

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

—
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

—
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

APPROCCIO INGEGNERISTICO
ALLA GASTRECTOMIA VERTICALE
LAPAROSCOPICA: ANALISI
SPERIMENTALE

RELATORE:

CH.MO PROF. ING. EMANUELE LUIGI CARNIEL

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

CORRELATORE:

DOTT.SSA ILARIA TONIOLO

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

LAUREANDO:

EDOARDO FONGARO - 1177404

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

9 DICEMBRE 2019



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

APPROCCIO INGEGNERISTICO ALLA GASTRECTOMIA VERTICALE LAPAROSCOPICA: ANALISI SPERIMENTALE

RELATORE:

CH.MO PROF. ING. EMANUELE LUIGI CARNIEL

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

CORRELATORE:

DOTT.SSA ILARIA TONIOLO

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

LAUREANDO:

EDOARDO FONGARO - 1177404

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

9 DICEMBRE 2019

A tutte le persone che mi hanno sostenuto.

Introduzione

Il cospicuo incremento dell'obesità, verificatosi negli ultimi decenni nei paesi industrializzati, ha richiamato l'attenzione delle autorità sanitarie, dei mezzi di informazione e dell'opinione pubblica su tale disturbo che, oltre ad essere spesso accompagnato da elevata morbidità, ha un alto impatto sui tassi di mortalità. L'obesità comporta altissimi costi sociali e compromette la qualità di vita dell'individuo, tanto da poter essere considerata oggi uno dei maggiori problemi per la salute pubblica generale. Negli ultimi 40 anni, il numero di persone in sovrappeso è circa triplicato, arrivando oggi a 1,9 miliardi di persone, 650 milioni delle quali risultano essere affette da obesità. Nel periodo tra il 2010 e il 2016 la *WHO* (*World Health Organization*) ci mostra che questa tendenza non si è interrotta, bensì incrementata del 15%.

L'obiettivo di questo elaborato è quello di identificare in modo sperimentale il comportamento del tessuto gastrico umano. Per fare ciò sono state effettuate tredici prove di insufflazione su altrettanti residui di stomaco provenienti da interventi di *Gastrectomia Verticale Laparoscopica* (campioni resi disponibili dal reparto *U.O.S.D. Week Surgery* dell'ospedale di Padova), ricostruendo poi, attraverso l'analisi dei dati ottenuti, la curva pressoria in funzione del volume.

Nel primo capitolo viene descritta dettagliatamente l'anatomia del distretto, presentando sia la morfologia che la fisiologia che stanno alla base di una corretta motilità gastrica. A seguire viene affrontato il problema dell'obesità come patologia sempre più diffusa nella società odierna. Il terzo capitolo espone le linee essenziali della chirurgia bariatrica, in particolare mettendo a confronto le varie tecniche utilizzate fino a oggi, sia laparoscopiche che endoscopiche, al fine di evidenziare pregi e difetti di entrambi gli approcci.

Nella seconda parte dell'elaborato viene descritta la vera e propria attività sperimentale, proponendo il protocollo utilizzato durante le prove di insufflazione e nella successiva elaborazione e presentazione dei risultati ottenuti. Seguentemente viene descritto un confronto con dati da letteratura mirati a validare l'analisi effettuata.

L'ultima parte del capitolo 5 prevede un riassunto dell'operato descritto in ^[1] ^[2], inerente all'analisi computazionale di modelli solidi virtuali ottenuti tramite fotogrammetria dai residui di stomaci utilizzati nella prova sperimentale. L'attività presentata sia in questo lavoro che in ^[1] e in ^[2] è stata eseguita in egual misura dai rispettivi autori. La delineazione dei contenuti e dei risultati finali è stata suddivisa equamente nei rispettivi elaborati.

Indice

1	Anatomia dello stomaco	1
1.1	Sito, morfologia e rapporti del distretto	1
1.2	Superficie interna dello stomaco	4
1.3	Struttura della parete	5
1.4	Immervazione della parete gastrointestinale	9
1.4.1	Sistema Nervoso Autonomo	10
1.4.2	Sistema Nervoso Enterico	11
1.4.3	Attività elettrica di membrana	12
1.5	Ormoni gastrointestinali	15
1.6	Motilità dell'apparato digerente	16
1.6.1	Motilità gastrica	18
1.6.2	Attività elettrica ed eventi meccanici gastrici	19
1.6.3	Svuotamento gastrico	23
1.6.4	Controllo della motilità gastrica	24
2	Obesità: la nuova epidemia di questo secolo	25
2.1	L'evoluzione della patologia	25
2.2	Cause ed effetti di questa patologia	27
3	La chirurgia bariatrica	31
3.1	Benefici della chirurgia bariatrica	33
3.2	Dati attuali sulla chirurgia bariatrica	35
3.3	Complicazioni derivanti dall'uso della chirurgia	36
3.4	Laparoscopia	39
3.5	Laparoscopia robotica	42

4	Chirurgia bariatrica: le diverse tecniche a confronto	45
4.1	Interventi in endoscopia	45
4.1.1	Palloncini Intragastrici (IGB)	45
4.1.2	Gastroplastica Verticale Endoscopica (ESG)	47
4.1.3	Bypass Gastrointestinale (GBP)	48
4.2	Interventi in laparoscopia	49
4.2.1	Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)	49
4.2.2	Diversione Bilio-Pancreatica con Duodenal Switch (BPD) .	52
4.2.3	Bendaggio Gastrico Laparoscopico (AGB)	53
4.2.4	Gastrectomia Verticale Laparoscopica (SG)	55
4.3	Conclusioni	60
5	Attività sperimentale	63
5.1	Prelievo dei campioni	63
5.2	Protocollo di insufflazione	65
5.3	Analisi ed elaborazione dei dati sperimentali	68
5.4	Risultati sperimentali	70
5.5	Confronto con risultati sperimentali da letteratura	74
5.6	Analisi Computazionale	78
6	Conclusioni	81
A	Modello Costitutivo	83
A.1	Modellazione del tessuto gastrico	83
A.1.1	Formulazione generale dei fenomeni viscoelastici	83
B	Residui di stomaco utilizzati	87
	Bibliografia	95

Capitolo 1

Anatomia dello stomaco

Al fine di effettuare un'indagine esaustiva delle problematiche legate all'obesità, risulta necessaria una conoscenza del distretto gastro-intestinale, con un particolare riguardo all'organo gastrico, su cui verte tale elaborato. Dunque, per una analisi ed una valutazione pertinenti, risulta imprescindibile uno studio anatomico e fisiologico approfondito di tale organo, utile anche per la realizzazione di un modello computazionale sufficientemente raffinato.

Lo stomaco è un viscere cavo, che costituisce un'ampia dilatazione del tubo digerente; fa seguito all'esofago e si continua con il duodeno, prima porzione dell'intestino tenue. Gli alimenti, masticati e insalivati nella cavità orale, giungono nello stomaco dove vengono digeriti dal succo gastrico (composto dagli enzimi e dall'acido cloridrico secreto dalle ghiandole gastriche) e trasformati in chimo.

1.1 Sito, morfologia e rapporti del distretto

Lo stomaco (Figura 1.1) è un organo sacciforme, di dimensioni e forma variabili con l'età, il sesso, il tipo costituzionale. Disposto sul piano frontale, può essere atteggiato a uncino più o meno allungato, oppure a corno di bue; la lunghezza media (in linea retta) è di circa 25 cm, la larghezza massima è di circa 12 cm; la capacità massima è normalmente di 1,5-2 litri, raggiungendo in alcuni individui i 4-5 litri. È situato nella cavità addominale, sotto il diaframma, in posizione intraperitoneale all'interno della loggia sovra-mesocolica della grande cavità peritoneale;

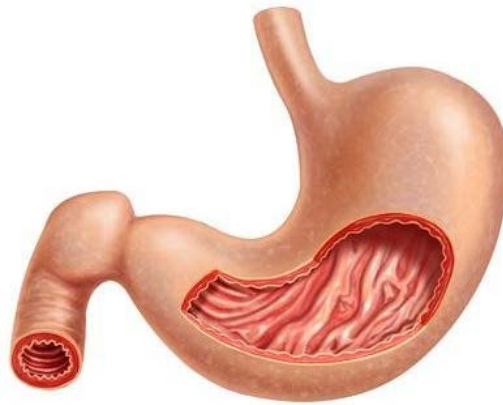


Figura 1.1: Tratto gastrico^[3].

rispetto alla parete addominale anteriore è proiettabile in parte sull'ipocondrio sinistro e in parte sull'epigastrio e sul mesogastrio^[4].

Nello stomaco (Figura 1.2) si distinguono, in direzione orale-aborale, le seguenti parti: *cardias*, *porzione cardiale*, *fondo*, *corpo*, *porzione pilorica* e *piloro*; tali porzioni dello stomaco sono delimitate da due *pareti*, *anteriore* e *posteriore*, che si continuano l'una nell'altra lungo il *margin destro*, o *piccola curvatura*, e il *margin sinistro*, o *grande curvatura*.

1. *Cardias*: è l'orificio con cui l'esofago si continua nello stomaco. Corrisponde all'angolo aperto a sinistra e in alto, che l'esofago forma con il fondo dello stomaco, detto incisura cardiale (o angolo di His).
2. *Porzione cardiale*: è una stretta zona, a limiti sfumati, posta immediatamente sotto il cardias; si continua a sinistra nel corpo.
3. *Fondo (o grande tuberosità)*: è la parte superiore dello stomaco, attegiata a cupola e posta sopra il livello del cardias. È in rapporto con la volta del diaframma, che lo separa dal pericardio e dal cuore; si continua inferiormente nel corpo.
4. *Corpo*: è la parte intermedia dello stomaco; il suo punto più declive forma la piccola tuberosità. Il limite con il fondo è una linea orizzontale passante

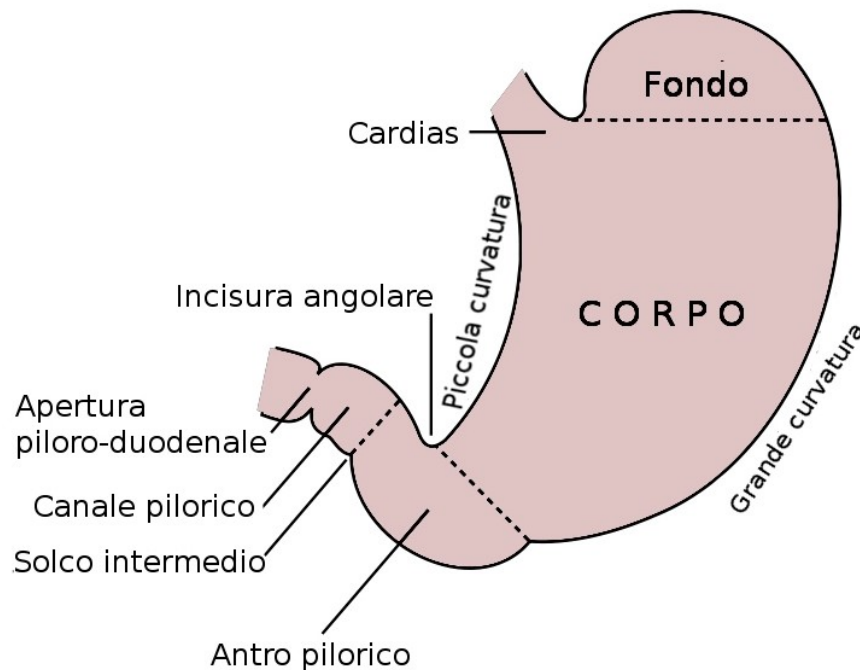


Figura 1.2: Delimitazione delle diverse porzioni dello stomaco.

per l'incisura cardiale; inferiormente e a sinistra si continua nella porzione pilorica.

5. *Porzione pilorica*: è la parte inferiore dello stomaco, diretta a destra; forma con il corpo un angolo aperto destra e in alto, detto incisura angolare. Il limite con il corpo è una linea condotta dall'incisura angolare alla piccola tuberosità. La porzione pilorica si suddivide in due parti che si succedono in senso orale-aborale:

- *antro pilorico*: parte iniziale e più ampia della porzione pilorica;
- *canale pilorico*: parte più stretta e cilindrica della porzione pilorica, che si apre nel duodeno con il piloro.

6. *Piloro*: è l'orificio con cui lo stomaco si continua nel duodeno. Si presenta esternamente come un restringimento anulare; internamente corrisponde alla valvola pilorica.

7. *Parete anteriore*: è completamente rivestita del peritoneo. Nella sua porzione superiore destra è in rapporto con il lobo sinistro del fegato che la rico-

pre; nella sua porzione superiore sinistra è in rapporto, con l'interposizione dei diaframma, con il seno costo-diaframmatico, con il margine inferiore del polmone sinistro, con la gabbia toracica; nella sua porzione inferiore è in rapporto con la parete addominale anteriore e corrisponde a un'area triangolare localizzata sull'epigastrio, detta *triangolo di Labbé*.

8. *Parete posteriore*: è rivestita dal peritoneo, eccetto che in una ristretta zona del fondo gastrico. È in rapporto con la milza e, con l'interposizione della retrocavità degli epiploon, con gli organi situati in corrispondenza della parete addominale posteriore: diaframma, ghiandole surrenali, rene, pancreas.
9. *Piccola curvatura*: è il margine destro dello stomaco, coperto dal lobo sinistro del fegato.
10. *Grande curvatura*: è il margine sinistro dello stomaco, in rapporto con il diaframma, con la milza, con la flessura sinistra del colon e con il colon trasverso^[4].

1.2 Superficie interna dello stomaco

La superficie interna dello stomaco, tappezzata dalla mucosa gastrica, ha colorito grigio rossastro; quando la parete gastrica è distesa, la superficie è liscia; nell'organo vuoto e contratto, invece, si solleva, formando, con la partecipazione della sottomucosa, pieghe dette pliche gastriche (Figura 1.3). Le pliche gastriche decorrono longitudinalmente lungo la piccola curvatura (formando la cosiddetta "via dei liquidi", in quanto rappresenta il passaggio preferenziale degli alimenti liquidi nel transito attraverso lo stomaco); nelle altre zone hanno decorso obliquo e trasversale. Si notano, inoltre, solchi permanenti che si approfondano solamente nella mucosa, delimitando piccole aree gastriche: la superficie di queste presenta minuscoli infossamenti, detti fossette gastriche, in numero di circa $100/mm^2$, nel fondo delle quali si aprono da 3 a 5 ghiandole gastriche, contenute nella lamina propria. Tra le fossette gastriche, la tonaca mucosa presenta piccoli sollevamenti appiattiti (creste villose).

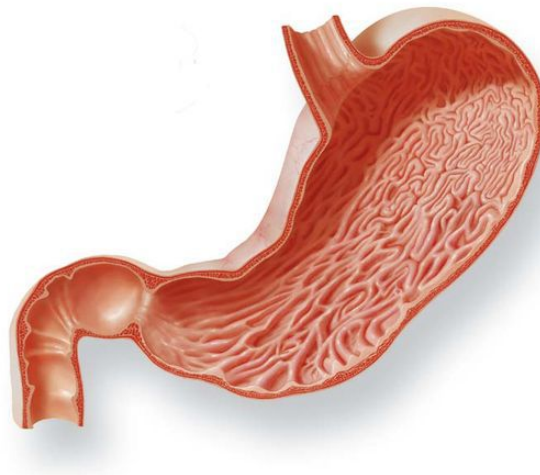


Figura 1.3: Pliche gastriche^[5].

Sulla superficie interna del cardias si nota una linea anulare festonata che segna il limite tra la mucosa esofagea e quella gastrica (linea ZZ); in corrispondenza di questa linea l'epitelio pavimentoso stratificato della mucosa esofagea si continua bruscamente con quello batiprismatico semplice della mucosa gastrica. A livello del piloro la mucosa si solleva formando una piega circolare detta valvola pilorica che circonda l'orificio pilorico; alla formazione della piega della valvola pilorica partecipano la mucosa, la sottomucosa e, principalmente, lo strato circolare della tonaca muscolare (sfintere pilorico)^[4].

1.3 Struttura della parete

La parete dello stomaco è costituita, dall'interno all'esterno, da: tonaca mucosa, tonaca sottomucosa, tonaca muscolare e tonaca sierosa (Figura 1.4).

1. *Tonaca mucosa*: è formata dall'epitelio di rivestimento, dalla lamina propria e dalla muscularis mucosae. L'epitelio di rivestimento si spinge fino nel fondo delle fossette gastriche; è costituito da cellule batiprismatiche monostratificate secernenti; il nucleo occupa la base della cellula, mentre il citoplasma sopranucleare contiene gocce di muco. A differenza delle cellule mucipare caliciformi, che secernono muco acido, in queste cellule le gocce

di muco non confluiscono nel polo apicale in una unica grossa goccia di muco neutro e sono dette cellule mucoidi. La lamina propria con la sua parte superficiale si spinge nei rilievi delle creste gastriche ed è costituita da connettivo lasso e contiene i vasi sanguigni. Nella parte profonda della lamina propria sono contenuti 3 tipi di ghiandole gastriche: propriamente dette, cardiali e piloriche^[4].

Le ghiandole gastriche (o ghiandole del corpo e del fondo) occupano la regione del fondo e del corpo gastrico. Sono ghiandole tubulari semplici, rettilinee, delimitate da una lamina basale; si aprono nel fondo delle fossette gastriche, da 3 a 5 per fossetta. In queste ghiandole si distinguono 4 tipi di cellule:

- *cellule del colletto*: sono situate a livello della porzione della ghiandola che precede il suo sbocco al fondo di una fossetta gastrica (colletto); secernono muco acido e hanno forma isoprismatica e nucleo in sede basale; nella porzione sopranucleare del citoplasma contengono gocce di muco che tendono a confluire;

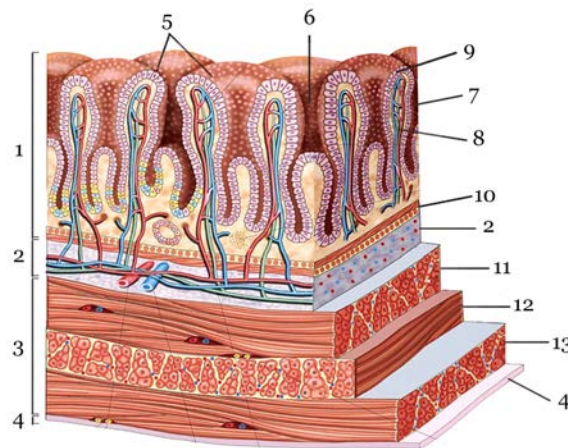


Figura 1.4: Gli strati della parete dello stomaco: 1.*lamina mucosa*; 2.*tela sottomucosa*; 3.*tunica muscolare*; 4.*tunica sierosa*; 5.*aree gastriche*; 6.*fossette gastriche*; 7.*epitelio della mucosa*; 8.*lamina propria con follicolo linfatico gastrico*; 9.*ghiandole gastriche*; 10.*mucularis mucosae*; 11.*strato circolare*; 12.*strato longitudinale*; 13.*tonaca sottosierosa*^[4].

- *cellule principali (o adelomorfe o zimogeniche)*: sono situate in prevalenza nel fondo e nella parte centrale della ghiandola e ne delimitano il lume; sono cellule isoprismatiche piccole, con nucleo in sede basale e con citoplasma basofilo finemente granuloso, a contorno indistinto (perciò vengono dette adelomorfe); nel citoplasma della parte apicale della cellula sono presenti numerosi granuli di secreto (granuli di zimogeno); al ME si rileva il notevole sviluppo del reticolo endoplasmatico rugoso e dell'apparato di Golgi;

le cellule principali sono elementi a secrezione sierosa, che delimitano con i loro margini capillari di secrezione intercellulari in cui passa il secreto delle cellule parietali; secernono il pepsinogeno, contenuto nei granuli di zimogeno, che viene trasformato nel succo gastrico in pepsina dall'acido cloridrico prodotto dalle cellule parietali; la pepsina è un enzima che digerisce le sostanze proteiche; producono inoltre la rennina, enzima che nel bambino è implicato nella digestione del latte;

- *cellule di rivestimento (o parietali o delomorfe od oxintiche)*: sono situate nella parte centrale e nel colletto della ghiandola; mancano nel fondo della ghiandola; sono elementi di forma poliedrica con nucleo centrale, a contorno netto (e perciò dette delomorfe); meno numerose delle cellule principali, sono poste profondamente rispetto alle cellule principali, tra le superfici basali delle quali si incuneano con la loro estremità apicale, non raggiungendo il lume ghiandolare; nel colletto della ghiandola sono invece intercalate tra le cellule del colletto con le quali delimitano il lume; il loro citoplasma è intensamente acidofilo e contiene numerosi mitocondri e capillari di secrezione intracellulari, che si formano per introflessione del plasmalemma in corrispondenza del polo apicale della cellula; le cellule di rivestimento secernono l'acido cloridrico,

esso permette la digestione di sostanze alimentari di natura connettivale o muscolare, e attiva il pepsinogeno trasformandolo in pepsina; secernono, inoltre, il fattore intrinseco (antianemico di Castle), glicoproteina che, legandosi alla vitamina B12 introdotta con gli alimenti,

la protegge dal succo gastrico e ne favorisce l'assorbimento intestinale;

- *cellule argentaffini (o enterocromaffini)*: sono cellule di forma ovoidale, sparse nel fondo della ghiandola, applicate alla membrana basale; nel citoplasma contengono granuli, che si colorano con i sali di argento e di cromo, e che contengono la 5-idrossitriptamina (o serotonina) e altre amine biogene, immesse direttamente nel sangue; fanno parte del tessuto endocrino gastro-entero-pancreatico, componente del sistema endocrino diffuso. Le ghiandole cardiache occupano la lamina propria della mucosa della porzione cardiaca dello stomaco e si aprono nelle fossette gastriche. Sono ghiandole tubulari ramificate costituite da cellule mucoidi che secernono mucopolisaccaridi neutri; tra le cellule mucoidi possono osservarsi anche isolate cellule delomorfe e argentaffini. Le ghiandole piloriche occupano la lamina propria della mucosa della porzione pilorica dello stomaco e si aprono nelle fossette gastriche. Sono ghiandole tubulari ramificate costituite, in prevalenza, da cellule mucoidi e da isolate cellule delomorfe e argentaffini; inoltre, da particolari cellule dette cellule G (a gastrina), di forma ovalare, con nucleo in sede basale e citoplasma infarcito di granuli contenenti gastrina. La gastrina è un ormone avente azione stimolante sulla secrezione di acido cloridrico e di pepsinogeno, e sulla motilità della muscolatura gastrica. La muscularis mucosae, interposta tra la tonaca mucosa e la sottomucosa, è formata da fibrocellule muscolari lisce disposte in due straterelli: uno interno circolare, l'altro esterno longitudinale.

2. *Tonaca sottomucosa*: è costituita da connettivo lasso, aderisce intimamente alla muscularis mucosae, mentre è unita lassamente alla tonaca muscolare sulla quale scorre.
3. *Tonaca muscolare*: rappresenta la continuazione della tonaca muscolare dell'esofago. Consta di tessuto muscolare liscio disposto in tre strati (Figura 1.5):

- uno esterno longitudinale, più fitto lungo la piccola curvatura;

- uno intermedio circolare, che s'ispessisce in corrispondenza del piloro ove forma lo sfintere pilorico;
 - uno interno formato da fasci obliqui o parabolici, che dal cardias si irradiano a ventaglio sulle pareti del corpo gastrico.
4. *Tonaca sierosa*: è costituita dal peritoneo che avvolge quasi completamente lo stomaco. Consta di un mesotelio, di uno strato sottomesoteliale di natura connettivale e di una sottile tela sottosierosa.

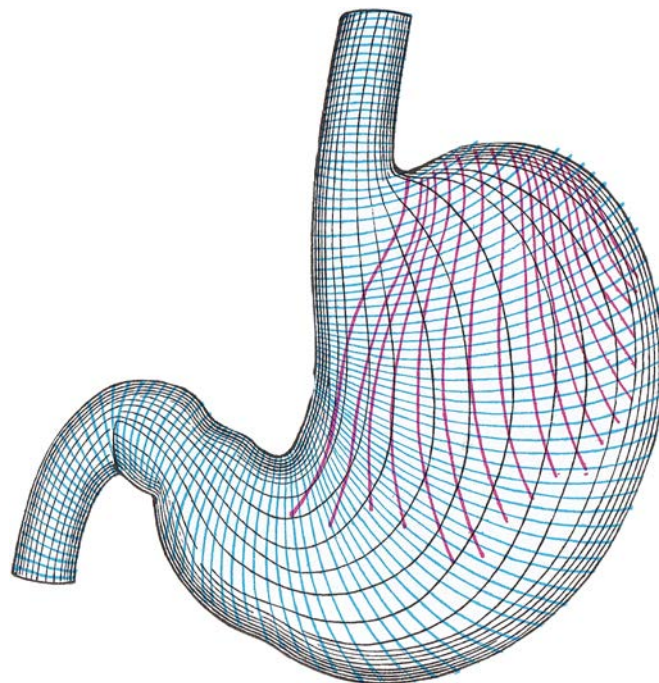


Figura 1.5: Schema dei tre strati della tonaca muscolare dello stomaco: *in nero*, lo strato esterno o longitudinale; *in blu*, lo strato medio o circolare; *in rosso*, lo strato profondo o obliquo^[4].

