

Rivestimento duodeno-digiunale endobarrier: una nuova metodica endoscopica per il trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità



A. Iovino¹, G. Curcio², S. Dolcimascolo¹, M. Ziino Colanino³, F. Tuzzolino⁴, G. Vizzini¹, M. Traina², B. Gridelli¹⁻²⁻⁴, A. Casu¹ e ISMETT Obesity and Diabetes Study Group*
iovian@libero.it

¹Dipartimento per la cura e lo studio delle patologie addominali; ²Servizi Terapeutici e Diagnostici; ³Nursing Education; ⁴Ufficio di Ricerca - ISMETT, Palermo

Parole chiave: Obesità, Diabete mellito tipo 2, Compenso metabolico, Decremento ponderale, EndoBarrier

Keywords: Obesity, Type 2 Diabetes, Metabolic Control, Weight Loss, EndoBarrier

Il Giornale di AMD, 2015;18:163-166

Riassunto

L'EndoBarrier (GI Dynamics, USA) è un nuovo approccio non chirurgico e non farmacologico per il trattamento del Diabete tipo 2 (T2D) in pazienti obesi. Consiste in una manica di fluoropolimero lunga 60 cm, posizionata e rimossa endoscopicamente e agganciata al bulbo duodenale mediante un'ancora in lega di titanio. Può stare in sede 12 mesi, mimando gli effetti metabolici del Bypass Gastrico senza modificare permanentemente l'anatomia gastrointestinale. Dati di letteratura hanno mostrato la sua efficacia nella riduzione del peso corporeo e nel miglioramento del compenso glicemico. Scopo dello studio è valutare gli effetti metabolici dell'EndoBarrier in soggetti di età ≤60 anni, con BMI ≥30, affetti da T2D da meno di 10 anni. I pazienti vengono selezionati ed arruolati consecutivamente dopo: esclusione di cause secondarie di obesità ed esecuzione di valutazioni specialistiche, esofagogastroduodenoscopia, esami ematochimici e strumentali e test al pasto misto per valutazione della riserva secretiva βcellulare. Il follow-up è trimestrale e durante il periodo di trattamento è raccomandata una dieta ipocalorica bilanciata (1200 Kcal per le donne e 1500 Kcal per gli uomini). L'EndoBarrier è stato finora posizionato in 7 pazienti (4M/3F, 51,7±8,3 anni), 6 dei quali (3M/3F, 49,8±8 anni) hanno completato il trattamento. I dati sono presentati in media±DS. Dopo i 12 mesi, il BMI medio è sceso da 43±9 a 34,2±5 kg/m² con un EBWL di 40±11%. La circonferenza vita media (valore iniziale: 128,12±21,5 cm) si è ridotta di 19,3±9 cm (-15±5%). L'HbA1c media è scesa da 8±1,7% a 6,4±0,6%, in associazione alla prescrizione di una terapia ipoglicemizzante ridotta in termini di numero e/o posologia dei farmaci (riduzione del drug score da 6,4±3 a 3,75±2,5). Non sono stati osservati effetti collaterali durante il periodo di trattamento, ad eccezione di nausea nei primi giorni. L'unico evento avverso severo finora registrato è stata una piccola ulcera esofagea verificatasi durante la rimozione endoscopica. 3 mesi dopo la rimozione BMI e circonferenza vita sono aumentati rispettivamente di 1,5 Kg/m² e 2,4 cm, mentre l'HbA1c è rimasta stabile con una terapia ipoglicemizzante invariata o

ridotta. I dati preliminari suggeriscono come l'EndoBarrier si possa considerare una terapia promettente e sicura per il trattamento del T2D e dell'obesità: nonostante post-rimozione si sia osservato un incremento ponderale, il compenso metabolico si è mantenuto ottimale.

