

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dipartimento di Medicina – DIMED**

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

**TESI DI LAUREA**

**MIGLIORAMENTO DEL PROFILO LIPIDICO IN PAZIENTI AFFETTI  
DA OBESITÀ SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI ONE-  
ANASTOMOSIS GASTRIC BYPASS NEL CONFRONTO CON  
INTERVENTO DI SLEEVE GASTRECTOMY**

**Relatore:** Ch.mo Prof. Luca Busetto

**Correlatore:** Dott.ssa Silvia Bettini

**Laureando:** Fabio De Luca

**Matricola:** 1089381

**Anno Accademico:** 2021 / 2022

# INDICE

## Riassunto

## Abstract

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
1.1. Obesità.....	1
1.1.1. Definizione e classificazione.....	1
1.1.2. Epidemiologia dell'obesità.....	4
1.1.2.1. Obesità nel mondo.....	5
1.1.2.2. Obesità in Europa.....	6
1.1.2.3. Obesità in Italia.....	7
1.1.3. Complicanze dell'obesità.....	8
1.2. Tessuto adiposo.....	11
1.2.1. Caratteristiche e classificazione.....	11
1.2.2. Adipochine.....	14
1.2.2.1. Leptina.....	14
1.2.2.2. Adiponectina.....	17
1.2.2.3. Resistina.....	18
1.2.2.4. PAI-1.....	18
1.2.2.5. TNF- $\alpha$ , IL-6.....	18
1.2.3. Tessuto adiposo e insulino-resistenza.....	19
1.2.4. Regolazione del bilancio energetico.....	22
1.3. Metabolismo dei lipidi.....	24
1.3.1. Classificazione e composizione delle lipoproteine.....	24
1.3.2. Trasporto dei lipidi provenienti dall'intestino e dal fegato.....	25
1.3.3. Alterazioni con ridotti livelli di HDL-Colesterolo.....	30
1.4. Terapia dell'obesità.....	31
1.4.1. Modificazione dello stile di vita.....	34
1.4.2. Trattamento farmacologico.....	35
1.4.3. Trattamento chirurgico.....	36
1.4.3.1. Preparazione all'intervento (Pallone Intragastrico).....	39
1.4.3.2. Bendaggio gastrico regolabile (AGB).....	39
1.4.3.3. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG).....	40

1.4.3.4.	Bypass gastrico (RYGB).....	41
1.4.3.5.	Bypass gastrico a singola anastomosi (OAGB/MGB).....	42
1.4.3.6.	Diversione biliopancreatica (BPD).....	43
1.5.	“Chirurgia metabolica” .....	44
1.5.1.	Chirurgia bariatrica e dislipidemia.....	45
1.5.2.	Chirurgia bariatrica e ipertensione.....	46
1.5.3.	Chirurgia bariatrica e T2DM.....	47
1.5.4.	Chirurgia bariatrica e OSAS.....	48
1.5.5.	Meccanismi implicati nel miglioramento del metabolismo lipidico in seguito a chirurgia bariatrica.....	49
1.5.5.1.	Miglioramento del metabolismo lipidico – OAGB.....	52
1.5.5.2.	Miglioramento del metabolismo lipidico – LSG.....	54
1.5.6.	Risultati a lungo termine della terapia medica e chirurgica nel miglioramento del quadro metabolico del paziente affetto da obesità.....	55
<b>2.</b>	<b>SCOPO DELLO STUDIO.....</b>	<b>59</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>60</b>
3.1.	Selezione dei pazienti e descrizione dello studio.....	60
3.2.	Parametri antropometrici.....	62
3.3.	Parametri ematochimici.....	62
3.4.	Comorbidità.....	63
3.5.	Interventi LSG e OAGB.....	64
3.6.	Analisi statistica.....	65
<b>4.</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>66</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSIONE e CONCLUSIONI.....</b>	<b>72</b>
5.1.	Risultati principali.....	72
5.2.	Limitazioni dello studio.....	75
5.3.	Conclusioni.....	76

<b>6. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>77</b>
<b>7. RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>93</b>



## RIASSUNTO

**Introduzione:** l'obesità, la cui incidenza è in crescente aumento sta assumendo proporzioni epidemiche a livello globale, è spesso correlata a numerosi fattori di comorbidità, quali ad esempio patologie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Inoltre, i trattamenti dell'obesità severa, ad eccezione della chirurgia, si sono dimostrati generalmente inefficaci nel controllo del peso a lungo termine. Parallelamente all'aumento dell'obesità si è assistito ad una progressiva e vasta diffusione della chirurgia bariatrica, che si è dimostrata un trattamento sicuro ed efficace per l'obesità grave, non portando soltanto a benefici in termini di calo ponderale, ma anche di miglioramento e remissione delle condizioni di comorbidità, miglioramento della qualità della vita e diminuzione della mortalità complessiva. Allo stato attuale la procedura più comunemente eseguita è la sleeve gastrectomy (LSG), seguita dal bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB) o ad una anastomosi (OAGB). Pochi studi hanno confrontato il miglioramento dei lipidi plasmatici dopo i diversi tipi di chirurgia, in particolare rispetto al bypass gastrico ad una anastomosi (OAGB).

**Scopo dello studio:** valutare, in pazienti affetti da obesità grave, l'impatto degli interventi di sleeve gastrectomy (LSG) e di bypass gastrico ad una anastomosi (OAGB), confrontando la perdita di peso e l'impatto sul miglioramento del profilo lipidico 18 mesi dopo l'intervento, considerando l'andamento dei parametri antropometrici, del quadro metabolico e delle comorbidità.

**Materiali e metodi:** i pazienti inclusi in questo studio sono stati reclutati tra i soggetti che si sono rivolti alle strutture della Rete Obesità del Veneto e sono stati sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica; sono stati considerati 134 pazienti, 46 trattati con OAGB e 88 con LSG, nel periodo 2011-2018. Per ogni paziente sono state analizzate le caratteristiche antropometriche e metaboliche al pre-intervento, all'intervento e al follow-up a  $18 \pm 6$  mesi post-intervento, valutandone l'andamento nel tempo. Per ciascuna variabile sono stati calcolati i parametri di statistica descrittiva. L'analisi delle variabili prima e dopo la chirurgia bariatrica è stata effettuata per le variabili continue con il *t*-test di Student per dati appaiati oppure con il test di Wilcoxon dei ranghi con segno, e per le variabili categoriali è stata effettuata con il test Chi-quadrato. È stato utilizzato un modello di regressione

multipla per esaminare la differenza dei parametri del profilo lipidico (TC, HDL, NHDLC, LDL, TG) prima e dopo l'intervento chirurgico, considerando come variabili indipendenti i delta BMI, l'età e il sesso.

**Risultati:** nel nostro studio abbiamo confrontato l'esito delle comorbidità tra LSG e OAGB, concentrandoci sulla dislipidemia. È stata raggiunta una sostanziale perdita di peso per i pazienti in entrambi i sottogruppi, con i pazienti OAGB che ottengono la riduzione maggiore, OAGB (33,2%) rispetto a LSG (29,6%), ( $\Delta$  peso: 42,0 kg contro 37,6 kg), con una corrispondente diminuzione statisticamente significativa di  $\Delta$  BMI (15,5 kg/m<sup>2</sup> contro 13,7 kg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, abbiamo messo in luce che nei pazienti con OAGB i miglioramenti dei valori lipidici plasmatici erano indipendenti dal BMI raggiunto. OAGB ha mostrato una diminuzione più profonda dei livelli del profilo lipidico, la prevalenza della dislipidemia ha mostrato un abbassamento statisticamente significativo solo dopo OAGB, prima dell'intervento era 61%, dopo intervento 22%, mentre con LSG è passata dal 52% prima dell'intervento al 49%. Abbiamo dimostrato una diminuzione statisticamente significativa dei valori  $\Delta$  TC,  $\Delta$  NHDLC,  $\Delta$  LDL e dei valori  $\Delta$  TG, previo aggiustamento per delta BMI, età e sesso. I valori aggiustati per  $\Delta$  HDL hanno mostrato un aumento non statisticamente significativo. Per quanto riguarda invece l'ipertensione, dopo LSG abbiamo evidenziato una diminuzione statisticamente significativa della sua prevalenza, mentre dopo OAGB è rimasta invariata. Sia dopo LSG che OAGB abbiamo quindi notato un rilevante miglioramento del profilo metabolico e una diminuzione della prevalenza di prediabete e diabete.

**Conclusioni:** in questo studio abbiamo dimostrato che i pazienti con obesità grave sottoposti a OAGB presentavano un miglioramento superiore dei valori dei lipidi plasmatici rispetto ai pazienti con LSG. Questo fatto è stato accompagnato da una sostanziale remissione della dislipidemia solo nel gruppo OAGB. La riduzione dei livelli di lipidi plasmatici era indipendente dalla significativa diminuzione del BMI dopo l'intervento, dall'età e dal sesso. Poiché OAGB è risultato più efficace di LSG nella gestione della dislipidemia, il nostro studio suggerisce che una procedura chirurgica che includa una componente di bypass (come OAGB) potrebbe essere adatta ai pazienti con obesità grave e con un peggior controllo lipidico.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** obesity, the incidence of which is globally assuming epidemic proportions, is often related to numerous comorbidities factors, such as cardiovascular diseases, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition, treatments for severe obesity, with the exception of surgery, have generally been shown to be ineffective in long-term weight control. Parallel to the increase in the pathology of obesity, there has been a progressive and wide spread of bariatric surgery, which has proven to be a safe and effective treatment for severe obesity, not only leading to benefits in terms of weight loss, but also to improvement and remission of comorbid conditions, improvement of quality of life and decrease in overall mortality. At present the most commonly performed procedure is sleeve gastrectomy (LSG), followed by Roux-en-Y (RYGB) or one anastomosis (OAGB) gastric bypass. Few studies have compared the improvement in plasma lipids after different types of surgery, particularly compared to one anastomosis gastric bypass (OAGB).

**Aim of the study:** evaluate, in patients with severe obesity, the impact of sleeve gastrectomy (LSG) and one anastomosis gastric bypass (OAGB) surgeries, comparing weight loss and the impact on the improvement of the lipid profile 18 months after surgery, considering the trend of anthropometric parameters, metabolic characteristics and comorbidities.

**Materials and methods:** the patients included in this study were recruited among the subjects who contacted the structures of the Veneto Obesity Network and underwent bariatric surgery; 134 patients, 46 treated with OAGB and 88 with LSG, were considered in the period 2011-2018. For each patient, the anthropometric and metabolic characteristics at pre-intervention, intervention and follow-up of 18±6 months post-intervention were analyzed, evaluating the trend over time. For each variable, the descriptive statistics parameters were calculated. The analysis of the variables before and after bariatric surgery was performed with the Student *t*-test for paired data or with the Wilcoxon test of the signed ranks for the continuous variables, and it was carried out with the Chi-square test for the categorical variables. A multiple regression model was used to adjust the difference in lipid

profile parameters (CT, HDL, NHDLC, LDL, TG) before and after surgery, considering delta BMI, age and sex as independent variables.

**Results:** in our study we compared the outcome of comorbidities between LSG and OAGB, focusing on dyslipidemia. Substantial weight loss was achieved for patients in both subgroups, with OAGB patients achieving the greatest reduction, OAGB (33.2%) compared to LSG (29.6%), ( $\Delta$  weight: 42.0 kg versus 37.6 kg), with a corresponding statistically significant decrease in  $\Delta$  BMI (15.5 kg/m<sup>2</sup> versus 13.7 kg/m<sup>2</sup>). However, we found that in patients with OAGB, improvements in plasma lipid values were independent of the BMI achieved. OAGB showed a deeper decrease in lipid profile levels, the prevalence of dyslipidemia showed a statistically significant decrease only after OAGB, before surgery it was 61%, after surgery 22%, while with LSG it went from 52% before surgery to 49%. We demonstrated a statistically significant decrease in  $\Delta$  TC,  $\Delta$  NHDLC,  $\Delta$  LDL and  $\Delta$  TG values, after adjustment for delta BMI, sex and age. The values adjusted for  $\Delta$  HDL showed a non-statistically significant increase. As for hypertension, after LSG we showed a statistically significant decrease in its prevalence, while after OAGB it remained unchanged. Both after LSG and OAGB we therefore noticed a significant improvement in the metabolic profile and a decrease in the prevalence of prediabetes and diabetes.

**Conclusions:** in this study we demonstrated that patients with severe obesity undergoing to OAGB presented a better improvement of lipid plasma values than LSG patients. This fact was accompanied by a substantial remission by dyslipidemia only in the OAGB group. The reduction of lipid plasma levels was independent of the significant decrease of BMI after surgery, of age and of sex. Since OAGB resulted more effective than LSG in the management of dyslipidemia, our study suggests that a surgical procedure that includes a bypass component (such as OAGB) could be tailored to patients with severe obesity and a worst control of plasma lipid.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 OBESITÀ

#### 1.1.1 Definizione e classificazione

L'obesità è definita dall'OMS come una patologia cronica caratterizzata da un eccesso nell'accumulo di grasso nel corpo che determina un'alterazione della salute e del benessere della persona, può causare problemi medici, psicologici, fisici, sociali ed economici. Si tratta di una malattia seria, ad eziopatogenesi multipla, riconosciuta come un problema importante di salute pubblica. Il metodo più utilizzato per valutare l'obesità è l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) che è determinato dal rapporto tra il peso espresso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza in metri:  $BMI = (\text{peso in Kg}) / (\text{altezza in m}^2)$ . Generalmente negli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) il BMI normale è tra 18.5 e 24.9  $\text{Kg/m}^2$ , il sovrappeso è definito da un BMI tra 25 e 29.9  $\text{Kg/m}^2$  e l'obesità da un  $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ . Inoltre l'obesità negli adulti può essere classificata in base al grado: obesità di primo grado se il BMI è compreso tra 30 e 34.9, di secondo grado se è contenuto tra 35 e 39.9, di terzo grado a partire da un valore di 40 o superiore, che caratterizza l'obesità severa (Tabella I).

**Tabella I:** Classificazione del peso sulla base del BMI nelle popolazioni occidentali

<b>CATEGORIA</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Sottopeso	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sovrappeso	25,0-29,9
Obesità Grado I	30,0-34,9
Obesità Grado II	35,0-39,9
Obesità Grado III	$\geq 40$

Questa classificazione è stata definita dopo numerosi studi che hanno messo in evidenza la relazione esistente tra l'indice di massa corporea e il rischio relativo di mortalità per tutte le cause (Yusuf S et al., 2005).

