prescindere dalla cura dell'obesità. (1)

La terapia medica dell'obesità, consistente in associazione di una dieta adeguata, attività fisica e farmaci, porta ad una perdita di peso non duratura nel tempo e che in genere non supera il 10% dell'eccesso ponderale (2).

Gli studi clinici suggeriscono che la terapia chirurgica dell'obesità rappresenta l'opzione più efficace per ottenere un sostanziale e duraturo calo ponderale, con una conseguente riduzione della morbilità e della mortalità (*livello di evidenza IA*) (3).

Numerosi studi hanno dimostrato che gli interventi bariatrici, comportano un riarrangiamento dell'anatomia gastrointestinale, un cambiamento dell'omeostasi glucidica e, quindi, risoluzione/miglioramento del diabete talvolta in maniera indipendente dal calo ponderale (*livello di evidenza IA*) (4).

Ciò ha portato a modificare la definizione di chirurgia bariatrica, intesa come finalizzata solo alla perdita di peso, definendola anche in chirurgia metabolica: ~~secondo la quale~~ in essa, le procedure chirurgiche sono applicate con lo scopo principale di trattare il diabete e le malattie metaboliche. Le indicazioni all'intervento chirurgico, da sempre basate sul grado di obesità, in determinati scenari clinici dovrebbero prescindere dalla semplice valutazione del BMI e tenere in considerazione il grado di compromissione metabolica del paziente(5).

Sebbene le varie Società Scientifiche per la cura dell'obesità raccomandino la chirurgia bariatrica in pazienti con obesità patologica complicata da diabete (Linee guida SICOB 2016, SIO 2015, Standard di cura SID 2016), in ambito diabetologico il ruolo della chirurgia per il trattamento del diabete rimane ancora marginale e molti diabetologi non sono sufficientemente informati su indicazioni, benefici, e potenziali rischi del trattamento chirurgico del diabete.

Scopo di questo documento è quello di chiarire la posizione della Società Italiana di Diabetologia sull'utilizzo della chirurgia bariatrica nel trattamento del diabete mellito tipo 2, ed è realizzato in collaborazione con SICOB e SIO.

1. Quali pazienti obesi diabetici sono candidati all'intervento di chirurgia bariatrica?

Le linee guida internazionali sono concordi nel raccomandare il trattamento chirurgico dell'obesità in pazienti adulti (età 18-65 anni), in presenza di BMI > 40 Kg/m² o BMI > 35 Kg/m² con comorbidità non controllate da un adeguato trattamento dietetico e/o farmacologico (6).

In particolare, nei pazienti diabetici la chirurgia bariatrica è raccomandata (7) in presenza delle seguenti condizioni:

- BMI > 40 Kg/m², indipendentemente dal grado di compenso glicemico e dalla terapia ipoglicemizzante effettuata;
- BMI 35-39.9 Kg/m², in presenza di scompenso glicemico al massimo della terapia ipoglicemizzante.

La chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione nei seguenti casi (7):

- BMI pari a 35-40 kg/m² con diabete in buon controllo glicemico;
- BMI 30-35 kg/m², in presenza di scompenso glicemico persistente (?) al massimo della terapia ipoglicemizzante.

Attualmente, le linee guida per la selezione del paziente diabetico candidato alla chirurgia bariatrica si concentrano fortemente sul parametro BMI, che non sempre riflette il grado di severità della malattia diabetica e rischia di escludere i pazienti con diabete scompensato che, pur con un grado di obesità minore, potrebbero beneficiare di tale opzione terapeutica (*livello di evidenza IIA*). Infatti, diversi lavori hanno dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete tipo 2 con BMI <35 kg/m² (8-9). Pertanto, anche se, allo stato attuale, mancano raccomandazioni in merito, la terapia chirurgica dovrebbe essere considerata anche nei pazienti diabetici con BMI 30-35 kg/m² quando la terapia medica ottimale e la modificazione dello stile di vita non consentono il raggiungimento del target glico-metabolico. Invece, per quanto riguarda i pazienti diabetici con BMI 30-35 kg/m² in buon controllo o con BMI < 30 kg/m², mancano dati che hanno valutato la chirurgia bariatrica come opzione terapeutica.