Summary

Duodenal-jejunal bypass liner (EndoBarrier, GI Dynamics, USA) is a new non-surgical approach to induce weight loss and to improve glycemic control in obese patients with Type 2 Diabetes (T2D). It is a 60 cm long fluopolymer sleeve endoscopically delivered into and retrieved from the duodenum. It can stay in place for 12 months and it mimics the metabolic effects of the Gastric-Bypass. Clinical experience demonstrated its safety, efficacy and ability to rapidly reduce blood glucose and weight. Metabolic effects of EndoBarrier were studied in patients ≤60 years of age, obese (BMI ≥30), with T2D for less than 10 years. Patients are selected after excluding secondary obesity, cardiological, pneumological and psychological evaluations, EGDS, blood tests and mixed meal test. Follow-up is performed every 3 months with clinically and with bloodwork. Patients are on a balanced low-calorie diet (1200 Kcal for women and 1500 Kcal for men). EndoBarrier was implanted in 7 patients (4M/3W; 51.7±8.3 years old) and 6 of them (3M/3W, 49.8±7.9 years old) finished the 12 month treatment. The data are presented as mean±standard deviation. After 12 months BMI was reduced from 43±9 to 34.2±5 kg/m² and EBWL was 40±11%. We observed a reduction of 19.3±9 cm (-15±5%) of waist circumference (starting from 128.12±21.5 cm). Furthermore HbA1c lowered from 8±1.7% to 6.4±0.6% with a reduced number or dose of hypoglycemic agents (drug score went down from 6.4±3 to 3.75±2.5). The treatment was well tolerated and the most frequent side effect was nausea during the first days after endoscopic positioning. The only serious adverse event was a cervical esophagus erosion in one patient at the time of removal. Three months after removal 1.5 BMI Kg/m², 2.4 cm of waist circumference were gained back,

Basato su un poster presentato al XX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Genova dal 13 al 16 maggio 2015.

while HbA1c levels remained stable with similar hypoglycemic therapy. These preliminary data suggest that EndoBarrier is a safe and effective therapy for treating obese patients with T2D. Even if after removal a small amount of weight was gained back, metabolic control remained stably optimal.

Introduzione

Numerose evidenze hanno finora dimostrato che alcune metodiche di chirurgia bariatrica, in particolare il Bypass Gastrico, possono migliorare il compenso metabolico (fino ad una completa remissione) del diabete tipo 2 (T2D) nel 98% dei pazienti trattati, in modo indipendente dal decremento ponderale. La chirurgia bariatrica, tuttavia, è ad oggi gravata da una mortalità chirurgica dello 0.25-1.0% e da svariati effetti collaterali sia chirurgici che malassorbitivi, che possono manifestarsi in una percentuale variabile nelle diverse casistiche ma fino al 20% dei casi^(1,2). La disponibilità di procedure meno invasive e reversibili appare perciò auspicabile. Il rivestimento duodeno-digiunale endoscopico EndoBarrier (GIDynamics, Lexington, MA, USA) è una metodica endoscopica di nuova concezione espressamente ideata per il trattamento dei pazienti obesi affetti da T2D, mimandogli effetti metabolici del Bypass Gastrico in modo però del tutto reversibile e meno invasivo. L'EndoBarrier (Figura 1) è costituito da un'amanica impermeabile flessibile di fluoropolimero che viene posizionata e rimossa per via endoscopica. Viene agganciato con un'ancora metallica di nitinol (una lega di titanio) alla porzione bulbare del duodeno, ricoprendo in tal modo i primi 60 cm del piccolo intestino, e può stare in tal modo in sede fino a 12 mesi, portando a un significativo decremento ponderale (fino al 39% dell'eccesso di peso corporeo). A questa perdita di peso sembrano associarsi, inoltre, il miglioramento fino alla normalizzazione dei valori di compenso metabolico nei soggetti diabetici in associazione alla riduzione della terapia ipoglicemizzante⁽³⁻⁹⁾.

Proprio alla luce dei risultati promettenti riportati finora in letteratura, presso il nostro centro abbiamo avviato uno studio clinico, ancora in fase di reclutamen-



Figura 1. Modello di EndoBarrier.

to, finalizzato alla valutazione degli effetti metabolici dell'Endobarrier, sia in termini di compenso metabolico che di decremento ponderale, in soggetti di età ≤60 anni, affetti da obesità (BMI ≥30) e da T2D di recente insorgenza (da meno di 10 anni).