La definizione di obesità si basa sul BMI sia per i giovani che per gli adulti, ma le definizioni non sono direttamente comparabili. Tra gli adulti, c'è una classificazione

basata sul rischio per la salute, mentre tra i bambini, la definizione ha base statistica, ovvero si basa su un confronto con una popolazione di riferimento. L'obesità nei giovani (2-19 anni) è stata definita come un BMI  $\geq$  al 95° percentile specifico per età e sesso dei grafici di crescita del 2000 dei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (Hales C et al., 2017). La quantità fisiologica di grasso corporeo dipende dall'età e dal sesso con una variabilità individuale, ad esempio i neonati hanno circa il 10-15% di grasso corporeo che durante il primo anno di vita incrementa fino al 25%; successivamente esso si riduce fino a 10 anni, quando le differenze legate al sesso diventano evidenti (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).

Sebbene l'obesità sia spesso considerata come equivalente all'aumento del peso corporeo, non sempre l'aumento del peso corporeo si traduce in obesità. Anche se il BMI rappresenta per la sua semplicità il parametro più utilizzato per la definizione della presenza e del grado di obesità, da solo non risulta un indicatore sufficiente di valutazione dell'obesità, considerati questi tre aspetti:

- 1) Il BMI è un indice di massa che non rileva la distribuzione del tessuto adiposo in differenti depositi anatomici, con implicazioni sostanziali sulla morbilità. Si possono avere variazioni nell'accumulo di grasso corporeo in presenza di BMI identici, ad esempio soggetti con un'elevata massa magra possono avere un BMI elevato pur non presentando accumulo di massa grassa oppure soggetti con BMI normale possono presentare un deposito di massa grassa proprio dei soggetti obesi. Ad esempio a parità di BMI le donne hanno più grasso corporeo degli uomini.
- 2) È importante la localizzazione della massa grassa superflua e a seconda della distribuzione del tessuto adiposo si distingue tra "forma a mela" (distribuzione androide) e "forma a pera" (distribuzione ginoide). Nella forma androide le cellule adipose si accumulano soprattutto nella zona dell'addome (tipica negli uomini), nella forma ginoide nella zona delle anche e delle cosce (più tipica nelle donne). La distribuzione androide comporta un maggior rischio di malattie cardiovascolari di quella ginoide. In particolare, il grasso intraddominale e addominale sottocutaneo ha maggiore importanza del grasso sottocutaneo della regione glutea e degli arti inferiori. Per valutare la quantità di grasso addominale viene misurata la

circonferenza vita (WC waist circumference) che è un parametro fortemente correlato al contenuto di grassi intra-addominali. Il WC è misurato con un metro nel piano orizzontale a metà altezza tra la cresta iliaca superiore e il margine dell'arcata inferiore dell'ultima costa. Negli Europei un WC di 90 cm per gli uomini e di 83 cm per le donne, equivalente nel rischio ad un BMI di 25, può rappresentare un livello d'azione per limitare l'ulteriore aumento futuro di peso, mentre un WC di 100 cm per gli uomini e di 93 cm per le donne, equivalente nel rischio ad un BMI di 30, può suggerire la necessità di perdere peso e ridurre il rischio di morbidità associate all'obesità (Zhu S et al., 2002). Anche il WC è un indice di obesità carente in quanto misura la distribuzione addominale del grasso, ma non permette di distinguere il tessuto adiposo sottocutaneo da quello viscerale. Per ottenere valutazioni più precise si possono utilizzare metodiche di imaging (es. TAC, RM) che risultano però più costose ed invasive e di più difficile applicazione clinica.

- 3) Il BMI non considera la presenza di eventuali comorbidità che possono influenzare la prognosi del paziente.

Il BMI risulta quindi per la sua semplicità il valore più utilizzato per definire la presenza e il grado di obesità, mentre per definire il tipo di intervento terapeutico più adeguato per ciascun individuo è necessario effettuare delle valutazioni più approfondite. Ad esempio le linee guida europee del 2015 per la gestione dell'obesità hanno stabilito che per la scelta del trattamento è necessario considerare oltre al BMI anche la circonferenza vita (WC), come indicatore di distribuzione del tessuto adiposo e di accumulo di grasso intra-addominale, marker per un maggiore rischio di malattie metaboliche e cardiovascolari (Yumuk V et al., 2015).

La causa dell'obesità è complessa e multifattoriale, al livello più semplice, essa si sviluppa a seguito di un periodo di squilibrio energetico cronico, è la conseguenza dell'aumentato apporto calorico o della riduzione del dispendio energetico, oppure della combinazione di queste due cause. Pertanto per identificare l'eziologia dell'obesità sarebbe opportuno misurare entrambi i parametri. Tuttavia, è difficile effettuare misurazioni dirette e accurate dell'apporto calorico in individui in condizioni di vita normale e gli individui con obesità spesso tendono a riferire

apporti calorici inferiori alla realtà. Nei soggetti con peso e composizione corporea stabili, l'apporto calorico è uguale al dispendio energetico; di conseguenza è possibile determinare l'apporto di energia in individui in condizioni normali di vita. Inoltre il livello di dispendio energetico è diverso nell'obesità stabile, durante i periodi di aumento o di diminuzione del peso.

Il rapido aumento della prevalenza dell'obesità negli ultimi anni è principalmente il risultato di influenze culturali e ambientali. Una dieta ad alta densità energetica, un aumento delle dimensioni delle porzioni, la bassa attività fisica e l'adozione di uno stile di vita sedentario e disturbi alimentari sono considerati fattori di rischio importanti per lo sviluppo nella struttura del tessuto adiposo (con ipertrofia e iperplasia di adipociti, sviluppo di infiammazione) e la secrezione (ad esempio adipochine). Nella regolazione del bilancio energetico e dei depositi di grasso sono coinvolte interazioni complesse tra fattori biologici (compresi genetici ed epigenetici), comportamentali, sociali e ambientali (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

### **1.1.2 Epidemiologia dell'obesità**

L'obesità è una malattia metabolica cronica, caratterizzata da un aumento delle riserve di grasso corporeo, con complessa eziologia e con implicazioni importanti per la qualità e per la speranza di vita dei pazienti. Ha raggiunto proporzioni epidemiche in tutti i continenti, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coniato il termine di "Globesity" (Global Obesity) per indicare la diffusione su scala planetaria del problema. La crescita epidemica dell'obesità riflette i profondi cambiamenti nella società e negli stili di vita delle diverse comunità. È un grave problema di salute pubblica, sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo, in particolare nelle aree urbane, anche a causa della maggiore disponibilità nelle ultime decadi di cibo non salutare ad elevato contenuto calorico. L'obesità è in aumento in tutte le classi sociali, ma le popolazioni più povere presentano una prevalenza maggiore, tale aspetto appare legato al maggior contenuto in grasso e zuccheri presenti nei cibi a minore costo. Inoltre i soggetti con redditi bassi hanno una minore tendenza a praticare attività fisica costante. L'obesità comporta un elevato costo sociale ed appare chiara la necessità di un piano per l'educazione circa l'eziologia dell'obesità e le possibili soluzioni per ridurre il trend in aumento dei soggetti sovrappeso o affetti da obesità. Per la società

nel suo complesso l'obesità comporta notevoli costi diretti e indiretti che mettono a dura prova assistenza sanitaria e risorse sociali (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'obesità come il più grande problema sanitario globale negli adulti che si sta trasformando in un problema più serio della malnutrizione. L'obesità è una porta d'accesso alla cattiva salute ed è diventata una delle principali cause di disabilità e morte, colpendo non solo gli adulti, ma anche i bambini e gli adolescenti in tutto il mondo. I bambini nei paesi in via di sviluppo sono maggiormente vulnerabili per l'inadeguata alimentazione in epoca prenatale, nell'infanzia e nell'adolescenza. Allo stesso tempo sono esposti ad un'alimentazione con eccessi di grassi, zuccheri e sale, ma con pochi micronutrienti, generalmente presenti in cibi a basso costo. La percentuale di obesità aumenta, in genere, fino ai 75 anni circa per poi diminuire, all'aumentare dell'età, con l'obesità è presente un incremento della mortalità da patologie correlate (Yumuk V et al., 2015).

#### **1.1.2.1 Obesità nel mondo**

Secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di persone affette da obesità nel mondo è raddoppiato a partire dal 1980, nel 2014 oltre 1,9 miliardi di adulti (dai 18 anni in su) erano in sovrappeso, tra cui oltre 600 milioni con obesità, mentre 42 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni erano sovrappeso o affetti da obesità nel 2013 (Obesity Monitor 1/2019).

Sia il sottopeso che l'obesità possono portare a esiti avversi per la salute. I cambiamenti nella prevalenza del sottopeso e dell'obesità totale, e in misura minore l'obesità grave, sono in gran parte guidati da cambiamenti nella distribuzione del BMI. Dal 1985 al 2016 la prevalenza del sottopeso è diminuita e quella dell'obesità è aumentata nella maggior parte dei paesi del mondo, con variazioni significative nell'entità di questi cambiamenti tra le diverse regioni, con l'eccezione dell'Asia orientale e sud-orientale e dell'Africa sub-sahariana dove la coda sottopeso della distribuzione BMI è stata lasciata indietro, mentre la distribuzione BMI nelle altre regioni si spostava verso il sovrappeso e l'obesità (NCD-RisC, 2021).

Il rapporto sulle statistiche sanitarie mondiali dell'OMS nel 2015 mostra che nella regione europea il tasso complessivo di obesità tra gli adulti è del 21,5% nei maschi

e del 24,5% nelle femmine. Lo stesso rapporto afferma che la prevalenza di sovrappeso tra i bambini di età inferiore ai 5 anni è del 12,4%. Nel 2010, si stima che il sovrappeso e l'obesità abbiano causato 3,4 milioni di decessi, il 4% degli anni di vita persi e il 4% degli anni di vita modificati per la disabilità. È stato inoltre previsto che, se le tendenze recenti continuano, nel 2030 il 60% della popolazione mondiale, cioè 3,3 miliardi, potrebbe essere in sovrappeso (2,2 miliardi) o con obesità (1,1 miliardi) (Yumuk V et al., 2015). Per quanto concerne la razza non ci sono differenze statisticamente significative nella prevalenza dell'obesità tra gli uomini, mentre per le donne si ha una percentuale di prevalenza dell'obesità di circa il 49,6% per le donne nere non ispaniche e del 33% per le donne bianche non ispaniche. Per quanto riguarda il livello di istruzione non ci sono differenze significative nell'uomo, mentre nella donna si ha una prevalenza dell'obesità che incrementa con il diminuire del livello di istruzione (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017). Dall'indagine negli Stati Uniti sullo stato sanitario e nutrizionale della popolazione è risultato che nel 2015-2016 la prevalenza dell'obesità è stata del 39,8% negli adulti e del 18,5% nei giovani. La prevalenza dell'obesità è stata più elevata tra gli adulti di mezza età, fra i 40 e i 59 anni (42,8%) rispetto agli adulti più giovani, fra i 20 e i 39 anni (35,7%). La prevalenza dell'obesità è stata più elevata tra i giovani di età compresa tra 6 e 11 anni (18,4%) e adolescenti di età compresa tra 12 e 19 anni (20,6%) rispetto ai bambini di età compresa tra 1 e 5 anni (13,9%). La prevalenza dell'obesità era più alta tra gli adulti neri non ispanici e ispanici che tra gli adulti bianchi non ispanici e asiatici non ispanici. Lo stesso schema è stato visto tra i giovani (Hales C et al.. 2017).

### **1.1.2.2 Obesità in Europa**

I dati Eurostat per il 2019 (Eurostat, 2019) evidenziano che problemi di peso e obesità sono in rapido aumento nella maggior parte degli Stati membri dell'UE con stime del 52,7% della prevalenza del sovrappeso o dell'obesità ( $BMI \geq 25$ ) nella popolazione adulta (di età pari o superiore a 18 anni). In quasi tutti gli Stati membri la percentuale della popolazione in sovrappeso o con obesità è generalmente aumentata con l'età. La fascia di età "18-24 anni" presentava le percentuali più basse di popolazione in sovrappeso o con obesità (25,0%), mentre le quote più elevate (65,7%) erano le fasce di età da 65 a 74 anni. Inoltre in tutti gli Stati la

percentuale di donne considerate in sovrappeso è diminuita con l'aumento del livello di istruzione. Per gli uomini, non si è rilevato un chiaro schema di riduzione che collegasse i livelli di istruzione e il sovrappeso. Le differenze nella percentuale di uomini in sovrappeso a seconda del livello di istruzione sono state generalmente molto inferiori a quelle delle donne.

### **1.1.2.3 Obesità in Italia**

I dati Istat per il 2016 (Istat, 2016) evidenziano che la maggioranza della popolazione italiana adulta (di 18 anni e più) è in condizione di normopeso (51,0%), il 45,9% è in eccesso di peso (35,5% con sovrappeso e 10,4% con obesità) e il 3,1% è sottopeso. Come negli anni precedenti, le differenze sul territorio confermano un gap Nord-Sud in cui le Regioni meridionali presentano la prevalenza più alta di persone maggiorenni con obesità (Molise 14,1%, Abruzzo 12,7% e Puglia 12,3%) e in sovrappeso (Basilicata 39,9%, Campania 39,3% e Sicilia 38,7%) rispetto a quelle settentrionali (con obesità: PA di Bolzano 7,8% e Lombardia 8,7%; sovrappeso: PA di Trento 27,1% e Valle d'Aosta 30,4%).

La percentuale di popolazione in eccesso ponderale cresce all'aumentare dell'età e, in particolare, il sovrappeso passa dal 14% della fascia di età 18-24 anni al 46% tra i 65-74 anni, mentre l'obesità passa, dal 2,3% al 15,3% per le stesse fasce di età. Inoltre, la condizione di eccesso ponderale è più diffusa tra gli uomini rispetto alle donne (sovrappeso: 44% vs 27,3%; obesità: 10,8% vs 9%).

In Italia obesità e sovrappeso sono più diffusi nei gruppi di popolazione maggiormente deprivati a livello socio-economico. Un elevato titolo di studio rappresenta un fattore protettivo per l'obesità, giocando un ruolo importante nell'ambito della prevenzione a vari livelli e ancor più per quella primaria. Nel 2017, l'obesità interessa solo il 6,6% dei laureati, mentre sale al 14,2% tra coloro che hanno conseguito al più la licenza media. Il gap maggiore si registra tra le generazioni più giovani, quelle comprese tra i 25 e i 44 anni, dove la prevalenza dell'obesità quadruplica per le donne con basso titolo di studio (9,4% contro 2,1% con titolo alto) e triplica per gli uomini (10,5% contro 3,7% con titolo alto). (Obesity Monitor, 2019)

La valutazione statistica ha dimostrato un'elevata correlazione tra tasso di obesità e condizioni socio-economiche svantaggiate e tra eccesso di peso e bassi livelli di istruzione. La maggioranza dei soggetti con obesità ha sesso femminile. Le fasce più colte e consapevoli della popolazione italiana, cioè quelle che possono seguire un comportamento dietetico più favorevole, sono quelle che riescono a “difendersi” meglio dal pericolo rappresentato dall'obesità e dal sovrappeso.

