

News tematiche

a cura di Roberta Manti
e Marco Gallo

leonardimanti@virgilio.it
mgallo4@cittadellasalute.to.it

Giornale di AMD, 2015
18:155-157



Diabesità e chirurgia bariatrica

Sicurezza ed efficacia della chirurgia bariatrica: una revisione sistematica e metanalisi aggiornata

17 marzo 2014 – Da diversi anni, la chirurgia bariatrica si è imposta quale opzione efficace e ben consolidata per il trattamento dell'obesità e delle comorbidità a essa associate. La rivista *JAMA Surgery* ha pubblicato una revisione sistematica aggiornata con metanalisi della letteratura dell'ultimo decennio, firmata dalla Prof.ssa Su-Hsin Chang (St. Louis, Missouri; USA) e coll., dedicata all'efficacia e ai rischi di questo tipo di chirurgia. Allo scopo, gli autori hanno identificato 164 studi (tra i 259 per i quali risultavano soddisfatti i criteri d'inclusione) che riportassero almeno un outcome d'interesse (comorbidità, mortalità, complicanze, calo ponderale, remissione da patologie correlate all'obesità e tasso di reinterventi). Tra questi, che hanno riguardato complessivamente oltre 160.000 individui (età media 44,5 anni; BMI medio 45,6), 37 erano trial randomizzati e controllati. Questi i risultati principali della metanalisi:

- la mortalità a 30 giorni dell'intervento è risultata dello 0,08% (IC 95% 0,01-0,24), mentre quella dopo 30 giorni dello 0,31% (IC 95%, 0,01-0,75%): percentuali basse e inferiori rispetto a quanto emerso da metanalisi precedenti, ma non del tutto trascurabili;
- la riduzione di BMI a 5 anni dall'intervento è risultata variare tra 12 e 17;
- il tasso di complicanze è stato del 17% (IC 95% 11-23%);
- il tasso di reintervento è stato del 7% (IC 95% 3-12%);
- dopo l'intervento si è osservato un miglioramento sostanziale delle patologie correlate all'obesità, quali diabete, ipertensione arteriosa e apnee nel sonno;
- tra le diverse procedure chirurgiche, il by-pass gastrico è risultata la più efficace in termini di riduzione ponderale, associandosi tuttavia a un tasso di complicanze più elevato;
- il bendaggio gastrico regolabile si è associato a dei tassi di mortalità e complicanze inferiori, ma con più elevate probabilità di reintervento e con un calo ponderale inferiore;
- la gastroplastica verticale ("sleeve gastrectomy") è risultata più efficace del bendaggio gastrico regolabile, con riduzioni ponderali simili a quelle del by-pass gastrico.

Gli autori sottolineano i buoni e duraturi risultati raggiungibili oggi con la chirurgia bariatrica nella maggior parte dei casi, pur esistendo rischi limitati di complicanze anche severe.

JAMA Surg. 2014;149(3):275-87. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654.

Incidenza di diabete mellito tipo 2 dopo chirurgia bariatrica

A cura di Francesco Romeo

23 febbraio 2015 – È noto che l'intervento di chirurgia bariatrica per la correzione dell'obesità si associa a un sostanziale

calo ponderale oltre che a riduzione della morbilità e miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, le evidenze in merito al suo utilizzo per la prevenzione dello sviluppo del diabete sono scarse. La possibile azione preventiva della chirurgia bariatrica sulla comparsa di diabete mellito tipo 2 sarebbe di grande interesse, poiché il 3% degli individui affetti da obesità grave sviluppa diabete ogni anno.