Materiali e metodi

Vengono selezionati ed arruolati consecutivamente pazienti che soddisfino i sottostanti criteri specifici.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 18-60 anni
- Obesità (BMI ≥30)
- Diagnosi di Diabete Tipo 2 da meno di 10 anni

Criteri di esclusione

- Malattie o anomalie intestinali che prevengano il corretto posizionamento dell'EndoBarrier
- Terapie o condizioni che alterino la coagulazione (inclusi farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti)
- Altre malattie croniche gravi
- Assunzione di farmaci salvavita il cui assorbimento possa essere ridotto dal posizionamento dell'endobarrier
- Incapacità di seguire le prescrizioni dello studio

I pazienti vengono sottoposti a una prima valutazione pre-posizionamento di idoneità da parte di uno staff multidisciplinare (diabetologo, cardiologo, pneumologo, anestesista, psicologo, gastroenterologo e dietista) al fine di escludere eventuali cause secondarie di natura endocrinologica dell'obesità e di identificare eventuali controindicazioni al trattamento con Endobarrier. Nel protocollo dello studio sono previste rivalutazioni cliniche e biochimiche (mediante prelievi ematici e valutazioni specialistiche da parte di diabetologo, dietista e psicologo) a un mese dal posizionamento e successivamente a cadenza trimestrale per tutto il periodo di 12 mesi di trattamento e nei 12 mesi che seguono la rimozione del device.

Lo studio del paziente prevede la raccolta di un'anamnesi completa e la valutazione di parametri antropometrici e vitali, oltre che l'esecuzione di esami ematochimici e la raccolta di campioni (di siero, plasma, feci, biopsie gastriche e duodenali e aspirato duodenale) che ci stanno consentendo la creazione di una biobanca per eventuali ulteriori approfondimenti futuri. Allo screening e alla rimozione del device è anche prevista l'esecuzione di ECG, EGDS, studio della funzione respiratoria, ecografia dell'addome superiore, ecodoppler TSA e arti inferiori, screening e monitoraggio delle complicanze microvascolari specifiche del T2D (retinopatia, nefropatia e neuropatia periferica).

Tecnica di posizionamento

Il posizionamento viene eseguito in endoscopia sotto anestesia generale. I pazienti vengono monitorati in regime di ricovero per almeno 48 ore. Antiemetici, analgesici e terapie sintomatiche vengono somministrati al bisogno.

Regime dietetico prescritto

- 2-3 giorni dopo l'impianto: dieta liquida 400 Kcal
- 14 giorni dopo l'impianto: dieta soft 800 Kcal
- Quindi dieta ipocalorica: per i maschi 1500 Kcal, per le femmine da 1200 Kcal

L'eventuale riduzione della terapia ipoglicemizzante viene operata in base a criteri stabiliti a priori e basati sui livelli di glicemia e HbA1c.

In questo lavoro presentiamo i dati finora raccolti relativi ai primi 6 pazienti arruolati nel nostro studio, dopo 12 mesi dal posizionamento e 3 mesi di follow-up dopo la rimozione, le cui caratteristiche al momento dell'arruolamento sono riportate in tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche in fase di arruolamento dei 6 pazienti che hanno completato i 12 mesi di trattamento con Endobarrier e i primi 3 mesi di follow-up post-rimozione.

Sesso (M/F)	3/3
Età (anni)	49,8 ± 8,0
Anni di Diabete Mellito	6,0 ± 2,2
Peso (Kg)	116,3 ± 35,8
Circonferenza Vita (cm)	128,2 ± 21,6
BMI (kg/m ²)	43,0 ± 9,0
Eccess body weight (EWBL in Kg)	57,0 ± 29,8
Glicemia a digiuno (mg/dl)	146,0 ± 17,4
Insulinemia a digiuno (mcUI/ml)	15,0 ± 5,0
HbA1c (%) - HbA1c (mmol/mol)	8,0 ± 1,7 - 64 ± 5,0
Drug score	6,4 ± 3,0

Risultati

Abbiamo osservato una riduzione dell'HbA1c in tutti i pazienti dopo 12 mesi di trattamento (riduzione media pari a 1,6% con range di riduzione compreso 0,3-3,4% rispetto al basale) e un ulteriore miglioramento del compenso metabolico anche al termine dei tre mesi