### **1.1.3 Complicanze dell'obesità**

L'obesità severa è spesso correlata a numerosi fattori di comorbidità, molti dei quali contribuiscono all'elevata mortalità associata all'obesità, ha importanti conseguenze per disabilità e qualità della vita in quanto aumenta notevolmente il rischio di sviluppare malattie croniche.

Frequentemente nel paziente affetto da obesità ritroviamo le seguenti comorbidità: malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa severa, che può portare ad arresto cardiaco, diabete mellito di tipo 2, osteoartrite, in quanto le giunzioni articolari vengono sottoposte ad un notevole stress dovuto al peso, sindrome delle apnee notturne, cirrosi epatica, stasi venosa e ipercoagulabilità, che possono portare all'aumento del rischio di embolia polmonare e di panniculite necrotizzante. Come effetto finale, la somma di uno o più fattori di comorbidità può portare a morte prematura il soggetto affetto da obesità. Ulteriori complicanze, che possono costituire un problema fisico o psicologico per il paziente con obesità, sono: colecistite, infezioni della pelle, incontinenza urinaria e reflusso gastroesofageo (Eurostat, 2019).

La distribuzione del grasso intraddominale (distribuzione androide) è associata ad una mortalità più elevata rispetto alla distribuzione periferica (distribuzione ginoide). Questa differenza è attribuita a una maggiore attività metabolica del grasso intraddominale rispetto al tessuto adiposo periferico. Nei pazienti con distribuzione centrale è presente un'aumentata presenza di insulina, diabete di tipo 2 e produzione di glucosio. L'aumentata produzione di insulina in risposta ad una insulino-resistenza periferica (a livello muscolo-scheletrico) determina anche un aumentato assorbimento di sodio che può essere correlato allo sviluppo di ipertensione. Un'aumentata produzione di colesterolo nella forma LDL porta questi

pazienti ad una maggiore incidenza di aterosclerosi e patologie cardiovascolari correlate, così come a un maggiore rischio di litiasi della colecisti.

L'obesità e le sue complicanze, in particolare T2DM e ipertrigliceridemia, sono probabilmente responsabili anche della diffusione di steatosi epatica non alcolica; dall'analisi dei dati epidemiologici nella popolazione del Nord Italia si è evidenziato come il BMI rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di steatosi epatica più alto dell'assunzione di etanolo (Bedogni G et al., 2006). La distribuzione androide comporta un maggior rischio di malattie cardiovascolari di quella ginoide. Molte delle più gravi complicanze dell'obesità sono collegate più strettamente al grasso intraddominale e/o della parte superiore del corpo che all'adiposità totale (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017). Il WC è più strettamente collegato ai fattori di rischio delle malattie cardiovascolari rispetto al BMI. Il numero e la gravità delle comorbidità organo-specifiche associate cresce generalmente con l'aumentare del grado di obesità (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

Inoltre l'obesità favorisce le infezioni, anche da COVID-19 e le forme influenzali, attraverso diversi meccanismi neuro-endocrini che sono tipici di una risposta infiammatoria cronica del tessuto adiposo. Nel soggetto con obesità, i livelli di leptina sono aumentati e quelli di adiponectina diminuiti; inoltre vi è un incremento delle citochine pro-infiammatorie, e tutto questo conduce ad una significativa diminuzione della risposta immunitaria. Così, opporsi all'infezione virale è più difficile, e anche sviluppare una buona risposta anticorpale. Nel caso specifico del COVID-19, un ulteriore elemento negativo è dato dall'elevata espressione nel tessuto adiposo del recettore per l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina, un dimostrato punto d'attacco per la penetrazione nelle cellule del Coronavirus SARS-CoV2 (Bombardini T. et al., 2020). Essere affetti da obesità in relazione a diversi tipi d'infezione fa ammalare più facilmente, ma non implica una mortalità più elevata a meno che non siano presenti le complicanze dell'obesità come l'ipertensione, il diabete e le malattie cardio-vascolari.

**Tabella II:** Principali complicanze legate all'obesità

<b>Sistema / Organo</b>	<b>Patologie</b>
Sistema cardiovascolare	Ipertensione arteriosa Cardiopatia ischemica Scompenso cardiaco Cuore polmonare Insufficienza venosa degli arti inferiori Tromboembolia polmonare Ictus cerebrale
Sistema respiratorio	Dispnea da sforzo e a riposo Sdr. delle apnee ostruttive notturne Sdr. da ipoventilazione (sdr. di Pickwick) Ipertensione polmonare Aumentato rischio post-operatorio
Sistema endocrino-metabolico	Insulino-resistenza e DM di tipo II Dislipidemie Sdr. metabolica Sdr. dell'ovaio policistico Alterazioni della funzione riproduttiva Iperuricemia e gotta
Sistema nervoso centrale	Ansia / Alterazioni del tono dell'umore Depressione Disturbi alimentari
Sistema gastrointestinale	Malattia da reflusso gastroesofageo Steatosi epatica non alcolica Colelitiasi Ernie addominali Patologie neoplastiche di esofago, stomaco, pancreas, colon-retto
Sistema muscolo-scheletrico	Osteoartrosi Lombalgia Sindrome del tunnel carpale Ernie discali lombari
Sistema genito-urinario	Incontinenza urinaria Glomerulopatia correlata all'obesità Ipogonadismo (maschio) Cancro del rene Cancro della prostata Cancro mammella, ovaio ed utero Complicanze in gravidanza

## **1.2 TESSUTO ADIPOSO**

### **1.2.1 Caratteristiche e classificazione**

Il tessuto adiposo (AT) è costituito per la quasi totalità da cellule adipose, dette adipociti, deputate a sintetizzare, accumulare e cedere lipidi, e da un reticolo di tessuto connettivo (stroma) e di vasi che sostengono le cellule adipose, nel quale si trovano preadipociti e macrofagi. La funzione di questa parte dell'organismo, un tempo considerata semplice riserva di energia, si è ormai da molti anni rivalutata ed è allo stato attuale paragonata ad un vero e proprio organo endocrino, con un alto grado di plasticità in risposta sia a variazioni corporee che ambientali (Gesta S., 2007). I recenti progressi nelle tecniche di imaging e nella biologia molecolare hanno fornito un approccio utile per la comprensione di alcune delle funzioni biologiche del tessuto adiposo e per la classificazione della sua topografia. Il tessuto adiposo non è un singolo compartimento omogeneo, ma piuttosto un tessuto con depositi regionali specifici. Nell'organismo i depositi adiposi si distribuiscono principalmente nel tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) e nel tessuto adiposo viscerale (VAT) (Shen W et al., 2003).

Il SAT nel soggetto con obesità comprende la maggior parte dei depositi dell'eccesso di adiposità e differisce per spessore e distribuzione in relazione al sesso. Nelle donne la quota maggiore di tessuto adiposo è distribuita negli strati sottocutanei, invece che nelle cavità sierose; la distribuzione in corrispondenza di seni e di fianchi si associa con le caratteristiche sessuali secondarie, la localizzazione prevalente è alle natiche ed alle cosce (distribuzione ginoide, obesità "a pera"). Negli uomini prevale una distribuzione della massa adiposa concentrata nel viso, nel collo, nelle spalle e soprattutto nell'addome al di sopra dell'ombelico con il tessuto adiposo viscerale (VAT), che conferisce all'addome la caratteristica forma globosa (distribuzione androide, obesità "a mela"); quest'ultima condizione è più pericolosa della ginoide, poiché un eccesso di tessuto adiposo androgeno si associa a livelli più alti di glicemia, trigliceridi e pressione arteriosa.

Il VAT, che è localizzato principalmente all'interno della cavità peritoneale con la sua componente omentale e mesenterica, ha un'estensione nettamente inferiore rispetto al SAT (Tchkonina T et al., 2013). Le differenze funzionali VAT e SAT hanno origine a livello delle cellule staminali adipose (Baglioni S et al., 2012). I

tessuti adiposi sottocutanei e viscerali (SAT e VAT) differiscono nella loro composizione cellulare, oltre che nelle proprietà delle molecole prodotte e nel ruolo della regolazione metabolica di tutto l'organismo (Gealekman O, 2011).

Inoltre per la sua posizione particolare, il deposito di grasso viscerale espanso ha un facile accesso al fegato attraverso la circolazione portale, dove potrebbe influenzare il metabolismo e promuovere la resistenza all'insulina. Lo stato iperlipolitico del deposito adiposo viscerale porta alla consegna di grandi quantità di acidi grassi liberi nel flusso sanguigno e quindi al fegato, con aumento di rischio di malattie cardiovascolari (Mathieu P, 2009).

Gli adipociti del tessuto adiposo nel corpo umano si distinguono secondo tre tipologie:

- ✓ "Adipociti tipo bianco" sono il principale tipo di cellula presente nel tessuto adiposo umano; i trigliceridi e l'estere del colesterolo che producono energia sono immagazzinati all'interno di grandi goccioline lipidiche intracellulari; il tessuto adiposo bianco funziona principalmente come serbatoio di energia, come isolante e come fonte di proteine quali leptina, adiponectina e altre adipochine.
- ✓ "Adipociti tipo bruno" si osservano nell'adulto localizzati in piccoli gruppi nella zona ascellare, interscapolare e presso il surrene; sono le cellule dell'organismo più ricche di mitocondri e contengono una proteina mitocondriale, detta uncoupling protein UCP-1, che interviene nella termogenesi. Permettono quindi la dissipazione sotto forma di calore corporeo dell'energia provocata dall'ossidazione degli acidi grassi, a spese di una minor produzione di ATP. La termogenesi è la funzione principale del tessuto adiposo bruno ed essa viene attivata da uno stimolo del sistema nervoso simpatico tramite i recettori  $\beta_3$  adrenergici.
- ✓ "Adipociti tipo beige" si trovano sparsi all'interno del tessuto adiposo bianco, contengono più goccioline lipidiche e un numero intermedio di mitocondri tra quelli presenti negli adipociti bianchi e quelli contenuti negli adipociti bruni. Derivano dalla conversione del tessuto adiposo bianco in seguito a stimoli quali: esposizione al freddo, esercizio fisico e diversi segnali endocrini.

(Heymsfield SB et al., 2017)

Il tessuto adiposo bianco è soggetto a plasticità, in base anche a variazioni delle condizioni atmosferiche, allo stile di vita sportivo, al regime alimentare e ormonale. L'adipocita bianco può trasformarsi in adipocita bruno passando dall'adipocita beige che funge da intermedio.

Ad esempio l'esposizione ad un ambiente freddo o ad alcuni agenti farmacologici può indurre alcuni adipociti bianchi ad esprimere UCP-1, in questo caso si parla di "browning" di tessuto adiposo bianco. Tuttavia quando le condizioni tornano ad essere ottimali, ovvero quando cessa ad esempio l'esposizione al freddo, l'adipocita bruno torna nella forma di tipo bianco (Shen W et al., 2003).

Il tessuto adiposo bianco e bruno sono ipervascolarizzati, i vasi sanguigni non solo forniscono nutrienti e ossigeno per nutrire gli adipociti, ma fungono anche da serbatoio cellulare per fornire precursori adiposi e cellule staminali che controllano la massa e la funzione del tessuto adiposo. Comprendere i meccanismi fondamentali con cui l'angiogenesi e le vascolarizzazioni modulano le funzioni degli adipociti è importante per fornire nuove opzioni terapeutiche per il trattamento dell'obesità e dei disturbi metabolici prendendo di mira la vascolarizzazione adiposa (Cao Y, 2013)

Il tessuto adiposo si configura quindi come un sistema complesso le cui molteplici funzioni comprendono:

- ✓ Riserva energetica: è il maggior deposito di trigliceridi nel corpo umano ed è responsabile della sintesi degli stessi, nonché del rilascio di glicerolo e acidi grassi nel torrente circolatorio.
- ✓ Protezione meccanica ai traumi, l'adipe è una sorta di cuscino protettivo naturale, e sostegno degli organi interni, gli organi addominali sono "sospesi" in cuscini adiposi.
- ✓ Body shaping.
- ✓ Isolamento termico, aumento della temperatura corporea, isolando gli organi dalle temperature esterne, ed eliminazione dell'eccesso nutrizionale attraverso l'energia termica.

Il tessuto adiposo è inoltre coinvolto nella regolazione delle funzioni cellulari di molti organi attraverso il rilascio di numerose sostanze, ormoni e segnali endocrini, sia paracrini che autocrini, quali:

- ✓ Substrati energetici: acidi grassi liberi, corpi chetonici e glicerolo.

- ✓ Ormoni steroidei: androgeni ed estrogeni.
- ✓ Adipochine: adiponectina, leptina, resistina, PAI-1, TNF- $\alpha$ , IL-6.

## 1.2.2 Adipochine

Il tessuto adiposo, con la sua funzione di importante organo endocrino, produce ormoni peptidici, noti come adipochine, che agiscono sia localmente (azione autocrina e paracrina), sia in modo sistemico (azione endocrina), fornendo al cervello informazioni sulla disponibilità delle riserve energetiche (triacilgliceroli) depositate nel tessuto adiposo o in altri tessuti. Le adipochine, oltre a regolare il peso corporeo, l'appetito e la spesa energetica, modulano anche la sensibilità all'insulina; l'aumento della produzione di adipochine e di acidi grassi liberi con l'obesità può causare insulino-resistenza nel muscolo scheletrico e nel fegato. Con l'obesità è presente uno stato pro-infiammatorio dovuto ai macrofagi che si infiltrano nel tessuto adiposo, conseguentemente la produzione di citochine dai macrofagi e di adipochine dalle cellule adipose altera anche il metabolismo lipidico. Lo stato infiammatorio che si viene a generare nel soggetto affetto da obesità può spiegare come IL-6 e la proteina C-reattiva, siano spesso elevati nel diabete mellito di tipo 2 (Kenneth R et al., 2020; Vekic J et al., 2019).

### 1.2.2.1 Leptina

La leptina è un ormone proteico di 167 aminoacidi prodotta principalmente dal tessuto adiposo bianco, e in misura minore dalla mucosa del fondo gastrico, dall'epitelio mammario, dal tessuto nervoso e muscolare. È una sostanza che regola il comportamento alimentare e il consumo di energia, in modo da mantenere adeguate le riserve di grassi.