Per quel che concerne l'età, sebbene alcuni studi clinici dimostrino l'efficacia della chirurgia bariatrica in pazienti diabetici con età minore di 18 anni o maggiore di 65 (*livello di evidenza IIA*), il trattamento chirurgico viene raccomandato in adolescenti e anziani solo in circostanze eccezionali quali per esempio la presenza di un'importante e stabile scompenso glicemico in adolescenti con obesità patologica oppure in persone con oltre 65 anni senza complicanze (10).

BOX 1. *La chirurgia bariatrica è raccomandata in pazienti adulti diabetici (età 18-65 anni) con BMI > 40 kg/m², indipendentemente dal controllo glicemico e in quelli con BMI ≥ 35 kg/m², in presenza di un controllo glicemico insoddisfacente nonostante il massimo della terapia antiiperglicemica.*

Forza della raccomandazione: A

BOX 2. *La chirurgia bariatrica va considerata in pazienti adulti e diabetici (età 18-65 anni) con BMI > 35 kg/m², indipendentemente dal controllo glicemico e BMI 30-35 kg/m², in presenza di un controllo glicemico insoddisfacente nonostante il massimo della terapia medica.*

Forza della raccomandazione: B

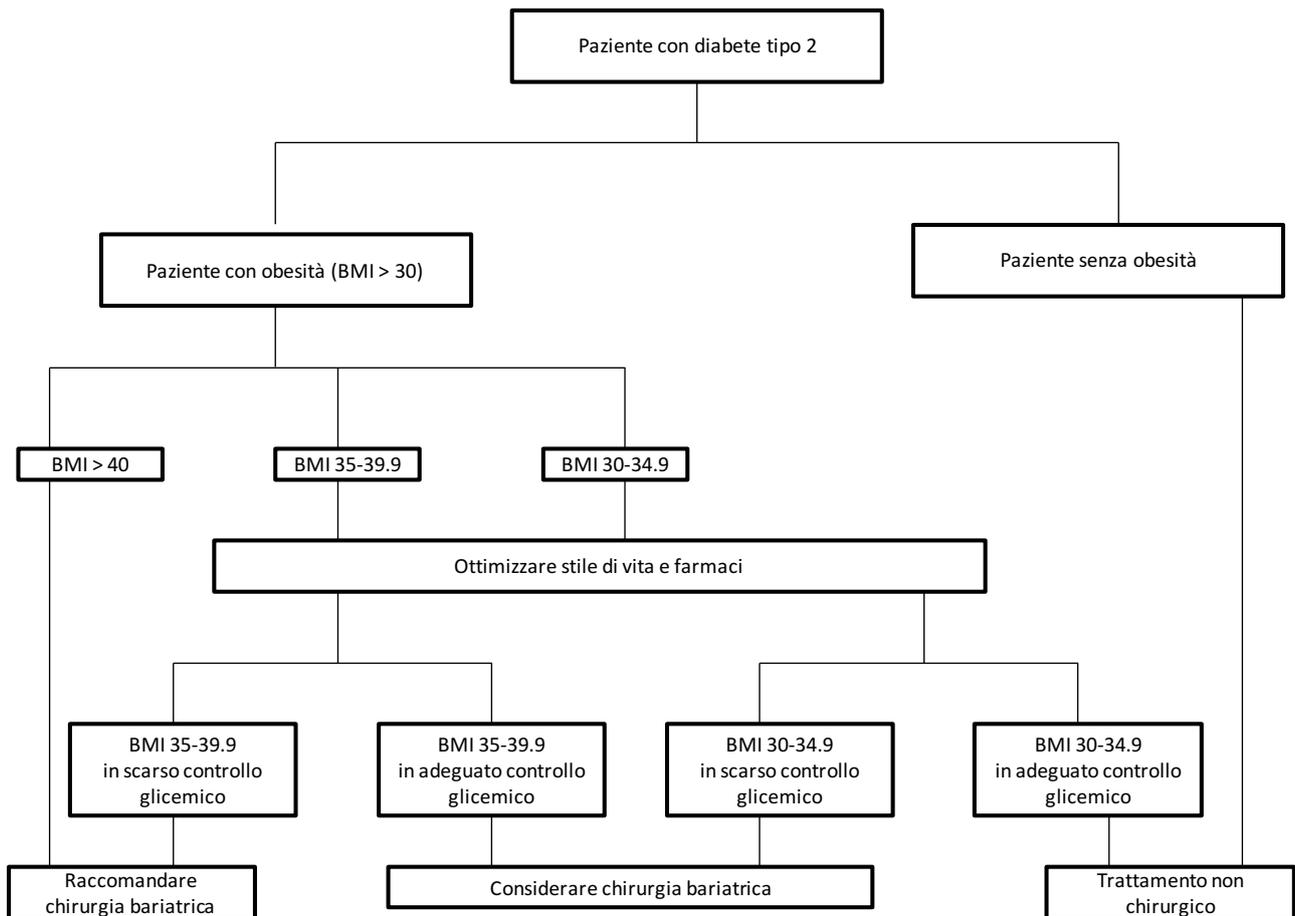


Figura 1 Algoritmo per la selezione dei pazienti con diabete tipo 2 da sottoporre a chirurgia bariatrica (modificata da [27])

2. Come preparare il paziente diabetico alla chirurgia bariatrica?

La valutazione pre-chirurgica prevede per tutti i pazienti obesi un accurato screening endocrino-metabolico, psicologico e nutrizionale. Nei pazienti obesi e diabetici particolare attenzione deve essere rivolta alla fenotipizzazione della malattia diabetica in termini di durata della malattia, tipo di trattamento ipoglicemizzante, compenso glico-metabolico e complicanze croniche (11).

Questi, infatti, vengono descritti in letteratura come fattori predittivi di risoluzione del diabete dopo chirurgia. Diversi lavori hanno dimostrato che una durata del diabete superiore a 8 anni (*livello di evidenza IB*), l'uso di insulina e uno scarso controllo glicemico (*livello di evidenza IIA*) si associano a un più basso tasso di remissione del diabete o più altro rischio di recidiva (*livello di evidenza IIA*) (12, 13). Nel programma di work up pre-operatorio, oltre alla determinazione del profilo glico-metabolico del paziente, è opportuno indagare la presenza di complicanze croniche quali retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattia cardiovascolare.