1.4 Innervazione della parete gastrointestinale

Le varie sostanze che vengono introdotte nell'organismo sono assunte attraverso il canale gastrointestinale che provvede a elaborare meccanicamente queste sostanze, digerirle, assorbirle, immagazzinarle ed eliminare i prodotti di rifiuto. Tutte

queste operazioni sono coordinate dal *sistema nervoso autonomo estrinseco* (*parasimpatico e simpatico*) ed *intrinseco* (*sistema nervoso enterico*). In particolare il SNE organizza l'attività motoria in modo da ottimizzare il comportamento per le differenti situazioni fisiologiche (periodo prandiale e digiuno). Il sistema nervoso simpatico fornisce un'influenza principalmente inibitoria sul muscolo gastrointestinale e sulla secrezione della mucosa, allo stesso tempo regola il flusso sanguigno attraverso la vasocostrizione neuronale-dipendente. Al contrario, il sistema nervoso parasimpatico fornisce controllo sia eccitatorio che inibitorio sulle funzioni gastriche, intestinali e pancreatiche, oltre ad una più complessa regolazione omeostatica^[6].

1.4.1 Sistema Nervoso Autonomo

L'innervazione *parasimpatica* afferente ed efferente (nervo vago e nervi pelvici) rileva l'informazione sensitiva dei meccanocettori e chemocettori aumentando la motilità gastrointestinale e l'attività enzimatica-digestiva. Essa comprende una divisione craniale e una divisione sacrale. Le fibre parasimpatiche craniali decorrono quasi interamente nel nervo vago (fanno eccezione alcune fibre che innervano bocca e regione faringea) ed innervano esofago, stomaco, pancreas, intestino tenue (duodeno, digiuno e ileo) e la prima metà dell'intestino crasso. Le fibre parasimpatiche sacrali originano nel II, III e IV segmento sacrale del midollo e decorrono nei nervi pelvici da cui innervano la seconda metà dell'intestino crasso. La stimolazione dei neuroni postgangliari determina un aumento nell'attività del sistema nervoso enterico e quindi della maggior parte delle funzioni digerenti.

L'innervazione *simpatica* (gangli celiaco, mesenterico superiore, mesenterico inferiore) ha fibre sensitive afferenti nel lume gastrointestinale e fibre efferenti che riducono la motilità gastrointestinale e l'attività enzimatica-digestiva. Queste si originano nella colonna vertebrale fra T5 e L2. Le fibre entrano nella catena paravertebrale e passano poi nei gangli celiaco e mesenterici. Da qui le fibre dei neuroni postgangliari si portano a vari livelli del tubo digerente ad innervare i neuroni dei plessi causando generale inibizione della funzione digestiva rilasciando noradrenalina. Una forte stimolazione del sistema simpatico può produrre blocco del cibo nel canale alimentare.

Dalla parete del sistema si originano molte fibre afferenti sensoriali che hanno i corpi cellulari nel SNE e che sono stimulate da:

- irritazione della mucosa
- eccessiva distensione della parete
- presenza di sostanze chimiche specifiche

In aggiunta a queste esistono fibre afferenti che hanno il corpo cellulare nel SNE, ma inviano assoni ai gangli celiaco e mesenterico (gangli simpatici pre-vertebrali)^[6].

1.4.2 Sistema Nervoso Enterico

Viene considerato la terza componente del sistema nervoso autonomo, ma funziona in maniera autonoma dalle altre due branche anche se è con esse in continuo contatto. È costituito da una rete neuronale che comprende diverse classi di neuroni che governano tutte le funzioni digestive. Comprende circa 100 milioni di neuroni (*brain-in-the-gut*).

Il SNE è formato da plessi che si estendono per tutta la lunghezza del tubo digerente. I plessi sono pacchetti di neuroni e fibre nervose localizzate nella mucosa o nella sottomucosa. I due plessi fondamentali sono:

- *il plesso mienterico o plesso di Auerbach*: : catene di neuroni allineati interconnessi fra loro. Alcuni neuroni sono inibitori e hanno la funzione di inibire alcuni sfinteri per impedire il passaggio fra diversi segmenti del tratto gastrointestinale (sfintere pilorico e sfintere ileo-cecale). Controlla soprattutto i movimenti gastrointestinali ed è localizzato fra i due strati di muscolatura circolare e longitudinale della muscularis externa,
- *il plesso sottomucoso o plesso di Meissner*: controlla soprattutto la secrezione e il flusso locale e si trova a livello della sottomucosa.

In entrambi i plessi sono presenti tre tipi di neuroni classificati in neuroni del I, II e III tipo di Dogiel, la maggior parte dei quali multipolari e sono uniti fra loro da sinapsi chimiche. Tali neuroni sono:

- *sensoriali*: ricevono informazioni dai recettori sensoriali meccanici e chimici (osmocettori, chemocettori, termocettori, meccanocettori) nella mucosa. Comunicano direttamente con i motoneuroni enterici o con interneuroni,
- *motori*: innervano muscolo liscio, cellule secretorie (principali, parietali, mucose, enterociti) e cellule endocrine del tratto gastrointestinale,
- *interneuroni*: integrano l'informazione fra sensoriali e motori.

I due plessi cooperano con il sistema nervoso autonomo nel regolare le funzioni motorie e secretorie. Fibre parasimpatiche e simpatiche connettono il SNC e il SNE oppure il SNC direttamente al sistema digestivo. Questo determina per esempio la possibilità di inviare al tratto digestivo informazioni raccolte al di fuori. Ad esempio la vista del cibo evoca secrezione gastrica.

Esistono inoltre terminali sensoriali che originano nell'epitelio gastrointestinale ed inviano fibre afferenti ai plessi del SNE, ai gangli paravertebrali del sistema simpatico e fibre che viaggiano nel nervo vago fino al tronco encefalico^[6].

1.4.3 Attività elettrica di membrana

L'attività contrattile della muscolatura del tratto gastrointestinale è organizzata in modo da generare forze propulsive che garantiscono il movimento del materiale luminale dalla bocca all'ano, la triturazione del materiale, il mescolamento con i succhi digestivi e il contatto fra prodotti della digestione e mucosa intestinale per favorire l'assorbimento.

La muscolatura è striata nella bocca, nella faringe, nell'esofago superiore e nello sfintere anale esterno, mentre a tutti gli altri livelli troviamo una muscolatura liscia di tipo viscerale a cui sono associate cellule specializzate, non nervose, a funzione pacemaker dette *cellule interstiziali di Cajal*. La maggior parte della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale presenta quindi un'attività elettrica spontanea con un'attività contrattile che è puramente miogena.

La muscolatura liscia è costituita da piccole cellule fusiformi che formano fasci in cui le singole cellule sono accoppiate meccanicamente ed elettricamente attraverso le gap junctions. La velocità di trasmissione è molto rapida fra una cellula e

l'altra in senso longitudinale, ma più lenta fra un fascio e l'altro. Le fibrocellule sono fra i $200\mu\text{m}$ e i $500\mu\text{m}$ di lunghezza e $2\text{-}10\mu\text{m}$ di diametro raccolte in fasci di 1000 fibre circa. I fasci si fondono gli uni con gli altri formando un sincizio funzionale in cui un potenziale d'azione si propaga con estrema velocità.

Nello stomaco distale e nell'intestino le cellule di Cajal generano ritmicamente le cosiddette onde lente (ritmo elettrico basale REB) che sono alla base dell'attività contrattile spontanea della muscolatura liscia viscerale.

Il loro potenziale oscillante si propaga alle cellule vicine tramite le giunzioni comunicanti. Questi potenziali di membrana oscillano ritmicamente con un'ampiezza di $10\text{-}20\text{mV}$ e con una frequenza di $3(\text{fondo dello stomaco})\text{-}15(\text{duodeno})/\text{min}$. Queste onde conferiscono un tono alla muscolatura. Quando il potenziale supera il valore di soglia si genera uno spike che innesca la piena contrazione, viceversa se il potenziale tende a divenire più negativo del valore soglia le contrazioni tendono a diminuire fino, al limite, ad arrivare a completa atonia.

La normale motilità gastrointestinale deriva quindi da contrazioni del muscolo liscio che dipendono a loro volta da due pattern elettrici ben particolari: *onde lente* e *spikes*^[6].

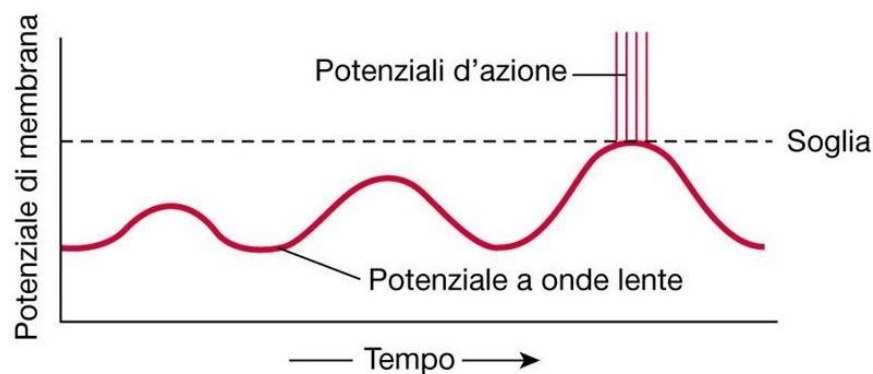


Figura 1.6: Generazione del potenziale d'azione (*spike*) quando si supera il valore di soglia (-40mV) e conseguente contrazione della muscolatura liscia^[6].

Le cellule muscolari del tratto gastrointestinale sono caratterizzate da un potenziale di riposo compreso fra -50 e -60mV che, a differenza di altre cellule, fluttua spontaneamente di $10\text{-}20\text{mV}$. Queste fluttuazioni sono appunto determinate dalle cellule interstiziali che, essendo accoppiate elettricamente con le fibrocellule, de-

terminano in queste fluttuazioni del potenziale di riposo.

Le onde lente non sono potenziali d'azione ma coordinano e sincronizzano le contrazioni muscolari controllando l'insorgenza degli spikes. Questi sono veri potenziali d'azione e si manifestano quando il potenziale di membrana della fibra muscolare diviene più positivo di -40mV. Più positivo diviene il potenziale, più frequente diviene la sequenza degli spikes (1-10 /sec). Hanno una durata 10-40 volte superiore a quella degli spikes di fibre nervose. In genere si sviluppano su un'onda lenta che passa in una porzione di muscolo che è stata sensibilizzata da qualche neurotrasmettitore rilasciato in risposta a stimoli locali quali distensione della parete.

Questi neurotrasmettitori hanno la funzione di sensibilizzare il muscolo rendendolo più responsivo all'arrivo di un'onda lenta. Quindi si ha:

1. distensione della parete intestinale in seguito all'arrivo del bolo,
2. la distensione meccanica stimola il rilascio di trasmettitori sul muscolo liscio e il potenziale di resting di questo tratto diviene più depolarizzato,
3. quando un'onda lenta passa su quest'area di muscolo sensibilizzato si forma un potenziale d'azione che determina la contrazione,
4. questa contrazione si muove in maniera coordinata lungo l'intestino perchè le cellule sono elettricamente accoppiate.

I canali responsabili dello scatenarsi dello spikes sono canali lenti del calcio e del sodio. Entrambi gli ioni permeano attraverso questi canali con una cinetica molto più lenta di quella dei canali Na^+ TTX-sensibili sia nella fase di apertura che nella fase di chiusura, giustificando così la maggior durata dello spike. Inoltre il calcio che entra è fondamentale per il meccanismo di contrazione.

Quindi si può dire che le onde elettriche lente sono responsabili della comparsa di potenziali d'azione, i quali a loro volta sono responsabili della contrazione muscolare. Questa attività elettrica è modulata in ampiezza e frequenza da fattori umorali e nervosi secreti o da ghiandole annesse^[6].

1.5 Ormoni gastrointestinali

Dallo stomaco al colon sono presenti diversi tipi di cellule endocrine che rilasciano peptidi nello spazio interstiziale. Tali cellule rappresentano circa l'1% dell'apparato digerente e costituiscono la più vasta popolazione di cellule endocrine dell'organismo. Le cellule che secernono gli ormoni gastrointestinali fanno parte di un sistema endocrino diffuso, presente anche nel polmone e nella prostata. I peptidi secreti passano nel sangue e agiscono sugli organi bersaglio che esprimono i relativi recettori. I peptidi rilasciati nello spazio interstiziale interagiscono anche con recettori presenti nelle cellule vicine (endocrine, esocrine, muscolari o nervose), influenzandone la funzione (effetto paracrino).

Gli ormoni gastrointestinali agiscono con meccanismi analoghi a quelli degli ormoni peptidici. In base ad analogie nella loro struttura primaria, i peptidi gastrointestinali possono suddividersi in due grandi famiglie: una che comprende la gastrina e la colecistochinina (CCK) e l'altra che comprende la secretina, il glucagone, i peptidi simil-glucagone, il peptide inibitorio gastrico e il peptide vasoattivo intestinale.

L'attivazione delle cellule endocrine gastrointestinali avviene per la presenza di materiale e nel lume (per effetto chimico o puramente meccanico, a seconda dei casi); pertanto queste cellule sono contemporaneamente recettrici ed effettrici. Oltre ai peptidi, queste cellule possono rilasciare altre sostanze, come la serotonina o l'NO. Inoltre, diversi secreti possono essere rilasciati in differenti combinazioni dallo stesso tipo cellulare.

Fra tutti gli ormoni prodotti quelli più studiati sono:

- *gastrina*: secreta da cellule G dell'antro gastrico ha un ruolo fondamentale nella secrezione acida da parte delle cellule parietali delle ghiandole gastriche. Rilasciata in diverse forme che differiscono per numero di amminoacidi (13, 17 o 34). Per l'attività biologica è necessaria la corretta sequenza degli ultimi 4aa dell'estremità -COOH.
- *colecistochinina (CCK)*: secreta a livello duodenale e digiunale dalle cellule I in risposta alla presenza di acidi grassi e monogliceridi. Anche di questo ormone esistono diverse forme che differiscono per numero di amminoacidi

(da 8 a 83). Per la sua attività sono necessari gli ultimi 8aa della sequenza. Rallenta lo svuotamento gastrico e stimola lo svuotamento della colecisti. Segnala al SNC l'avvenuta ingestione di cibo. Pare regoli anche la genesi dell'ansia e il tono dell'umore.

- *secretina*: secreta a livello duodenale dalle cellule S in risposta all'acidità. Esistono diverse varianti a 27, 28, 30 e 71 amminoacidi. La proteina deve essere completa per funzionare. Stimola il rilascio della componente acquosa del succo pancreatico quando il pH duodenale scende sotto a 3.
- *peptide inibitorio gastrico (GIP)*: secreto dalla mucosa dell'intestino tenue, inibisce secrezione e motilità gastrica (enterogastrone)^[6].

1.6 Motilità dell'apparato digerente

La digestione degli alimenti richiede che essi sostino all'interno dei vari tratti dell'apparato digerente il tempo necessario perché si realizzino i processi digestivi che sono specifici dei singoli tratti. La digestione ottimale richiede inoltre un continuo rimescolamento degli alimenti con i vari succhi o secreti. Occorre infine osservare che sia i processi di rimescolamento sia la velocità di avanzamento richiesti sono differenti nei diversi tratti dell'apparato digerente. Per rispondere a tali esigenze, la motilità dell'apparato gastroenterico si avvale di svariati meccanismi, sia di natura nervosa sia umorale.

Di seguito vengono descritte le funzioni motorie, ovvero le funzioni svolte dai movimenti gastrointestinali:

- *Funzione di serbatoio*: tale funzione assume un ruolo importante in due regioni (stomaco ed intestino crasso) ove il bolo o il chimo stazionano per lunghi periodi, si accumulano al pervenire di altro materiale durante il pasto (stomaco) o del materiale fecale nel corso dell'intervallo che intercorre tra una evacuazione e la successiva (periodi di circa 24 ore). Il tono muscolare che consente il processo di accumulo, senza sostanziale aumento della pressione endoluminale, è appunto per questa caratteristica definito di tipo permissivo.

- *Funzione di rimescolamento*: tale attività è di rilevante importanza per due diversi motivi: a) permettere rimescolamento dei nutrienti con diversi succhi digestivi, che sono ricchi di enzimi che scindono i nutrienti in singole molecole, garantendone in questo modo la completa digestione; b) portare a contatto tutte le parti del chimo con la parete del lume. Questo consente l'assorbimento delle molecole nutritive da parte della mucosa intestinale. Se ciò non avvenisse, l'intestino assorbirebbe solo i nutrienti dello strato esterno del contenuto luminale, mentre i nutrienti inclusi nella parte interna andrebbero persi.
- *Funzione di frantumazione*: le particelle solide sono sminuzzate in frammenti sempre più piccoli. Tale attività consente di aumentare la superficie di attacco dei nutrienti agli enzimi che li circondano. La triturazione delle particelle di grossa taglia in frammenti più piccoli consente di rendere il contenuto luminale più fluido e quindi, in definitiva, più facile da rimescolare e digerire.
- *Funzione propulsiva*: essa consente l'avanzamento del contenuto luminale in direzione aborale. La velocità di avanzamento però differisce da segmento a segmento. Infatti, la complessità digestiva dei diversi nutrienti esige che essi stazionino tempi diversi nei vari segmenti intestinali. Pertanto il variare della velocità è funzionale ai tempi di "lavorazione" del chimo nel segmento intestinale interessato.

La tipica motricità propulsiva è costituita dalle onde peristaltiche. Esse sono costituite da due diversi eventi meccanici, che si realizzano “a monte” ed “a valle” del bolo. “A monte” si ha contrazione della muscolatura circolare (che determina riduzione del lume) e rilasciamento della muscolatura longitudinale (che determina allungamento). “A valle” si ha rilasciamento della muscolatura circolare (che determina aumento del lume) e contrazione della muscolatura longitudinale (che determina accorciamento) (Figura 1.7). Le onde peristaltiche sono dovute a riflessi spinali (riflessi peristaltici), che includono recettori di stiramento e chemocettori presenti nella parete intestinale. La presenza del bolo distende le pareti dell'intestino, attivandone i recettori. Questi possono attivare localmente i neuroni motori

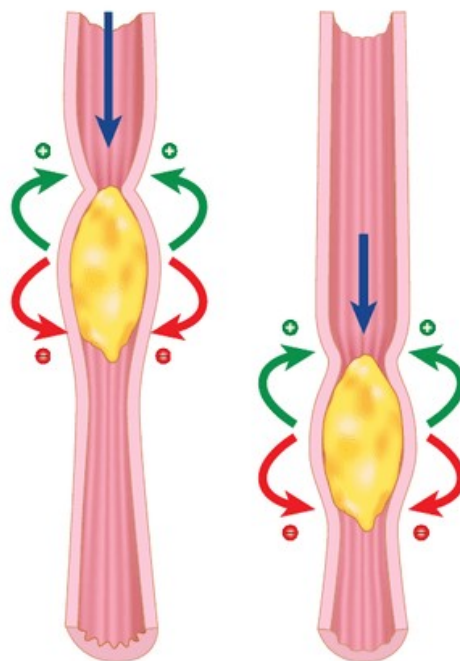


Figura 1.7: Propagazione di un'onda peristaltica lungo un tratto di tubo digerente^[6].

efferenti che controllano l'attività motoria della parete vasale contraendo la muscolatura liscia circolare “a monte” e rilasciando lo stesso tipo di muscolatura “a valle”. Il contrario accade per la muscolatura longitudinale^[6].

1.6.1 Motilità gastrica

Lo scopo principale della motilità gastrica è di permettere all'intestino di operare in modo ottimale alle funzioni di digestione e assorbimento pur essendo l'apporto alimentare irregolare nel tempo e variabile nei volumi^[6].

Ciò avviene attraverso le seguenti fasi:

1. distensione della parete gastrica, con conseguente riduzione della pressione endogastrica quando il bolo arriva allo sfintere gastro-esofageo. Ciò consente l'ingresso del bolo nello stomaco;
2. accomodamento della tensione della parete addominale al volume gastrico. Lo stomaco adatta la sua distensione al volume del contenuto. Di conse-

guenza, la pressione endogastrica resterà sostanzialmente costante entro un ampio range di variazione del volume del contenuto addominale;

3. omogenizzazione e rimescolamento dei nutrienti;
4. svuotamento controllato e selettivo delle diverse fasi del chimo;
5. svuotamento delle particelle non digeribili e di quelle di grosse dimensioni;
6. regolazione del reflusso duodeno-gastrico.

1.6.2 Attività elettrica ed eventi meccanici gastrici

Si possono distinguere tre diversi periodi con attività elettrica e meccanica distinti:

- 1) periodo interdigestivo
- 2) arrivo del bolo nello stomaco
- 3) periodo digestivo.

Periodo interdigestivo

Nello stomaco vuoto, la motilità è caratterizzata da un'attività ciclica chiamata *complesso mioelettrico migrante (CMM)*, che prende origine dal pacemaker gastrico e si propaga distalmente. Il CMM è caratterizzato da periodi di attività anche intensa alternati a periodi di quiescenza ed è inibito dall'assunzione del pasto. È possibile riconoscere 4 fasi:

1. fase in cui non si registrano potenziali d'azione e, dunque, le contrazioni sono assenti o molto lievi;
2. fase di 40-50', in cui i potenziali d'azione e, di conseguenza, le contrazioni compaiono in modo irregolare;
3. fase di circa 10-15', in cui i potenziali d'azione e le contrazioni si fanno intense e regolari (crampi da fame);
4. fase breve, intermedia tra la 3 e la 1.

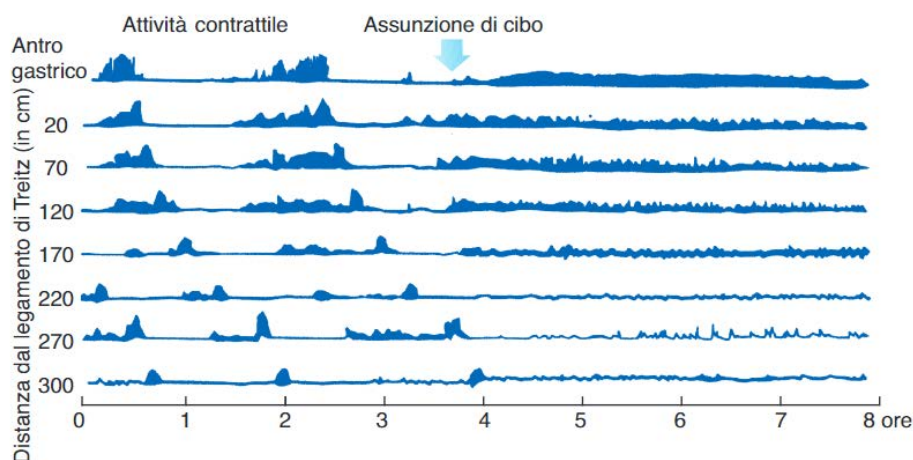


Figura 1.8: Attività contrattile dell'apparato digerente^[6].

Da notare che le contrazioni registrate in fase 3 sono più intense di quelle che si verificano quando il cibo arriva nello stomaco. Queste fasi si propagano a tutto il tenue e arrivano alla valvola ileo-cecale dopo circa 90-120 minuti. Ciò significa che quando un CMM arriva alla valvola ileo-cecale si genera un nuovo CMM a livello dello stomaco, (Figura 1.8). L'arrivo di cibo nello stomaco segna la fine della comparsa dei complessi mioelettrici migranti. Per la genesi e la propagazione del CMM è necessaria l'integrità dell'innervazione vagale, nonché la presenza di motilina.

Arrivo del bolo nello stomaco

Quando il bolo proveniente dall'esofago arriva nello stomaco, si assiste al rilasciamento recettivo riflesso del cardias e del fondo gastrico (Figura 1.9). In questo modo, lo stomaco può accogliere notevoli quantità di cibo (fino ad un litro e mezzo), senza rilevanti aumenti della pressione intragastrica. Il riflesso inizia da recettori posti nell'esofago, sensibili alla distensione, ed è mediato da fibre VI-Pergiche e/o nitrossidergiche vagali. L'assunzione del pasto ha come conseguenza anche la soppressione del CMM (Figura 1.8).

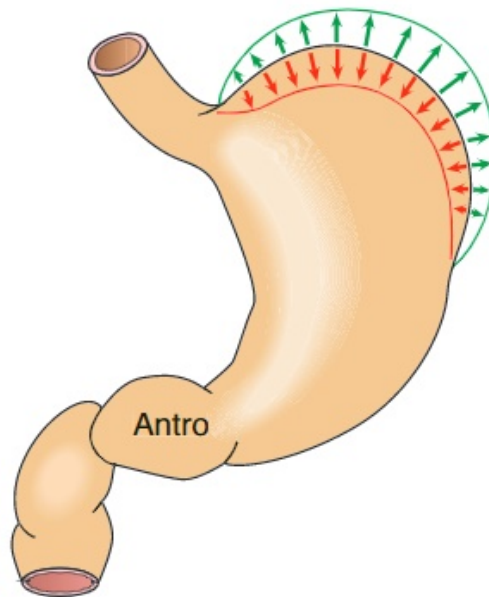


Figura 1.9: La regione prossimale dello stomaco (fondo e corpo) ha funzione di serbatoio, adeguandosi al volume del contenuto^[6].

Periodo digestivo

La presenza di cibo nello stomaco determina, per riflessi locali e vagali, un progressivo incremento della motilità gastrica. Tuttavia, questo incremento non è uniforme per tutto lo stomaco, ma è tanto maggiore quanto più si procede verso l'antro e il piloro. Ciò è dovuto alla concorrenza di diversi fattori:

- Il "pacemaker" gastrico si trova nella grande curvatura, a livello del corpo; dato che la propagazione del REB è in direzione aborale, la muscolatura del fondo non risente dell'attività del "pacemaker".
- La muscolatura del corpo e del fondo è molto più sottile di quella dell'antro, per cui la contrazione della muscolatura antrale è sempre più intensa.
- La frequenza del REB è uguale in tutto lo stomaco (3 cicli/min), ma la sua velocità aumenta dal corpo (0,5 cm/sec) all'antro (4 cm/s). Ciò significa che, considerando la lunghezza dell'antro (circa 4 cm), in un secondo il REB ne determina la contrazione (sistole antrale).