Il principale ruolo fisiologico della leptina è il suo coinvolgimento nell'omeostasi energetica attraverso l'induzione di una diminuzione sia dell'introito alimentare che del consumo energetico, contribuendo così alla regolazione del peso corporeo.

La leptina ha un ruolo importante nella regolazione dell'ingestione e della spesa calorica, agisce sui recettori del nucleo arcuato dell'ipotalamo, causando il rilascio di peptidi anoressigenici (che sopprimono l'appetito), compreso l' $\alpha$ -MSH, che agiscono sul cervello inibendo l'assunzione di cibo.

La leptina stimola anche l'azione del sistema simpatico sugli adipociti, provocando il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa mitocondriale, con conseguente termogenesi.

La produzione e il rilascio della leptina aumentano in base al numero e alla grandezza degli adipociti, in presenza di sovrabbondanza di essi si ha una maggiore produzione di leptina, in carenza di cellule adipose, si assiste a un abbassamento dei livelli dell'ormone. L'aumento della massa grassa causa l'aumento della produzione di leptina, comunicando al cervello che i depositi di grasso sono sufficienti. Quindi la leptina ha un'azione anoressigenica perché inibisce la crescita del tessuto adiposo tramite la diminuzione dell'appetito e della lipogenesi e tramite l'aumento della spesa energetica e della lipolisi. Questo meccanismo garantisce il controllo sulla crescita della massa grassa, la mancanza o resistenza alla leptina può causare obesità.

La regolazione dei livelli plasmatici di leptina è dovuta anche a fattori endocrinologici, il principale fra questi è il livello di insulina che, quando alto, aumenta anche la sintesi di leptina, la quale a sua volta riduce la fame e aumenta il senso di sazietà; livelli bassi di insulina sono tipici di stati di digiuno, e la leptina, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'appetito, viene di conseguenza inibita (Lehninger, 6<sup>a</sup> ed. 2014).

La secrezione di leptina è inibita da stimoli adrenergici, dall'ormone della crescita (GH) e da ormoni tiroidei, così come anche in presenza di basse temperature; al contrario glucocorticoidi, infezioni acute e citochine infiammatorie aumentano la secrezione di leptina, tale aumento può spiegare l'anoressia e la perdita di peso che si sviluppa in queste situazioni. Si sono verificate differenze fra sessi nella produzione di leptina, a parità di quantità di tessuto adiposo le donne producono più leptina degli uomini. Si può dire che la produzione di leptina, a meno di disfunzioni, è regolata dallo stato nutrizionale dell'individuo. Problemi della sintesi e secrezione di leptina causano un mancato controllo dell'appetito e possono indurre obesità, dato che l'individuo agisce come se l'organismo fosse in uno stato permanente di digiuno.

Sebbene si pensi che la leptina prevenga l'obesità, la maggior parte dell'obesità si verifica in presenza di un aumento dei suoi livelli, spesso in individui con obesità si riscontrano livelli elevati, ma la risposta, in termini di controllo dell'appetito, è

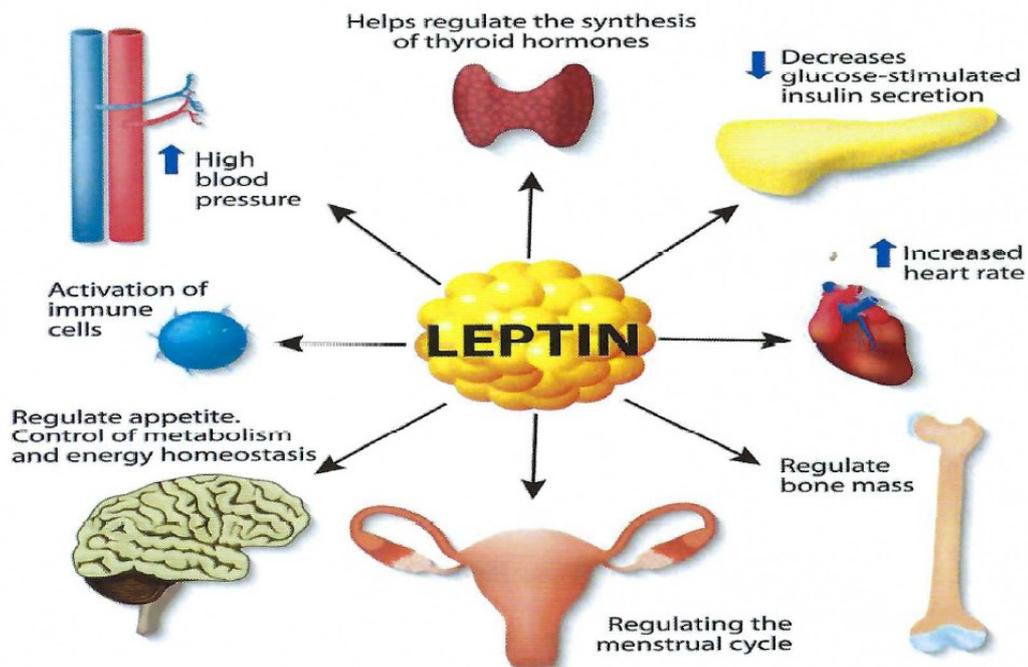
ridotta in conseguenza di una resistenza alla leptina (Ahima RS, 2000). Il ruolo della leptina nella patogenesi dell'obesità può essere dedotto dalla sua misurazione plasmatica, un suo aumento suggerisce che l'obesità sia il risultato della resistenza alla leptina, mentre una concentrazione plasmatica bassa o normale nel contesto dell'obesità suggerisce una diminuzione della produzione di leptina (Friedman JM, 1998). Nell'omeostasi energetica la leptina ha un ruolo fondamentale, poiché il suo deficit genetico causa iperfagia, obesità patologica e diverse anomalie neuroendocrine e metaboliche (Vettor R, 2002).

Gli effetti della leptina si possono distinguere in: centrali (su ipotalamo) e periferici (su tutti gli altri organi e tessuti). Gli effetti centrali agiscono sull'ipotalamo con l'inibizione della fame, antagonizzando l'effetto del neuropeptide Y, con lo stimolo di sazietà, promuovendo la sintesi di  $\alpha$ -MSH, con il controllo dell'introito alimentare e del consumo energetico, legandosi a specifici recettori.

Gli effetti periferici comprendono diverse altre funzioni, come riportato in Figura 1. In particolare, può contribuire allo sviluppo dei classici fattori di rischio per l'aterosclerosi, come l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito e promuovere l'infiammazione sistemica e l'aggregazione piastrinica. È noto poi che la secrezione di leptina da parte degli adipociti è stimolata dall'insulina, tant'è che i suoi livelli plasmatici sono strettamente correlati con la concentrazione di quest'ultima.

Inoltre l'ipossia può influenzare la funzione degli adipociti, in particolare, l'espressione e la secrezione di diverse adipochine legate all'infiammazione; infatti, l'aumento della leptina e la riduzione dell'adiponectina nell'obesità possono essere in parte un risultato diretto dell'ipossia all'interno del tessuto adiposo bianco (Trayhurn P, 2008).

La leptina è considerata un'adipochina pro-infiammatoria poiché stimola i macrofagi del tessuto adiposo a secernere il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), l'interleuchina 6 (IL-6) e potenzia l'infiammazione di basso grado nel tessuto adiposo (Vekic J et al., 2019).



**Figura 1:** le molteplici funzioni della leptina

### 1.2.2.2 Adiponectina

L'adiponectina è un ormone peptidico prodotto quasi esclusivamente nel tessuto adiposo; questa proteina è un'adipochina che sensibilizza altri organi all'azione dell'insulina, esercita un'azione protettiva contro l'aterosclerosi e inibisce le risposte infiammatorie. L'adiponectina circola nel sangue e modifica significativamente il metabolismo degli acidi grassi e dei carboidrati nei muscoli e nel fegato. Questo ormone aumenta la velocità di assunzione degli acidi grassi presenti nel sangue da parte dei miociti. Negli epatociti l'ormone blocca la sintesi degli acidi grassi e la gluconeogenesi, mentre nel muscolo e nel fegato stimola il trasporto e il catabolismo del glucosio. I recettori dell'adiponectina sono presenti anche nel cervello e l'ormone agisce sull'ipotalamo, stimolando l'assunzione di cibo e riducendo il dispendio di energia. Nei soggetti con obesità i livelli circolanti di adiponectina sono diminuiti, tale diminuzione è associata ad aumenti dei livelli sierici di trigliceridi e a diminuzioni dei livelli di HDL-C (Kenneth R et al., 2020). Inoltre l'adiponectina ha potenti effetti antinfiammatori all'interno del tessuto adiposo (Vekic J et al., 2019).

### **1.2.2.3 Resistina**

La resistina è un ormone peptidico di origine proteica prodotto dai macrofagi in seguito ad un aumento del tessuto adiposo e comporta resistenza all'insulina; essa risulta aumentata nei soggetti con obesità e i suoi livelli sono direttamente correlati ai livelli plasmatici di trigliceridi. Inoltre, la resistina ha dimostrato di stimolare la produzione e la secrezione epatica di VLDL a causa di un aumento della sintesi di Apo B, trigliceridi e colesterolo. Essa è associata anche a una diminuzione dei livelli di HDL-C e Apo A-1 (Kenneth R et al., 2020). La secrezione di resistina è indotta dallo stato infiammatorio del tessuto adiposo, ed essa a sua volta promuove la produzione di citochine pro-infiammatorie (Vekic J et al., 2019).

### **1.2.2.4 PAI-1**

L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) rappresenta il principale inibitore del processo di attivazione del plasminogeno nel sangue; esso contribuisce alla formazione del trombo e, conseguentemente, all'insorgenza e allo sviluppo di patologie cardiovascolari sia acute sia croniche. I livelli plasmatici di PAI-1 sono regolati geneticamente ma, soprattutto, sono correlati ad una serie di fattori di rischio per l'aterosclerosi quali ipertrigliceridemia, diabete, ed insulino-resistenza. Quest'ultima alterazione metabolica, caratterizzata da obesità e accumulo di grasso viscerale, evidenzia anche innalzamento dei valori di PAI-1.

### **1.2.2.5 TNF- $\alpha$ , IL-6**

Le citochine pro-infiammatorie, TNF- $\alpha$  e IL-1, stimolano la lipolisi negli adipociti aumentando i livelli di acidi grassi liberi circolanti, che forniscono substrato per la sintesi dei trigliceridi epatici. Nel fegato, le citochine pro-infiammatorie stimolano la sintesi de novo di acidi grassi e trigliceridi. Queste alterazioni portano all'aumento della produzione e della secrezione di VLDL. Pertanto, l'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie stimola la produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi e ritarda la loro clearance, contribuendo all'aumento dei trigliceridi sierici che si verifica nei pazienti con obesità (Kenneth R et al., 2020). L'effetto specifico del TNF- $\alpha$  è correlato all'accelerazione del processo infiammatorio

mediante induzione della sintesi di altre citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e IL-1, nei macrofagi del tessuto adiposo (Vekic J et al., 2019).

L'infiammazione è uno dei processi critici associati allo sviluppo di insulino-resistenza, al diabete e alle malattie correlate, anche l'obesità è ora considerata come uno stato di infiammazione cronica di basso grado.

IL-6 è fortemente associato a stati infiammatori cronici, compresa l'infiammazione di basso grado associata all'obesità e al diabete mellito di tipo 2. Nonostante il suo ruolo dannoso suggerito nell'omeostasi del glucosio, numerose osservazioni identificano IL-6 come un regolatore omeostatico del metabolismo energetico e del glucosio (Timper K et al., 2017).

### **1.2.3 Tessuto adiposo e insulino-resistenza**

Nell'obesità la massa adiposa si incrementa per aumento di volume delle cellule adipose (ipertrofia) dovuto a deposizione di lipidi, ma anche per aumento del numero degli adipociti (iperplasia). Una delle funzioni del AT è di eliminare i lipidi in eccesso in modo efficace per prevenire la lipotossicità in altri tessuti, come fegato, cuore e muscoli (Björntorp P et al., 1971).

L'ipertrofia degli adipociti è una risposta adattativa all'eccesso di nutrienti per mantenere la capacità di deposito del tessuto adiposo e proteggere gli altri tessuti dal grasso ectopico. È stato dimostrato che gli esseri umani magri con adipociti più piccoli manifestano una risposta metabolica peggiore alla sovralimentazione suggerendo come l'aumento delle dimensioni degli adipociti sia una misura della capacità di deposito dei nutrienti.

In alcuni pazienti con obesità, tuttavia, può essere raggiunta una soglia ipertrofica oltre la quale viene compromessa la capacità di deposito degli adipociti, portando alla deposizione lipidica ectopica nei tessuti periferici al di fuori delle sedi naturali di deposizione del tessuto adiposo. L'accumulo di grasso nel cuore, nel muscolo e nel fegato aumenta di molto il rischio di sviluppare malattie d'organo, metaboliche e cardiovascolari (Mathieu P, 2009).

L'ipertrofia ha molteplici effetti sulla funzione degli adipociti. Un aumento del diametro dell'adipocita che si gonfia oltre i 100  $\mu\text{m}$  (le dimensioni medie di una cellula umana sono di circa 50  $\mu\text{m}$ ) è alla base di una compromissione del microcircolo, dovuta principalmente a fenomeni ostruttivi e costrittivi a livello

capillare, ma anche all'aumento volumetrico degli adipociti. Questa situazione comporta ipossia in quanto se gli adipociti sono troppo grandi viene compromessa l'adeguata diffusione dell'ossigeno, i vasi sanguigni non li raggiungono più con conseguente disfunzione del tessuto adiposo. Gli adipociti "ingrassati" non rispondono più ai comandi dell'insulina con progressiva induzione di insulino-resistenza, che apre la strada al diabete di tipo 2 e alle malattie cardiovascolari (Dankel SN et al, 2014; Verma S et al., 2017).