Al fine di ridurre i rischi peri-operatori dovuti all'iperglicemia, è raccomandata l'ottimizzazione del controllo glicemico. Non esistono raccomandazioni circa l'utilizzo di un farmaco ipoglicemizzante piuttosto che un altro prima dell'intervento chirurgico; tuttavia è raccomandata la sospensione di metformina nei due giorni prima dell'intervento e nel giorno successivo (7) ed iniziano evidenze che suggeriscono utile la sospensione, sempre nei due giorni precedenti, anche dei SGLT2 per evitare una eventuale disidratazione.

L'esperienza clinica suggerisce che la scelta terapeutica nella fase pre-operatoria è anche legata alla necessità di ottenere un adeguato calo ponderale pre-operatorio, e di conseguenza migliorare gli outcome chirurgici e perioperatori. E' sufficiente un calo ponderale del 10% circa rispetto al peso iniziale per ottenere una significativa riduzione del rischio operatorio (14-15).

Se possibile, è opportuno prediligere le classi di farmaci con un maggior impatto sul calo ponderale (analoghi del GLP-1) e limitare l'utilizzo di quelle classi che determinano aumento di peso (insulina e sulfoniluree).

BOX 3. Nel paziente obeso e diabetico candidato alla chirurgia bariatrica è fondamentale un'adeguata fenotipizzazione della malattia diabetica e un'ottimizzazione del controllo glicemico al fine di migliorare gli outcomes peri e postoperatori.

Forza della raccomandazione: A

3. Quale procedura chirurgica scegliere?

Nel tempo è stata sviluppata una grande varietà di procedure bariatriche, basate su tecniche di natura esclusivamente restrittiva o malassorbitiva o sulla combinazione di entrambe. Gli interventi più eseguiti sono: bendaggio gastrico regolabile (BGR), sleeve gastrectomy (SG), Roux-en-Y gastric by-pass (RYGB) e sue varuanti, diversione biliopancreatica (DBP) (16-17). Tutte queste procedure sono attualmente eseguite in laparoscopia.