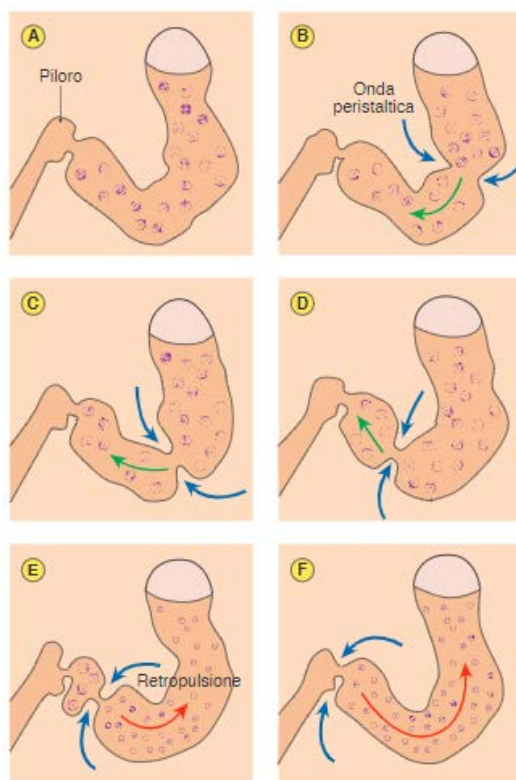


Figura 1.10: Il processo di triturazione si realizza per effetto delle onde peristaltiche che comprimono il contenuto gastrico contro il piloro chiuso^[6].

Le cellule pacemaker generano potenziali elettrici caratterizzati da una fase rapida di depolarizzazione, da un successivo plateau che persiste per alcuni secondi e quindi dalla ripolarizzazione. Nella parte caudale dell'antro e nella zona pilorica il plateau si arricchisce di potenziali d'azione, che rafforzano l'azione eccitatoria sul tessuto muscolare del piloro. Quando la contrazione giunge al piloro ne determina la contrazione (sistole antrale). Una parte del contenuto gastrico (circa l'1%, soprattutto le parti di consistenza liquida con minute particelle solide in sospensione), spinto dalla contrazione, riesce ad attraversare il piloro prima che esso si chiuda completamente. Quando giunge la contrazione successiva, il contenuto gastrico è compresso contro il piloro chiuso e, non potendolo attraversare è spinto a schizzo all'indietro, tornando verso il corpo dello stomaco. Il ripetersi di queste azioni determina la frantumazione delle particelle solide (Figura 1.10). Il processo di retroulsione trasforma quindi gli alimenti in chimo. La frantumazione è un processo funzionalmente importante perché possono attraversare il piloro

particelle di diametro fino a 5-6 mm circa. Da queste considerazioni si intuisce l'importanza che ha nell'igiene alimentare una corretta ed adeguata masticazione in grado di sminuzzare il più possibile cibi solidi. I soggetti adentuli vanno incontro a digestioni lunghe ed elaborate quando assumono cibi solidi; molti alimenti sono loro sostanzialmente preclusi e devono seguire una dieta prevalentemente liquida o semiliquida^[6].

1.6.3 Svuotamento gastrico

Come detto in precedenza, lo svuotamento gastrico si realizza per piccoli volumi di chimo liquido e semiliquido, in coincidenza delle contrazioni primarie. La durata dello svuotamento è quindi intuitivamente correlata al volume del contenuto gastrico. Volumi alimentari maggiori richiedono una digestione gastrica più prolungata. Da qui la buona prassi di igiene alimentare di non fare pasti abbondanti, che possono essere convenientemente sostituiti da pasti più piccoli e più frequenti. Un ulteriore fattore che influenza il tempo della digestione gastrica è la presenza di alimenti solidi, tanto più quanto essi hanno consistenza compatta. Infatti, il tempo necessario per ottenere un'adeguata triturazione degli alimenti aumenterà proporzionalmente alla presenza di cibi con queste caratteristiche. In questo senso, si può anche dire che il piloro svolge il ruolo di filtro, lasciando passare la parte liquida con le particelle solide più piccole e trattenendo quelle più grandi. Alimenti ad elevato contenuto calorico (lipidi) attraversano il piloro più lentamente rispetto ad alimenti a minore contenuto calorico. Questa proprietà fa pervenire al duodeno quantità inferiori, per unità di tempo, di alimenti quali grassi e proteine, a cui si devono miscelare succhi digestivi essenziali per la loro digestione. La lentezza del flusso transpilorico di tali nutrienti consente quindi una loro migliore digestione. Il principale fattore che rallenta lo svuotamento gastrico è l'ormone CCK, che è liberato dal duodeno e dal digiuno in presenza di lipidi e protidi. La velocità di svuotamento dello stomaco diminuisce con il grado di acidità (pH) del contenuto gastrico. Questo rallentamento è funzionale alla necessità di mantenere il pH del chimo intestinale a valori alcalini. Pertanto, il processo di alcalinizzazione del chimo nel duodeno sarà maggiormente efficace, riducendone il volume che transita nel piloro per unità di tempo. L'effetto inibitorio del pH acido nel

duodeno sulla mobilità gastrica è mediato dalla secretina.

Liquidi con osmolarità diversa da quella fisiologica (sia superiore che inferiore) vengono svuotati più lentamente. La rallentata velocità di efflusso è verosimilmente correlata alla necessità di effettuare il riequilibrio dell'osmolarità^[6].

1.6.4 Controllo della motilità gastrica

Il controllo della motilità gastrica si realizza sia per via nervosa sia per via ormonale.

- *Controllo nervoso*: il rilassamento del corpo dello stomaco è indotto dall'attivazione di neuroni inibitori del sistema nervoso enterico, controllati dal nervo vago. Il vago è responsabile della contrazione dello stomaco prossimale e attiva la peristalsi antrale. Il sistema nervoso simpatico induce rilasciamento tonico dello stomaco prossimale. Il riflesso gastro-gastrico è all'origine dell'inibizione della peristalsi a seguito della distensione del fondo dello stomaco. Il riflesso gastro-enterico determina una riduzione del trasporto trans-pilorico per effetto della distensione gastrica. Esso inoltre, inibisce la peristalsi antrale a seguito della distensione del duodeno o del colon.
- *Controllo ormonale*: vari ormoni regolano la motilità gastrica. L'arrivo del chimo gastrico nel duodeno induce la produzione di secretina dalle cellule S duodenali e di CCK, dalle cellule I del digiuno. Questi ormoni rallentano lo svuotamento dello stomaco, così come fa la gastrina. Gastrina, VIP, somatostatina e secretina diminuiscono il tono dello stomaco prossimale e aumentano la sua capacità serbatoio. Nella regione antrale, la gastrina e la CCK stimolano la peristalsi ma chiudono il canale pilorico e quindi rallentano lo svuotamento gastrico. A digiuno, la motilina induce la comparsa del complesso motore migrante^[6].

Capitolo 2

Obesità: la nuova epidemia di questo secolo

Ogni anno la *WHO* (*World Health Organisation*) redige un report riguardante le condizioni di salute della popolazione mondiale (Figura 2.1). Negli ultimi anni è stata sottolineata la rapida diffusione di una nuova epidemia: l'obesità. Un individuo risulta essere sovrappeso se presenta un anormale accumulo di grasso corporeo che potrebbe compromettere le sue condizioni di salute; quando la concentrazione diventa troppo eccessiva si parla di obesità.

Oggettivamente questa condizione viene definita dal valore del BMI (*Body Mass Index*), un indice che misura il rapporto tra il peso di un individuo e il quadrato della sua altezza (kg/m^2). Un soggetto sovrappeso presenta un BMI maggiore o uguale a 25, mentre se si supera quota 30 si entra nella condizione di obesità; un indice di valore superiore a 40 rappresenta, invece, una situazione di grave obesità.

2.1 L'evoluzione della patologia

Si parla di epidemia perché negli ultimi 40 anni il numero di persone in sovrappeso è circa triplicato, arrivando oggi a 1,9 miliardi di persone, 650 milioni delle quali risultano obese^[8]. Nel periodo tra il 2010 e il 2016 la *WHO* ci mostra che questa tendenza non si è interrotta, bensì incrementandosi del 15%, vedi Tabella 2.1.

Tabella 2.1: Variazione del tasso di obesità in diverse macro-aree geografiche, media e range dei valori^[9].

Area	Anno	Totale (%)	Donne (%)	Uomini (%)
Africa	2010	8,7 [8,1-9,4]	12,9 [11,8-14,0]	4,2 [3,6-5,0]
	2016	10,6 [9,6-11,7]	15,3 [13,6-17,1]	5,6 [4,5-6,8]
America	2010	25,4 [24,1-26,8]	27,9 [26,0-29,8]	22,7 [20,7-24,6]
	2016	28,6 [26,6-30,5]	31,0 [28,2-33,7]	25,9 [23,2-28,8]
Sud-Est Asiatico	2010	3,4 [2,9-3,9]	4,6 [3,8-5,4]	2,2 [1,7-2,7]
	2016	4,7 [3,9-5,6]	6,1 [4,9-7,6]	3,3 [2,4-4,3]
Europa	2010	20,8 [19,7-21,9]	22,5 [20,9-24,1]	18,9 [17,5-20,4]
	2016	23,3 [21,7-24,9]	24,5 [22,2-26,7]	21,9 [19,8-24,1]
Mediterraneo Orientale	2010	17,7 [16,6-19,0]	22,9 [21,1-24,7]	12,7 [11,3-14,3]
	2016	20,8 [19,1-22,6]	26,0 [23,4-28,7]	15,7 [13,5-18,1]
Pacifico Occidentale	2010	4,7 [4,0-5,4]	5,2 [4,3-6,3]	4,1 [3,1-5,1]
	2016	6,4 [5,2-7,7]	6,7 [5,1-8,7]	6,0 [4,4-8,0]
Globale	2010	11,2 [10,8-11,7]	13,5 [12,6-14,4]	9,4 [8,7-10,2]
	2016	13,1 [12,4-13,9]	15,1 [14,0-16,2]	11,1 [10,2-12,2]

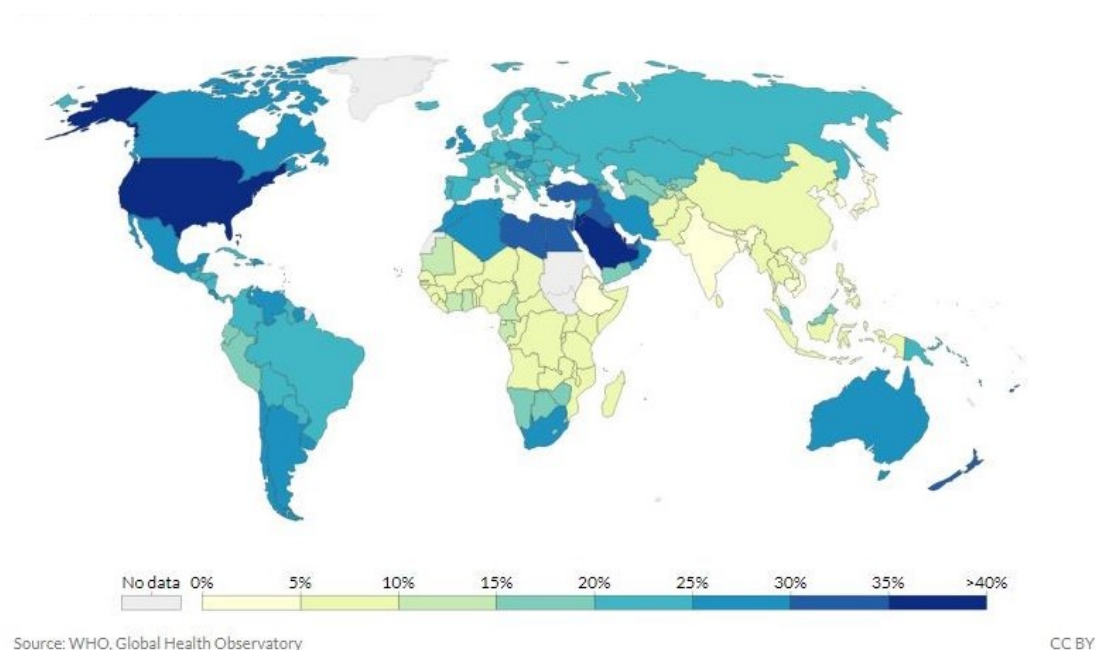


Figura 2.1: Percentuali di adulti obesi nel mondo^[7].

Le proiezioni per i prossimi decenni non sono di sicuro confortanti. Uno studio condotto negli USA, ha formulato un modello predittivo per l'andamento del tasso d'obesità nelle prossime due decadi, fino al 2030. I risultati mostrano che nel 2030, negli USA, il tasso di obesità raggiungerà quota 51%, ovvero un americano su due risulterà obeso^[8]. Nella Tabella 2.2 vengono mostrate le proiezioni ogni 5 anni, considerando diversi modelli di predizione.

Tuttavia, bisogna anche affermare che questi modelli hanno alcune limitazioni, per cui non rappresentano realmente quale sarà la situazione nei prossimi anni. Nonostante questo, però, lo studio prevede abbastanza realisticamente un incremento del tasso di obesità intorno al 33%.

2.2 Cause ed effetti di questa patologia

Le cause principali dell'obesità e del sovrappeso sono da ricercare nello squilibrio tra il numero di calorie assimilate con la dieta e il numero di calorie consumate durante la giornata. Uno stile di vita sedentario e una dieta sempre più ricca di grassi, atteggiamenti tipici ormai della nostra epoca, contribuiscono ad aumentare il valore delle prime rispetto alle seconde. L'incremento del valore del BMI, e

Tabella 2.2: Previsione dell'andamento del tasso di obesità medio nelle prossime due decadi negli USA.

	Anni				
	2010	2015	2020	2025	2030
OBESITÀ (BMI ≥ 30)					
Modello lineare	31,66%	36,43%	41,19%	45,96%	50,72%
Modello regressivo considerando:					
tutte le variabili costanti eccetto la funzione $g(\text{TIME})$	30,27%	33,06%	35,51%	37,66%	39,57%
predizione delle variabili demografiche; resta fissa la variabile legata allo stato	30,23%	33,02%	35,46%	37,62%	39,53%
tutte le variabili	30,94%	34,47%	37,40%	39,93%	42,19%
GRAVE OBESITÀ (BMI ≥ 40)					
Modello lineare	4,77%	5,77%	6,76%	7,76%	8,76%
Modello regressivo considerando:					
tutte le variabili costanti eccetto la funzione $g(\text{TIME})$	4,69%	5,92%	7,21%	8,52%	9,85%
predizione delle variabili demografiche; resta fissa la variabile legata allo stato	4,70%	5,93%	7,21%	8,52%	9,85%
tutte le variabili	4,93%	6,39%	7,90%	9,47%	11,08%

quindi l'obesità e il sovrappeso, oltre a rappresentare un problema socioculturale, influisce direttamente sulla salute personale dell'individuo; negli Stati Uniti, infatti, la spesa complessiva derivante dall'aumento del bisogno di prestazioni mediche e dalla diminuzione di produttività economica, a causa dell'elevato tasso di mortalità e disabilità motorie che affligge questi individui, ammonta a circa 270 miliardi di dollari all'anno. Dal punto di vista medico, invece, le persone che soffrono di obesità e sovrappeso presentano un rischio maggiore di sviluppare oltre 40 tipologie di patologie direttamente correlate, come si può vedere nella Tabella 2.3: tra queste troviamo il diabete di tipo 2, l'insorgenza di diversi tipi di cancro,

Tabella 2.3: Svantaggi per l'individuo derivanti da un elevato grado di obesità.

EFFETTI SULL'INDIVIDUO
Limitata aspettativa di vita
Opportunità sociali ed economiche inferiori e limitate
Problemi cardiovascolari
Diabete Mellito di tipo 2
Infarto
Ipertensione
Insufficienza renale
Dislipidemia
Apnea notturna
Reflusso gastrico
Cancro
Depressione
Osteoartrite
Dolori articolari

problemi cardiovascolari e muscolo-scheletrici^[10].

Tuttavia, negli ultimi anni, si sta ricorrendo sempre più spesso all'intervento della chirurgia, specialmente per pazienti che presentano un elevato tasso di obesità. La chirurgia bariatrica, branca della chirurgia che raggruppa gli interventi per la riduzione del peso, è stata dimostrata essere una sempre più valida alternativa per il trattamento dell'obesità, rispetto ai metodi tradizionali, soprattutto per quanto riguarda il miglioramento della qualità di vita, la risoluzione delle patologie correlate e la durabilità della perdita di peso^[11].

Capitolo 3

La chirurgia bariatrica

La Chirurgia Bariatrica costituisce quella branca della chirurgia finalizzata al trattamento di tipo chirurgico dei pazienti affetti da obesità, ovvero pazienti caratterizzati da un accumulo eccessivo di grasso corporeo tale da influire negativamente sulle loro condizioni di salute e sul normale svolgimento della vita. Organizzazioni come Il *National Institutes of Health*, l'*American Diabetes Association*, l'*International Diabetes Federation* e altre hanno rilasciato dichiarazioni a sostegno della chirurgia bariatrica, riconoscendola come l'alternativa più valida, efficace e testata, per mettere in atto una effettiva perdita di peso. Inoltre, affermano che essa permette un reale controllo delle condizioni fisiche del paziente, che appaiono durature nel corso del tempo, e risulta pertanto capace di indurre e stimolare effettivi benefici di tipo clinico per i pazienti affetti da grave obesità^[12].

In seguito all'avvento della chirurgia laparoscopica, la standardizzazione e il perfezionamento delle tecniche chirurgiche, seguito dall'introduzione sempre più frequente di innovazioni tecnologiche ha spinto la chirurgia bariatrica e metabolica ad incrementare la propria efficacia e sicurezza di intervento, potendo permettersi di intervenire anche su casi di pazienti che ad alto rischio. Questo può essere facilmente osservato attraverso i dati raccolti sulla base di numerosi studi effettuati, i quali dimostrano che, negli Stati Uniti, tra il 2009 e il 2012, si sono sottoposti ad interventi per il trattamento della condizione di grave obesità un valore complessivo di 400 mila pazienti, come illustra la Tabella 3.1.

Nella pratica le operazioni di chirurgia bariatrica, eseguite principalmente in la-

Tabella 3.1: Sommario del numero di procedure, caratteristiche dei pazienti ed evidenze pre-operatorie negli USA, sulla base del *National Inpatient Sample Database*.

	2009	2010	2011	2012
PROCEDURE				
Numero totale	105 815	94 985	81 005	114 780
Gastric Bypass	73%	75%	71%	53%
Sleeve Gastrectomy	2%	2%	12%	42%
Gastric Band	25%	23%	17%	5%
Tasso di interventi in laparoscopia	94,7%	93,1%	95,6%	97,1%
CARATTERISTICHE				
Età media	45	44	45	44
Femmine	78%	79%	78%	78%
Caucasici	60%	65%	62%	63%
RISULTATI				
Mortalità in ospedale	0,09%	0,1%	0,08%	0,07%
Durata media del ricovero	2	2	2	2

paroscopia, variano prevalentemente dalla procedure restrittive, che producono il loro effetto riducendo la quantità di cibo immesso nello stomaco, come ad esempio il *Bendaggio Gastrico* e la *Gastrectomia Verticale*, alle operazioni di malassorbimento che, manipolando e reindirizzando l'anatomia e quindi la fisiologia di un tratto dell'apparato gastrointestinale, causano una modificazione della capacità di assorbire alcuni nutrienti, come ad esempio la *Diversione Bilio-Pancreatica*; infine esistono delle operazioni che combinano queste due procedure come ad esempio il *Bypass Gastrico Roux-en-Y*. Queste operazioni differiscono le une dalle altre sia sotto l'aspetto della capacità di indurre la perdita di peso, sia per quanto riguarda

tipologie, tecniche e procedure di intervento, a cui sono collegati in modo diretto l'efficacia, la sicurezza e le complicazioni che possono accompagnare ogni singola procedura. La Tabella 3.2 riassume le caratteristiche principali dei più comuni interventi bariatrici^[13].

Tabella 3.2: Complicazioni delle più comuni operazioni bariatriche: AGB = *Adjustable Gastric Banding*, SG = *Sleeve Gastrectomy*, RYGB = *Roux-en Y Gastric Bypass*, BPD = *Biliopancreatic Diversion*.

	AGB	SG	RYGB	BPD
Mortalità perioperatoria	0,05%	0,16%	0,17%	0,37%
Mortalità postoperatoria	0,17%	0,42%	0,37%	1,2%
Complicazioni acute	2,3%	5,46%	5,91%	5,6%
Complicazioni tardive	6,11%	7,7%	17,54%	13,7%
Rioperazioni	12,23%	3,14%	7,35%	3,7%

3.1 Benefici della chirurgia bariatrica

Oltre all'effettiva perdita di peso, in seguito a tali interventi, consegue una riduzione a lungo termine della prevalenza e incidenza di patologie correlate all'obesità; in particolare si evidenziano effetti benefici sul sistema cardiovascolare, con una riduzione del rischio di disturbi del 42%, e una riduzione del tasso di mortalità generale di circa il 45%.

I disturbi del sistema cardiovascolare subiscono una diminuzione in quanto la perdita di peso è associata alla riduzione del grasso viscerale, del numero di globuli bianchi e del livello di molecole del siero che media l'infiammazione e disfunzione dell'endotelio. Si osserva inoltre un abbassamento di alcuni indicatori di infiammazione come ad esempio il tasso di sedimentazione degli eritrociti, che generalmente predice la disfunzione coronarica. Di recente, è stato riscontrato anche

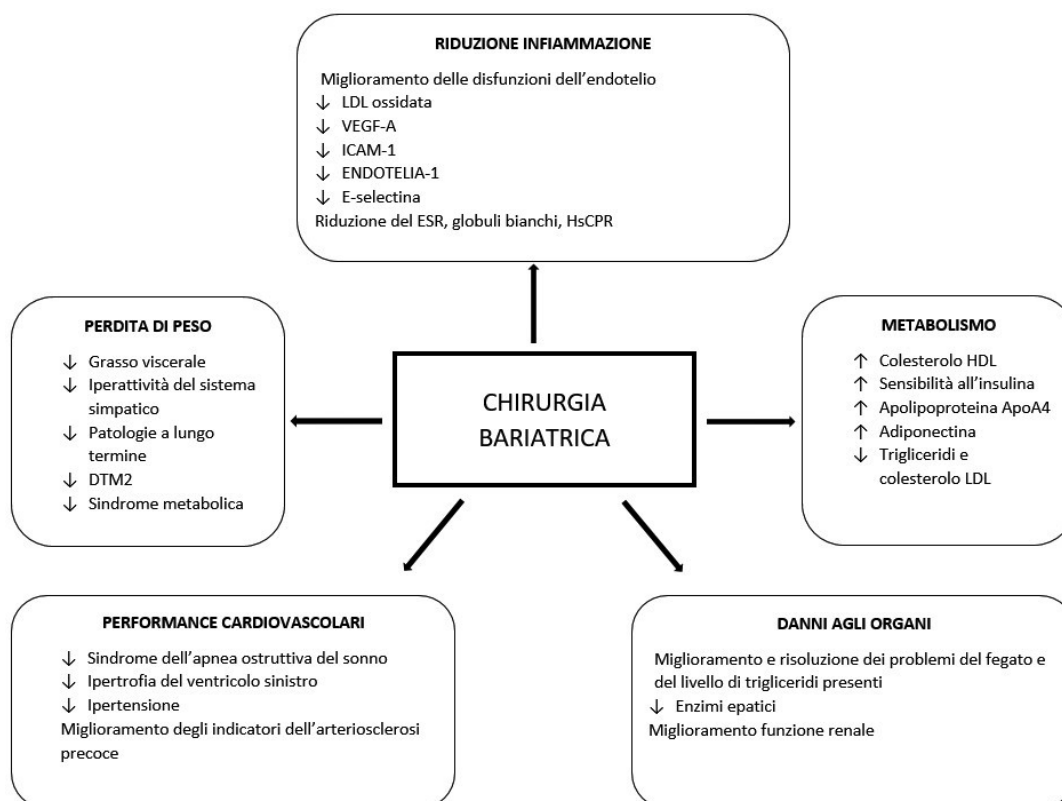


Figura 3.1: Principali benefici derivanti dall'uso della chirurgia bariatrica sui vari apparati, ↑ indica l'aumento, ↓ indica la diminuzione^[10].

un aumento del colesterolo-HDL e della sua lipoproteina ApoA4 che determinano un netto miglioramento della sensibilità epatica all'insulina. Tra i numerosi benefici si rivela anche la diminuzione della prevalenza di ipertensione e ipertrofia del ventricolo sinistro, così come un miglioramento della struttura e funzione di quello destro. L'intervento chirurgico risulta essere positivo per quanto riguarda la funzionalità renale, sia dei soggetti affetti da diabete sia sani; la riduzione della presenza di albumina nelle urine è infatti proporzionale alla perdita di peso. Tra gli altri benefici riscontrati abbiamo anche una riduzione degli episodi di apnea notturna e un miglioramento del livello di trigliceridi nel fegato^[10, 14]. Il riepilogo dei principali benefici derivanti dall'intervento chirurgico sono riassunti nella Figura 3.1.

3.2 Dati attuali sulla chirurgia bariatrica

Nonostante gli enormi vantaggi che possono derivare dal sottoporsi all'intervento chirurgico, si nota che solo lo 0,01% della popolazione mondiale vi ricorre; una percentuale veramente esigua se si pensa che la WHO, come già citato in precedenza, stima un tasso di obesità mondiale superiore al 10%^[15]. Tuttavia è opportuno affermare che, nel corso degli anni, si è effettuato un aumento del numero di interventi, ma si riscontra un incremento differente in base alle diverse aree geografiche prese in considerazione e rispetto alle diverse procedure utilizzate, come riportato in Tabella 3.3.

Tabella 3.3: Tipologie di operazioni; dati per regione per gli anni 2014-2018.

	AGB	SG	RYGB	BPD	Altro	Totale
Europa Occidentale	63 395	6 468	48 151	7 630	4 784	130 428
Sud America	1 087	46	849	2	9	1 993
Asia	3 235	3 711	6 440	16	486	13 888
Nord America	2 017	7	1 858	40	1	3 923
Europa Orientale	320	433	2 734	285	419	4 191
Medio Oriente	2 585	3 851	26 983	1 561	316	35 296

Analizzando questi dati raccolti si può facilmente osservare che l'intervento più diffuso tra il 2014-2018 è stata la gastrectomia SG (*sleeve gastrectomy*), seguita dal bypass gastrico BG. In accordo con l'*American Association for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)*, la chirurgia bariatrica può essere applicata a due gruppi di individui:

- 1) pazienti con un indice di massa corporea uguale o superiore a 40 kg/m^2 , che non presentano problemi clinici per i quali un intervento chirurgico sia troppo rischioso;
- 2) pazienti con un BMI pari o superiore a 35 kg/m^2 , che presentano una o più pa-

tologie correlate all'obesità. Recentemente, la possibilità di affrontare l'intervento chirurgico è stata estesa anche ai pazienti con un indice compreso tra 30 e 34,9 kg/m^2 che soffrono di diabete o sindrome metabolica. Come affermato anteriormente, viene messo in evidenza il fatto che tutti i candidati all'intervento devono avere, in precedenza, provato e fallito qualsiasi altro metodo per la perdita di peso; questa rappresenta un'ulteriore limitazione al numero di soggetti considerati idonei per affrontare l'intervento. Inoltre, vengono naturalmente esclusi tutti quegli individui che abusano di alcool e sostanze stupefacenti o soffrono di particolari condizioni psicologiche, tali da rendere il paziente incapace di intendere pienamente i possibili rischi, benefici e risultati derivanti da un simile intervento chirurgico^[16]. Restano infine da menzionare le rare, ma comunque possibili, complicazioni derivanti dalla chirurgia bariatrica, che potrebbero scoraggiare un paziente a sottoporsi all'intervento.

3.3 Complicazioni derivanti dall'uso della chirurgia

Questa tipologia di intervento comporta una serie di complicazioni che vanno suddivise in due distinte categorie: le complicazioni preoperatorie e quelle postoperatorie. Riferendosi alla prima tipologia, il pericolo che corre maggiormente il paziente affetto da obesità nel sottoporsi a questo tipo di intervento è la sedazione. Infatti, visto che l'obesità influisce negativamente sulla maggior parte degli organi vitali, l'anestesista deve prepararsi ad affrontare numerose possibili problematiche; in particolare bisogna valutare gli effetti sul sistema cardiovascolare, metabolico e respiratorio. Il focus di interesse sul quale risulta necessario rivolgere le attenzioni riguarda specialmente sulla difficoltà di gestione delle vie aeree o dell'accesso endovena, di ammissione in terapia intensiva, la possibilità di respirazione assistita, ipersensibilità ai farmaci, etc. Anestetici per via respiratoria andrebbero evitati visto le difficoltà di respirazione, così come le iniezioni intramuscolo, in quanto non è calcolabile il loro grado di assorbimento ed efficacia. E quindi preferibile utilizzare un'anestesia di conduzione, cioè più allargata di

quella locale, poiché evita la necessità di utilizzare farmaci per anestesia generale, l'assistenza alla respirazione e crisi cardio-respiratorie, inoltre favorisce l'effettiva valutazione del dolore post intervento. Tuttavia i punti di riferimento anatomici nascosti, la difficoltà nella palpazione dei riferimenti ossei e gli aghi relativamente corti, possono rendere complicata anche questa procedura. Altri motivi di difficoltà operatorie sono da ricercare nella posizione durante il recupero del paziente, che nel caso di un individuo affetto da obesità deve prevedere un letto ospedaliero previsto di un rialzo per schiena; questo è importante in quanto una posizione supina può causare delle difficoltà respiratorie al paziente a causa della compressione del diaframma, mentre se posizionato in posizione prona possono seguire alcune complicazioni come lesioni cutanee, nervose, di occhi e orecchie, oppure difficoltà del sistema cardio-respiratorio. La posizione maggiormente idonea e tollerata da un paziente affetto da obesità è quindi quella laterale^[17]. Nonostante per tutte le procedure bariatriche il tasso di mortalità e di comparsa di stati patologici sia drasticamente diminuito con l'evoluzione delle procedure chirurgiche, 0,1%-2% circa, restano numerose complicazioni che possono verificarsi nelle prime settimane, ma anche nel corso degli anni, dopo l'intervento.

Il bendaggio gastrico in laparoscopia (LAGB), rappresenta la procedura bariatrica con il tasso d'incidenza di eventi avversi minore nel breve e medio termine; tuttavia presenta il più alto rischio di complicazioni a lungo termine, rappresentate principalmente dal riposizionamento della banda, dalla sua rimozione, o dalla conversione nelle altre procedure. Lo slittamento della banda è la complicazione più comune e la causa principale di interventi di riconversione: consiste nella dilatazione della sacca gastrica attorno al bendaggio, anteriormente, posteriormente o in entrambe le direzioni. Una dilatazione cronica, riferita allo slittamento della banda, si manifesta con un susseguirsi di sintomi come intolleranze alimentari, disfagia, diminuzione del senso di sazietà e sensazione di costrizione. Il tasso di occorrenza oscilla tra l'1% e il 20% dei casi. Le perdite gastrointestinali, specialmente dopo SG e RYGB, si manifestano nello 0,7-7% dei pazienti, tipicamente entro i primi 30 giorni dall'intervento. Le aree maggiormente interessate sono il capo della linea di sutura, vicino alla giunzione gastro-esofagea (89%), o nelle giunzioni tra le graffette della cucitura. I sintomi sono simili a quelli di una peri-

tonite. Sempre inerente alla gastrectomia, l'insorgenza di intolleranze alimentari o nausea continua, possono essere provocate da una costrizione dello stomaco dovuto ad un restringimento eccessivo, per una cattiva calibrazione dell'intervento, o per la sovra-cucitura della linea di base dello stomaco. L'incidenza di questo evento varia tra lo 0,7% e il 4%. In merito al bypass gastrico (RYGB) le fuoriuscite gastrointestinali sono complicanze ad alto rischio di pericolo di vita, con un'incidenza superiore al 6%. A queste si aggiunge la possibile presenza di ulcere marginali, 1-16% dei casi, cioè ulcere peptiche sulla mucosa del sito di unione tra stomaco e digiuno. Si può manifestare sia nei primi 3 mesi dall'intervento sia molto dopo, ed è più probabile nei soggetti che fumano, fanno uso di antiinfiammatori non-steroidi e sono positivi alla presenza dell'*Helicobacter Pylori*. I sintomi principali sono forte dolore, seguito da emorragia, ed eventuale perforazione. La giunzione tra stomaco e digiuno può essere soggetta anche a costrizione nel 3-27% dei casi. La deviazione bilio-pancreatica (BPD), con l'eventuale scambio con il duodeno (DS), è la procedura con il valore di perdita di peso maggiore, ma richiede le maggiori attenzioni a causa del radicale cambiamento fisiologico e anatomico del tratto gastrointestinale; per questo motivo le complicazioni fin qui elencate sono molto frequenti in questo tipo di intervento. Caratteristiche di questa procedura, invece, sono le complicazioni, non prettamente chirurgiche, che riguardano l'anormale assorbimento di vitamine e minerali durante il processo digestivo. Tra queste troviamo la deficienza di vitamina B1, 30% dei pazienti, B12 e B9, vitamina D, 7-60%, e vitamina A, 11% dei casi. Altre sostanze che risentono delle modifiche di questo tratto del sistema gastrointestinale sono il ferro, lo zinco e anche alcuni psicofarmaci. Un'attenta analisi, da parte del chirurgo, delle condizioni del paziente prima dell'operazione e, soprattutto, delle possibili conseguenze post-operatorie, devono fornire una linea guida sulla procedura migliore da utilizzare per ogni singolo individuo.

Tabella 3.4: Rischi relativi alle principali tecniche di chirurgia bariatrica^[14].

	Perdite gastrointestinali	Ulcere marginali	Costrizioni	Ernie interne	Disturbi da reflusso	Deficienza di vitamine
AGB	+				+	+
SG	++		+		+	+
RYGB	+++	++	++	++	-	++
BPD	+++	++	+	++		++

3.4 Laparoscopia

A metà degli anni '50, con l'introduzione della laparoscopia, si è messa in atto una rivoluzione nel campo delle tecniche chirurgiche causata dalla riduzione dei costi clinici, della riduzione di emorragie, minor decorso post-operatorio e minori complicazioni cardiopolmonari, e un recupero più veloce; infatti, a differenza della chirurgia tradizionale, la laparoscopia permette di effettuare l'intervento solo attraverso delle piccole incisioni nell'addome, senza dover aprirlo completamente, in cui si fanno passare dei sottilissimi tubi, chiamati Trocar (Figura 3.2), attraverso i quali il chirurgo inserisce gli strumenti per effettuare l'operazione all'interno dell'addome.

Figura 3.2: Trocar^[18].

Questi tubi, il cui diametro varia da 2 a 15 mm ed oltre, sono costituiti da

una valvola che consente di mantenere positiva la pressione endocavitaria, ed un sistema a vite che li ancora alla parete addominale, per evitare dislocazioni durante le manovre d'introduzione ed estrazione degli strumenti. Per esaminare la cavità addominale, il chirurgo usa un laparoscopio (Figura 3.3), strumento formato da un tubo attraverso il quale passano delle fibre ottiche, con cui si riescono a visualizzare le viscere; il laparoscopio è dotato anche di una piccola telecamera che permette di ricevere le immagini in un monitor^[19].



Figura 3.3: Laparoscopio^[20].

La componente principale di ogni intervento laparoscopico (Figura 3.4), quindi, è la creazione di una sacca gassosa all'interno dell'addome, chiamata pneumoperitoneo, per la visualizzazione e manipolazione degli organi addominali^[21]. Il gas ideale da iniettare all'interno del paziente, deve avere determinate proprietà: l'assorbimento da parte del peritoneo deve essere minimo, gli effetti fisiologici devono essere ininfluenti, non deve essere infiammabile, deve essere facilmente solubile nel sangue e subire minime variazioni a causa di possibili occlusioni dei vasi sanguigni^[22]. Il gas che meglio risponde a questi requisiti, e quindi quello che generalmente viene usato, è il diossido di carbonio (CO_2). I principali svantaggi di questa tecnica chirurgica derivano maggiormente dalla creazione di questa cavità intra-addominale e dall'elevata pressione generata dall'iniezione del gas. Gli effetti maggiori si manifestano attraverso alterazioni respiratorie, cardiovascolari

e neurologiche. Dal punto di vista cardiovascolare la pressione intra-addominale e l'assorbimento della CO_2 , causano i rischi maggiori: una pressione addominale diversa da 15 mmHg, valore normale, altera la circolazione venosa, aumentando o diminuendo il gettito cardiaco e di conseguenza la pressione sanguigna. L'anomala pressione addominale si riflette anche sul diaframma provocando dei disturbi al sistema respiratorio quali la riduzione del volume polmonare, a cui consegue un aumento del valore medio e di picco della pressione delle vie aeree. Neurologicamente, invece, si assiste ad aumento della pressione intracranica, che provoca la riduzione di afflusso di sangue al cervello. Responsabili di questa condizione, oltre all'anormale pressione intra-addominale, sono l'elevata concentrazione di CO_2 nel sangue e la possibile posizione Trendelenburg inversa, cioè gambe in alto e testa in basso, tipica delle operazioni in chirurgia laparoscopica.

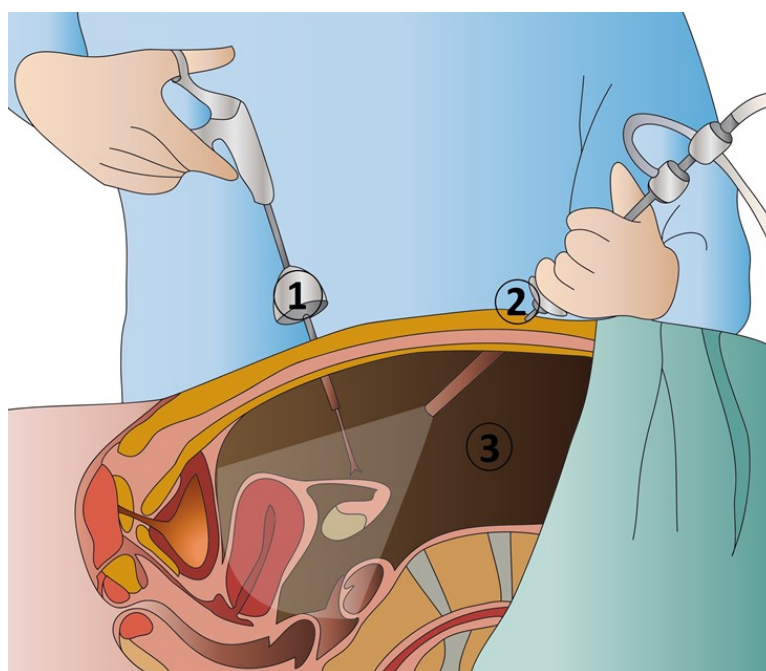


Figura 3.4: Sezione interna di un intervento in laparoscopia; 1) pinza chirurgica, 2) laparoscopio, 3) pneumoperitoneo^[23].

Per quanto riguarda la procedura anestetica, la tecnica ideale per questo tipo d'intervento dovrebbe mantenere stabili le funzioni cardio-respiratorie, favorire un rapido decorso post-operatorio, provocare minime alterazioni post-anestetiche (nausea, vomito) e favorire un rapido sollievo dal dolore per anticipare la mobilità

del paziente. L'uso dell'anestesia generale (GA) a ventilazione controllata è considerata la tecnica più adatta per la laparoscopia, a causa dei vari effetti generati dal pneumoperitoneo. Per i pazienti senza controindicazioni, quindi, la tecnica più sicura è la GA con intubazione endotracheale con aggiustamenti della frequenza e del flusso respiratorio; andrebbero, inoltre, evitati quegli agenti che indeboliscono direttamente il cuore. L'anestesia regionale (RA), invece, non ha raggiunto un così largo utilizzo a causa dei rischi di aspirazione e scompenso respiratorio causati dal pneumoperitoneo, meno sopportabile per un paziente cosciente. Tuttavia i vantaggi che ne derivano sono numerosi in termini di recupero più rapido, effettivo sollievo dal dolore, nessuna manipolazione delle vie aeree, minori disturbi post-anestetici e maggiore efficienza in tempo e costi. Questa procedura anestetica viene preferita nei pazienti che presentano numerose comorbidità, dove è stata dimostrata essere più efficace e vantaggiosa. Recentemente si sta ricorrendo ad una nuova e più sicura procedura, soprattutto per la chirurgia del basso ventre: l'anestesia epidurale. Per questa tecnica non sono stati riscontrati effetti deleteri sul sistema respiratorio né frequenti complicazioni; viene quindi consigliata a quei pazienti risultati inadatti per la GA, i quali vengono sottoposti ad una mirata terapia analgesica post-operatoria. In combinazione con l'epidurale è possibile far ricorso all'anestesia spinale che ne migliora i benefici, favorendo una rapida deambulazione del paziente^[21].

3.5 Laparoscopia robotica

Negli ultimi decenni la chirurgia laparoscopica si è largamente diffusa in molte applicazioni a causa dei suoi numerosi benefici appena elencati. Tuttavia, la notevole manualità richiesta, la poca libertà di movimento e la scarsa visibilità del sito da operare, la rendono una pratica ancora molto stressante per i chirurghi^[24]. Per questo motivo, alla fine degli anni '90, grazie allo sviluppo di nuove tecnologie è stato introdotto un sistema chirurgico robotizzato chiamato *da Vinci R Surgical System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA)*, mostrato in Figura 3.5.

In termini di sicurezza ed efficacia non ci sono differenze sostanziali con la laparoscopia classica, sia dal punto di vista delle complicazioni, sia riguardo il tasso



Figura 3.5: Sistema chirurgico *da Vinci*[®]; a sinistra la postazione per il chirurgo, a destra il dispositivo^[25].

di mortalità a breve termine, sia per quanto concerne la necessità di conversione dell'operazione all'approccio open. Le differenze più marcate si apprezzano nella durata degli interventi, molto più lunghi per l'approccio robotico, e nel periodo di ricovero e in termini di perdite ematiche durante l'operazione, dove la laparoscopia classica ottiene risultati peggiori. La differenza più grande, e probabilmente il fattore maggiormente responsabile della scarsa diffusione dell'approccio robotico, è l'incremento complessivo dei costi per l'intervento, molto più elevati rispetto alla laparoscopia classica. Benchè i vantaggi siano notevoli, soprattutto per la comodità del chirurgo, i risultati clinici, molto simili alla laparoscopia classica, e il costo elevato per l'utilizzo, rallentano la larga diffusione di questo apparecchio chirurgico.

Capitolo 4

Chirurgia bariatrica: le diverse tecniche a confronto

Questo capitolo si propone di analizzare i principali interventi di chirurgia bariatrica, prestando attenzione alle specifiche tecniche delle varie procedure, alla loro efficacia, sicurezza e interazione con le patologie correlate all'obesità, ma anche alle possibili complicazioni che possono insorgere per ogni tipo d'intervento.

4.1 Interventi in endoscopia

4.1.1 Palloncini Intragastrici (IGB)

Gli *Palloncini Intragastrici (IGB)*, che vengono inseriti per via endoscopica, furono introdotti a metà degli anni '80 in alternativa alle tecniche laparoscopiche per generare una diminuzione del volume dello stomaco in modo tale da favorire la perdita di peso del paziente. I primi palloncini presentavano numerosi difetti e complicazioni come ad esempio il danneggiamento della mucosa gastrica, l'ostruzione dell'intestino tenue causata dallo spostamento del dispositivo; negli anni '90 furono sviluppati i nuovi *BioEnterics Intragastric Ballons (BIB)*, Figura 4.1. Il palloncino è una sfera elastica in silicone, riempita con una soluzione salina che varia da 450 a 700 ml; il palloncino sgonfio viene precaricato su un catetere che viene introdotto per via orale nello stomaco, affiancato da un endoscopio che ne assicura il giusto posizionamento.

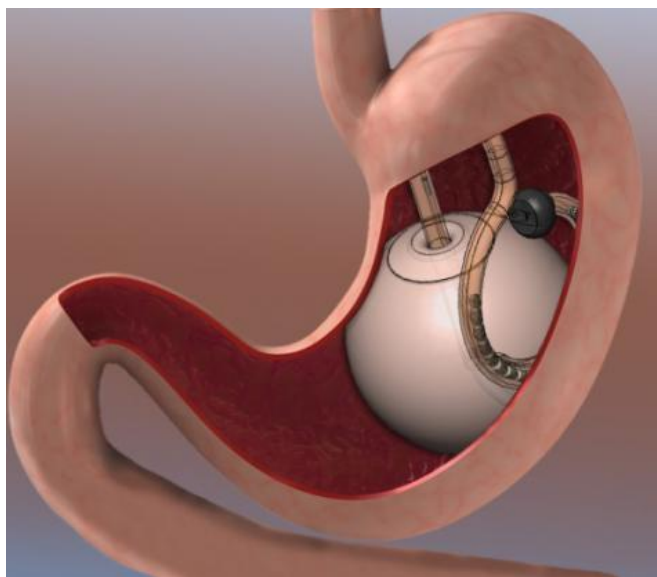


Figura 4.1: Intragastric Balloon^[26].

Una volta posizionato correttamente, attraverso la visualizzazione mediante l'endoscopio, il palloncino viene gonfiato iniettando la soluzione salina mista ad un composto organico, il blu di metilene. Questo composto viene utilizzato perché, in caso di foratura del dispositivo, il suo assorbimento da parte dell'organismo provoca un cambiamento del colore delle urine^[27]. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i BIB sono soprattutto associati a disturbi digestivi e sgonfiamento: una rimozione precoce del dispositivo è stimata nel 2,8% dei casi. Più della metà dei pazienti accusano disturbi da reflusso gastrico, mentre nell'8,6% e nel 5% dei casi si registrano stati di nausea e crampi addominali. L'insorgere di gravi complicazioni è per lo più trascurabile; tra queste troviamo lo spostamento del dispositivo (2,5%) e infiammazioni del tratto gastroesofageo (2,1%). In relazione alla loro efficacia, ai pazienti viene consigliata una dieta povera di calorie, circa 1000/1500 Kcal al giorno; in questo modo si può raggiungere il più alto tasso di perdita di peso nel giro di tre mesi dall'intervento. In media, è stata valutata una perdita di peso in eccesso (EWL) del 32,1%. Le misurazioni di glucosio, insulina, colesterolo-LDL e trigliceridi, e della pressione sanguigna, denotano una relazione tra i BIB e la risoluzione di alcune patologie correlate all'obesità. Si hanno significativi miglioramenti anche per la sindrome metabolica e per gli episodi di apnea notturna. Tipicamente questo tipo di dispositivi restano impiantati

per circa 6 mesi, per poi venire rimossi endoscopicamente, rendendoli una tecnica sicura, semplice, aggiustabile, reversibile e riproducibile di restrizione dello stomaco. Tuttavia, i BIB, non possono essere considerati come una valida alternativa alla chirurgia, ma piuttosto possono rientrare in un percorso di miglioramento della condizione clinica del paziente che vuole sottoporsi ad altre procedure bariatriche^[28].

4.1.2 Gastroplastica Verticale Endoscopica (ESG)

L'*Gastroplastica Verticale Endoscopica*, Figura 4.2, è una nuova e recente procedura di endoscopia transorale per la riduzione del volume gastrico; la capacità dello stomaco viene limitata creando un canale nello stomaco simile a quello che viene prodotto dalla LSG. In questo caso, una serie di suture viene applicata a tutto lo spessore della parete gastrica, estendendosi dall'antro pre-pilorico fino alla giunzione gastro-esofagea. Questa tecnica riduce l'intero stomaco lungo la sua curvatura creando un canale percorribile dal cibo^[27]. Questo tipo d'intervento è reso possibile grazie ad uno strumento endoscopico per suture chiamato *Apollo OverstitchTM*, rilasciato dalla *Apollo Endosurgery* nel 2011.

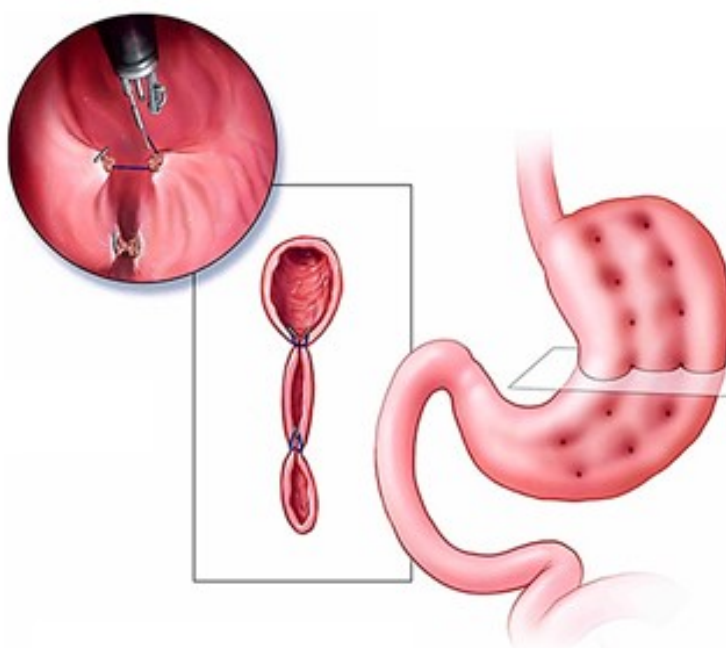


Figura 4.2: Gastroplastica Verticale Endoscopica^[29].

I primi dati raccolti, che comprendono un ristretto numero di pazienti visto la novità della procedura, sono rassicuranti: non sono state riscontrate complicazioni durante l'operazione né effetti collaterali nelle 24 ore successive all'intervento, se non nausea e dolori addominali, facilmente risolvibili con antidolorifici. La percentuale di peso in eccesso perso raggiunge il 18% nel primo mese e si aggira intorno al 30% dopo sei mesi dall'operazione. È fondamentale mettere in evidenza come l'efficacia di questa procedura, a breve e lungo termine, dipenda sia dal giusto posizionamento e durabilità della sutura, sia da un intensivo programma di cambiamento di stile di vita da parte del paziente^[30, 31].

4.1.3 Bypass Gastrointestinale (GBP)

Il tratto iniziale dell'intestino tenue è estremamente responsabile dell'assorbimento dei nutrienti, giocando un ruolo primario nella digestione del glucosio e nella patogenesi del diabete derivante dalla dieta. Per questo motivo il bypass di questo tratto intestinale può contribuire alla perdita di peso e alla risoluzione del diabete. L'intervento di bypass gastrico, effettuato con la tecnica *Endobarrier^R* (*GI Dynamics, Lexington, Mass*), si pone l'obiettivo di ottenere questo risultato. Questa procedura consiste nell'inserire un tubo comprimibile e impermeabile in Teflon della lunghezza di circa 60 cm, ancorato al bulbo duodenale^[27]. L'inserimento è operato sotto anestesia generale, mentre il paziente è intubato, con l'ausilio di un gastroscopio e un fluoroscopio. Il dispositivo incapsulato viene inserito per mezzo di un catetere arrotondato, per non recare danni all'intestino; quando viene raggiunta la posizione corretta il tubo viene srotolato e disteso completamente ancorandolo nel bulbo duodenale a circa 0,5 cm dal piloro (Figura 4.3). Il posizionamento del dispositivo richiede in media 24 minuti; per la sua rimozione invece, essendo un processo reversibile, la procedura è identica.

L'incidenza di rimozione precoce varia tra 16-40% specialmente a causa di migrazioni, sintomatiche e non, del dispositivo, dolori addominali persistenti, emorragie gastrointestinali o ostruzioni del dispositivo stesso. A 12 settimane dall'intervento la perdita di peso in eccesso (EWL) varia tra l'11,9% e il 23,6%, soprattutto se il paziente viene sottoposto ad un regime di dieta alimentare, raggiungendo circa il 47% dopo un anno; oltre alla perdita di peso, nello stesso arco

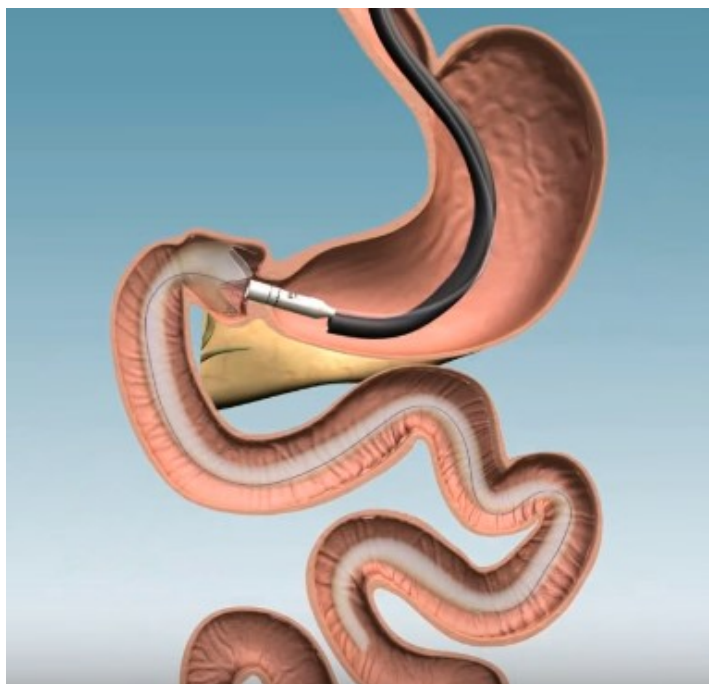


Figura 4.3: Bypass Gastrico con tecnica *Endobarrier*®^[32]

di tempo, è possibile osservare un miglioramento sotto il profilo dell'omeostasi del glucosio e dei parametri del diabete. A 52 settimane dall'intervento si ha una riduzione del 2,3% della concentrazione dell'emoglobina glicata, indicatore della quantità media di glucosio nel sangue^[33].

4.2 Interventi in laparoscopia

4.2.1 Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)

Il *Bypass Gastrico Roux-en-Y* è una combinazione tra le tecniche restrittive e quelle che vanno a modificare l'assorbimento dei nutrienti da parte del sistema digestivo; in questo modo, i pazienti raggiungono un'alterazione a lungo termine del numero di calorie assunte e delle abitudini alimentari. Le caratteristiche peculiari di questo tipo di intervento richiedono una dissezione dello stomaco, con conseguente creazione di una sacca di dimensione minima, e la creazione di un ramo intestinale che collega la nuova sacca gastrica all'intestino^[35]. In Tabella 4.1 viene raffigurato il risultato di un RYGB; l'intervento effettuato in laparoscopia

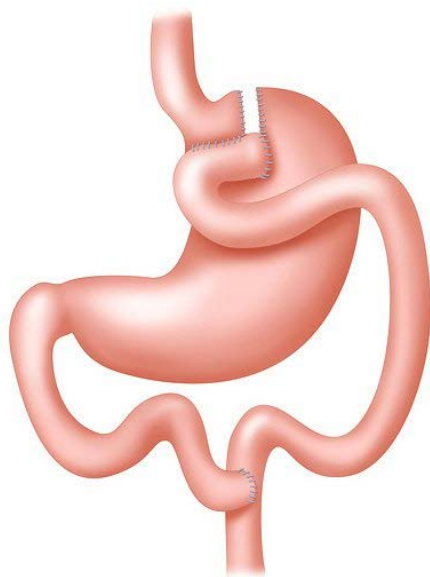


Figura 4.4: Bypass Gastrico Roux-en-Y^[34].

pia prevede tipicamente l'utilizzo di cinque porte d'ingresso come per LSG. Lo stomaco viene diviso orizzontalmente, appena sotto la giunzione gastro-esofagea, creando così una piccola sacca gastrica, la cui capacità è di circa 20-30 ml; questo sacchetto viene creato scindendo lo stomaco, piuttosto che partizionandolo semplicemente, per evitare la possibilità di insorgenza di fistole o la frammentazione della sutura.

La continuità del tratto gastrointestinale viene ristabilita con la creazione di un ramo che collega la sacca gastrica direttamente al digiuno, a circa 40 cm dal legamento di Trietz; la lunghezza di questo canale varia a seconda del grado di obesità del paziente e tipicamente vale, in centimetri, circa il doppio del suo BMI, creando così tre canali intestinali diversi. Il dotto biliopancreatico è il tratto di digiuno che si estende dal pancreas al punto in cui si unisce con il dotto comune e alimentare; questo canale è lungo circa 30-60 cm e trasporta solamente la bile e le secrezioni del pancreas. Il dotto alimentare, chiamato canale di Roux, è quel nuovo tratto di intestino che si estende dallo stomaco al digiuno, trasportando i nutrienti ingeriti; come già sottolineato, la lunghezza di questo canale può essere variabile. Dal punto di unione del tratto alimentare e bilio-pancreatico fino alla valvola ileocecale, si sviluppa il canale comune dove si uniscono i nutrienti ingeriti, la bile e le secrezioni del pancreas^[36, 37]. Nonostante un radicale cambiamento

dell'anatomia del sistema gastro-intestinale, da cui dipendono gli effetti di questo intervento, l'esperienza sempre maggiore dei chirurghi e la standardizzazione delle tecniche operatorie, hanno ridotto progressivamente le complicanze operatorie dal 17,3% al 4,7%, con un tasso di mortalità durante l'intervento dello 0,11%. Le complicazioni che insorgono più comunemente dipendono dalla nuova morfologia dell'apparato e comprendono anastomosi tra lo stomaco e il tratto di digiuno e l'insorgenza di ernie interne; alcuni pazienti hanno riscontrato anche la comparsa delle occlusioni intestinali a causa di ernie o adesioni. Specifiche di questo tipo di intervento sono invece le deficienze alimentari che possono comparire nel paziente, che necessitano un'integrazione obbligatoria; tra queste troviamo deficienza di ferro, 53% dei casi, vitamina B12, 74,9%, vitamina B1, 1,6%, e vitamina D3 con conseguente ipertiroidismo nel 78,4% dei casi^[38].

Tabella 4.1: Complicazioni a medio e lungo termine dopo RYGB^[38].

Tipo di complicazione	%
Stenosi dei vasi sanguigni	6,6%
Ulcere marginali	1,0%
Ostruzioni intestinali	5,3%
Ernie interne	6,1%
Laparocele	1,6%
Morte (arco di 5 anni)	1,8%

I benefici che si possono ottenere sono invece notevoli: circa l'80% dei pazienti riesce a raggiungere una perdita di peso di oltre il 50%, mantenendola nel lungo periodo; i disturbi da reflusso gastro-esofageo (GERD) preesistenti, vengono quasi definitivamente eliminati nel 98% dei casi. La stessa percentuale di soggetti mostra una remissione completa del diabete mellito di tipo 2, mentre nel restante 2% viene comunque ridotto; gli episodi di apnea notturna subiscono lo stesso trattamento. Inoltre vi è una decisa diminuzione del livello dei trigliceridi e del

colesterolo, con un notevole incremento della frazione HDL e riduzione di quella LDL. Il risultato, quindi, di questo tipo di intervento può essere riassunto in un bassissimo tasso di mortalità, rischio di complicazioni accettabili, e una ragionevole durata dell'intervento. Infine, se effettuato in un programma di follow-up del paziente adeguato, si aggiunge una perdita di peso notevole e duratura nel tempo, e una remissione delle patologie collegate all'obesità quasi totale.

4.2.2 Diversione Bilio-Pancreatica con Duodenal Switch (BPD)

La *Diversione Bilio-Pancreatica con Duodenal Switch* è una procedura molto simile all'intervento di RYGB; a differenza del bypass gastrico, in questo intervento il cibo attraversa una porzione ristretta dello stomaco e bypassa un tratto d'intestino tenue, modificando così la quantità di calorie assorbite. In Figura 4.5 vengono illustrate le specifiche tecniche di questa procedura: 1) viene eseguita una parziale gastrectomia in cui viene chiuso il tratto che congiunge lo stomaco al duodeno; 2) viene effettuata una transezione dell'intestino tenue tra il legamento di Treitz e la valvola ileocecale; 3) viene creato un canale alimentare, simile a quello del RYGB, dallo stomaco fino a circa 50 cm dalla valvola ileocecale, dove 4) si uniscono i due tratti intestinali in un unico canale comune che continua nell'intestino crasso.

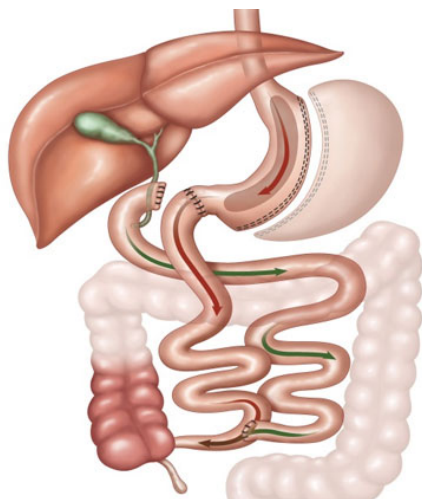


Figura 4.5: Diversione Bilio-Pancreatica con Duodenal Switch (BPD)^[39].

Queste differenze dal bypass gastrico sono state introdotte per limitare la formazione di ulcere marginali, nausea, sindrome da Dumping e deficienze ali-

mentari, limitando di circa il 50% la necessità di ricorrere ad un intervento di revisione. La BPD/DS risulta avere grande successo in termini di perdita di peso, e durabilità di questa, nei pazienti affetti da grave obesità il cui BMI è maggiore di 50 kg/m^2 . La percentuale di peso perso, infatti, raggiunge circa il 73% nei due anni successivi all'intervento, e appare collegata alla completa remissione del diabete di tipo due nel 95% dei pazienti. Tuttavia la percentuale di interventi di BPD/DS in relazione alle altre procedure è molto bassa, circa il 2,1%, soprattutto a causa della notevole complessità dell'intervento. Il tasso di mortalità, entro i 30 giorni dall'intervento, oscilla tra lo 0,29% e l'1,23% se viene utilizzato l'approccio open, mentre varia tra lo 0% e il 2,7% se si ricorre alla laparoscopia; in media si aggira intorno allo 0,28%. La mortalità post-operatoria è generalmente associata a embolie polmonari, arresti respiratori ed emorragie interne; tuttavia, bisogna sottolineare che questo intervento viene raccomandato a pazienti affetti da grave obesità, per i quali i rischi di un intervento chirurgico sono nettamente superiori alla media degli altri pazienti. Le complicazioni a medio-termine (Tabella 4.2), ovvero ad un anno dall'intervento, che includono disturbi gastrointestinali, emorragie e deficienze alimentari, occorrono nel 25,7% dei pazienti. In confronto con le altre procedure laparoscopiche si può quindi affermare che la BPD/DS risulta essere la più rischiosa e complicata da operare; tuttavia, resta l'opzione più valida per quei pazienti affetti da grave obesità i quali traggono il maggior numero di benefici da questo tipo di intervento^[40].

4.2.3 Bendaggio Gastrico Laparoscopico (AGB)

La *Bendaggio Gastrico Laparoscopico (AGB)* (Figura 4.6) è la tecnica più semplice, reversibile e sicura, e necessita di un periodo di ricovero più corto sia per gli adulti che per i più giovani. Tuttavia insorgono, con il passare del tempo, molteplici complicazioni che necessitano di un nuovo intervento per ristabilire o sostituire l'impianto^[42]. Questa procedura consiste nel posizionamento di una banda circolare in silicone attorno alla porzione superiore dello stomaco, un paio di centimetri al di sotto della giunzione con l'esofago all'incirca, creando in questo modo una piccola sacca. Il grado di costrizione dello stomaco è variabile, e può essere aggiustato modificando la quantità di soluzione salina che viene iniettata

Tabella 4.2: Complicazioni collegate all'intervento BPD^[41].

COMPLICAZIONI A BREVE TERMINE			
(<30 GIORNI)			
Complicazioni gravi		Complicazioni minori	
Perdite al duodeno	0,7%	Intolleranze alimentari	1,0%
Perdite gastriche	0,2%	Pancreatiti	0,2%
Embolia polmonare	0,2%	Infezioni	0,4%
Infarto	0,2%		
COMPLICAZIONI A MEDIO TERMINE			
(>30 GIORNI)			
Denutrizione	1,8%		
Ostruzioni dell'intestino tenue	0,5%		
intolleranze alimentari	0,5%		
Altro	0,5%		

attraverso un condotto sub cutaneo, andando così a gonfiare un palloncino posizionato all'interno della banda^[36]; in questo modo si riduce la quantità di cibo che entra nello stomaco, aumentando la sensazione di sazietà da parte del paziente. Inizialmente indicata per i soli pazienti con $BMI \geq 40$, nel 2010 è divenuta accessibile anche ai pazienti con BMI compreso tra 30 e 35 che presentano delle patologie correlate all'obesità. La perdita di peso in eccesso ($EWL = Excess Weight Loss$) è stimata intorno al 60% circa, dipendente da un continuo monitoraggio e accurato settaggio della banda.

Nonostante un tasso di complicanze post-operatorie del 1,5%, che la rende una delle tecniche più sicure, il bendaggio gastrico non è una delle tecniche più



Figura 4.6: Bendaggio Gastrico Laparoscopico^[43].

efficaci; le complicazioni manifestate, come ad esempio la rottura della banda e il fallimento della perdita di peso, aumentano in proporzione a quanto tempo viene mantenuto questo dispositivo. È stato dimostrato che il tasso di complicazioni può aumentare anche del 3-4% all'anno, arrivando fino a circa il 40% in 10 anni. Tra le problematiche che possono incombere durante l'operazione troviamo la possibile perforazione dello stomaco o lesione della milza, che dipendono dall'abilità del chirurgo e dalla tecnica di inserimento del bendaggio; se non correttamente posizionata, si può verificare anche l'ostruzione del tratto di esofago, specialmente nelle prime 24 ore dopo l'intervento. L'erosione o lo spostamento della banda ha un'occorrenza che varia tra lo 0,6% e il 3%, e necessita di un ulteriore intervento di sostituzione o rimozione. Questo tipo di procedura, dunque, non è ritenuta la più efficace ma certamente può essere considerata la più sicura e meno pericolosa, e rappresenta perciò una valida alternativa per quei pazienti che preferiscono una soluzione reversibile, poco invasiva e con pochi disagi post-operatori^[44].

4.2.4 Gastrectomia Verticale Laparoscopica (SG)

La *Gastrectomia Verticale Laparoscopica* (Figura 4.7) viene introdotta negli anni '90, come intervento preliminare al bypass gastrico (RYGB) per ridurre le patolo-

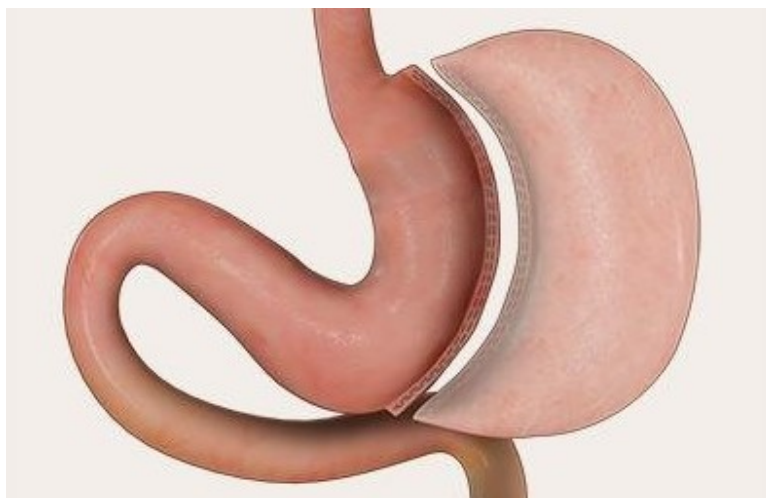


Figura 4.7: Gastrectomia Verticale Laparoscopica^[45].

gie e i rischi che presenta un intervento per un paziente affetto da un grave tasso di obesità. Solamente negli ultimi anni è stata rivalutata come una procedura *stand-alone* con buoni risultati dal punto di vista della perdita di peso e della risoluzione degli svantaggi nutritivi collegati alle operazioni di bypass. Per l'intervento di LSG il paziente viene posto nella posizione di Trendelenburg inversa, mentre cinque Trocar vengono inseriti nel suo addome.

L'operazione inizia con la dissezione e la rimozione del cuscinetto di grasso della giunzione gastro-esofagea (Figura 4.8), per consentire la visualizzazione completa della faccia sinistra del crus diaframmatico sinistro e della grande curvatura gastrica, sezionando il legamento gastro-colico e gastro-splenico con l'utilizzo preferibilmente di un dissektore a radiofrequenza o ad ultrasuoni e preservando i vasi epiploici. Lo stomaco viene quindi reso mobile (Figure 4.9, 4.10, 4.11).



Figura 4.8: Rimozione del cuscinetto di grasso vicino alla giunzione gastro-esofagea^[46].

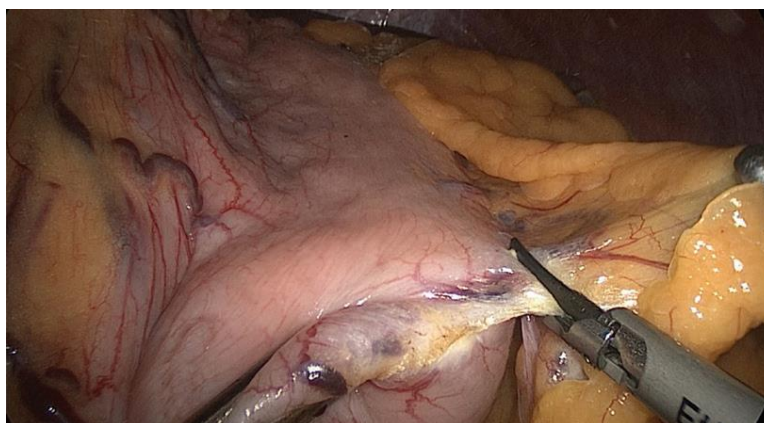


Figura 4.9: Dissezione della grande curvatura gastrica in direzione prossimale all'angolo esofageo^[46].

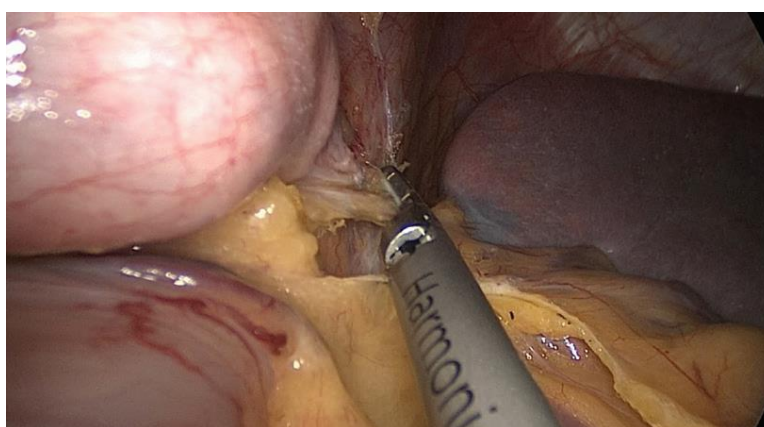


Figura 4.11: Rilascio completo del fondo gastrico in prossimità dei crus diaframmatici^[46].

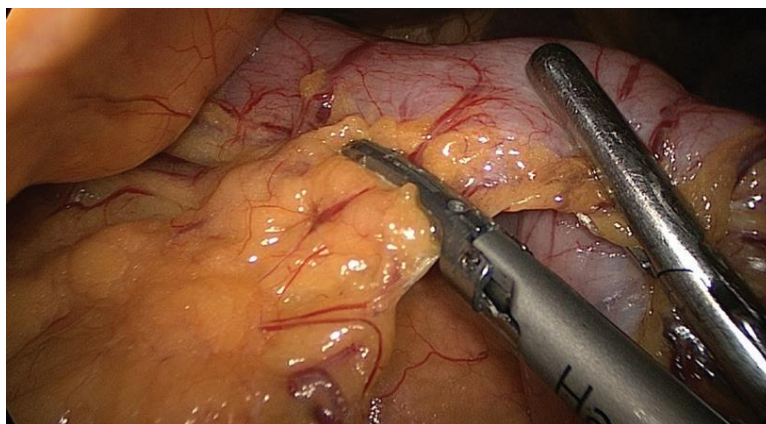


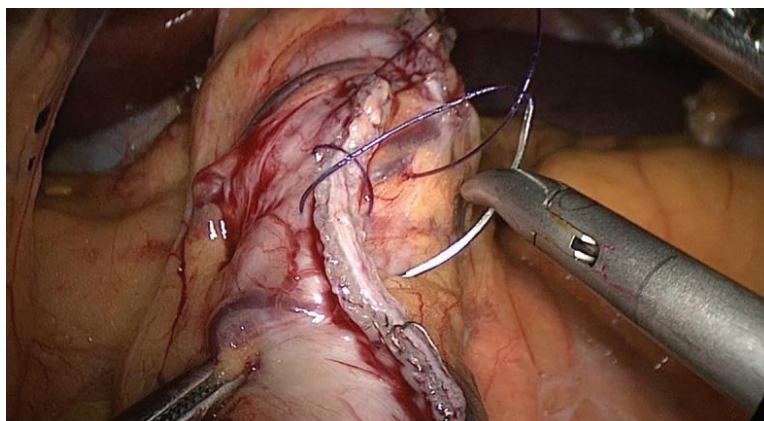
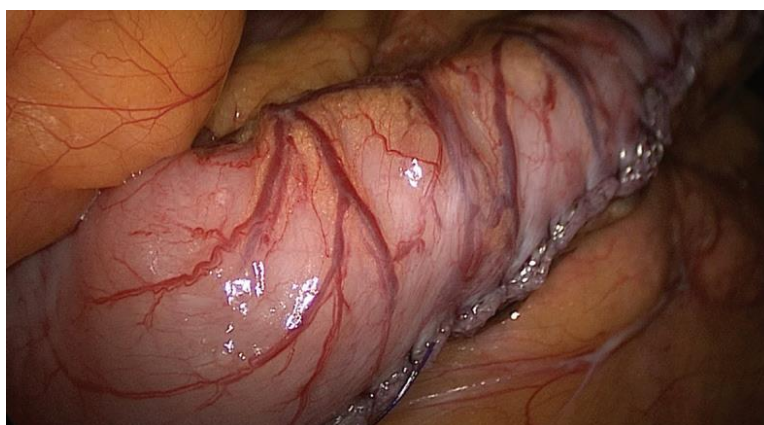
Figura 4.10: Dissezione della grande curvatura gastrica fino a 2 cm dal piloro^[46].



Figura 4.12: Cucitrice meccanica posizionata nell'antro accanto al piloro^[46].



Figura 4.13: Cucitrice meccanica in azione^[46].

Figura 4.14: La sovrasutura continua^[46].Figura 4.15: Aspetto finale del tubo gastrico^[46].

Successivamente viene fatta la resezione gastrica verticale “a manica” (sleeve). Seguendo la guida di una sonda, partendo da una distanza di 6-8 cm dal piloro, si procede alla tubulizzazione mediante l'utilizzo di una suturatrice lineare laparoscopica (Figure 4.12, 4.13). In seguito può essere necessario rinforzare la sutura meccanica con una sovrasutura continua in polidossanone per ridurre il rischio di emorragie e fistole (Figura 4.14). Il volume del tubulo gastrico rimanente può variare tra i 60 e gli 80 ml, ma può raggiungere i 200 ml in ragione delle varianti tecniche adottate durante l'operazione (Figura 4.15).

Il principale vantaggio che si può ottenere dall'applicazione di questa procedura è che, mantenendo il normale passaggio del cibo nel tratto intestinale, contrariamente a quanto avviene nei bypass, la perdita di peso è comparabile a quella che deriva dalle procedure di malassorbimento^[47]. Per quanto riguarda le patologie

correlate all'obesità, un'alta percentuale di pazienti ha manifestato un miglioramento, e in alcuni casi anche una completa remissione, del diabete mellito di tipo 2 nell'arco di 5 anni dall'intervento. Inoltre, si sono osservati una stabilizzazione della pressione sanguigna e una riduzione degli episodi di apnea notturna. Le complicazioni post-operatorie, invece, si manifestano al massimo nel 15% dei casi; l'infiltrazione di liquidi esterni nel tratto gastrointestinale (2,2-3,3%) è quella più comune, la quale a seconda del luogo e periodo di manifestazione e della gravità, può rendere necessario un nuovo intervento chirurgico. Altre problematiche comuni includono emorragie, specie lungo la linea di sutura, e stenosi dell'organo, rispettivamente con incidenza dell'1,2% e dello 0,6%^[44].

4.3 Conclusioni

Ricorrere all'intervento risulta essere, quindi, una valida alternativa sicura ed efficace per i pazienti affetti da obesità che vogliono mettere in atto un percorso finalizzato alla perdita di peso. La sfida maggiore risulta essere centrata sulla scelta della tipologia di intervento migliore da mettere in atto, e tale scelta deve essere fatta analizzando e tenendo in considerazione la condizione specifica di ogni singolo paziente. Ciascuna procedura comporta infatti degli effetti e delle controindicazioni diverse, e ogni paziente reagisce diversamente a tali conseguenze. Ogni chirurgo, deve quindi valutare tutti i possibili pro e contro dell'intervento, per poter scegliere quale percorso risulta più idoneo e percorribile per il paziente. In Tabella 4.3 vengono sintetizzate alcune caratteristiche peculiari degli interventi di chirurgia bariatrica descritti nei capitoli precedenti.

Si può notare come le procedure laparoscopiche abbiano gli effetti maggiori per quanto riguarda la perdita di peso in eccesso (EWL) ma, allo stesso tempo, costringono il paziente a sottoporsi a diverse ore d'intervento; per un paziente affetto da obesità il prolungamento dell'anestesia generale, adottata in laparoscopia, rappresenta uno dei fattori critici più importanti per il chirurgo. Ad ogni modo, le procedure endoscopiche, in cui i tempi vengono radicalmente minimizzati e le complicazioni operatorie ridotte, non permettono però di garantire le stesse prestazioni efficaci della laparoscopia; bisogna inoltre considerare che le

Tabella 4.3: Caratteristiche degli interventi chirurgici dove in rosso vengono evidenziati i risultati peggiori e in verde quelli migliori^[47, 41, 30, 48].

	LAPAROSCOPIA				ENDOSCOPIA		
	AGB	SG	RYGB	BPD	IGB	ESG	GBP
BMI (Kg/m^2)	44,9	49,1	55	>50	44,8	45,2	>30
Durata intervento (min)	106	115	238	200	30	157	24
EWL (Kg)	24,4	24,1	N/D	61	15,9	33	N/D
EWL (%)	39,1	33	50	83	33,9	30	39
Durata ricovero (giorni)	5,5	9	14	4,5	1,5	1,3	1,5

tecniche di ESG e GBP sono state introdotte solo di recente, dunque il margine di miglioramento risulta essere piuttosto ampio. Un aspetto negativo di queste due tecniche, però, è che permane il problema che entrambe, differentemente dalla maggior parte delle comuni procedure endoscopiche, necessitano che il paziente sia sottoposto all'anestesia generale anziché essere semplicemente sedato. Tuttavia la direzione futura della chirurgia bariatrica sembra essere questa: l'utilizzo sempre più frequente della strumentazione robotica, per limitare le complicazioni operatorie e migliorare la manualità del chirurgo, e il ricorso alle tecniche endoscopiche, per minimizzare la durata dell'intervento, potrebbero garantire maggior comfort e maggiori benefici ai pazienti che decidono di usufruire della chirurgia.

Capitolo 5

Attività sperimentale

In questo capitolo verrà descritta nel dettaglio la prassi sperimentale adottata per l'esecuzione di test di insufflazione su residui di stomaco umano ottenuti da sleeve gastrectomy, e l'analisi dei dati raccolti. Tale indagine sperimentale ha lo scopo di permettere, attraverso il modello numerico, di descrivere la biomeccanica del tessuto gastrico, indagando il comportamento strutturale dello stomaco ed infine ottenere una collezione di dati che, attraverso la manipolazione, diventino confrontabili, al fine di delineare quale sia la risposta pressione-volume media del distretto gastrico.

5.1 Prelievo dei campioni

Si sono presi in considerazione i residui degli stomaci derivanti da Gastrectomia Verticale di tredici pazienti affetti da obesità di peso medio di 121 kg, e di età variabile tra 19 e 66 anni, provenienti dal reparto *U.O.S.D. Week Surgery* dell'ospedale di Padova.

I residui di stomaco sono stati sottoposti ai test successivamente all'estrazione dal paziente. Non si è quindi resa necessaria nessuna operazione di conservazione. I dati ottenuti sono stati considerati come "veritieri" della risposta meccanica del tessuto in quanto nessun agente chimico o operazioni di congelamento/scongelo si sono messi in atto. I test meccanici eseguiti sono durati in media 2 ore, e sono stati esaminati da due a tre campioni al giorno. Sono state

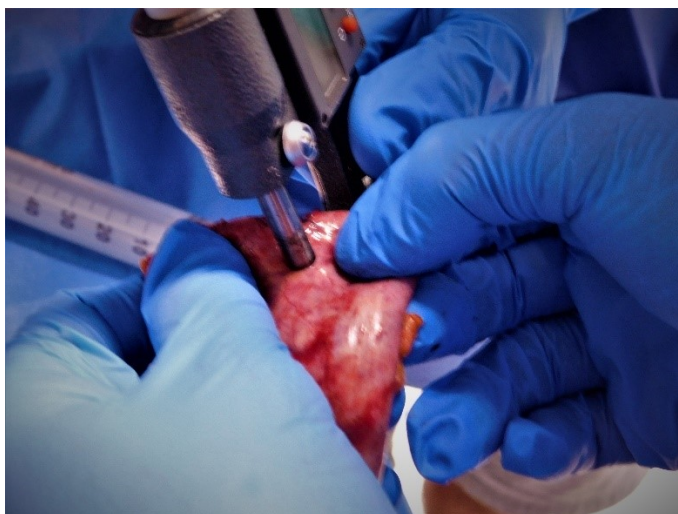


Figura 5.1: Misura degli spessori tramite spessimetro.

effettuate una serie di fotografie, a diverse altezze e orientazioni, per ottenere una sequenza completa di immagini del campione a 360° da utilizzare poi nella ricostruzione fotogrammetrica. Al fine di raggiungere dei risultati più veritieri possibili nella fase successiva di ricostruzione, in ogni foto sono stati aggiunti in vicinanza del residuo numerosi oggetti di dimensione nota in modo tale da avere dei punti costanti. Tali oggetti ci sono stati utili anche per il ridimensionamento dello stomaco in modo tale da riottenere le vere dimensioni dell'apparato. In seguito, tramite uno spessimetro digitale, sono stati misurati gli spessori di fondo, intermezzo e corpo dei vari campioni (Figura 5.1).

In Figura 5.2 sono evidenziate le regioni relative al residuo di stomaco. Durante

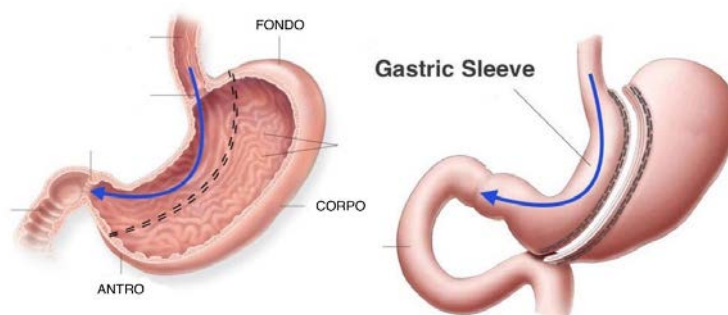


Figura 5.2: Schema delle varie regioni dello stomaco.

tale misurazione non è stata considerata la distinzione tra la parete della mucosa



Figura 5.3: Residuo di stomaco.

e del muscolo, quindi i valori ottenuti rappresentano la totalità dello spessore della parete gastrica. In fase di post elaborazione è stato poi suddiviso tale spessore nei due layers principali (muscolo e mucosa) tramite informazioni statistiche da letteratura.^[6]

I 13 campioni forniti si differenziavano in dimensioni e forma in relazione ai vari pazienti ed alla quantità di stomaco asportato durante l'operazione. (Un esempio dei campioni ottenuti è riportato in Figura 5.3, mentre tutti gli stomaci sono presenti nell'appendice B).

Nella Tabella 5.1 sono riportate le generalità di ognuno dei 13 pazienti (età, sesso, altezza, peso e relativo BMI) e gli spessori del fondo, intermezzo e corpo dei vari campioni.

5.2 Protocollo di insufflazione

La strumentazione utilizzata, durante le prove d'insufflazione, era costituita da una pompa peristaltica (*VerderFlex Vantage 5000, Verder Ltd, UK*) e da un trasduttore di pressione (*142 pc 01d, Honeywell, USA*), connessi al campione da analizzare tramite tubi di gomma (*Verderprene*). Dalla pompa, il tubo di diametro interno pari a 6,4 mm è stato fissato tramite una sutura a "borsa di tabacco" (Figura 5.4) alla terminazione della parte del campione relativa al fondo dello

Tabella 5.1: Dati dei 13 pazienti con relative misure degli spessori delle diverse regioni dello stomaco.

Stomaco	Sesso	Età	Peso (Kg)	Altezza (cm)	BMI (Kg/m ²)	Spessore fondo	Spessore intermezzo	Spessore corpo
1	F	55	110	163	41,4	3,551	4,338	4,664
2	M	66	142	166,9	51	4,638	6,796	5,734
3	M	52	152	183	45,4	5,543	7,119	5,165
4	F	54	116	163	43,7	7,579	5,935	5,502
5	F	65	93	158	37,3	5,550	5,298	5,874
6	F	54	91	158	36,5	4,055	4,562	6,481
7	F	19	134	171	45,8	3,649	4,581	4,681
8	F	25	127	158	51	4,005	4,732	6,284
9	F	46	103	164	38,4	3,617	5,251	5,329
10	F	19	128	159	48,8	4,961	5,592	6,124
11	F	19	112	159	44,9	5,377	4,264	5,478
12	M	20	170	169	59,5	6,033	5,193	5,589
13	F	37	125	162	47,6	3,754	6,292	4,159

stomaco, mentre quello connesso al trasduttore, di diametro 3,2 mm, è stato attaccato alla terminazione della parte del campione relativa al corpo dello stomaco. Il trasduttore si interfacciava con un PC tramite un microcontrollore (*Arduino MEGA 2560, Arduino LLC*) ed una applicazione MatLab (*The MathWorks Inc., Natick, MA, US*)^[49]. Il campionamento dei dati è stato effettuato ad una frequenza di 7 Hz. Una volta collegato alla strumentazione, prima dell'inizio della prova, lo stomaco è stato immerso in soluzione salina, in modo tale da non considerare il contributo pressorio gravitazionale nelle misure. Uno schema del set up sperimentale è mostrato in Figura 5.5.

A seguito di un'attenta calibrazione, la pompa è stata settata per insufflare 200ml



Figura 5.4: Fissaggio dei tubi tramite punti di sutura.

di soluzione ad ogni step, con una portata di 25ml/s. Il numero di step per ogni prova è stato impostato da un minimo di 3 ad un massimo di 6 con pausa di 10 minuti l'uno dall'altro. Durante il test meccanico il software Matlab acquisiva tramite quattro sensori l'andamento della pressione nel tempo, mentre lo stomaco era sempre immerso in soluzione salina in modo tale da non considerare il contributo pressorio gravitazionale.

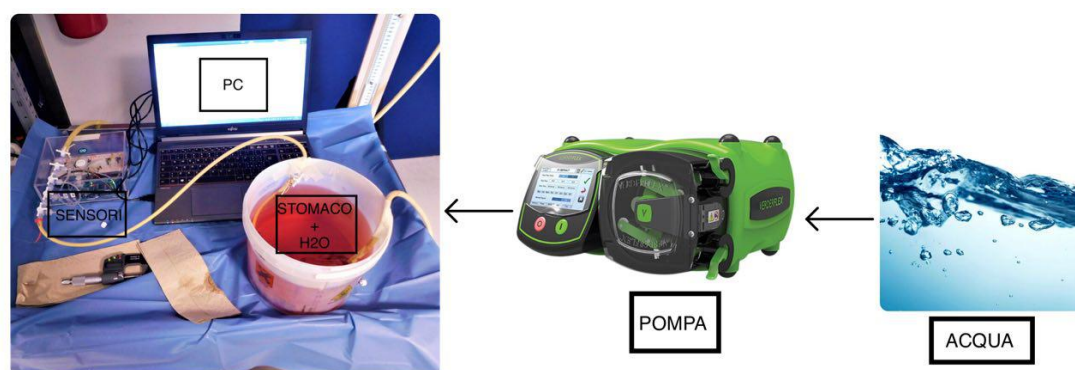


Figura 5.5: Schema setup sperimentale.

In Tabella 5.2 sono riportate le impostazioni volumetriche di ogni prova, con volume iniziale pari a 0 ml e con volume finale corrispondente alla fine dell'acquisizione della pressione. Si nota come non ci sia uniformità tra volumi insufflati per via della dimensione degli stomaci, che appare essere leggermente diversa, a

causa della variabilità intercampiono tipica dei tessuti biologici. Questa diversità dovuta alla dimensione verrà superata nell'elaborazione.

Tabella 5.2: Setup sperimentali relativi ai 13 stomaci testati, modalità e volume di acqua insufflata.

Stomaco	Velocità flusso (ml/s)	Volume step (ml)	n° step	Volume finale (ml)
1	25	200	4	800
2	25	200	3	600
3	25	200	5	1000
4	25	200	5	1000
5	25	200	4	800
6	25	200	5	1000
7	25	200	4	800
8	25	200	5	1000
9	25	200	4	800
10	25	200	3	600
11	25	200	3	600
12	25	200	6	1200
13	25	200	4	800

5.3 Analisi ed elaborazione dei dati sperimentali

I dati, da cui si è partiti per l'elaborazione (eseguita con MATLAB, *The Math-Works Inc., Natick, MA, US*), sono curve pressione-tempo e volume-tempo, di cui è stato riportato un esempio in Figura 5.6.

I punti rossi identificano i picchi dovuti all'immissione subitanea di soluzione salina, tuttavia di maggior importanza sono gli istanti ed i relativi valori di

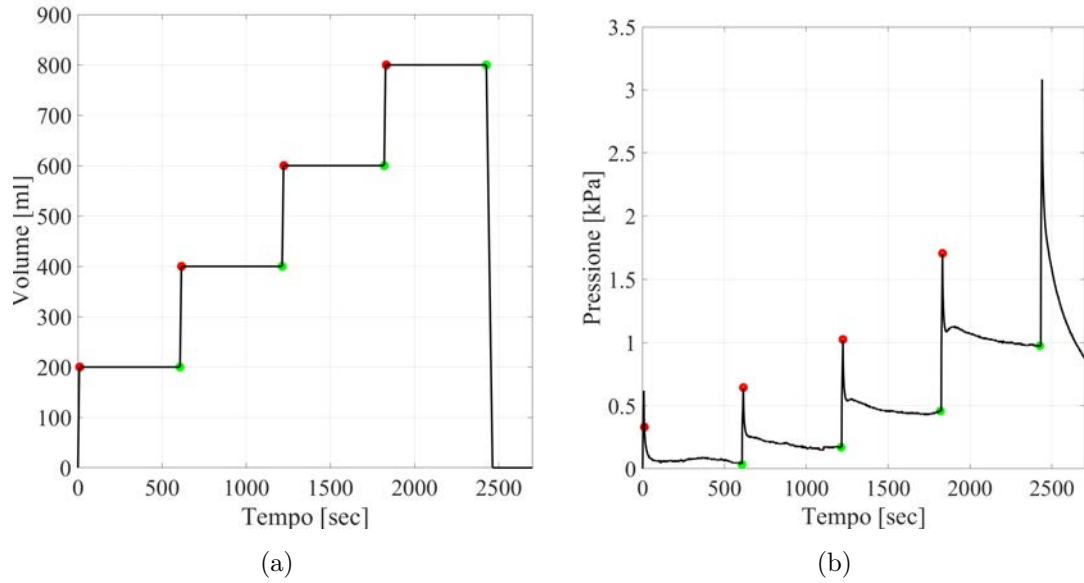


Figura 5.6: Curve sperimentali acquisite durante il test di insufflazione, (a) relazione volume-tempo; (b) relazione pressione-tempo.

pressione e volume nei punti di color verde, a 10 minuti (600 secondi nella scala) dal picco. Essi identificano i punti di equilibrio, in cui i processi di rilassamento delle tensioni sono ritenuti esauriti. Fondamentale è considerare il tipico comportamento dipendente dal tempo e dalla storia di carico dei tessuti biologici. I dati ottenuti non rilevano direttamente la relazione esistente tra pressione e volume e pertanto risulta necessaria una elaborazione degli stessi.

In seguito, per ogni residuo, sono stati individuati i punti di rilassamento caratteristici per ogni picco, in relazione al volume insufflato, così da ottenere una curva grezza pressione-volume iniziale (Figura 5.7). Abbiamo attuato tale operazione per tutti i campioni di stomaco in esame.

Per il post-processamento è stato formulato un modello esponenziale crescente pressione-volume, con parametri diversi identificati per ogni prova di ogni stomaco, che approssimi i dati sperimentali individuati dagli istanti temporali di equilibrio (punti verdi) in corrispondenza del relativo volume:

$$p = a_0 \{ \exp(b_0 v) - 1 \} \quad (5.1)$$

Anche se gli stomaci sono stati prelevati tutti da soggetti umani, la morfometria ed il grado di flaccidezza erano necessariamente leggermente diversi.

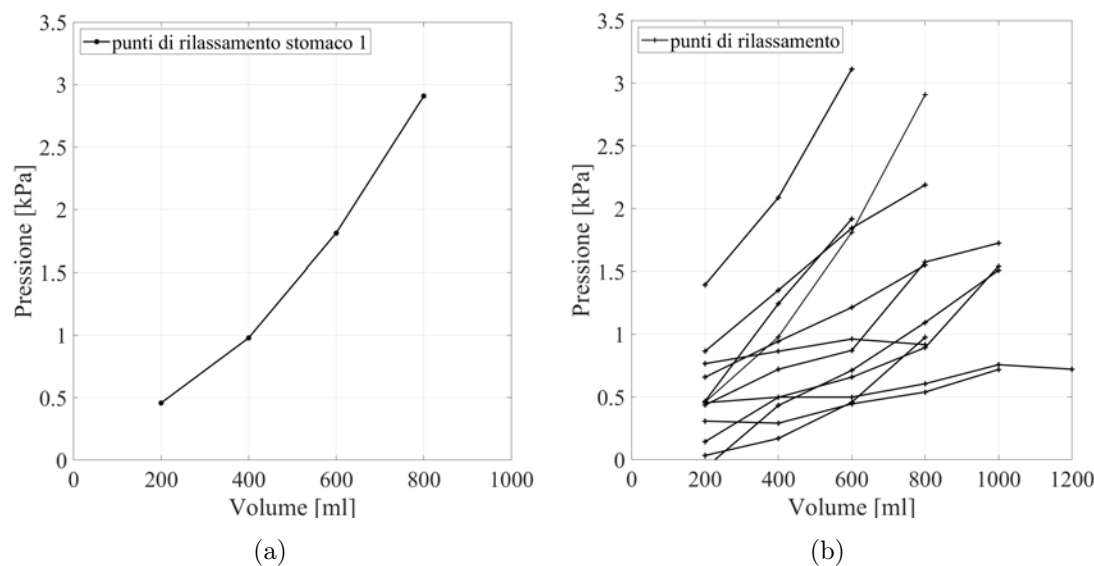


Figura 5.7: (a) punti di rilassamento stomaco 1; (b) punti di rilassamento di tutti gli stomaci.

5.4 Risultati sperimentali

La post-elaborazione dei risultati sperimentali ha permesso di caratterizzare il comportamento strutturale dello stomaco. Infatti, la collezione dei dati di pressione-volume agli istanti di equilibrio (Figura 5.8), ha portato alla banda di distribuzione statistica (Figura 5.9).

L'intervallo di visualizzazione dei dati nei grafici pressione-volume è stato settato nel range 0-1400 ml per quanto riguarda il volume, e 0-3,5 kPa nella scala pressoria. Questa scelta è stata dettata dal fatto che le prove sperimentali sono sempre rientrate in suddetto intervallo.

L'analisi dei risultati di pressione-tempo durante gli step a volume costante ha portato a distribuzioni statistiche di rilassamento (Figura 5.10).

Entrambe le distribuzioni statistiche sono state fornite in termini di curve mediane e bande di dispersione associate al 50% di probabilità.

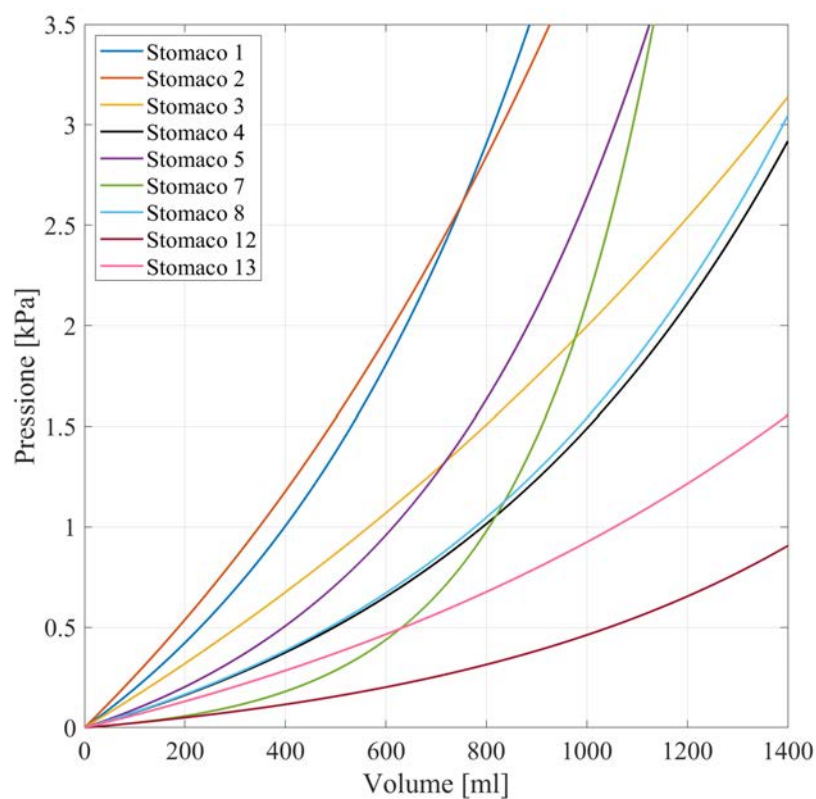


Figura 5.8: Curve pressione-volume ottenute dai dati sperimentali di insufflazione.

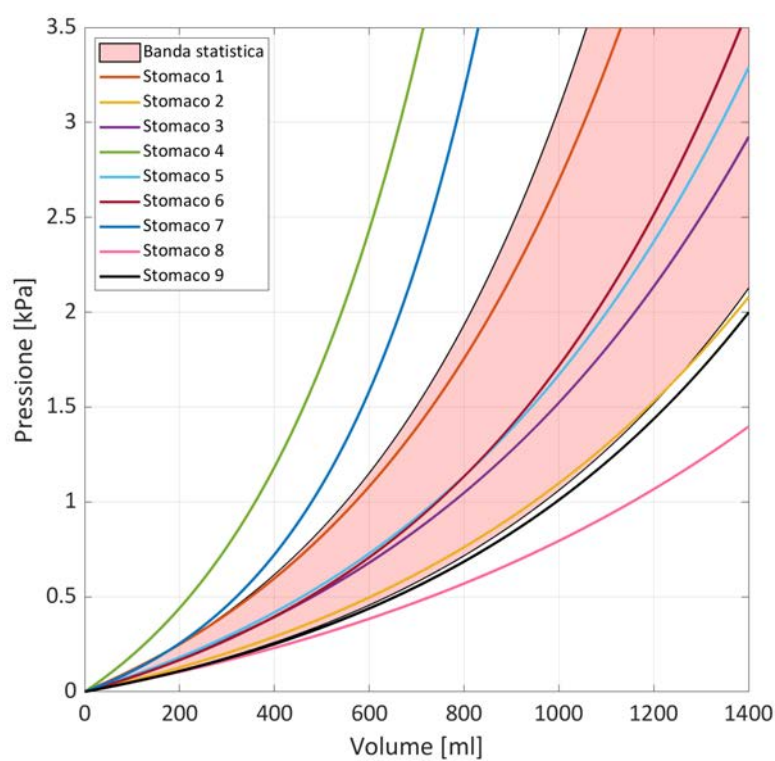


Figura 5.9: Banda di distribuzione statistica al 50% ottenuta dai dati sperimentali di insufflazione.

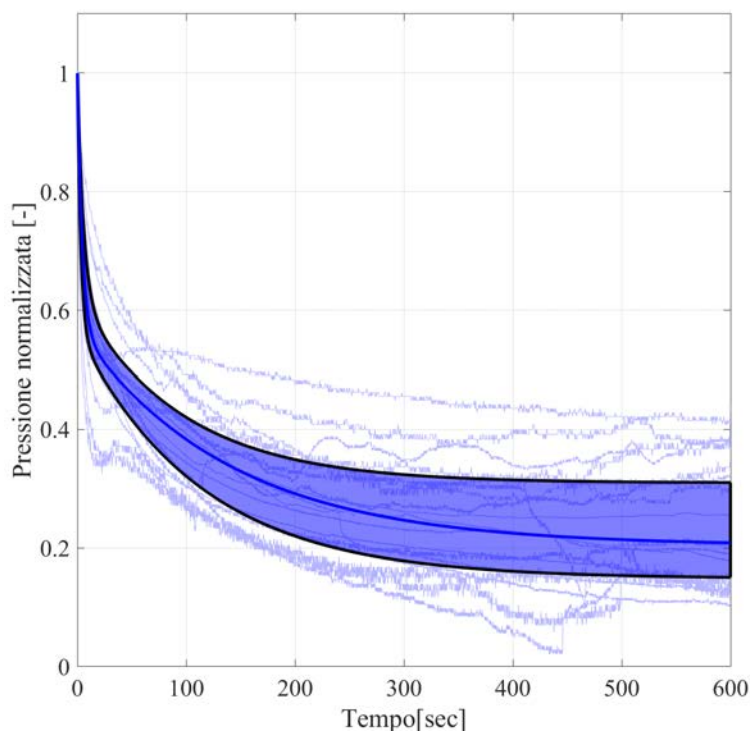


Figura 5.10: Curve di rilassamento ottenute dai dati sperimentali di insufflazione e banda di distribuzione statistica al 50%.

In Figura 5.10 sono mostrate le curve di rilassamento della pressione sul tempo; esse sono state ottenute approssimando gli andamenti di pressione con una curva esponenziale decrescente:

$$p = \gamma_1 * \exp(-t/\tau_1) + \gamma_2 * \exp(-t/\tau_2) \quad (5.2)$$

Tabella 5.3: Valori dei coefficienti γ e τ relativi alla mediana e alle curve al 25% e 75%.

	γ_1	τ_1	γ_2	τ_2
25%	0,4363	3,1052	0,4154	113,9026
50%	0,4302	4,3633	0,3660	140,1800
75%	0,3793	5,6619	0,3109	96,7145

In Tabella 5.3 vengono riportati i valori dei coefficienti γ_1 , τ_1 , γ_2 , τ_2 ottenuti, relativi alla mediana statistica e alle curve al 25% e al 75%, che vanno a definire la banda di distribuzione. Per far sì che i diversi intervalli fossero confrontabili, la pressione è stata normalizzata.

Alla fine dei 10 minuti (600 secondi nella scala), si giunge ad un valore di equilibrio, il quale quantifica la risposta specifica dello stomaco quando tutti i fenomeni tempo dipendenti di riarrangiamento microstrutturale sono ritenuti sufficientemente esauriti.

Dalle conoscenze teoriche, il comportamento a completo rilassamento del tessuto in esame deve seguire un andamento esponenziale. Per effettuare l'analisi statistica, come si evince dalla Figura 5.8, non sono state prese in considerazione le curve pressione-volume di quattro dei tredici campioni di stomaco, rispettivamente stomaco 10, 11, 12, 13, in quanto presentano un andamento pressoché lineare (Figura 5.11). Tale scelta è stata dettata dal fatto che il loro inserimento avrebbe falsato l'intera analisi.

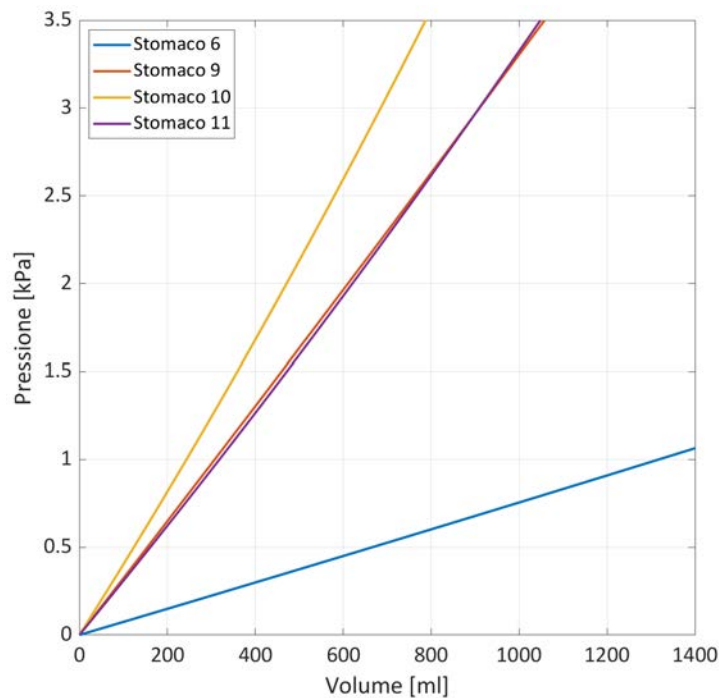


Figura 5.11: Curve pressione-volume che presentano un andamento non esponenziale.

5.5 Confronto con risultati sperimentali da letteratura

Si è proceduto, a questo punto, al confronto con i dati sperimentali, relativi a stomaci umani comparabili pubblicati in *Yehoshua et al.* ^[50]. Il procedimento attuato in *Yehoshua et al.* ^[50] consiste nell'insufflazione di soluzione salina all'interno dello stomaco intero (condizione pre-chirurgica), poi all'interno dello stomaco rimanente post Gastrectomia Verticale, ed infine nel residuo esportato. Lo studio è stato eseguito su 20 pazienti, sia di sesso maschile che femminile, e di diverse età. La tabella 5.4 ne riporta i dati anagrafici e di comorbidità.

Per poter attuare un confronto diretto tra le due attività sperimentali, si è pro-

Tabella 5.4: Dati anagrafici e comorbidità^[50]

Variabili	Numero
Sesso (F:M)	17:3
Età (anni)	35 (19-58)
Peso (kg)	125 (98-195)
BMI (kg/m ²)	45 (37-63)
Apnea Notturna	(2/20)
Diabete	(3/20)
Ipertensione	(7/20)
Ipotiroidismo	(2/20)
asma	(1/20)

ceduto alla digitalizzazione dei dati relativi alle tre prove effettuate in *Yehoshua et al.* ^[50].

La Figura 5.12 mostra la relazione tra la pressione e il volume della porzione di stomaco rimossa dei 17 pazienti sottoposti a Gastrectomia Verticale in relazione alla banda statistica ottenuta in 5.4. Si vede chiaramente come qualsiasi volume aggiuntivo ha comportato un aumento della pressione in linea con quanto trovato

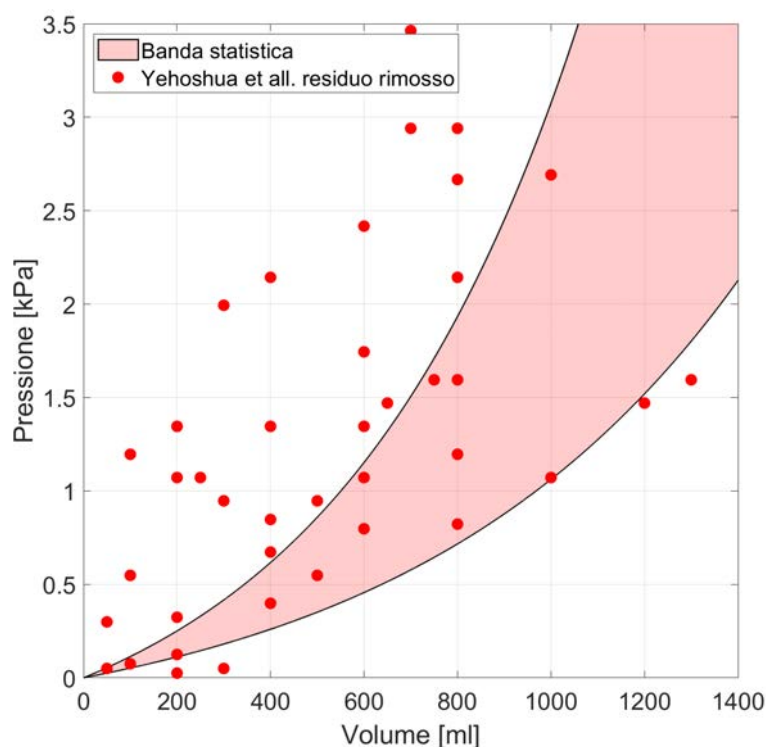


Figura 5.12: Correlazione tra volume e pressione residuo di stomaco esportato *Yehoshua et all.*^[50]

sperimentalmente in questo elaborato. In Figura 5.13 vengono mostrati i cambiamenti di pressione e volume dell'intero stomaco. Quello che si nota è che il profilo dei dati è analogo a quello trovato nei test sperimentali effettuati su residuo rimosso, al netto di un aumento del volume dovuto al fatto che viene considerato l'intero distretto.

Il parallelismo osservato quindi, permette di estendere la caratterizzazione meccanica strutturale del tessuto gastrico della sola porzione ricavata dall'operazione chirurgica all'intero stomaco.

Per quanto riguarda l'andamento della porzione di stomaco rimanente invece, si può notare come un aumento di volume provochi un significativo tensionamento delle pareti gastriche (Figura 5.14).

Le misurazioni ottenute da *Yehoshua et all.*^[50] relative allo stomaco intero, allo stomaco rimanente, e alla porzione rimossa, dimostrano chiaramente che la parte esportata è in effetti la parte più espandibile dello stomaco. La distensibilità del totale dello stomaco e del fondo esportato risulta essere dieci volte superiore a

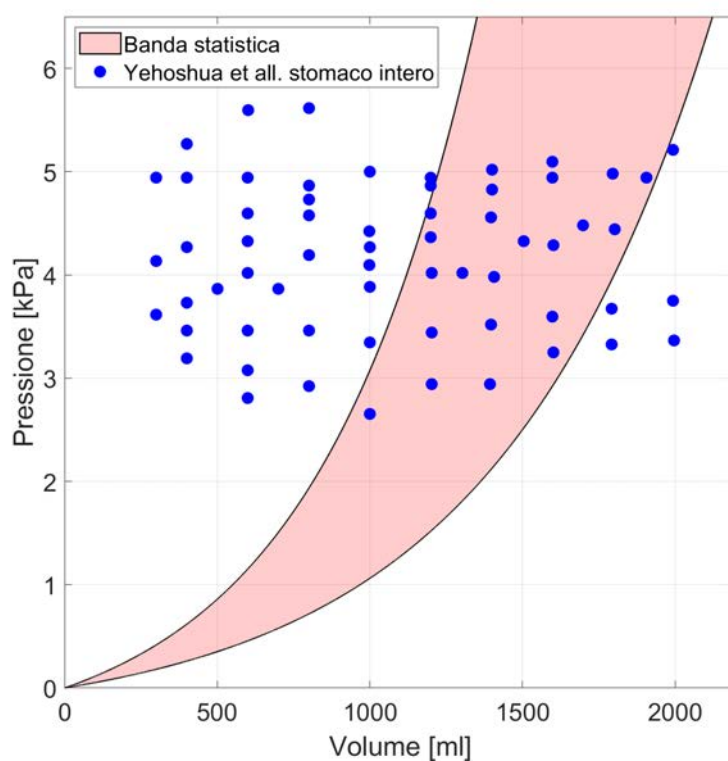


Figura 5.13: Correlazione tra volume e pressione stomaco intero *Yehoshua et al.*^[50]

quella dello stomaco rimanente. Questi risultati costituiscono la prima prova che la regione dilatabile dello stomaco è quella che viene rimossa in questa operazione, evidenziando quindi il motivo di sensazione di sazietà provata dai pazienti, anche dopo l'ingestione di una quantità molto piccola di cibo.

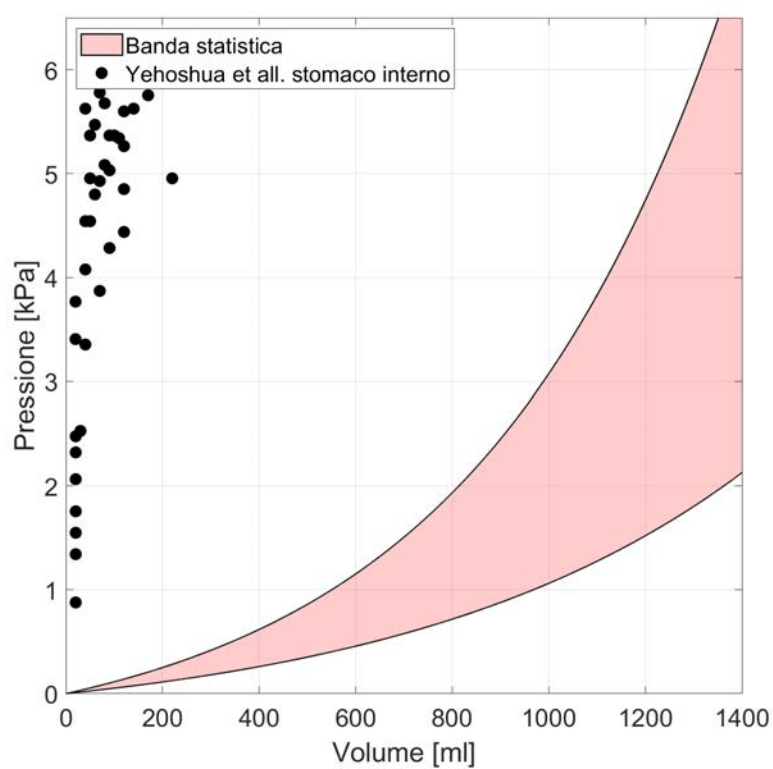


Figura 5.14: Correlazione tra volume e pressione stomaco interno rimanente *Yehoshua et al.*^[50]

5.6 Analisi Computazionale

In seguito al lavoro sperimentale descritto in questo elaborato è stato possibile creare in Dipartimento dei modelli solidi virtuali attraverso la ricostruzione fotogrammetrica, partendo da immagini fotografiche dei residui di stomaco^[1]. Sono state utilizzate tutte le foto e le misurazioni degli spessori dei residui di stomaco a disposizione, per descrivere al meglio la variabilità geometrica (Un esempio di ricostruzione lo troviamo in figura 5.15).

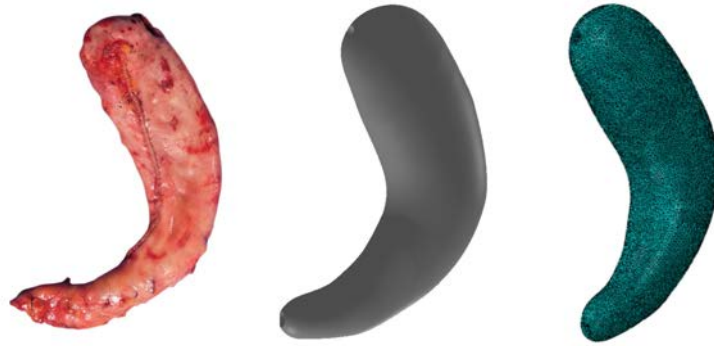


Figura 5.15: Ricostruzione fotogrammetrica stomaco 5

Successivamente sono stati presi in considerazione 9 stomaci su 13 (4 sono stati scartati per le motivazioni descritte nella sezione 5.4 del capitolo 5) per eseguire l'analisi numerica mirata ad ottenere i parametri ottimali al fine di descrivere il tessuto gastrico^[2]. Il software utilizzato è stato *Abaqus Explicit 6.14* (Dassault

Tabella 5.5: Descrizione dei parametri costitutivi.

Parametro	Significato fisico
C_1	Rigidezza della matrice
α_1	Modula la variazione della rigidezza con la deformazione
C_4	Rigidezza delle fibre longitudinali
α_4	Modula la variazione della rigidezza con la deformazione
C_6	Rigidezza delle fibre circonferenziali
α_6	Modula la variazione della rigidezza con la deformazione

Systèmes Simulia Corp., Providence, RI), ed ogni residuo è stato approssimato

come un solido cavo formato da due parti principali (fondo e corpo) ciascuno diviso in due strati (mucosa e muscolo). Ciò che differenzia ogni singolo materiale sono i parametri costitutivi descritti in Tabella 5.5. I parametri iniziali utilizzati sono stati ottenuti da uno studio analogo in letteratura riguardante insufflazioni di stomaco di maiale ^[51] e, tramite un approccio di *reverse engineering*, è stato possibile ricavare il set ottimale del tessuto gastrico umano (Tabella 5.6).

Tabella 5.6: Parametri costitutivi stomaco umano.

	C_1 (kPa)	α_1	C_4 (kPa)	α_4	C_6 (kPa)	α_6
Corpo mucosa	1,432	2,11237	0,096	4,49111	0,056	4,15194
Corpo muscolo	1,432	2,11237	0,056	2,90771	0,040	2,41384
Fondo mucosa	1,432	2,11237	0,088	1,55948	0,032	1,66231
Fondo muscolo	1,432	2,11237	0,080	0,78702	0,040	0,81575

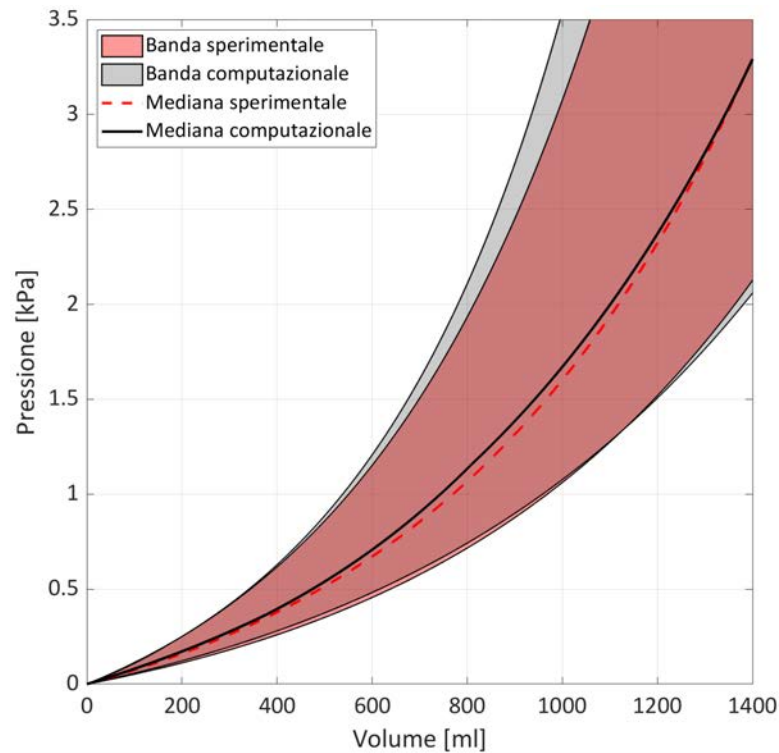


Figura 5.16: Banda statistica sperimentale e computazionale a confronto

Al fine di validare l'analisi si è provveduto a confrontare la banda di dispersione statistica sperimentale, con quella computazionale ottenuta dalle simulazioni dei 9 modelli caratterizzati con la Tabella 5.6 (Figura 5.16).

Capitolo 6

Conclusioni

I risultati proposti in questo elaborato, sono inerenti ad attività in fase di sviluppo nell'ambito della ricerca e riguardano, nello specifico, la meccanica del distretto gastrico e la chirurgia bariatrica. Essi si pongono come obiettivo la caratterizzazione del comportamento strutturale dello stomaco, ottenuta attraverso un approccio sperimentale in condizioni post-chirurgica. Per raggiungere questo fine, sono stati testati campioni di residui di stomaco umano, derivanti da operazioni di Gastrectomia Verticale Laparoscopica. Per il loro gonfiaggio, si è adottato uno specifico protocollo di insufflazione, ed un metodo di elaborazione di dati che permettesse la comparazione degli stessi, per poter così valutare ed identificare interazioni meccaniche gastriche, come ad esempio la relazione di pressione-volume ed i rilasciamenti delle pressioni nello stomaco. L'elaborazione, che ha seguito l'acquisizione sperimentale, ha consentito di evidenziare nei risultati, riportati nella sezione 5.4 del capitolo 5, il tipico comportamento strutturale pressione-volume-tempo, mettendo in rilievo fenomeni viscoelastici ed il comportamento non lineare dovuto al materiale e alla geometria, tipici dei tessuti biologici molli. Tali informazioni, accoppiate con ciò che era emerso dalla letteratura, suggeriscono che il meccanismo di perdita di peso dopo la procedura di Gastrectomia Verticale Laparoscopica, è dovuto principalmente ad un apporto calorico limitato, risultante dalla combinazione della bassa distensibilità dello stomaco interno rimanente, l'immediata alta pressione intraluminale. Questo approccio mostra le potenzialità che può assumere nell'ambito della chirurgia e della biomeccanica, rendendo possibile l'accesso

ad alcune informazioni che le indagini in vivo non contemplano. Tuttavia, sono necessari ulteriori sforzi per ottenere dati statisticamente più significativi, in quanto questa attività sperimentale ha sperimentato con un numero limitato di stomaci umani, inoltre, ulteriori modalità verranno inserite nell'attività futura, un esempio delle quali prevederà di portare a rottura i campioni. Una valutazione più completa richiederebbe uno studio più approfondito, mirato al monitoraggio dei livelli di ormone della motilità pre e post-operatorie, in modo tale da avere una visione più ampia del problema. Gli esiti, ottenuti invece nella sezione 5.6 del capitolo 5, evidenziano i vantaggi che un'analisi computazionale può assumere combinata con l'analisi sperimentale ^[2] precedentemente effettuata. L'approccio numerico, infatti, permette di identificare i valori di tensione e deformazione che si realizzano in prossimità dei dispositivi protesici e di effettuare, una volta validato il modello, simulazioni senza attuare indagini in vivo corrispondenti. Questo elaborato si pone come punto di partenza per eventuali studi futuri, che sono da ritenersi imprescindibili per poter arrivare ad avere un'analisi più esauriente ed accurata in grado di descrivere la funzionalità meccanica dello stomaco prima e dopo l'intervento della chirurgia bariatrica.

Appendice A

Modello Costitutivo

A.1 Modellazione del tessuto gastrico

Il tessuto dello stomaco, come la maggior parte dei tessuti biologici, è caratterizzato da un comportamento viscoelastico, ciò implica che la risposta meccanica del materiale non dipenda solamente dallo stato deformativo imposto ma anche dal fattore tempo. Il processo di rilassamento viscoelastico delle tensioni consiste nella diminuzione progressiva della tensione fino al raggiungimento di un livello tensionale di equilibrio, a deformazione costante. Il rilassamento delle tensioni, con particolare riguardo al rapporto di equilibrio (rapporto tra il valore massimo di tensione raggiunto e il valore di equilibrio), è influenzato da specifiche variabili, come il livello di deformazione e la velocità di deformazione. Il comportamento viscoelastico è legato a diversi processi di riorganizzazione strutturale e micro-strutturale, che si verificano all'interno del materiale sotto l'azione di un carico, per tale ragione risulta imprescindibile uno studio istologico del tessuto di interesse, riportato nel Capitolo 1.

A.1.1 Formulazione generale dei fenomeni viscoelastici

Per la trattazione dei fenomeni tempo-dipendenti, come il rilassamento delle tensioni, si ricorre, generalmente, alla procedura di indagine costitutiva dei materiali viscoelastici. Tale procedura rappresenta i dati di entrambe le fasi del test, le quali consistono in una fase di allungamento ed in una fase in cui la deforma-

zione giunge al valore desiderato e si mantiene costante. In particolare, si tiene conto dello sviluppo, durante la fase di allungamento, di fenomeni viscosi, il cui andamento dipende dal tempo di allungamento. I dati provenienti da test di rilassamento delle tensioni vengono analizzati assumendo la fine della fase di allungamento come punto zero per l'analisi^[52]. La strategia consente di tenere conto dell'influenza del livello di deformazione e del tasso di deformazione sul rapporto di rilassamento all'equilibrio solamente considerando i termini viscosi lineari all'interno della formulazione costitutiva. L'approccio mira a valutare l'affidabilità di formulazioni semplici per l'indagine di materiali complessi dipendenti dal tempo. In letteratura, sono stati adottati diversi modelli costitutivi per interpretare il comportamento viscoelastico dei tessuti biologici, solitamente si utilizzano schemi standard a partire dalla definizione del campo di tensione:

$$\sigma(\epsilon, t) = \sigma^0(\epsilon) - \sum_{i=1}^n q^i(\epsilon, t) \quad (\text{A.1})$$

con σ e ϵ rispettivamente la tensione e la deformazione, t il tempo, σ^0 specifica la risposta istantanea della tensione, mentre q_i rappresentano le variabili viscosi. L'evoluzione delle variabili viscosi è definita tramite equazioni differenziali come:

$$\dot{q}^i + \frac{1}{\tau^i} q^i = \frac{\gamma^i}{\tau^i} \sigma^0 \quad (\text{A.2})$$

dove τ_i e γ_i sono i parametri viscosi, rispettivamente il tempo di rilassamento e i parametri di rigidità relativi. Quest'ultimi specificano il contributo dell' i -esimo processo viscoso al massimo rilassamento che il materiale può subire a partire da una tensione $\Delta\sigma^{max}$ definita come:

$$\Delta\sigma^{max} = \sigma^0 \sum_{i=1}^n \gamma^i \quad (\text{A.3})$$

Il test adottato per studiare il rilassamento può essere considerato come un processo a due stadi. Durante la prima fase, che si sviluppa nell'intervallo di tempo $0 - t_L$, il materiale viene progressivamente allungato fino ad un livello di deformazione ϵ_L , secondo una velocità di deformazione k , legata nella relazione $\epsilon_L = kt_L$. La valutazione della storia di carico durante la prima fase richiede l'integrazione dell'equazione di convoluzione:

$$q^i(\epsilon, t) = \frac{\gamma^i}{\tau^i} \int_0^t \exp\left[-\frac{(t-s)}{\tau^i}\right] \sigma^0(\epsilon) ds \quad (\text{A.4})$$

La risoluzione di integrali richiede di specificare la formulazione assunta per la risposta istantanea dello stress. L'analisi qualitativa degli integrali consente di valutare i valori che le variabili viscosse q_L^i assumono al momento t_L , le quali dipendono sia dal livello di deformazione ϵ_L sia dalla velocità di deformazione k . Lo stress all'istante t_L , come lo sforzo massimo, può essere considerato come:

$$\sigma_L(\epsilon_L, k) = \sigma_L^0(\epsilon_L) - \sum_{i=1}^n q_L^i(\epsilon_L, k) \quad (\text{A.5})$$

con σ_L^0 che dipende dal livello di deformazione ϵ_L . Durante la seconda fase della prova, la deformazione è mantenuta costante. La caduta di tensione progressiva nel tempo richiede l'integrazione, tenendo conto delle condizioni iniziali date da tensione e dalle variabili viscosse all'istante t_L . Il calcolo porta alla seguente risultato:

$$\sigma(\epsilon_L(t)) = \left(1 - \sum_{i=1}^n \gamma^i\right) \sigma_L^0(\epsilon_L) + \left\{ \sum_{i=1}^n \left[\gamma^i \sigma_L^0(\epsilon_L) - q_L^i(\epsilon_L, k) \right] \right\} \exp\left[\frac{-(t - t_L)}{\tau^i}\right] \quad (\text{A.6})$$

Quando i processi viscosi si sono completamente sviluppati, lo stress raggiunge il valore di equilibrio che può essere calcolato dall'equazione, assumendo $t \rightarrow +\infty$:

$$\sigma^\infty(\epsilon_L) = \left(1 - \sum_{i=1}^n \gamma^i\right) \sigma_L^0(\epsilon_L) = \gamma^\infty \sigma_L^0(\epsilon_L) \quad (\text{A.7})$$

con γ^∞ che specifica la rigidità relativa del materiale quando si raggiungono le condizioni di equilibrio^[52].

Appendice B

Residui di stomaco utilizzati

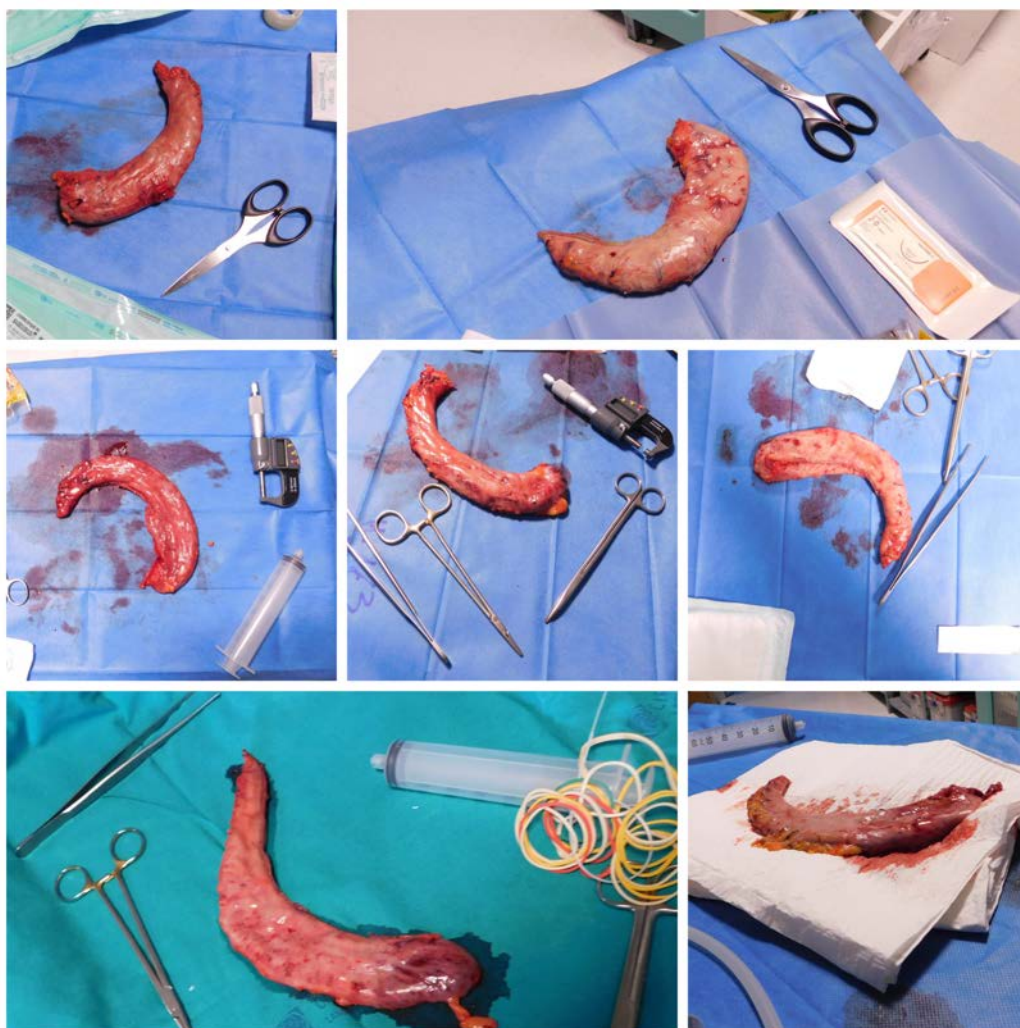


Figura B.1: Residui di stomaco dal primo al settimo.

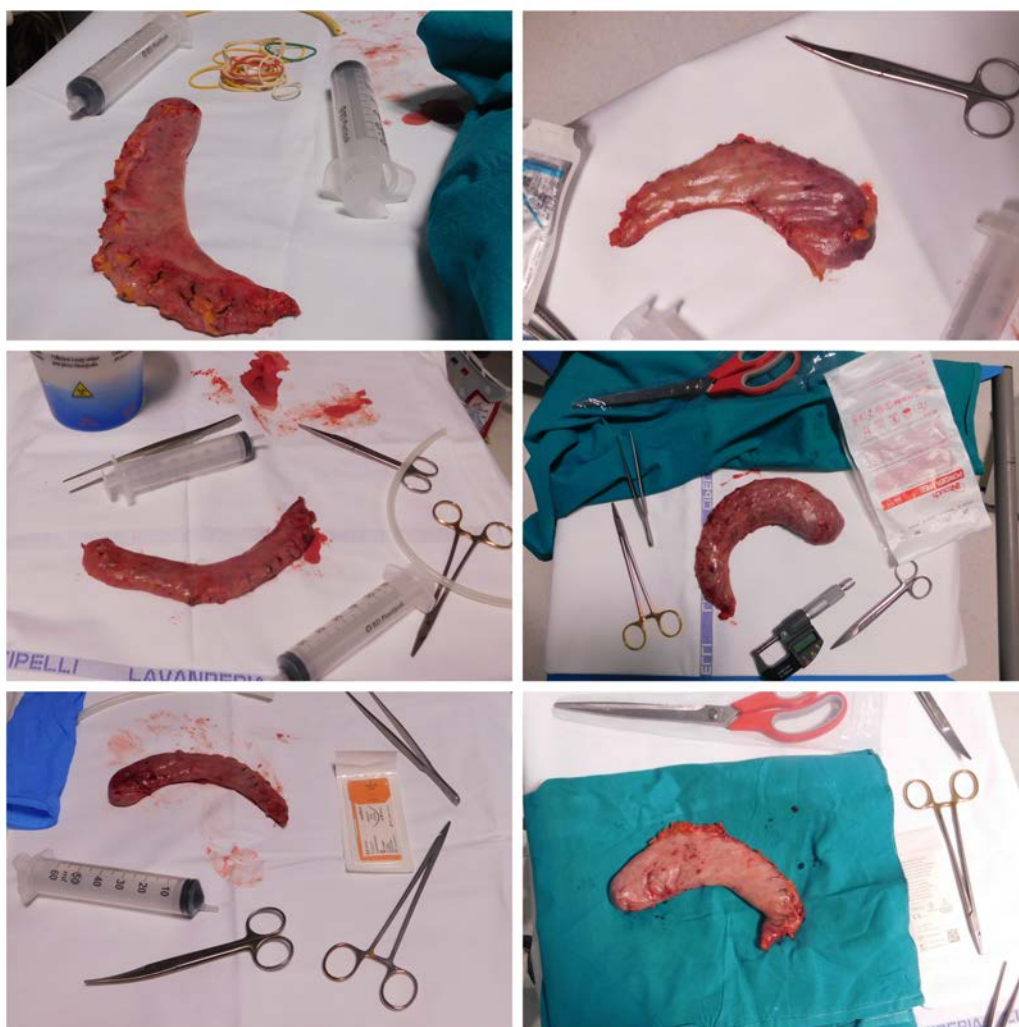


Figura B.2: Residui di stomaco dall'ottavo al tredicesimo.

Elenco delle figure

1.1	Tratto gastrico ^[3]	2
1.2	Delimitazione delle diverse porzioni dello stomaco.	3
1.3	Pliche gastriche ^[5]	5
1.4	Gli strati della parete dello stomaco: 1. <i>lamina mucosa</i> ; 2. <i>tela sottomucosa</i> ; 3. <i>tunica muscolare</i> ; 4. <i>tunica sierosa</i> ; 5. <i>aree gastriche</i> ; 6. <i>fossette gastriche</i> ; 7. <i>epitelio della mucosa</i> ; 8. <i>lamina propria con follicolo linfatico gastrico</i> ; 9. <i>ghiandole gastriche</i> ; 10. <i>mucularis mucosae</i> ; 11. <i>strato circolare</i> ; 12. <i>strato longitudinale</i> ; 13. <i>tonaca sottosierosa</i> ^[4]	6
1.5	Schema dei tre strati della tonaca muscolare dello stomaco: <i>in nero</i> , lo strato esterno o longitudinale; <i>in blu</i> , lo strato medio o circolare; <i>in rosso</i> , lo strato profondo o obliquo ^[4]	9
1.6	Generazione del potenziale d'azione (<i>spike</i>) quando si supera il valore di soglia (-40mV) e conseguente contrazione della muscolatura liscia ^[6]	13
1.7	Propagazione di un'onda peristaltica lungo un tratto di tubo digerente ^[6]	18
1.8	Attività contrattile dell'apparato digerente ^[6]	20
1.9	La regione prossimale dello stomaco (fondo e corpo) ha funzione di serbatoio, adeguandosi al volume del contenuto ^[6]	21
1.10	Il processo di triturazione si realizza per effetto delle onde peristaltiche che comprimono il contenuto gastrico contro il piloro chiuso ^[6]	22
2.1	Percentuali di adulti obesi nel mondo ^[7]	27

3.1	Principali benefici derivanti dall'uso della chirurgia bariatrica sui vari apparati, ↑ indica l'aumento, ↓ indica la diminuzione ^[10]	34
3.2	Trocar ^[18]	39
3.3	Laparoscopia ^[20]	40
3.4	Sezione interna di un intervento in laparoscopia; 1) pinza chirurgica, 2) laparoscopia, 3) pneumoperitoneo ^[23]	41
3.5	Sistema chirurgico <i>da Vinci</i> [®] ; a sinistra la postazione per il chirurgo, a destra il dispositivo ^[25]	43
4.1	Intragastric Balloon ^[26]	46
4.2	Gastroplastica Verticale Endoscopica ^[29]	47
4.3	Bypass Gastrico con tecnica <i>Endobarrier</i> [®] ^[32]	49
4.4	Bypass Gastrico Roux-en-Y ^[34]	50
4.5	Diversione Bilio-Pancreatica con Duodenal Switch (BPD) ^[39]	52
4.6	Bendaggio Gastrico Laparoscopico ^[43]	55
4.7	Gastrectomia Verticale Laparoscopica ^[45]	56
4.8	Rimozione del cuscinetto di grasso vicino alla giunzione gastro-esofagea ^[46]	57
4.9	Dissezione della grande curvatura gastrica in direzione prossimale all'angolo esofageo ^[46]	57
4.11	Rilascio completo del fondo gastrico in prossimità dei crus diaframmatici ^[46] . .	57
4.10	Dissezione della grande curvatura gastrica fino a 2 cm dal piloro ^[46] . .	58
4.12	Cucitrice meccanica posizionata nell'antro accanto al piloro ^[46] . . .	58
4.13	Cucitrice meccanica in azione ^[46]	58
4.14	La sovrasutura continua ^[46]	59
4.15	Aspetto finale del tubo gastrico ^[46]	59
5.1	Misura degli spessori tramite spessimetro.	64
5.2	Schema delle varie regioni dello stomaco.	64
5.3	Residuo di stomaco.	65
5.4	Fissaggio dei tubi tramite punti di sutura.	67
5.5	Schema setup sperimentale.	67

5.6	Curve sperimentali acquisite durante il test di insufflazione, (a) relazione volume-tempo; (b) relazione pressione-tempo.	69
5.7	(a) punti di rilassamento stomaco 1; (b) punti di rilassamento di tutti gli stomaci.	70
5.8	Curve pressione-volume ottenute dai dati sperimentali di insufflazione.	71
5.9	Banda di distribuzione statistica al 50% ottenuta dai dati sperimentali di insufflazione.	71
5.10	Curve di rilassamento ottenute dai dati sperimentali di insufflazione e banda di distribuzione statistica al 50%.	72
5.11	Curve pressione-volume che presentano un andamento non esponenziale.	73
5.12	Correlazione tra volume e pressione residuo di stomaco esportato <i>Yehoshua et al.</i> ^[50]	75
5.13	Correlazione tra volume e pressione stomaco intero <i>Yehoshua et al.</i> ^[50]	76
5.14	Correlazione tra volume e pressione stomaco interno rimanente <i>Yehoshua et al.</i> ^[50]	77
5.15	Ricostruzione fotogrammetrica stomaco 5	78
5.16	Banda statistica sperimentale e computazionale a confronto	79
B.1	Residui di stomaco dal primo al settimo.	87
B.2	Residui di stomaco dall'ottavo al tredicesimo.	88

Elenco delle tabelle

2.1	Variazione del tasso di obesità in diverse macro-aree geografiche, media e range dei valori ^[9]	26
2.2	Previsione dell'andamento del tasso di obesità medio nelle prossime due decadi negli USA.	28
2.3	Svantaggi per l'individuo derivanti da un elevato grado di obesità.	29
3.1	Sommario del numero di procedure, caratteristiche dei pazienti ed evidenze pre-operatorie negli USA, sulla base del <i>National Inpatient Sample Database</i>	32
3.2	Complicazioni delle più comuni operazioni bariatriche: AGB = <i>Adjustable Gastric Banding</i> , SG = <i>Sleeve Gastrectomy</i> , RYGB = <i>Roux-en Y Gastric Bypass</i> , BPD = <i>Biliopancreatic Diversion</i>	33
3.3	Tipologie di operazioni; dati per regione per gli anni 2014-2018.	35
3.4	Rischi relativi alle principali tecniche di chirurgia bariatrica ^[14]	39
4.1	Complicazioni a medio e lungo termine dopo RYGB ^[38]	51
4.2	Complicazioni collegate all'intervento BPD ^[41]	54
4.3	Caratteristiche degli interventi chirurgici dove in rosso vengono evidenziati i risultati peggiori e in verde quelli migliori ^[47, 41, 30, 48]	61
5.1	Dati dei 13 pazienti con relative misure degli spessori delle diverse regioni dello stomaco.	66
5.2	Setup sperimentali relativi ai 13 stomaci testati, modalità e volume di acqua insufflata.	68
5.3	Valori dei coefficienti γ e τ relativi alla mediana e alle curve al 25% e 75%.	72

5.4	Dati anagrafici e comorbidità ^[50]	74
5.5	Descrizione dei parametri costitutivi.	78
5.6	Parametri costitutivi stomaco umano.	79

Bibliografia

- [1] Nostran C., Carniel E.L., and Toniolo I. *Approccio ingegneristico alla Gastrectomia Verticale Laparoscopica: Elaborazione di modelli solidi virtuali e analisi computazionale preliminare*. Tesi Magistrale, Università degli Studi di Padova, 2019.
- [2] Ferrari E., Carniel E. L., and Toniolo I. *Approccio ingegneristico alla Gastrectomia Verticale Laparoscopica: analisi computazionale*. Tesi Magistrale, Università degli Studi di Padova, 2019.
- [3] Stomach-pyloric-sphincter. online - visualizzato il 18/09/2019.
- [4] Arcangelo Pasqualino and Gian Luigi Panattoni. *Anatomia Umana (Citologia-Istologia-Embriologia-Anatomia Sistemica)*. Utet, 2002.
- [5] Anatomia dello stomaco. online - visualizzato il 18/09/2019.
- [6] Emilio Carbone, Frr Cicirata, Grr Aicardi, et al. Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati. pages 693–706, 2009.
- [7] Share of adults that are obese, 2016. online - visualizzato il 15/09/2019.
- [8] Eric A. Finkelstein, Olga A. Khavjou, Hope Thompson, Justin G. Trogon, Liping Pan, Bettylou Sherry, and William Dietz. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American Journal of Preventive Medicine*, 42(6):563 – 570, 2012.
- [9] WHO. Obesity (body mass index ≥ 30) (age-standardized estimate). online - visualizzato il 26/09/2019.

-
- [10] Paul Poirier, Marc-Andr Cornier, Theodore Mazzone, Sasha Stiles, Susan Cummings, Samuel Klein, Peter A. McCullough, Christine Ren Fielding, and Barry A. Franklin. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 123(15):1683–1701, 2011.
- [11] W.-J. Lee and A. Almulaifi. Recent advances in bariatric/metabolic surgery: Appraisal of clinical evidence. *Journal of Biomedical Research*, 29(2):98–104, 2015. cited By 2.
- [12] Marie-Éve Piché, Audrey Auclair, Jany Harvey, Simon Marceau, and Paul Poirier. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2):153 – 166, 2015.
- [13] L. Castagneto Gissey, J.R. Casella Mariolo, and G. Mingrone. How to choose the best metabolic procedure? *Current Atherosclerosis Reports*, 18(7), 2016. cited By 0.
- [14] S.J. Concors, B.L. Ecker, R. Maduka, A. Furukawa, S.E. Raper, D.D. Dempsey, N.N. Williams, and K.R. Dumon. Complications and surveillance after bariatric surgery. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(1):1–12, 2016. cited By 0.
- [15] L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino, G. Formisano, H. Buchwald, and N. Scopinaro. Bariatric surgery worldwide 2013. *Obesity Surgery*, 25(10):1822–1832, 2015.
- [16] S. Khan, K. Rock, A. Baskara, W. Qu, M. Nazzal, and J. Ortiz. Trends in bariatric surgery from 2008 to 2012. *American Journal of Surgery*, 211(6):1041–1046, 2016. cited By 0.
- [17] Rudin Domi and Haki Laho. Anesthetic challenges in the obese patient. *Journal of Anesthesia*, 26(5):758–765, 2012.
- [18] Trocar. online - visualizzato il 28/09/2019.
- [19] Gianluca Rini. Laparoscopia: cos’è come funziona, 2012.

- [20] Medical Expo. Video endoscopio laparoscopio / dritto. online - visualizzato il 03/10/2019.
- [21] S.J.S. Bajwa and A. Kulshrestha. Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia. *Journal of Minimal Access Surgery*, 12(1):4–9, 2016. cited By 0.
- [22] F.J. Gerges, G.E. Kanazi, and S.I. Jabbour-Khoury. Anesthesia for laparoscopy: A review. *Journal of Clinical Anesthesia*, 18(1):67–78, 2006. cited By 0.
- [23] AG Stone Urology, Laparoscopy and Laser Centre. Laparoscopic urology. online - visualizzato il 04/10/2019.
- [24] S. Lim, J.H. Kim, S.-J. Baek, S.-H. Kim, and S.H. Lee. Comparison of perioperative and short-term outcomes between robotic and conventional laparoscopic surgery for colonic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 90(6):328–339, 2016. cited By 0.
- [25] title = University of Southern California, Upper GI and General surgery.
- [26] Weightloss Victoria. The orbera intragastric balloon for weight loss. online - visualizzato il 16/10/2019.
- [27] B.K. Abu Dayyeh, S.A. Edmundowicz, S. Jonnalagadda, N. Kumar, M. Larsen, S. Sullivan, C.C. Thompson, and S. Banerjee. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(5):1073–1086, 2015. cited By 0.
- [28] N. Tsesmeli and D. Coumaros. Review of endoscopic devices for weight reduction: Old and new balloons and implantable prostheses. *Endoscopy*, 41(12):1082–1089, 2009. cited By 25.
- [29] Mayo Clinic. Transoral sleeve gastropasty provides alternative to bariatric surgery. online - visualizzato il 29/09/2016.
- [30] R.Z. Sharaiha, P. Kedia, N. Kumta, E.M. DeFilippis, M. Gaidhane, A. Shukla, L.J. Aronne, and M. Kahaleh. Initial experience with endoscopic

- sleeve gastropasty: technical success and reproducibility in the bariatric population. *Endoscopy*, 47(2):164–166, 2015. cited By 10.
- [31] G. Lopez-Nava, M.P. Galvao, I. Bautista-Castano, A. Jimenez-Banos, and J.P. Fernandez-Corbelle. Endoscopic sleeve gastropasty: How i do it? *Obesity Surgery*, 25(8):1534–1538, 2015. cited By 0.
- [32] Endobarrier. online - visualizzato il 14/10/2019.
- [33] Glenn M. Eisen, Todd H. Baron, Jason A. Dominitz, Douglas O. Faigel, Jay L. Goldstein, John F. Johanson, J.Shawn Mallery, Hareth M. Raddawi, John J. Vargo II, J.Patrick Waring, Robert D. Fanelli, and Jo Wheeler-Harbough. Complications of upper {GI} endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 55(7):784 – 793, 2002.
- [34] Bariatric surgery. online - visualizzato il 12/10/2019.
- [35] Alan C. Wittgrove and G. Wesley Clark. Laparoscopic gastric bypass, roux en-y - 500 patients: Technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obesity Surgery*, 10(3):233–239, 2000.
- [36] Katherine A. Elder and Bruce M. Wolfe. Bariatric surgery: A review of procedures and outcomes. *Gastroenterology*, 132(6):2253 – 2271, 2007.
- [37] M. Suter, A. Donadini, S. Romy, N. Demartines, and V. Giusti. Laparoscopic roux-en-y gastric bypass: Significant long-term weight loss, improvement of obesity-related comorbidities and quality of life. *Annals of Surgery*, 254(2):267–273, 2011. cited By 61.
- [38] M. Suter, A. Donadini, S. Romy, N. Demartines, and V. Giusti. Laparoscopic roux-en-y gastric bypass: Significant long-term weight loss, improvement of obesity-related comorbidities and quality of life. *Annals of Surgery*, 254(2):267–273, 2011. cited By 61.
- [39] Apollo Hospitals Enterprise Limited. Bilio-pancreatic diversion. online - visualizzato il 15/10/2019.

- [40] B. Anderson, R.S. Gill, C.J. De Gara, S. Karmali, and M. Gagner. Biliopancreatic diversion: The effectiveness of duodenal switch and its limitations. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, 2013. cited By 0.
- [41] L. Biertho, F. Simon-Hould, S. Marceau, S. Lebel, O. Lescelleur, and S. Biron. Current outcomes of laparoscopic duodenal switch. *Annals of Surgical Innovation and Research*, 10(1), 2016. cited By 1.
- [42] X.-Z. Liu, J. Fan, Y.-Q. Zhang, M.J. Xu, and D.-B. Zhao. Single-incision or conventional laparoscopic adjustable gastric banding: A systematic review. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, 25(2):62–69, 2016. cited By 0.
- [43] Laparoscopic adjustable gastric banding. online - visualizzato il 02/10/2019.
- [44] O.M.T. Falcon. Currents and trends in bariatric surgery. *World Journal of Laparoscopic Surgery*, 5(3):131–136, 2012. cited By 0.
- [45] Laparoscopic sleeve gastrectomy. online - visualizzato il 02/10/2019.
- [46] Aspectos tÉcnicos da gastrectomia vertical laparoscÓpica. online - visualizzato il 08/10/2019.
- [47] M.A. Kueper, K.M. Kramer, A. Kirschniak, A. Königsrainer, R. Pointner, and F.A. Granderath. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Standardized technique of a potential stand-alone bariatric procedure in morbidly obese patients. *World Journal of Surgery*, 32(7):1462–1465, 2008. cited By 46.
- [48] E.M.H. Mathus-Vliegen. Endoscopic treatment: The past, the present and the future. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 28(4):685 – 702, 2014. Obesity and the Gastrointestinal Tract.
- [49] Matlab, mathworks. online - visualizzato il 25/07/2019.
- [50] Ronit T Yehoshua, Leonid A Eidelman, Michael Stein, Suzana Fichman, Amir Mazor, Jacopo Chen, Hanna Bernstine, Pierre Singer, Ram Dickman, Scott A Shikora, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy—volume and pressure assessment. *Obesity surgery*, 18(9):1083, 2008.

- [51] Chiara Giulia Fontanella, Claudia Salmaso, Ilaria Toniolo, Niccolò de Cesare, Alessandro Rubini, Giulia Maria De Benedictis, and Emanuele Luigi Carniel. Computational models for the mechanical investigation of stomach tissues and structure. *Annals of biomedical engineering*, 47(5):1237–1249, 2019.
- [52] Emanuele L Carniel, Alessandro Rubini, Alessandro Frigo, and Arturo N Natali. Analysis of the biomechanical behaviour of gastrointestinal regions adopting an experimental and computational approach. *Computer methods and programs in biomedicine*, 113(1):338–345, 2014.