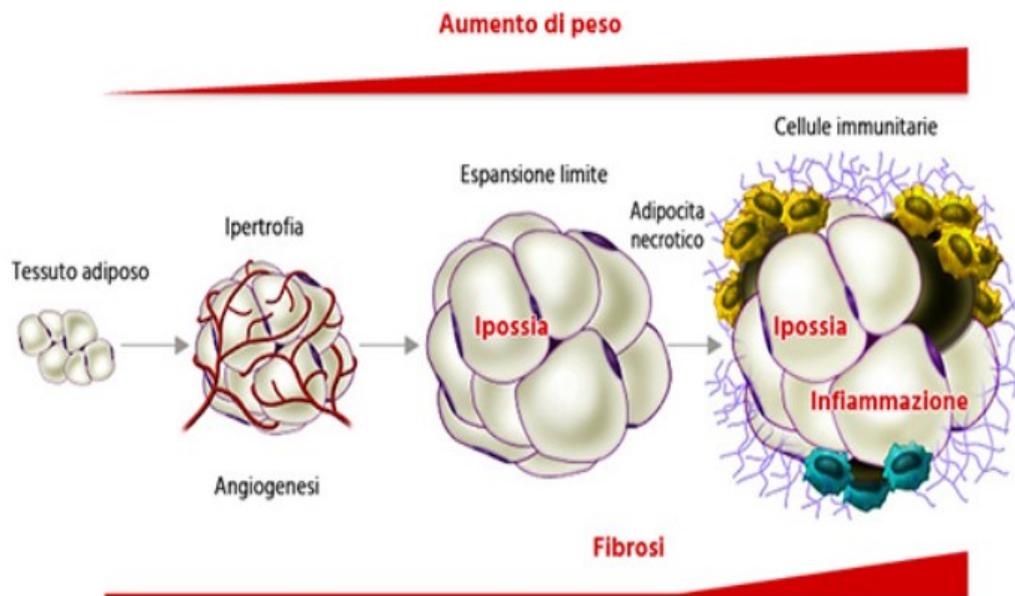
La mancanza di ossigeno nel tessuto adiposo causa:

- ✓ uno stato di infiammazione, accompagnata da un'infiltrazione massiccia di macrofagi attratti da alcune citochine (MCP-1 in particolare) secrete dagli adipociti carenti di ossigeno;
- ✓ la formazione di un deposito di collagene che intrappola gli adipociti, rende il tessuto rigido e fibroso impedendo agli adipociti di gonfiarsi e immagazzinare una quantità superiore di lipidi in eccesso, che vengono riorientati verso organi vitali come il fegato, i muscoli e il cuore, aumentando l'accumulo di deposito di lipidi in punti inappropriati, dando origine a molte complicanze come i disturbi cardio vascolari, l'insulino resistenza, il diabete di tipo 2 o la steatosi epatica. Nell'obesità più il tessuto adiposo è fibroso più complesso è il raggiungimento dell'obiettivo della perdita di peso.

Si instaura quindi un meccanismo a circolo vizioso per cui la riduzione del flusso sanguigno verso il tessuto adiposo fibrotico può portare alla necrosi delle cellule adipose, attirando altri macrofagi e aumentando ulteriormente il livello di infiammazione (Figura 2). Se il tessuto adiposo è fibrotico, l'intero organismo ne soffre, si instaura una situazione che conduce ad un quadro di infiammazione sistemica e disfunzione metabolica (Muir LA et al, 2016).

Le condizioni ipossiche e ischemiche del tessuto adiposo, oltre che le funzionalità degli adipociti bianchi, compromettono la funzionalità degli adipociti bruni, riducendo i processi termogenetici e aumentando lo stress ossidativo, determinano l'intervento del fattore di trascrizione Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1), prodotto con l'obiettivo di compensare, per quanto possibile, la carenza di ossigeno. L'ipossia è responsabile, di fatto, dei fenomeni infiammatori, con incremento della produzione e secrezione di citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) da parte

dei macrofagi, necrosi degli adipociti, inibizione della produzione di adiponectina. L'infiltrarsi dei macrofagi nel tessuto adiposo permette comunque di operare una riduzione della lipotossicità tissutale (Spencer M. et al., 2010).



**Figura 2:** fibrosi, ipossia e infiammazione del tessuto adiposo (Sun K et al., 2011)

L'elevata presenza di molecole infiammatorie nel tessuto adiposo, ed in particolare di  $TNF-\alpha$ , abbassa l'attività della proteina  $PPAR\gamma$ , il direttore d'orchestra della formazione di adipociti, regola il metabolismo del glucosio, degli acidi grassi e della risposta all'insulina.

I principali effetti sono l'alterazione dei livelli di lipidi ematici e una condizione di insulino-resistenza, per disregolazione di adipochine e citochine circolanti, in prima battuta a livello dell'organo adiposo e successivamente a livello sistemico. In particolare l'accumulo di grasso viscerale (intra-addominale) è fortemente associato all'insulino-resistenza e ad un tipico stato dislipidemico aterogenico. Si ritiene che il tessuto adiposo svolga un ruolo importante nello sviluppo anche dell'ipertensione (Mathieu P, 2009).

Inoltre, l'insulino-resistenza, in associazione al quadro di ipertrofia degli adipociti, è notoriamente correlata anche ad un aumento del tessuto adiposo viscerale e al suo infiltrato di cellule infiammatorie, le cui citochine pro-infiammatorie concorrono a peggiorare ulteriormente la sensibilità insulinica a livello periferico. Nell'obesità, il grasso viscerale, molto resistente agli effetti antilipolitici dell'insulina rispetto al grasso sottocutaneo, generalmente si ingrandisce attraverso l'aumento delle

dimensioni delle cellule adipose, mentre il grasso sottocutaneo può ingrandirsi attraverso l'aumento delle dimensioni o del numero delle cellule adipose. Negli adulti con obesità grave, gli adipociti omentali di grandi dimensioni sono più predittivi di anomalie metaboliche rispetto agli adipociti sottocutanei addominali di grandi dimensioni (Matthews DR et al., 1985; Tchkonja T. et al., 2013).

L'ipertrofia delle cellule adipose (capaci di espandersi fino a 15 volte) (Berry D et al., 2013), si correla direttamente, oltre che con il BMI, anche con problematiche metaboliche come il T2DM; è stata riscontrata un'associazione tra il volume degli adipociti, la secrezione di molecole infiammatorie e lo sviluppo di insulino-resistenza (Divoux A, et al, 2010). In conclusione, la disfunzione del tessuto adiposo, in particolare con l'aumento dell'accumulo del grasso viscerale, contribuisce a definire uno stato pro-infiammatorio, aterogenico e diabetogeno ed è strettamente legata allo sviluppo di complicanze associate all'obesità (Klötting N et al., 2010).

#### **1.2.4 Regolazione del bilancio energetico**

Le cellule adipose, presenti nei depositi di tessuto adiposo, si sono adattate per conservare in modo efficiente sotto forma di trigliceridi l'energia in eccesso e, quando necessario, sono pronte a liberare l'energia di deposito come acidi grassi liberi da utilizzare in altre sedi. Questo meccanismo fisiologico, ben coordinato attraverso svariate vie ormonali e nervose, consente alla specie umana di poter sopravvivere al digiuno anche per qualche mese. Tuttavia, quando vi è abbondanza di cibo e si ha uno stile di vita sedentario, anche per effetto di una predisposizione genetica, questo sistema tende ad aumentare i depositi adiposi di energia determinandone un eccesso con conseguenze sfavorevoli sulla salute.

Studi controllati a lungo termine mostrano un chiaro effetto dose-correlato dell'esercizio fisico sul peso corporeo. Non tutti coloro che eseguono un regolare esercizio fisico perdono peso e diverse indagini hanno dimostrato un'enorme variabilità individuale nella risposta ai regimi di esercizio. L'attività fisica, attraverso il dispendio di energia, influenza l'equazione del bilancio energetico generando un deficit energetico. La spesa energetica poi influenza il controllo dell'appetito e l'assunzione di energia. L'esercizio quindi, attraverso la spesa

energetica, produce un impatto sui meccanismi biologici che controllano l'appetito. Attualmente si è riconosciuto che le principali influenze sull'appetito derivano dalla massa magra e dalla massa grassa, dal tasso metabolico a riposo, dall'aggiustamento gastrico al cibo ingerito, dai peptidi insulina, grelina, colecistochinina, peptide YY e leptina. Ci sono evidenze che l'esercizio fisico influenza tutti questi componenti che, a loro volta, influenzano la spinta a mangiare attraverso la modulazione della fame e gli aggiustamenti nella sazietà postprandiale. Le azioni specifiche dell'esercizio su ogni componente fisiologica variano da persona a persona (a seconda delle caratteristiche fisiologiche individuali) e con l'intensità e la durata dell'esercizio (Blundell JE. et al., 2015).

Nella regolazione del bilancio energetico e dei depositi di grasso sono coinvolte complesse interazioni tra fattori biologici, comportamentali, sociali e ambientali, l'evidenza scientifica dimostra che il peso corporeo è regolato da fattori ormonali e nervosi che influenzano il bilancio energetico fra l'apporto di energia e il suo dispendio. Questo complesso sistema di regolazione fisiologica del bilancio energetico è necessario perché anche piccoli squilibri tra apporto e dispendio di energia possono avere, alla fine, importanti effetti sul peso corporeo. Per esempio, uno squilibrio positivo dello 0,3% in 30 anni determinerà un aumento di peso di 9 kg. Con la perdita di peso aumenta l'appetito e il dispendio energetico si riduce, con l'iperalimentazione, si riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico. Quest'ultimo meccanismo di compenso frequentemente non funziona in modo efficiente, consentendo all'obesità di svilupparsi. Un importante regolatore di queste risposte adattative è la leptina, ormone prodotto dall'adipocita, che agisce attraverso circuiti cerebrali (prevalentemente nell'ipotalamo) per influenzare l'appetito, il dispendio energetico e le funzioni neuroendocrine.

L'appetito è influenzato da molti fattori che vengono integrati dal cervello, principalmente a livello dell'ipotalamo. I segnali ormonali comprendono la leptina, l'insulina, il cortisolo e peptidi gastrointestinali come la grelina, che viene prodotta prevalentemente nello stomaco e stimola l'appetito, il peptide YY (PYY) e la colecistochinina, secreta dall'intestino tenue, che invia segnali al cervello attraverso un'azione diretta sui centri di controllo ipotalamici e/o attraverso il nervo vago. (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017)

Il dispendio energetico comprende le seguenti componenti: (1) metabolismo basale o a riposo; (2) costo energetico per il metabolismo e il deposito dei nutrienti; (3) effetto termico dell'esercizio fisico; (4) termogenesi adattativa, che varia in risposta all'apporto cronico di calorie (aumenta con l'aumento dell'apporto).

Lo sviluppo dell'obesità non dipende solo dall'equilibrio tra l'assunzione di cibo e l'utilizzazione calorica, ma anche dall'equilibrio tra il tessuto adiposo bianco, che è il sito primario di accumulo di energia e il tessuto adiposo bruno, specializzato per l'energia spesa. Inoltre, alcuni siti di accumulo di grasso bianco nel corpo (VAT) sono più strettamente collegati rispetto ad altri (SAT) alle complicazioni metaboliche dell'obesità, come il diabete (Gesta S., 2007).

I meccanismi messi a punto per la regolazione del peso corporeo e dell'accumulo di energia hanno lo scopo di preservare le possibilità di sopravvivenza in risposta alle variazioni della disponibilità di energia, per ottenere questo il sistema adatta i soggetti sia alla fame che alla sovralimentazione. Quando questi meccanismi perdono la loro flessibilità, con conseguente disadattamento sia all'aumento dell'apporto energetico che alla restrizione calorica, si possono sviluppare diversi disturbi metabolici, come ad esempio obesità e T2DM (Vettor R et al., 2020).

### **1.3 METABOLISMO DEI LIPIDI**

Il metabolismo dei lipidi permette di ottenere la quasi totalità del fabbisogno energetico. In un organismo sano sono presenti circa 10 Kg di riserve di lipidi, immagazzinate per lo più nel tessuto adiposo e in parte nelle cellule, come gocce. I principali consumatori di grassi, nella condizione di riposo, sono il muscolo cardiaco, i reni, il fegato e il muscolo scheletrico. I lipidi hanno un'importante funzione energetica (1 g di grassi fornisce 9 kcal), possono accumularsi nel tessuto adiposo costituendo i lipidi di deposito con una funzione di riserva calorica (aumentano con diete ipercaloriche e diminuiscono con il digiuno o diete ipocaloriche) (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

#### **1.3.1 Classificazione e composizione delle lipoproteine**

I lipidi sono disponibili nell'organismo attraverso tre diverse fonti: possono essere assunti con l'alimentazione, stoccati nei tessuti adiposi o sintetizzati nel fegato. Le

lipoproteine sono grandi complessi macromolecolari composti da lipidi e proteine che trasportano lipidi scarsamente solubili (principalmente trigliceridi, colesterolo e vitamine liposolubili) attraverso i liquidi corporei (plasma, liquidi interstiziali e linfa) da e verso i tessuti. Le lipoproteine plasmatiche sono divise in cinque classi principali, in base alla loro densità relativa e dimensione:

- ✓ chilomicroni
- ✓ lipoproteine a densità molto bassa (VLDL)
- ✓ lipoproteine a densità intermedia (IDL)
- ✓ lipoproteine a bassa densità (LDL)
- ✓ lipoproteine ad alta densità (HDL)

Ciascuna classe lipoproteica comprende una famiglia di particelle che variano in densità, dimensione e composizione proteica. Esiste una forte relazione inversa tra densità e dimensione, con le particelle più grandi che sono le più mobili e meno dense (chilomicroni) e le particelle più piccole che sono le più dense (HDL). Le proteine associate alle lipoproteine, denominate apolipoproteine, sono necessarie per l'assemblaggio, la struttura, la funzione e il metabolismo delle lipoproteine. Le apolipoproteine attivano importanti enzimi del metabolismo lipoproteico e agiscono come ligandi dei recettori della superficie cellulare.

L'apoB è la principale proteina strutturale di chilomicroni, VLDL, IDL e LDL; in ogni particella lipoproteica è presente una molecola di apoB, ad esempio apoB-48 (chilomicroni), sintetizzata nell'intestino, o apoB-100 (VLDL, IDL o LDL), sintetizzata nel fegato.

Le HDL hanno differenti apolipoproteine che definiscono questa classe lipoproteica, la più importante delle quali è l'apoA-1, che è sintetizzata nel fegato e nell'intestino (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

### **1.3.2 Trasporto dei lipidi provenienti dall'intestino e dal fegato**

Il metabolismo dei lipidi è un processo complesso (Figura 3) che coinvolge differenti fasi:

- ✓ Esogena: assunzione di grassi attraverso l'alimentazione
- ✓ Endogena: produzione di lipidi all'interno del corpo
- ✓ Catabolica: scomposizione o trasformazione dei grassi in diverse strutture contenenti lipidi.

I grassi alimentari, nella forma di trigliceridi, colesterolo, estere del colesterolo e acidi grassi, vengono assorbiti dall'intestino dopo tutti i vari passaggi del processo digestivo. I trigliceridi presenti nell'organismo vengono introdotti attraverso il cibo oppure sintetizzati da adipociti o epatociti a partire dai carboidrati.