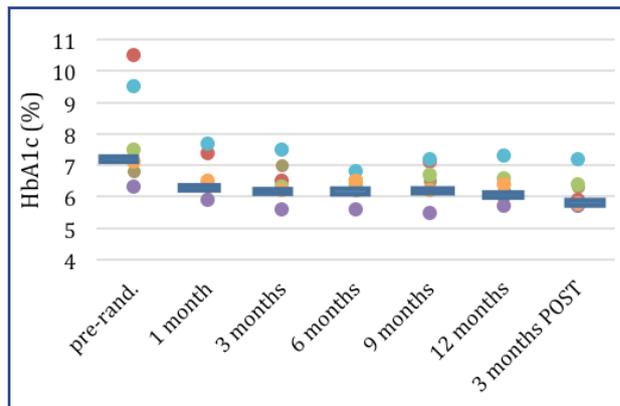


Figura 2. Variazioni dell'HbA1c durante il periodo di trattamento e nei primi tre mesi dopo la rimozione di Endobarrier.

di follow-up post-rimozione con un'ulteriore riduzione dell'HbA1c media (di 1,7%, con range compreso 0,5-4,6%). Il 100% dei nostri pazienti, inoltre, già dopo i primi 6 mesi di trattamento aveva raggiunto il target glicometabolico (Figura 2). Questi risultati positivi in termini di miglioramento del compenso metabolico sono stati raggiunti con la medesima o ridotta terapia ipoglicemizzante, da noi quantizzata ed espressa in termini di *Drug Score* (Tabella 2), un parametro arbitrario calcolato attribuendo un punteggio ai diversi farmaci ipoglicemizzanti praticati dai pazienti e alla loro posologia. Abbiamo in questo modo potuto osservare una riduzione media del *drug score* da 6,4±3,0 a 3,75±2,5 al termine dei 12 mesi di trattamento e a 3,3±3,1 al termine del primo follow-up trimestrale post-rimozione (Figura 3).

Tabella 2. Criteri di assegnazione del punteggio del Drug Score (Adattata²).

Insulina Glargine	10 Unità	1 punto
Repaglinide	1 mgX3/die	1 punto
Glimepiride	2 mg/die	1 punto
Gliclazide RM	30 mg/die	1 punto
Metformina	500 mgX3/die	1 punto

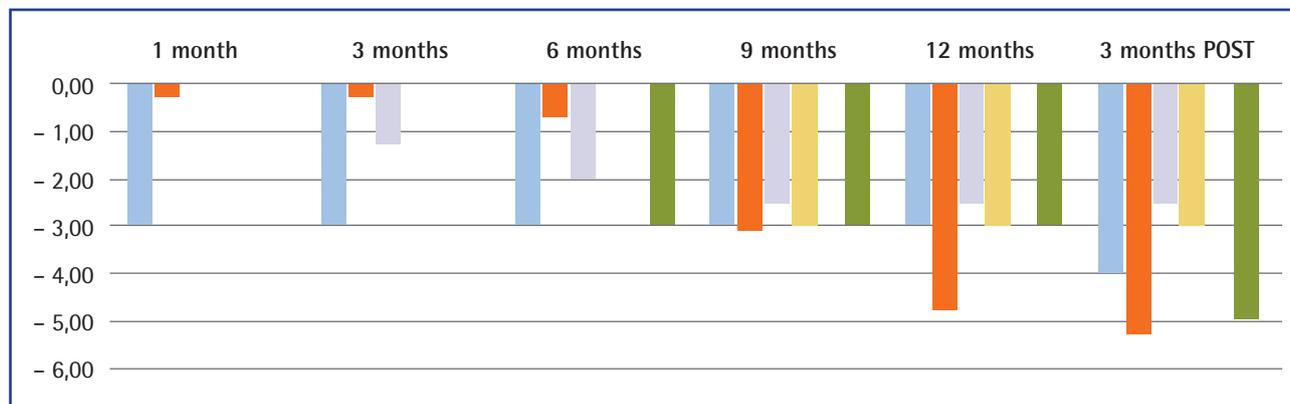


Figura 3. Punti di riduzione del Drug Score.



Figura 4. Modifiche dell'EWBL.

Al termine dei 12 mesi di trattamento è stata, inoltre, registrata una riduzione media del BMI di $8,4 \pm 5 \text{ Kg/m}^2$ con un EWBL di $40 \pm 15\%$ (Figura 4), oltre a un decremento medio della circonferenza vita di $19,3 \pm 9 \text{ cm}$. Dopo i primi tre mesi di follow-up post-rimozione i pazienti sono andati incontro a un piccolo reincremento ponderale, in assenza però di sostanziali variazioni della circonferenza vita (principale indice surrogato di insulino-resistenza) (Tabella 3).

Tabella 3. Variazioni della Circonferenza Vita (cm).

	Preposizio- namento	6 mesi	12 mesi	3 mesi POST
Mediana	119,2	107,0	102,5	106,5
Media	128,3	114,3	109,0	110,4
DS	19,7	16,7	14,5	12,6

Abbiamo ad oggi registrato un totale di 26 eventi avversi, 10 dei quali nel periodo immediatamente successivo (entro il primo mese di trattamento) all'impianto con durata < 1 giorno (Tabella 4). L'unico evento avverso severo finora è stata un'ulcera esofagea superficiale verificatasi per traumatismo durante la rimozione endoscopica dell'Endobarrier e andata incontro a completa risoluzione con terapia medica.

Tabella 4. Eventi avversi registrati durante lo studio.

Tipo di evento	n. casi
Nausea/Vomito	4
Costipazione/Diarrea	2
Dolore addominale	4
Ipglicemia	3
Altro	13

Discussione

Il rivestimento duodeno-digiunale EndoBarrier rappresenta, quindi, una terapia innovativa e promettente per il trattamento del diabete tipo 2 in soggetti obesi. I nostri dati preliminari (risultati concordi con quanto ad oggi pubblicato in letteratura) relativi ai 12 mesi di trattamento e ai primi 3 mesi di follow-up dalla sua rimozione in 6 pazienti, indicano un importante miglioramento del compenso glicemico, fino al raggiungimento del target metabolico, che finora è stato mantenuto nel tempo anche dopo la rimozione del device, pure quando non si sia osservato un decremento ponderale cospicuo e/o si sia osservato un aumento del peso corporeo nei tre mesi di follow-up post. Gli effetti collaterali registrati sono stati minimi e ben tollerati. Ulteriori evidenze sono comunque necessarie per confermare quanto emerso e comprenderne i meccanismi. La biobanca che stiamo creando (coi campioni di siero, plasma, feci, biopsie e succo gastrico), potrà inoltre consentirci in un futuro una serie di ulteriori opportunità di ricerca biomedica per la comprensione dei meccanismi alla base del funzionamento dell'Endobarrier.

* ISMETT Obesity and Diabetes Study Group: G. Burgio, A. Casu, F. Clemenza, M. Ziino Colanino, G. Curcio, S. Dolcimascolo, G. Floridia, D. Galvagno, R. Girgenti, B. Gridelli, A. Iovino, R. Lombardo, F. Marchese, S. Mucè, M. Pillitteri, L. Randisi, M. Rubino, M. Scrima, M. Traina, F. Tuzzolino, P. Vitulo, G. Vizzini.

BIBLIOGRAFIA

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M D, et al. Bariatric Surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:1724-1737, 2004.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Int Med* 142:547-559, 2005.
- De Moura EG, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diab Technol Therap* 14:183-189, 2012.
- Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, et al. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Ann Surg* 255:1080-1085, 2012.
- Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, et al. Pilot clinical study of endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Technol Therap* 11:725-732, 2009.
- Koehestanie P, Do K, Berends F, Janssen I, et al. Duodenal-jejunal bypass liner implantation provokes rapid weight loss and improved glycemic control, accompanied by elevated fasting ghrelin levels. *Endoscopy international Open* 2:E21-E27, 2014.
- Cohen et Al. *Diabet Med* 2014.
- C. De Jonge et Al. *Obes Surg* 23:1354-1360, 2013.
- C. De Jonge et Al. *Clin Gastr Hepatol* 2013.