La scelta della procedura chirurgica dovrebbe essere guidata, in ogni singolo paziente, dal rapporto rischio-beneficio valutandone sia l'efficacia sul calo ponderale e sul controllo glicemico, sia gli eventuali effetti collaterali con particolare riguardo ai deficit nutrizionali. Non ci sono, al

momento, evidenze forti per raccomandare una procedura chirurgica piuttosto che un'altra poiché gli studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato tra loro i singoli interventi sono scarsi. Gli studi disponibili che hanno valutato la chirurgia bariatrica con la terapia medica convenzionale (18-19-20-21) per quel che concerne l'effetto sul peso corporeo e sul diabete, mostrano un gradiente di efficacia via via maggiore passando da procedure puramente restrittive a tecniche miste o malassorbitive: bendaggio gastrico regolabile (BGR)→ sleeve gastrectomy (SG), → bypass gastrico (RYGB) e la sua variante ad ansa singola (minibypass o, più propriamente, OAGB →diversione bilio-pancreatica (22)

Quest'ultima, sebbene sia la procedura più efficace in termini di controllo glicemico e calo ponderale, si associa ad un rischio più alto di deficit nutrizionali a lungo termine (*livello di evidenza IB*). Pertanto, dovrebbe essere considerata solo nei pazienti con gradi estremi di obesità.

Per quel che riguarda l'effetto sul diabete, l'intervento RYGB appare quello con il miglior rapporto rischio-beneficio. Infatti, rispetto ad altre procedure (SG e BGR) (*livello di evidenza IA*) ha dimostrato una maggiore efficacia sul controllo glico-metabolico (23, 24).

Anche se mancano studi randomizzati e controllati con follow up a lungo termine, gli studi presenti suggeriscono che la SG è una procedura efficace per ottenere un marcato calo ponderale e un significativo controllo glico-metabolico con una minor incidenza di effetti collaterali rispetto al BPG (19).

Queste procedure chirurgiche (DBP, RYGB e SG) determinano un miglioramento dell'omeostasi glucidica che, talvolta, si manifesta prima si sia verificato un significativo calo ponderale, attraverso meccanismi molteplici e verosimilmente indipendenti dal dimagrimento (22).

Il BGR è una procedura puramente restrittiva, seppure in misura minore rispetto agli interventi malassorbitivi o misti, in grado di determinare un miglioramento del controllo glicemico strettamente dipendente dal calo ponderale. Tale procedura si associa ad un maggior rischio di revisione chirurgica per fallimento terapeutico a lungo termine e alla possibilità di dislocazione anatomica dell'anello di bendaggio (22).

BOX 4. *La scelta dell'intervento chirurgico non è standardizzata ma va ponderata sulle caratteristiche cliniche del paziente e sul rapporto rischio-beneficio di ogni singola procedura.*

Forza della raccomandazione: B

Come gestire il paziente diabetico sottoposto a chirurgia bariatrica?

Il miglioramento e spesso la normalizzazione dei livelli glicemici in pazienti obesi con diabete mellito tipo 2 sono stati confermati in numerosi studi (20-25).

I risultati sulla remissione del diabete sono generalmente presentati come normalizzazione della glicemia a digiuno e della emoglobina glicata A1c (A1c), in assenza di terapia antidiabetica per un periodo di tempo variabile (26). A tal fine, viene definita come "remissione parziale" una condizione caratterizzata da livelli di A1c <48 mmol/mol (6.5%), glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl, per un periodo di almeno un anno, in assenza di terapia farmacologica. La "remissione completa" indica il ritorno a valori "normali" di A1c (<42 mmol/mol; <6%) e glicemia a digiuno <100 mg/dl) per una durata minima di 1 anno. Per "remissione prolungata" si intende la remissione completa che dura per più di cinque anni (27).

Nell'immediato periodo post-operatorio, se i livelli di glicemia si riducono fino a raggiungere il range di normalità, potrà essere necessario modificare o eventualmente sospendere la terapia antidiabetica assunta prima dell'intervento (28).

In presenza di remissione del diabete, il follow up prevede, comunque, controlli clinici ravvicinati per avere conferma dello stato di remissione o rilevare eventuali recidive.