Il metabolismo dei lipidi inizia nell'intestino, dove i trigliceridi ingeriti vengono scomposti in acidi grassi a catena corta e poi in molecole di monogliceridi dalla lipasi pancreatica, un enzima che scompone i grassi dopo che questi sono stati emulsionati dai sali biliari. Quando il cibo raggiunge l'intestino tenue sotto forma di chimo, le cellule intestinali rilasciano nella mucosa intestinale la colecistochinina, un ormone della digestione, che stimola a sua volta il rilascio della lipasi pancreatica e la contrazione della cistifellea per rilasciare i sali biliari nell'intestino. La colecistochinina arriva fino al cervello, dove agisce da soppressore del senso di fame.

Gli acidi grassi liberi, risultato della scomposizione dei trigliceridi ad opera dell'azione combinata della lipasi pancreatica e dei sali biliari, vengono trasportati attraverso la membrana intestinale e, una volta attraversata, si ricombinano di nuovo per formare nuove molecole di trigliceridi. Queste, all'interno delle cellule intestinali, sono assemblate a molecole di colesterolo in vescicole fosfolipidiche chiamate chilomicroni che permettono ai grassi e al colesterolo di muoversi all'interno dell'ambiente acquoso dei sistemi circolatorio e linfatico. I chilomicroni abbandonano le cellule epiteliali (enterociti) per escitosi ed entrano nel sistema linfatico attraverso i villi intestinali; da qui vengono trasportati nel sistema circolatorio e possono così sia giungere al fegato che essere distribuiti a tutti i tessuti, dove possono essere utilizzati a scopo energetico oppure essere stoccati come materiale di riserva di energia nelle cellule lipidiche (adipociti).

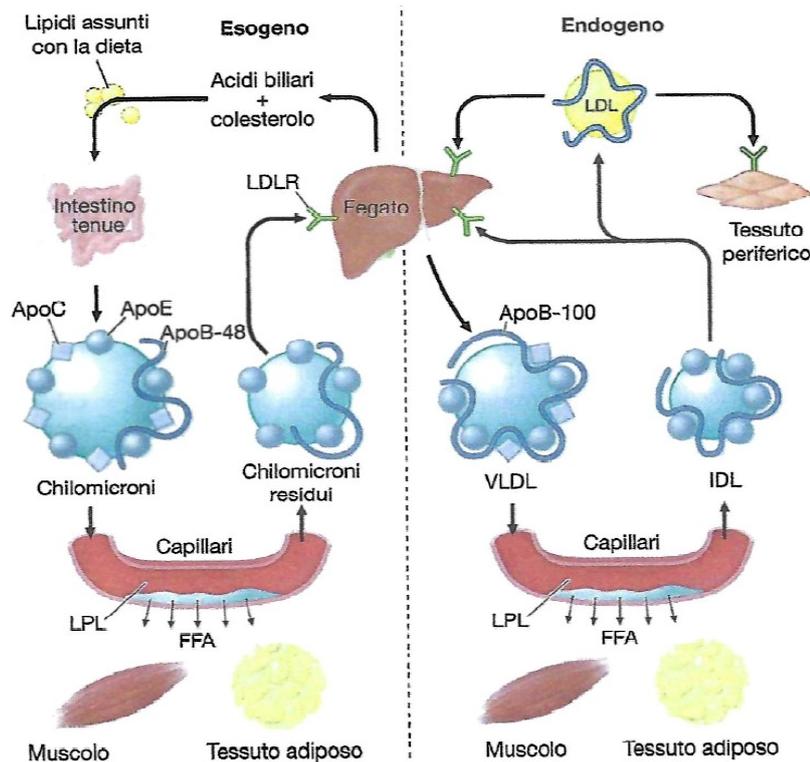
Per ottenere energia dai grassi, attraverso il processo di catabolismo lipidico, chiamato lipolisi, che ha luogo nel citoplasma, è necessario che prima i trigliceridi vengano scomposti per idrolisi nei loro due principali componenti, acidi grassi liberi e glicerolo. Gli acidi grassi liberi (FFA) che ne risultano vengono degradati, per mezzo della beta ossidazione, in Acetil-coA, utilizzato dal ciclo di Krebs, mentre il glicerolo rilasciato dai trigliceridi dopo la lipolisi entra direttamente nel percorso della glicolisi come diidrossiacetone fosfato (DHAP).

Poiché una molecola di trigliceride fornisce tre molecole di acidi grassi, con 16 o più atomi di carbonio presenti in ognuna di esse, le molecole di grasso sviluppano più energia rispetto ai carboidrati e alle proteine; in ambito energetico, i trigliceridi hanno una resa più che doppia, per massa unitaria. Quindi, se i livelli di glucosio sono bassi, i trigliceridi possono essere convertiti in molecole di Acetil-coA e utilizzati per generare ATP attraverso la respirazione aerobica (Goodman BE, 2010; Lehninger, 6<sup>^</sup> ed. 2014).

Nel caso in cui l'Acetil-coA viene prodotto in eccesso dall'ossidazione degli acidi grassi e il ciclo di Krebs non è in grado di gestirlo, esso viene utilizzato per la creazione di corpi chetonici (chetogenesi). Questi svolgono una funzione di alimentazione energetica quando i livelli di glucosio sono troppo bassi; i casi in cui entrano in azione sono legati a lunghi periodi di digiuno o a patologie (come ad esempio il diabete non controllabile) che non permettono di utilizzare la maggior parte del glucosio in circolazione. In entrambi i casi vengono liberate le riserve di grasso per generare energia attraverso il ciclo di Krebs.

Gli organi come il cervello, che solitamente fanno affidamento sul solo glucosio come fonte energetica, possono utilizzare come alternativa i chetoni. In questo modo il cervello si tiene attivo anche quando le scorte di glucosio sono ridotte o esaurite. Se i chetoni sono prodotti più rapidamente di quanto possono essere utilizzati, vengono scomposti in CO<sub>2</sub> e acetone; quest'ultimo viene espulso tramite l'espiazione. I chetoni danno luogo all'ossidazione per produrre energia utile al cervello.

Quando i livelli di glucosio hanno raggiunto il limite, l'Acetil-coA in eccesso, generato dalla glicolisi, può essere convertito in acidi grassi, in trigliceridi, in colesterolo, in sali biliari e in steroidi. Questo processo, chiamato lipogenesi, ha luogo nel citoplasma degli adipociti e degli epatociti e crea grassi dall'Acetil-CoA. L'ingestione di glucosio o carboidrati oltre il fabbisogno dell'organismo, porta l'Acetil CoA a trasformare la quantità in eccesso in grassi (Lehninger, 6<sup>^</sup> ed. 2014).



**Figura 3:** Percorsi metabolici, esogeno ed endogeno, delle lipoproteine (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017)

Tutte le cellule nucleate sintetizzano colesterolo, ma solo gli epatociti e gli enterociti possono effettivamente secernere colesterolo nella bile o nel lume intestinale. Il colesterolo viene trasportato dalle membrane plasmatiche delle cellule periferiche al fegato e all'intestino attraverso un processo denominato "trasporto inverso del colesterolo", che viene facilitato dalle HDL.

Gli epatociti possono rimuovere direttamente il colesterolo HDL tramite il recettore scavenger di classe B1 (scavenger receptor B1, SR-B1), un recettore di superficie cellulare che media il trasferimento selettivo di lipidi alle cellule.

Riepilogando gli acidi grassi vengono degradati, per mezzo della beta ossidazione, in molecole di Acetil-coA, utilizzate nel ciclo di Krebs per generare ATP. La produzione in eccesso di Acetil-coA può essere utilizzata per la sintesi di corpi chetonici, che vengono a loro volta degradati per creare alimentazione energetica in caso di risorse di glucosio limitate. Se l'Acetil-coA è in eccesso a causa di un'assunzione di carboidrati o glucosio superiore al fabbisogno dell'organismo, viene utilizzato per la sintesi degli acidi grassi o per la lipogenesi.

La lipolisi permette di ottenere energia dai grassi, degradando i trigliceridi per idrolisi in glicerolo e acidi grassi, rendendoli più semplici da processare per l'organismo.

Il colesterolo, contenuto negli alimenti di origine animale, viene rapidamente assorbito dall'intestino e raggiunge il fegato con il sangue portale. Il livello di colesterolo nel sangue (colesterolemia) non dipende solo dalla quantità di colesterolo presente negli alimenti, ma anche dalla quantità di colesterolo che viene prodotto all'interno del nostro organismo dal fegato e da altri tessuti (chiamato colesterolo endogeno).

Il colesterolo è trasportato nel sangue dalle lipoproteine, in particolare le LDL e le HDL. Si ritiene che un aumento del colesterolo legato alle LDL aumenti il rischio di aterosclerosi e infarto cardiaco, mentre un aumento del colesterolo HDL sembra proteggere l'individuo da queste patologie. Nei vari tessuti il colesterolo viene utilizzato come componente delle membrane cellulari (insieme ai fosfolipidi); dalle ghiandole endocrine viene utilizzato per la produzione degli ormoni steroidei; dal fegato viene, infine, utilizzato per la produzione degli acidi biliari, componenti della bile, con la quale il colesterolo viene eliminato attraverso le feci.

Il fegato svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico: sintetizza i trigliceridi, gli acidi grassi (tranne quelli essenziali che dobbiamo assumere con la dieta), il colesterolo, i fosfolipidi e le lipoproteine; il fegato, inoltre, è la principale sede dei processi ossidativi dei trigliceridi ed elimina colesterolo e fosfolipidi in eccesso con la bile.

Le cellule (eccetto quelle nervose, che utilizzano solo glucosio) possono utilizzare a scopo energetico, cioè ossidare, alternativamente glucosio e trigliceridi; la scelta è legata alla disponibilità di queste sostanze nel sangue e agli influssi ormonali.

L'obesità è associata ad alte concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, colesterolo LDL e basse concentrazioni di colesterolo HDL. Tuttavia, sovrappeso, obesità e dislipidemia sono tutti fattori di rischio modificabili di malattie cardiovascolari (Jimenez JM et al., 2020).

Alcuni studi nel valutare il legame tra NAFLD (non alcoholic fat liver disease) e rischio di CVD si sono concentrati sui collegamenti tra NAFLD e alterato del metabolismo delle lipoproteine, considerata la presenza di diversi fattori di rischio comuni tra cui obesità, insulino-resistenza e T2DM. Nei pazienti con NAFLD si

osserva spesso dislipidemia aterogenica, caratterizzata da ipertrigliceridemia plasmatica, aumento dei livelli di LDL e diminuzione dei livelli HDL, e molte terapie allo studio per NAFLD stanno mostrando di migliorare anche la dislipidemia (Deprince A et al., 2020). Numerosi sono studi genetici e clinici evidenziano la relazione fra l'aumento dei valori di LDL e malattie cardiovascolari aterosclerotiche (FERENCE BA et al., 2017).

Nel rischio individuale di sviluppare comorbidità associate all'obesità si è osservata una grande variabilità, che non si spiega semplicemente con l'estensione dell'adiposità, e una percentuale di individui con obesità manifesta un rischio significativamente più basso di anomalie cardio-metaboliche. Per queste situazioni si è introdotto il concetto di Metabolically Healthy Obesity (MHO), i pazienti con obesità mantengono parametri normali del metabolismo del glucosio e dei lipidi, assenza di ipertensione, presentano minori quantità di grasso viscerale ed epatico, maggiore deposizione adiposa nelle gambe e nel tessuto adiposo sottocutaneo, conservata sensibilità all'insulina, funzionalità delle cellule- $\beta$  e migliore idoneità cardiorespiratoria (Blüher M, 2020).

### **1.3.3 Alterazioni con ridotti livelli di HDL-Colesterolo**

Un basso livello di HDL è un importante predittore indipendente di un aumentato rischio cardiovascolare. Il metabolismo delle HDL è fortemente influenzato dalle TRL (lipoproteine ricche di trigliceridi), dall'insulino-resistenza e dall'infiammazione, oltre che da altri fattori ambientali e clinici.

La maggior parte dei pazienti con basso livello di HDL presenta una combinazione di predisposizione genetica e fattori secondari. È stato dimostrato che una serie di varianti genetiche possono influenzare i livelli di HDL e ancora più importante da un punto di vista quantitativo, l'obesità e l'insulino-resistenza mostrano effetti fortemente soppressivi sull'HDL. Inoltre, un numero notevole di pazienti con elevati TG presenta ridotti livelli di HDL. La maggior parte dei pazienti con bassi livelli di HDL presenta un accelerato catabolismo delle HDL e di ApoA-1.

Il colesterolo HDL rappresenta un importante bio-marcatore per la valutazione del rischio cardiovascolare. (Harrison, 19<sup>^</sup> ed. 2017)

La dislipidemia dell'obesità comprende ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, colesterolo HDL basso e livelli di colesterolo LDL da normali ad aumentati nel

sangue. Indipendentemente dall'obesità, l'iperlipidemia è un fattore di rischio cardiaco che si associa ad aumento del colesterolo totale e LDL, ad aterosclerosi, formazione e rottura della placca (Carswell A et al., 2016).

I lipidi circolanti, se sono in eccesso, possono depositarsi sulle pareti delle arterie, dando inizio all'aterosclerosi, il colesterolo e i grassi di origine animale in generale favoriscono l'insorgenza di tale patologia per cui è opportuno limitarne l'assunzione con la dieta.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 è frequente la presenza di dislipidemia, denominata anche dislipidemia diabetica (DD), è un'iperlipidemia, che si associa anche ad un maggior rischio cardiovascolare, ed è in relazione a insulino-resistenza e ad un aumento di TG e LDL e a bassi livelli di HDL (Athyros VG et al., 2018).

Studi epidemiologici hanno stabilito che un alto livello plasmatico di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) è associato a un ridotto rischio cardiovascolare. Tuttavia, recenti studi clinici randomizzati di interventi che aumentano i livelli di HDL-C non sono riusciti a stabilire una nesso causale per questa relazione.

Gli sforzi di ricerca sulle HDL si sono quindi indirizzati verso lo sviluppo di strategie che migliorano le funzioni cardioprotettive delle HDL, piuttosto che semplicemente aumentare i livelli di HDL-C. Questi sforzi stanno anche portando alla scoperta di nuove funzioni HDL che non sono correlate alle malattie cardiovascolari; una delle funzioni più recentemente identificate delle HDL è la loro potente proprietà antidiabetica (Cochran BJ et al., 2021).

#### **1.4 TERAPIA DELL'OBESITÀ**

Obiettivi fondamentali del trattamento dell'obesità sono migliorare le comorbidità associate e ridurre il rischio che si sviluppino in futuro. Per la valutazione clinica del paziente affetto da obesità è necessario ottenere un'anamnesi completa, un esame fisico e una valutazione di laboratorio pertinenti all'obesità del paziente, le informazioni ottenute sono usate per determinare il livello di rischio e creare un programma terapeutico. La decisione di quanto intensivo debba essere il trattamento del paziente e quali modalità usare viene stabilita in base al grado di rischio del paziente, alle sue aspettative e alle risorse disponibili. La promozione della perdita di peso deve essere realistica ed appropriata, per ottenere una riduzione

dei rischi per la salute, insieme al mantenimento e alla prevenzione della riconquista del peso. L'obesità è una malattia cronica e la gestione del peso deve continuare per tutta la vita; gli obiettivi terapeutici includono anche la gestione delle comorbidità e il miglioramento della qualità della vita. La gestione dell'obesità può condurre ad un miglioramento delle comorbidità correlate, con una ridotta necessità di trattarle farmacologicamente (Schwarz PEH et al, 2008).

I due criteri principali per il successo nel trattamento dell'obesità sono il mantenimento della perdita di peso e la prevenzione e il trattamento delle comorbidità. In particolare una gestione appropriata delle complicanze dell'obesità oltre alla gestione del peso dovrebbe includere la gestione della dislipidemia, l'ottimizzazione del controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2, la normalizzazione della pressione sanguigna nell'ipertensione, la gestione di disturbi polmonari come la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno (OSA), l'attenzione al controllo del dolore e alle esigenze di mobilità nell'osteoartrite, la gestione dei disturbi psicosociali tra cui disturbi affettivi, disturbi alimentari, bassa autostima e disturbo dell'immagine corporea (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

L'approccio all'obesità può essere:

- ✓ di tipo comportamentale con modificazione dello stile di vita, interessando l'alimentazione e/o l'esercizio fisico;
- ✓ di tipo farmacologico;
- ✓ di tipo chirurgico con la chirurgia bariatrica, terapia che raggiunge risultati più brillanti nel calo di peso e nel riassetto ormonale.

(Kushner R et al., 2014)

Il tipo di terapia che viene suggerita al paziente cambia in base al BMI e alla presenza di comorbidità. Per pazienti in sovrappeso con BMI (25,0-26,9 kg/m<sup>2</sup>) senza comorbidità l'unico approccio è quello comportamentale; nella fascia alta del sovrappeso (27,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), se ci sono delle comorbidità come diabete, ipertensione, dislipidemia, si può associare una farmacoterapia per l'obesità.

Si prende in considerazione la terapia chirurgica in caso di BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> oppure BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità. Ci sono studi che stanno valutando il ruolo della terapia chirurgica anche nell'obesità di primo grado, ma le indicazioni non sono ancora così univoche, per cui ad oggi si è legittimati a consigliare al

paziente l'intervento chirurgico seguendo le linee guida sopra citate (Yumuk V et al., 2015).

Per pazienti in sovrappeso con BMI (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) senza comorbidità un obiettivo appropriato può essere la prevenzione di un ulteriore aumento di peso, attraverso consigli dietetici e aumento dell'attività fisica, piuttosto che la perdita di peso di per sé. Benefici clinici significativi possono essere ottenuti anche con una modesta perdita di peso (indicativamente pari 5-10% del peso corporeo iniziale) e una modifica dello stile di vita (miglioramento del contenuto nutrizionale della dieta e modesti aumenti dell'attività fisica).

Una perdita di peso del 5-15% in un periodo di 6 mesi è realistica e di comprovato beneficio per la salute; una perdita di peso superiore (20% o più) può essere presa in considerazione per coloro che hanno gradi di obesità maggiori (BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) (Yumuk V et al., 2015).

I trattamenti dell'obesità, ad eccezione della chirurgia, sono generalmente inefficaci nel controllo del peso a lungo termine. Il trattamento chirurgico, oltre ad una perdita di peso sostenuta, fornisce ulteriori benefici alle persone con comorbidità legate all'obesità e riduce il rischio relativo di morte derivante da una significativa perdita di peso; di conseguenza, gli interventi di chirurgia bariatrica risultano in rapida crescita (Chang S et al., 2014).

La terapia dell'obesità inizia sempre con la correzione dello stile di vita e successivamente può includere la terapia farmacologica e quella chirurgica, in base al BMI e alla presenza di comorbidità.

La gestione dell'obesità non può concentrarsi solo sulla riduzione del peso e del BMI, occorre prestare attenzione anche al WC e al miglioramento della composizione corporea che si concentra sul miglioramento e sul mantenimento della massa magra e sulla diminuzione della massa grassa.

Sebbene i valori limite di BMI, WC (circonferenza della vita) e percentuali di massa grassa non siano stati definiti per gli anziani, risulta da diversi studi che la mortalità e la morbilità associate all'obesità aumentano generalmente con un BMI superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>, e che la terapia dimagrante negli anziani dovrebbe mirare a ridurre al minimo la perdita muscolare e ossea, importante in questa fascia di età, dovrebbe essere sempre presente la vigilanza sullo sviluppo dell'obesità sarcopenica, combinazione di un eccesso malsano di grasso corporeo con una perdita dannosa di

massa muscolare e priva di grassi, comprese le ossa. (Mathus-Vliegen EMH et al., 2012)

L'allenamento aerobico è la modalità ottimale di esercizio per ridurre la massa grassa, mentre per aumentare la massa magra è necessario un programma che includa anche l'allenamento di resistenza.

In sintesi, la terapia cognitiva comportamentale affronta direttamente i comportamenti che richiedono cambiamenti per ottenere una perdita di peso che sia di successo; la farmacoterapia può aiutare i pazienti a mantenere la conformità e migliorare i rischi per la salute legati all'obesità; la chirurgia è il trattamento più efficace per l'obesità morbosa in termini di perdita di peso a lungo termine. Una gestione completa dell'obesità può essere realizzata da un team multidisciplinare e dovrebbe concentrarsi su obiettivi realistici, mirati ad aiutare i pazienti con un'adeguata prevenzione e trattamento (Yumuk V et al., 2015; Hainer V et al., 2008).

#### **1.4.1 Modificazione dello stile di vita**

La cura dell'obesità rivolge l'attenzione ai tre elementi essenziali dello stile di vita: le abitudini alimentari, l'attività fisica e il cambiamento del comportamento. Dal momento che l'obesità è fondamentalmente una patologia legata ad un alterato equilibrio energetico, tutti i pazienti devono imparare come e quando l'energia viene assunta (dieta), come e quando l'energia viene spesa (attività fisica) e come inserire queste informazioni nella loro vita quotidiana (terapia comportamentale).

L'obiettivo della terapia dietetica è quello di ridurre la quantità totale delle calorie assunte. Una diminuzione del 15-30% dell'apporto energetico (calorico) dall'assunzione abituale di un individuo stabile al peso è sufficiente ed appropriata. Le diete a basso contenuto di grassi o di carboidrati o ad alta percentuale di proteine, non si sono infatti dimostrate più efficaci di una dieta ipocalorica equilibrata (Yumuk V et al., 2015).

L'esercizio fisico da solo risulta moderatamente efficace per ottenere una perdita di peso, la sua combinazione con le modificazioni dietetiche è l'approccio comportamentale più efficace per la terapia dell'obesità. Il ruolo più importante dell'esercizio fisico sembra essere quello del mantenimento del calo ponderale. In particolare l'esercizio aerobico e di resistenza ha raccolto solide prove a sostegno

della sua efficacia per la "perdita di peso" o "perdita di massa grassa" nei pazienti con obesità e morbilità correlate. Per questo motivo, tutti le linee guida scientifiche raccomandano almeno 150 minuti/settimana di esercizio aerobico moderato (come, ad esempio, una camminata veloce), combinati con tre sessioni settimanali di esercizio di resistenza per aumentare la forza muscolare.

L'aumento dell'attività fisica riduce il grasso intra-addominale, aumenta la massa magra (muscolare e ossea), riduce la pressione sanguigna, migliora la tolleranza al glucosio, la sensibilità all'insulina, il profilo lipidico e la forma fisica, ha un'influenza positiva sul mantenimento del peso a lungo termine (Yumuk V et al., 2015). La terapia cognitivo-comportamentale è utilizzata per favorire il cambiamento e per rafforzare i nuovi comportamenti relativamente all'alimentazione e all'attività fisica.

#### **1.4.2 Trattamento farmacologico**

Il trattamento farmacologico adiuvante deve essere considerato come parte di una strategia globale di gestione dell'obesità, dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  o per quelli con  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  se associato con patologie correlate all'obesità (ad esempio ipertensione, diabete mellito di tipo 2, apnea del sonno). La farmacoterapia può aiutare i pazienti a mantenere l'aderenza al trattamento dietetico, a prevenire lo sviluppo di comorbidità dell'obesità e a migliorare la qualità della vita; in ogni caso quando viene prescritto un farmaco per l'obesità, il paziente dovrebbe essere attivamente impegnato in un programma per un nuovo stile di vita.

Una valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica messa in atto dovrebbe essere fatta dopo i primi 3 mesi, se la perdita di peso raggiunta è soddisfacente (ad esempio perdita di peso  $> 5\%$  nei pazienti non diabetici e  $> 3\%$  nei pazienti diabetici), il trattamento dovrebbe essere continuato, mentre nei soggetti non rispondenti alla terapia il trattamento dovrebbe essere interrotto (Yumuk V et al., 2015).

I farmaci per l'obesità rientrano tradizionalmente in due principali categorie: farmaci ad azione centrale soppressori dell'appetito (anoressizzanti) e farmaci ad azione periferica che bloccano l'assorbimento intestinale di lipidi. I farmaci che riducono l'appetito hanno come principale bersaglio tre sistemi di recettori di

monoamine nell'ipotalamo: recettori noradrenergici, dopaminergici e serotoninergici. I farmaci anoressizzanti influenzano il senso di sazietà, aumentandolo, e la fame, riducendola, aiutando così i pazienti a ridurre l'apporto calorico senza avere una sensazione di privazione (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

I farmaci attualmente disponibili in Europa sono: Orlistat, Bupropione/Naltrexone e Liraglutide.

La combinazione Bupropione/Naltrexone comprende due farmaci ad azione centrale e si ritiene che il loro effetto anoressico sia il risultato dell'attivazione dei neuroni POMC, situati nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, che promuovono il senso di sazietà. Il Bupropione è un inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, l'associazione con il Naltrexone (antagonista degli oppioidi) ne potenzia l'effetto, perché permette di bloccare il meccanismo di feedback negativo dei neuroni POMC.

Anche la Liraglutide (agonista recettoriale del GLP-1) agisce stimolando i neuroni POMC, che inducono il senso di sazietà, e inibisce i neuroni NPY, responsabili del senso della fame.

L'Orlistat riduce la digestione intestinale del grasso, è un potente inibitore naturale delle lipasi pancreatiche e gastriche, necessarie per l'idrolisi dei grassi alimentari in acidi grassi, non è assorbito a livello sistemico e blocca l'assorbimento del 25-30% dei grassi introdotti con la dieta (Apovian CM et al., 2015).

### **1.4.3 Trattamento chirurgico**

La chirurgia bariatrica si occupa del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da obesità grave spesso associata a comorbidità. Tra il 2000 e il 2010 la prevalenza dell'obesità di III grado è aumentata del 70% (Sturm R et al., 2013) e l'elevato BMI rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo delle comorbidità correlate all'obesità stessa. Inoltre il trattamento con approcci non chirurgici dell'obesità patologica ( $BMI > 40 \text{ Kg/m}^2$ ) nel lungo periodo ( $\geq 5$  anni) si è dimostrato inefficace (Buchwald H et al., 2004); mentre l'opzione chirurgica costituisce il trattamento più efficace in termini di perdita di peso a lungo termine, miglioramento delle comorbidità e della qualità della vita, nonché diminuzione della mortalità complessiva (Yumuk V et al., 2015).

I candidati potenziali alla chirurgia bariatrica sono pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni con:

1. BMI  $\geq 40,0$  Kg/m<sup>2</sup>
2.  $35,0 < \text{BMI} < 39,9$  Kg/m<sup>2</sup> e comorbidità (come, ad esempio, diabete mellito di tipo 2 e altri disturbi metabolici, malattie cardiorespiratorie, ipertensione, problemi articolari dell'anca e del ginocchio che riducano la mobilità, e problemi psichici connessi con l'obesità).

Inoltre vi sono chiare evidenze che la chirurgia bariatrica sia utile nella remissione del T2DM, almeno nel breve e medio periodo, conseguentemente i pazienti con BMI compreso tra 30 e 35 Kg/m<sup>2</sup> e diabete mellito di tipo 2 possono essere considerati per il trattamento chirurgico su base individuale (Yumuk V et al., 2015). La mortalità in seguito a chirurgia bariatrica è generalmente inferiore all'1% ma varia a seconda dell'intervento, dell'età, delle comorbidità del paziente e dell'esperienza del chirurgo (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

Le controindicazioni alla chirurgia bariatrica comprendono:

1. Pazienti con ridotta aspettanza di vita per gravi patologie (cardiopulmonari irreversibili o con neoplasie e metastasi)
2. Donne in gravidanza o che prevedono una gravidanza nei successivi dodici mesi
3. Assenza di un periodo identificabile di gestione medica
4. Pazienti inabili a partecipare ad un follow-up medico prolungato
5. Abuso di alcol o dipendenza da droghe
6. Disordini psichiatrici non stabilizzati, depressione severa, disturbi della personalità e disordini alimentari, salvo diversa indicazione da parte di psichiatri con esperienza nel campo dell'obesità
7. Pazienti incapaci di autogestirsi, di comprendere i rischi dell'intervento e la condotta di vita necessaria per garantire il successo della chirurgia, privi di un supporto familiare o sociale nel lungo termine.

Ci sono una serie di valutazioni da fare per il trattamento chirurgico dell'obesità, quali l'indicazione all'intervento chirurgico, quando fare l'intervento, la scelta del tipo di intervento, la preparazione del paziente ed il follow up. È quindi opportuno

che i pazienti siano valutati da una squadra multidisciplinare che comprenda psichiatri, dietisti, chirurghi e medici, che i rischi e i benefici del trattamento vengano discussi con il paziente. Il follow-up postoperatorio per questi pazienti va proseguito per tutta la vita (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).