In uno studio condotto dalla Dott.ssa Helen Booth (Londra, UK) e coll., pubblicato recentemente sulla rivista *Lancet Diabetes*⁽¹⁾, è stato valutato quale fosse l'effetto della chirurgia bariatrica nel prevenire lo sviluppo di diabete in una coorte di obesi adulti non diabetici identificati attraverso un database di medici di famiglia del Regno Unito. Sono stati arruolati 2167 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica fra il gennaio 2002 e l'aprile 2014 e confrontati con altrettanti controlli (sovrapponibili per età, BMI, sesso, HbA1c, farmaci assunti) non sottoposti a terapia chirurgica. I pazienti sono stati seguiti per 7 anni con una mediana di 2,8 anni. Al termine del follow-up, il 4,3% dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ha sviluppato il diabete (n = 38) rispetto al 16,2% dei controlli (n = 177). L'incidenza di nuove diagnosi di diabete era 28,2 (IC 95% 24,4-32,7) per 1000 persone-anno nei controlli e 5,7 (IC 95% 4,2-7,8) per 1000 persone-anno nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica.

Lo studio suggerisce che tra i soggetti obesi non diabetici la chirurgia bariatrica è in grado di ridurre in maniera statisticamente significativa il rischio di sviluppare il diabete mellito, pur presentando alcuni limiti quali la disparità nel monitoraggio medico tra il gruppo di controllo e il gruppo chirurgico e i dati sul peso non registrati correttamente.

Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(12):963-8

Strategie di intervento per la prevenzione del diabete

A cura di Riccardo Candido

29 settembre 2014 – È noto come il diabete rappresenti una patologia in progressiva e universale espansione. Le stime di prevalenza dell'International Diabetes Federation del 2001 prevedevano il raggiungimento di 300 milioni di casi di diabete nel 2025 mentre, allo stato attuale, tale cifra è stata ampiamente superata – come dimostrano i dati dell'*ATLAS 2013* che riportano, nella popolazione mondiale, 380 milioni di persone con diabete. Tali numeri suggeriscono, quindi, come sia di fondamentale importanza individuare precocemente i soggetti a rischio e mettere in atto delle strategie di prevenzione per arrestare la "pandemia" del diabete.

Nel lavoro recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Lancet Diabetes Endocrinology*, il Dott. **Ele Ferrannini** (Pisa) delinea le caratteristiche dei soggetti a rischio di diabete e suggerisce in quali soggetti mettere in atto gli interventi di prevenzione.

Per quanto riguarda il fenotipo clinico e la fisiopatologia, il "prediabete" è simile al diabete; è prevalente nella popolazione mondiale e, coloro che ne sono affetti, sono a rischio elevato di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari. La progressione verso il diabete può verificarsi a causa di un peggioramento dell'insulino-resistenza, della disfunzione beta-cellulare o di entrambe. Tuttavia, la tempistica con cui tale progressione avviene non è lineare e del tutto imprevedibile. Strategie di prevenzione, quali modifiche dello stile di vita, alcuni farmaci ipoglicemizzanti (metformina, pioglitazone, acarbiosio), o una combinazione di entrambi, hanno dimostrato di essere in grado di prevenire la progressione verso il diabete conclamato, ma gli effetti di questi interventi sono variabili e spesso transitori. Inoltre, in che misura tali strategie possano ridurre il rischio cardiovascolare resta ancora da

definire. L'intervento sullo stile di vita mira principalmente al calo ponderale, ma la probabilità che a lungo termine esso venga mantenuto è piuttosto bassa e l'attuazione a livello comunitario di strategie che mirano alla modifica dello stile di vita è alquanto difficile.

Lo studio suggerisce che una più adeguata caratterizzazione dei soggetti a rischio di sviluppare diabete e l'attuazione mirata in questa popolazione delle strategie di prevenzione potrebbe essere più efficace rispetto a quanto dimostratosi nel passato.

Si evince, quindi, che il candidato ideale per le strategie di intervento è un individuo con prediabete, con associati e ben documentati multipli fattori di rischio cardiovascolare, e che sia fortemente motivato alla gestione di tali fattori di rischio da ottenere attraverso una strategia personalizzata di trattamento, che preveda la combinazione di modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Aug;2(8):667-75. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70175-X. Epub 2014 Jan 28.

Educazione all'autogestione in ospedale: risultati di un "trial pilota"

A cura del Gruppo AMD: Diabete e Inpatient

19 maggio 2014 – L'educazione all'autogestione del diabete (DSME) è un elemento critico di cura per tutte le persone con diabete ed è necessaria per prevenire o ritardare le complicanze della malattia. La DSME ha inoltre dimostrato di migliorare il controllo glicemico e la qualità di vita, con riduzione dei ricoveri e degli accessi al pronto soccorso. Tuttavia, nonostante tali risultati favorevoli, meno del 50% delle persone con diabete riceve un'istruzione formale all'autogestione. Inoltre, le persone con diabete, in particolare quelle in scarso controllo glicometabolico, hanno una maggiore probabilità di ospedalizzazione nel corso della vita. Quindi, il periodo di ricovero offre l'opportunità di avviare o rafforzare i principi della DSME per una elevata percentuale di pazienti diabetici.

In uno studio condotto dal Dott. **M.T. Korytkowski** (Pittsburgh; USA) e colleghi, pubblicato sulla rivista *Primary Care Diabetes*⁽¹⁾, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un'educazione strutturata (prescritta da un educatore certificato ed erogata da un infermiere formato) sul diabete o il consueto trattamento. L'educazione strutturata prevedeva una pianificazione delle nozioni da acquisire e/o rinforzare sui argomenti quali i segni e sintomi di iperglicemia e ipoglicemia, la gestione dei giorni di malattia, l'uso di un glucometro a domicilio, le informazioni riguardanti farmaci per il diabete (tra cui una corretta somministrazione di insulina) e la pianificazione dei pasti.

Anche se non ci sono state differenze significative tra i due gruppi, il gruppo che riceveva una educazione strutturata ha mostrato una maggior soddisfazione nel trattamento e un minor numero di iperglicemie durante il ricovero. In definitiva, l'ospedalizzazione rappresenta una opportunità per affrontare le carenze educative in una grande percentuale di pazienti diabetici.

Prim Care Diabetes. 2013 Dec 30. pii: S1751-9918(13)00156-3. doi: 10.1016/j.pcd.2013.11.008.

Focus sul trattamento del paziente affetto da NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

A cura di Roberta Manti

13 marzo 2015 – La NAFLD è diventata la più comune patologia epatica nei paesi occidentali e risulta in netto incremento negli ultimi anni anche nei paesi in via di sviluppo; è strettamente correlata con insulino-resistenza ed obesità ed è fre-

quentemente presente nei pazienti affetti da diabete che hanno anche maggiore probabilità di presentare forme più gravi quali NASH (Non -Alcoholic Steatohepatitis) e cirrosi. Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, la terapia di questa condizione clinica rimane una sfida per la comunità scientifica anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: "la cura del fegato" e "la cura del paziente".

Al fine di focalizzare l'attenzione sulle possibili strategie terapeutiche in questo campo, il **Dott. A. Federico** e coll. (Università Federico II, Napoli) ha recentemente condotto una revisione della letteratura a riguardo, pubblicata sulla rivista *World Journal of Gastroenterology*.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con dieta ed attività fisica, che può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti; tra i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità avrebbero un vantaggio in caso di NAFLD gli antagonisti del recettore CB1 degli endocannabinoidi (espresso nell'epatocita e coinvolto nell'accumulo di grasso e nella fibrogenesi), gravati peraltro da possibili significativi effetti collaterali dovuti all'accumulo a livello cerebrale (depressione/disturbi psichiatrici).

Un'ampia sezione del lavoro è dedicata ai farmaci antidiabetici. Gli agenti insulino- sensibilizzanti (metformina e glitazoni) sono i farmaci maggiormente testati per il trattamento di NAFLD/NASH e mentre la metformina, sulla base dei dati di letteratura, non è raccomandata come trattamento specifico, il pioglitazone risulta essere il farmaco più comunemente utilizzato ed indicato anche nelle linee guida AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente (miglioramento del compenso glicemico/calco ponderale/miglioramento della sensibilità insulinica) sia direttamente (ossidazione degli acidi grassi/inibizione del Fibroblast Growth Factor 21 a livello epatico), mentre gli inibitori della DPP-4 sarebbero in grado di ridurre il contenuto epatico di TG e l'espressione di geni coinvolti nella lipogenesi e nella gluconeogenesi, come dimostrato su modelli animali. Sempre in modelli animali anche i glicosurici hanno dimostrato un miglioramento del contenuto epatico di grasso.

Tra gli altri agenti in grado di migliorare il quadro epatico nella NAFLD gli autori ricordano anche gli antiossidanti (come la Vitamina E), le statine (sicure e da utilizzare soprattutto in caso di dislipidemia, visto l'elevato rischio cardiovascolare a cui sono esposti i pazienti con steatosi epatica), alcuni antipertensivi (in particolare il Valsartan che in alcuni modelli animali ha dimostrato ridurre la steatosi e la fibrosi epatica), i probiotici, gli anticorpi monoclonali anti-TNF α e la pentosifillina (recentemente testata in un RCT ove ha dimostrato di migliorare il quadro istologico della NASH, verosimilmente per il suo effetto nel ridurre lo stress ossidativo).

Recentemente nuovi campi di ricerca si sono aperti per individuare possibili farmaci emergenti per la cura della NAFLD come gli inibitori delle caspasi (proteasi coinvolte nell'apoptosi cellulare che rappresenta un trigger per l'attivazione delle cellule stellate epatiche e la fibrosi), gli agonisti dei recettori PPAR α e δ (recettori nucleari coinvolti nell'omeostasi lipidica e glicidica oltre che nella risposta infiammatoria e fibrotica a livello epatico), gli antagonisti del recettore CB1 dei endocannabinoidi selettivi a livello periferico e gli analoghi degli ormoni tiroidei. Tutti agenti interessanti e promettenti, ma per i quali sono necessari ulteriori studi che confermino la loro reale utilità nel trattamento della NAFLD.

World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16841-57. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.1684

Outcome della gravidanza dopo intervento di chirurgia bariatrica

A cura di Roberta Manti

17 aprile 2015 – È noto che le donne in età fertile obese presentano un rischio aumentato di diabete gestazionale (GDM), LGA (*large for gestational age*), parto pretermine, malformazioni congenite e aborto. Non esistono invece evidenze forti in merito ai rischi di donne obese che si siano sottoposte a intervento di chirurgia bariatrica prima della gravidanza. Al fine di chiarire tale aspetto, il Dott. **Karl Johansson** (Svezia) e coll. hanno recentemente pubblicato sulla rivista *New England Journal of Medicine*⁽¹⁾ i risultati di uno studio osservazionale condotto su oltre 627.000 gravidanze non gemellari registrate in Svezia (2006-2011), di cui 670 verificatesi in donne precedentemente sottoposte a intervento di chirurgia bariatrica e per le quali era noto il peso pre-intervento.

A ogni gravidanza verificatasi dopo chirurgia bariatrica sono state abbinate fino a cinque gravidanze "di controllo" sovrapponibili per alcuni parametri quali BMI pre-intervento, età, parità, abitudine al fumo, livello di istruzione ed età al

momento del parto. Outcome dello studio era la valutazione del rischio di GDM, LGA, SGA (*small for gestational age*), parto pretermine, aborto, morte neonatale e incidenza di malformazioni congenite maggiori.

Rispetto al gruppo di controllo, le donne sottoposte a chirurgia bariatrica presentavano un minor rischio di GDM e di crescita eccessiva fetale, mentre al contrario era aumentato il rischio di avere un bambino piccolo per età gestazionale (SGA) e di avere una gestazione più breve (sebbene il rischio di parto pretermine non fosse significativamente diverso tra i due gruppi). Il rischio di aborto o di morte neonatale era maggiore nel gruppo sottoposto a intervento (1,7 vs 0,7%; odds ratio: 2,39, IC 95% 0,98-5,85; p 0,06).

Pur con limiti intrinseci, quale il fatto di essere osservazionale, lo studio dimostra un sostanziale vantaggio della chirurgia bariatrica in donne obese in termini di outcome di gravidanza, rimanendo comunque da approfondire con maggiore accuratezza il dato del possibile incremento della mortalità fetale/neonatale.

N Engl J Med. 2015 Feb 26;372(9):814-24. doi: 10.1056/NEJMoa1405789.