In caso di persistenza del diabete, la gestione terapeutica richiede una maggiore attenzione nell'utilizzo di quei farmaci antidiabetici ad elevato rischio di ipoglicemie (insulina e sulfoniluree). Nel primo periodo post operatorio non è consigliato l'uso di gliflozine per prevenire la possibile disidratazione, per la fisiologica riduzione dell'introito idrico, e l'eventuale comparsa di chetosi, per la riduzione dell'introito calorico (28). Tutti gli altri farmaci antidiabetici orali o iniettivi sono utilizzabili nella terapia del paziente diabetico sottoposto a chirurgia bariatrica e la loro scelta andrà effettuata sulla base delle caratteristiche individuali (peso, età), del rischio di ipoglicemie e del tipo di procedura chirurgica effettuata (29).

In tali condizioni si dovrebbero prevedere controlli ogni sei mesi nei primi due anni post-operatori e successivamente controlli annuali.

La frequenza dei controlli potrà essere decisa, in ogni caso, sulla base della situazione clinica del singolo paziente.

In merito alle complicanze croniche del diabete, per i primi cinque anni post-operatori, il loro monitoraggio deve essere continuato anche nei pazienti che vanno incontro a remissione, con la stessa frequenza raccomandata nei pazienti ancora diabetici. Successivamente, la frequenza dei controlli può essere ridotta a seconda della presenza o meno di complicanze e della loro gravità. Nel caso in cui il paziente non presenti complicanze e persista la remissione del diabete per almeno 5 anni, lo screening può essere interrotto.

BOX 5. *Il paziente diabetico sottoposto a chirurgia bariatrica dovrà essere inserito in un regolare follow-up del diabete e delle sue complicanze anche in presenza di remissione del diabete.*

Forza della raccomandazione: B

BIBLIOGRAFIA

1. Farag YMK, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 28–35;
2. Frchetti KJ, Goldfine AB. Bariatric surgery for diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Apr;16(2):119-24;
3. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012 Jan 4;307(1):56-65;
4. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenaljejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*. 2004;239:1–11;
5. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:175–81;
6. Standard Italiani per la cura dell'obesità. SIO-ADI. 2016-2017;
7. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016;
8. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*. 2012;35:1420;
9. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, et al. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 Jan-Feb;8(1):20-4;
10. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374:113–23;
11. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical 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. *Obesity Society*; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21 Suppl 1:S1-27;
12. Lee MH, Lee WJ, Chong K, et al. Predictors of long-term diabetes remission after metabolic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jun;19(6):1015-21;
13. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311:2297–304);
14. Santo MA, Riccioppo D, Pajecki D, et al. Preoperative weight loss in super-obese patients: study of the rate of weight loss and its effects on surgical morbidity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(12):828-34;
15. Steinbeisser M, McCracken J, Kharbutli B. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Preoperative Weight Loss and Other Factors as Predictors of Postoperative Success. *Obes Surg*. 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s11695-016-2520-6;
16. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995; 222: 339–350;

17. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al: Bariatric surgery worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015; 25: 1822–1832;
18. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:964–73;
19. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):2002-13;
20. Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg.* 2012 Aug;147(8):694-700;
21. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):641-651;
22. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Aug;11(8):465-77;
23. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: A retrospective multicenter comparison between early and long-term post-operative outcomes. *Int J Surg.* 2017 Jan;37:36-41;
24. Gastaldelli A, Iaconelli A, Gaggini M, et al. Short-term Effects of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Versus Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes Care.* 2016 Nov;39(11):1925-1931;
25. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, et al. Long-term remission of type 2 diabetes in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Jul-Aug;9(4):498-502;
26. L. Busetto, P. Sbraccia, L. Frittitta, et al. "The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions," *Obesity Surgery*, vol. 21, no. 9, pp. 1451–1457, 2011;
27. S. A. Brethauer, A. Aminian, H. Romero-Talamás et al., "Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with T2DM," *Annals of Surgery*, vol. 258, no. 4, pp. 628–637, 2013;
28. Cummings D.E., Rubino F. Response to Comment: Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for type 2 Diabetes: a Joint Statement By International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016; 39:861.877
29. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):861-77.
30. Foschi D, De Luca M, Sarro G, Bernante P, Zappa MA, Moroni R, Navarra G, Foletto M, Ceriani V, Piazza L, Di Lorenzo N ; Linee Guida di Chirurgia dell'Obesità – Edizione 2016 – "*linee guida di buona pratica clinica nella selezione, nella preparazione, nel trattamento perioperatorio e a lungo termine del paziente obeso sottoposto a chirurgia bariatrica*"; http://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf