

DALLA CHIRURGIA DELL' OBESITA' ALLA CHIRURGIA METABOLICA

Nel 1954 A. J. Kremer ha eseguito il primo by-pass gastrico come trattamento della obesità. Henry Buchwald nel 1962 ha introdotto il bypass ileale parziale per la cura delle iperlipidemie e della ipercolesterolemia familiare. Sarà poi lo stesso Buchwald nel 1978 a definire la Chirurgia Metabolica come la “manipolazione operativa di un normale organo o di un sistema per raggiungere un risultato biologico per potenziali benefici per la salute”.

Dalla chirurgia bariatrica alla chirurgia metabolica

Il substrato dell'obesità risiede in un metabolismo alterato. Genetica, rete encefalico-neuro-ormonale, modificazioni nella composizione degli acidi biliari, microbiota intestinale sono tutti fattori che entrano in gioco collettivamente per stabilire il set-point del peso di un individuo. Le diete possono indurre il calo ponderale depauperando i depositi corporei di grassi, causando pertanto il catabolismo della riserva energetica necessaria per le attività ed il calore; i farmaci vengono ideati per focalizzarsi su un singolo processo metabolico al fine di evitare effetti collaterali periferici ma l'obesità non è dovuta ad una singola o più alterazioni metaboliche. Solo la chirurgia bariatrica riesce a interferire su tutti i fattori implicati nella insorgenza di una condizione di obesità, in questo senso può essere paragonata ad una scarica di alterazioni metaboliche che possono agire favorevolmente su quella miriade di meccanismi che conducono all' obesità.

Al giorno d' oggi, in contrasto con la chirurgia bariatrica standard, il termine di chirurgia metabolica si indirizza specificamente al trattamento del diabete che non possa più essere controllato con le modificazioni dello stile di vita e dai trattamenti farmacologici, piuttosto che al trattamento della obesità in sé. Difatti, mentre la chirurgia bariatrica viene eseguita in pazienti con un Body Mass Index (BMI) pari ad almeno 40 kg/m² (o ≥ 35 kg/m² in caso di comorbidità), le indicazioni alla chirurgia metabolica possono includere pazienti con un BMI a partire da 27 kg/m².

Perché la chirurgia metabolica è necessaria?

Molti Paesi a medio o alto reddito si trovano in quella che viene definita crisi della “diabesità”. Tra il 2011 ed il 2014, il 36.5% della popolazione adulta negli USA era obesa e nel 2012 il 9.3% di questa era affetta da diabete, patologia non diagnosticata in quasi un terzo dei casi e dati recenti dimostrano un aumento della sua percentuale nella popolazione giovanile. In Italia la obesità interessa il 10% della popolazione nelle regioni nord-occidentali e centrali, l'11.4 % nelle regioni nord-orientali e delle isole, mentre l'impatto nelle regioni meridionali arriva al 12.4 % [Fig. 1]. I dati epidemiologici mostrano che dai 3.4 ai 4 milioni di persone nel nostro paese sono affette da diabete (con un range di prevalenza che varia dal 5.7 al 6.2 %). La “diabesità” in Italia: in totale si registrano 2 milioni di persone obese con diabete, ovvero oltre il 33% della popolazione obesa. Il controllo del peso nella popolazione diabetica è di grande beneficio, così come illustrato da una recente analisi condotta dallo studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) che dimostra una significativa riduzione del rischio di andare incontro alle principali complicanze cardiovascolari tra i partecipanti allo studio che avevano perso peso.

Cosa dicono le linee guida?

Nel 2016, le Organizzazioni Internazionali del Diabete in collaborazione con il Secondo Summit di Chirurgia del Diabete (DSS-II), hanno stilato un algoritmo di trattamento per i pazienti con Diabete Mellito di tipo II (DMII) con l'obiettivo di sviluppare delle linee guida globali per informare i medici ed i responsabili politici riguardo a benefici e limitazioni della chirurgia metabolica applicata ai pazienti con DMII.

Quali sono le evidenze alla base delle linee guida?

Numerosi studi scientifici sono stati condotti con lo scopo di dimostrare l'importanza di un trattamento chirurgico in pazienti selezionati con diabete; tra questi ce ne sono alcuni che meritano di essere citati. Lo studio "Bendaggio gastrico regolabile e terapia convenzionale per il Diabete di Tipo II" (JAMA 2008), un trial controllato randomizzato, ha preso in considerazione un totale di 60 pazienti con un BMI compreso tra i 30 ed i 40 kg/m², dimostrando una remissione del DMII a due anni nel 73% dei pazienti sottoposti a bendaggio gastrico regolabile contro il 13% di coloro che erano stati trattati in modo convenzionale. Un altro studio degno di nota è stato condotto da Mingrone e colleghi nel 2012: si tratta di un trial controllato randomizzato in cui sono stati inclusi 60 pazienti diabetici (BMI>35 kg/m²) che hanno ricevuto una terapia medica convenzionale o che sono stati sottoposti a bypass gastrico con ricostruzione Roux-en-Y (RYGB) o diversione biliopancreatica (BPD). L'endpoint è stato il tasso di remissione del diabete a due anni con evidenza finale che nessun paziente trattato con terapia medica ha ottenuto la remissione del diabete contrariamente al 35 % di coloro sottoposti a RYGB ed il 95 % del gruppo BPD. Il principale studio a tal proposito è stato certamente il già citato STAMPEDE (Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently): in questo trial sono stati inclusi 140 pazienti con un BMI compreso tra i 27 ed i 43 kg/m². Il primo endpoint è stato quello di valutare il tasso di risoluzione biochimica del diabete ad un anno mediante la misurazione dei livelli dell'HbA1c risultati inferiori al 6% in circa il 40 % dei pazienti sottoposti a chirurgia (bypass gastrico o sleeve gastrectomy) in contrasto con il 12 % di coloro ai quali era stata riservata la terapia medica. Allo stesso modo è emerso che tra la metà ed i tre quarti dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico non era stata necessaria la somministrazione di farmaci anti-diabetici, mentre tutti i pazienti trattati con la sola terapia medica avevano dovuto ricorrere ad almeno uno di questi per ottenere un controllo accettabile della glicemia. Il trial STAMPEDE 2014 rappresenta il più grande trial di chirurgia metabolica effettuato finora, tant'è che esso ha valutato gli outcome dei partecipanti a 5 anni. E' emerso che i pazienti con diabete di breve durata (inferiore agli 8 anni) avevano una probabilità quattro volte maggiore di raggiungere l'obiettivo primario portando così i ricercatori ad evidenziare l'importanza di un intervento precoce per ottenere un buon controllo glicemico nei pazienti diabetici. Questa loro scoperta è in linea con i risultati degli studi di chirurgia bariatrica precedentemente ottenuti, che mostravano un pattern simile per i risultati a lungo termine, incluse le complicanze microvascolari.

Quali tecniche vengono usate? Sono esse equamente efficaci?

Nel 2021 è stata condotta una metanalisi sulle procedure di chirurgia metabolica per il trattamento dell'obesità e del diabete con lo scopo di paragonare il calo ponderale (ad 1, 2 e 3-5 anni), la remissione del DMII e le complicanze perioperatorie nei pazienti adulti sottoposti rispettivamente a Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB), Sleeve Gastrectomy (SG) e One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB). In questa meta-analisi sono stati inclusi venti trial controllati randomizzati, comprendendo così un totale di 1803 pazienti, per analizzare le tre procedure di chirurgia metabolica. Il RYGB è stato usato come indice di paragone. La perdita di peso in eccesso ha dimostrato una minima differenza ad 1 e 2 anni, mentre a 3-5 anni non si sono evidenziate differenze tra le varie procedure. La remissione del DMII era più probabile che si verificasse con RYGB o OAGB piuttosto che con la SG. Le complicanze perioperatorie sono state maggiori nei pazienti sottoposti a RYGB rispetto a coloro trattati con SG o OAGB. L'analisi bidirezionale sulla perdita di peso in eccesso e sulla remissione del DMII contro il rischio delle complicanze perioperatorie ha pertanto dimostrato come **l'OAGB sia da considerare la migliore procedura** in qualunque momento di questa valutazione. Riguardo la diversione bilio-pancreatica (BPD), è vero che essa comporta un maggior tasso di remissione di diabete rispetto al Bypass Gastrico, ma quest'ultimo si è dimostrato superiore godendo di un miglior profilo rischio-beneficio.

Quali sono i meccanismi correlati al miglioramento dell'omeostasi glucidica?

Il miglioramento dell'omeostasi glucidica in seguito a Bypass Gastrico inizia molto precocemente, pochi giorni dopo la procedura chirurgica e prima ancora che si verifichi una significativa perdita di peso. I meccanismi fisiologici e molecolari che risiedono alla base del miglioramento glicemico che si realizza dopo chirurgia metabolica restano ancora parzialmente incompresi. Come riportato da Pories e colleghi, è certamente la restrizione calorica che rappresenta il cardine per un miglioramento dell'omeostasi glucidica, in collaborazione con l'esclusione dei nutrienti dalla porzione intestinale prossimale ed il loro rapido rilascio nella parte distale. Modificazioni degli ormoni intestinali, del metabolismo degli acidi biliari, della percezione dei nutrienti nel tratto gastro-intestinale e del microbioma: questi meccanismi sono tutti implicati negli effetti che RYGB e OAGB hanno sul DMII. Le procedure chirurgiche gastro-enteriche che comportano un'alterazione del normale percorso alimentare (esclusione duodeno-digiunale) sono strettamente correlate al peso corporeo indipendentemente dagli effetti antidiabetici della chirurgia, attraverso il miglioramento sia della produzione che della sensibilità insulinica come dimostrato da Rubino e colleghi.

Risultati a lungo termine

I trial STAMPEDE e quello di Mingrone hanno riportato i loro risultati a 5 anni. Sebbene alcuni pazienti abbiano avuto una recidiva durante questo periodo, la percentuale che ancora mantiene il proprio target glicemico, con o senza i farmaci anti-diabetici, resta sostanzialmente maggiore per i pazienti sottoposti a chirurgia rispetto a coloro a cui era stato riservato un trattamento esclusivamente medico, trattandosi di un 23-29% rispetto al 5% nello studio STAMPEDE e del 42-68% confronto al 27% nell'altro studio (che aveva un target meno rigoroso di HbA1c, ovvero del 6.5 %). Il trial randomizzato controllato open-label condotto in un centro singolo da G. Mingrone (Lancet 2021) ha arruolato 60 pazienti diabetici (BMI>35 kg/m²) sottoposti a RYGB o a BPD. Il tasso di remissione a cinque anni è stato del 5.5% per il gruppo trattato con terapia medica, del 50.0% del gruppo BPD e del 25.0% per coloro sottoposti a RYGB. Tutti i pazienti con recidiva hanno mantenuto un adeguato controllo glicemico a 10 anni. I partecipanti del gruppo chirurgico hanno avuto minori complicanze diabete-correlate rispetto a quelli inclusi nel gruppo di trattamento medico. Sebbene una parte di pazienti inclusi in questi trial abbiano avuto una recidiva, numerosi studi hanno descritto un "Legacy Effect" dato dal precedente periodo di buon controllo glicemico, anche per effetto della chirurgia, con vantaggi evidenti per i successivi risultati in termini di omeostasi glicemica ed alterazioni microvascolari.

La chirurgia metabolica può diventare il trattamento cardine per il Diabete?

Fino ad ora l'evidenza scientifica suggerisce che la chirurgia metabolica è efficace e relativamente a basso rischio, avendo conquistato l'approvazione di diverse linee guida, ma se diventerà il "trattamento cardine" accettato dalla maggior parte dei pazienti diabetici, questa è una questione totalmente differente. Nel momento in cui i pazienti abbiano sviluppato le complicanze irreversibili del diabete e iniziato a percepire la loro condizione come una malattia seria, potrebbe essere troppo tardi, in quanto i vantaggi della chirurgia sono tanto più evidenti quanto più precocemente essa venga eseguita. Le linee guida designano potenzialmente 1.5 milioni di pazienti diabetici eleggibili a chirurgia nel Regno Unito, mentre attualmente il numero degli operati ogni anno si aggira intorno ai 2000. La maggior parte di queste persone soffrirebbero di una condizione di obesità grave con molte altre complicanze, il che starebbe a significare che la chirurgia sarebbe ad ogni modo la migliore scelta per questi pazienti. Ciò che pertanto ci si auspica per il futuro sarebbe: sia un **cambiamento della percezione della propria condizione da parte dei pazienti che un altrettanto necessario cambiamento culturale inerente la migliore scelta terapeutica da parte del personale medico.**