Negli ultimi anni è stata raggiunta una migliore comprensione dei notevoli cambiamenti metabolici indotti dai diversi interventi chirurgici al tratto digestivo. Di conseguenza la precedente classificazione delle operazioni che distingueva gli interventi in restrittivi (ossia limitanti la quantità di cibo che lo stomaco può contenere e rallentanti la velocità di svuotamento gastrico), malassorbitivi (ossia limitanti l'assorbimento delle sostanze nutritive) e misti restrittivo-malassorbitivo, non riflette adeguatamente l'attuale livello di conoscenza degli effetti metabolici precoci e indipendenti dal peso di queste operazioni. Oggi, la maggior parte degli interventi chirurgici standard è considerata principalmente un intervento di tipo metabolico (Yumuk V et al., 2015).

Un intervento di tipo malassorbitivo dovrebbe essere più facilmente consigliabile a pazienti con BMI ed età elevati, a donne con disposizione androide del grasso, a maschi con adiposità centrale, a pazienti con numerose e serie comorbidità. Gli interventi restrittivo-malassorbitivi comportano un aumentato rischio di carenze di alcuni micronutrienti: vitamina B12, ferro, acido folico, calcio e vitamina D. I pazienti sottoposti a questo tipo di intervento richiedono un'integrazione di questi micronutrienti per tutta la vita. Gli interventi di tipo restrittivo-malassorbitivo di solito portano ad una perdita media del peso corporeo totale del 30-35% che viene mantenuta in circa il 60% dei pazienti dopo 5 anni. Generalmente la perdita di peso media è maggiore dopo gli interventi restrittivo-malassorbitivi rispetto a quella ottenuta dopo gli interventi restrittivi. (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017)

Le procedure chirurgiche oggi disponibili sono numerose e usualmente eseguite in laparoscopia; le più praticate (Figura 4) sono:

- ✓ il bendaggio gastrico regolabile (adjustable gastric banding, AGB)
- ✓ la sleeve gastrectomy (LSG)
- ✓ il bypass gastrico Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)
- ✓ il bypass gastrico One anastomosis gastric bypass (OAGB)

Un ulteriore intervento, di più alta complessità e minore applicazione, è la diversione biliopancreatica con duodenal switch (DBP/DS).

Tra le diverse procedure chirurgiche, il bendaggio gastrico regolabile è considerato più sicuro in termini di tassi di mortalità e presenta minori complicanze, mentre il bypass gastrico è risultato più efficace nel calo ponderale ma genera più eventi avversi. Tuttavia, il tasso di re-intervento di AGB è superiore a quello di RYGB, OAGB e LSG e i risultati di perdita di peso sono stati meno sostanziali. (Chang SH et al., 2014). La chirurgia bariatrica è attualmente considerata l'opzione di trattamento più efficace per l'obesità patologica; nel complesso, LSG sembra essere paragonabile nel calo ponderale a 5 anni al bypass gastrico; LSG e RYGB sono le procedure più frequentemente eseguite (Angrisani L et al., 2015).

#### **1.4.3.1 Preparazione all'intervento (Pallone Intragastrico)**

Un trattamento transitorio non chirurgico, di preparazione all'intervento, è il Pallone Intragastrico, che è un dispositivo in silicone, di forma sferica, posizionato per via endoscopica nel lume gastrico, mediante gastroscopia. Il periodo massimo di posizionamento per il pallone endogastrico è di 6 mesi, oltre i quali la possibilità di complicanze legate ad esso cresce notevolmente, dopo tale scadenza il pallone deve essere obbligatoriamente rimosso. Il meccanismo d'azione di tale dispositivo è quello di indurre un precoce senso di sazietà dopo l'introduzione di piccole quantità di cibo. Il calo ponderale medio ottenuto dal paziente nei 6 mesi di mantenimento del pallone è di circa 15-20 Kg, con un decremento più rapido nei primi 2 mesi. Nel follow-up a lungo termine (48 mesi dalla rimozione) si osserva che il 30% dei pazienti riprende il 100% del peso, il 40% recupera meno del 50%, il 20% mantiene il peso raggiunto, il 10% dimagrisce.

#### **1.4.3.2 Bendaggio gastrico regolabile**

Il bendaggio gastrico regolabile (AGB), impiantato per via laparoscopica, è il prototipo della categoria di interventi di tipo restrittivo. È un intervento storicamente molto utilizzato, soprattutto nelle prime fasi. Questo intervento non

comporta asportazione o sezione di organi ed è anatomicamente e funzionalmente reversibile. Esso consiste, come dice il termine, nel posizionamento di una benda/laccio intorno alla porzione prossimale dello stomaco creando una piccola tasca gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio, questa benda viene poi ristretta e può essere controllata dall'esterno. Il diametro di questi bendaggi è regolabile attraverso la loro connessione con un piccolo serbatoio impiantato sottocute sopra la fascia muscolare della parete addominale. L'aggiunta o la rimozione di soluzione idrosalina nel serbatoio riduce o aumenta il diametro interno del bendaggio, cambiando così l'ampiezza dell'apertura gastrica, che si può restringere o allargare. L'assorbimento del cibo resta lo stesso e quindi tutto dipende da quello che il soggetto ingerisce, mangiando cibi semi liquidi ad alto contenuto calorico, questi superati lo stretto orifizio obbligato verranno interamente assorbiti, per cui è consigliata una dieta costituita prevalentemente da cibi solidi con proteine, carboidrati e fibre (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017).

I principali vantaggi sono l'assoluta assenza di modificazioni a carico degli organi addominali, la sua effettuazione in laparoscopia e la possibilità di regolarne la calibrazione dall'esterno con una semplice puntura del serbatoio. La perdita di peso dopo bendaggio gastrico è progressiva per 2 o 3 anni e successivamente va incontro ad una stabilizzazione in genere in un range tra il 40% e il 55% dell'eccesso di peso. A medio e lungo termine (4-12 anni) i risultati sono variabili e legati all'individualità, mostrando un intervallo di perdita dell'eccesso ponderale che va dal 25% al 70% (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).

Tuttavia, si verifica tipicamente un recupero del peso corporeo nel 60% dei pazienti e questa è la ragione per cui tale procedura bariatrica viene utilizzata sempre meno (Angrisani L et al., 2015).

### **1.4.3.3 Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG)**

Con la gastroplastica verticale per via laparoscopica (LSG) o sleeve gastrectomy, lo stomaco viene ristretto senza compromissione funzionale, con una cucitrice meccanica e suddiviso verticalmente con la rimozione di circa l'80% della grande curvatura; esso viene quindi tubulizzato, passando da una forma a sacco a una forma cilindrica, con una capienza molto ridotta. Rientra nella grande famiglia degli

interventi restrittivi, con scopo di ridurre il volume dello stomaco, come il bendaggio gastrico regolabile.

La LSG è stata inizialmente introdotta come una procedura preliminare per i pazienti con obesità molto grave, ovvero con BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> (Cottam D et al., 2006; Daskalakis M et al., 2009); l'obiettivo era quello di ottenere un calo ponderale significativo, riducendo così le percentuali di complicanze nel successivo intervento di diversione biliopancreatica con switch duodenale o bypass gastrico Roux-en-Y (Feng JJ et al., 2002). Il numero totale di LSG è aumentato drasticamente negli ultimi anni, divenendo oggi la tecnica chirurgica più utilizzata a livello globale (Sjöström L et al., 2004). La notevole diffusione di questa procedura può essere riconducibile ai buoni risultati nel breve/medio termine, alla più bassa complessità tecnica e al minor tempo chirurgico (Nguyen NT et al., 2013). Tra i suoi vantaggi sono inoltre da includere anche: l'accesso endoscopico, la mancanza dell'anastomosi intestinale, escludendo così il rischio di un'ernia interna, la preservazione del normale assorbimento intestinale e la prevenzione della "dumping syndrome" grazie alla preservazione del piloro (Helmio M et al., 2012). La perdita di peso dopo questo intervento è maggiore rispetto a quella che viene ottenuta con il bendaggio gastrico regolabile (AGB). Il calo ponderale indotto da questa procedura è mediamente del 60% del peso corporeo, sebbene gli effetti nel lungo termine sulla perdita di peso e sulle comorbidità non siano ancora stati caratterizzati nel dettaglio (Daskalakis M et al., 2009; Peterli R et al., 2013).

LSG è risultato inoltre fattibile e sicuro dopo AGB e quindi potrebbe essere una buona soluzione per i pazienti che hanno manifestato complicanze correlate all'AGB o con scarsa qualità della vita, come nei pazienti con dilatazione esofagea che sono andati molto meglio dopo la rimozione della banda ed essersi sottoposti a LSG. Inoltre LSG può essere impiegato come passaggio iniziale in previsione di una successiva procedura di tipo malassorbitivo, ma anche come operazione bariatrica di per sé; per valutare la perdita di peso sono necessari follow-up più lunghi e più grandi serie di dati (Bernante P et al., 2006).

#### **1.4.3.4 Bypass Gastrico (RYGB)**

Il bypass gastrico alla Roux-en-Y (RYGB) è un intervento di bypass restrittivo-malassorbitivo che combina gli elementi della restrizione gastrica con una

malnutrizione selettiva, così chiamato per la forma ad “y”. Si tratta di una tecnica simile alla gastroplastica verticale, lo stomaco viene tagliato creando una tasca gastrica molto piccola (parte restrittiva dell'intervento), il cui volume è di circa 30 ml, che può quindi contenere solo limitate quantità di cibo, alla quale viene anastomizzata attraverso un piccolo orifizio un'ansa intestinale evitando in tal modo che duodeno e stomaco distale siano coinvolti; quindi gli alimenti procedono a valle bypassando il resto dello stomaco, il duodeno ed il primo tratto dell'intestino tenue. La parte malassorbitiva dell'intervento è dovuta al mescolamento dei succhi gastrici e del succo biliopancreatico che non avviene subito allo sbocco dello stomaco, ma più a valle, al termine del duodeno; quindi riducendo la porzione di duodeno e tenue in cui il cibo si mescola ai succhi digestivi, si riduce anche l'assorbimento intestinale di macro e micronutrienti, che spesso devono essere integrati ad alti dosaggi.

RYGB limita l'assorbimento del colesterolo, portando a una diminuzione del colesterolo totale sierico e del colesterolo LDL, contribuendo a migliorare il profilo di rischio cardiovascolare (Pihlajamäki J et al., 2010). Il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB) è la procedura in laparoscopia più comunemente eseguita dopo LSG (Angrisani L et al., 2015).

#### **1.4.3.5 Bypass Gastrico a singola anastomosi (OAGB/MGB)**

Il bypass gastrico a singola anastomosi (OAGB) o mini bypass gastrico (MGB) è costituito da una lunga e stretta tubulizzazione gastrica praticata lungo la piccola curvatura dello stomaco che viene suturata ad una lunga ansa digiunale portata in sede sovramesocolica. L'OAGB può considerarsi una tecnica con un'azione restrittiva causata dalla tubulizzazione gastrica ed una moderata azione malassorbitiva causata dall'esclusione di 180-250 cm di intestino tenue dal transito alimentare.

OAGB, che rappresenta circa il 4,8% degli interventi di chirurgia bariatrica in tutto il mondo, ha una durata dell'intervento più breve rispetto a RYGB e LSG, è un nuovo bypass gastrico modificato che consiste in una singola anastomosi gastrodigiunale tra una lunga tasca gastrica e un anello omega digiunale (Lee WJ et al., 2019). OAGB combina "semplicità" e "reversibilità", i due criteri delle

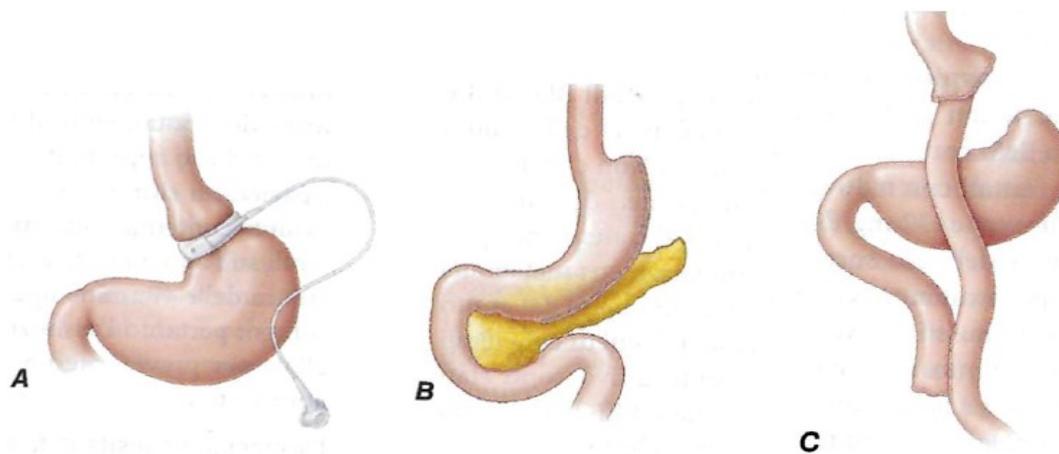
procedure metaboliche proposti dalla International Diabetes Federation per il trattamento del T2DM (Ding L et al., 2020).

OAGB/MGB sta diventando una procedura bariatrica diffusa, è necessario scegliere un'appropriata lunghezza del ramo biliopancreatico (biliopancreatic limb, BPL) per trovare un equilibrio tra una buona perdita di peso e la risoluzione delle comorbidità e le carenze nutrizionali. Una lunghezza BPL di 150 cm è adeguata per garantire un buon equilibrio tra perdita di peso e complicazioni nutrizionali; un BPL di 180 cm può essere utilizzato in pazienti con obesità grave e dove è richiesta una maggiore perdita di peso; un BPL di 250 cm dovrebbe essere usato con cautela in quanto si traduce in carenze nutrizionali significative, e nel caso deve essere effettuata un'attenta valutazione nutrizionale di follow-up (Ahuja A et al., 2018). La tubulizzazione gastrica lungo la piccola curvatura, paragonabile ad una sleeve gastrectomy, permette di eseguire un'anastomosi gastro-digiunale molto bassa, consente di evitare l'esecuzione di un'ansa alla Roux, ed evitare la seconda anastomosi del bypass gastrico classico con le relative complicanze (fistola, occlusione, ernie interne per sezione del mesentere). Il reflusso alcalino (clinico ed endoscopico) è molto raro, lieve e curabile. Molti centri di chirurgia bariatrica in Europa e nel mondo hanno adottato questa tecnica per la sua maggiore semplicità, per i ridotti tempi operatori, per il miglioramento della qualità della vita, per gli ottimi risultati sia in termini di calo ponderale che in termini di risoluzione del diabete e delle comorbidità (Lee WJ et al., 2011). I risultati in termini di calo ponderale delle maggiori casistiche si sono rivelati eccellenti, la percentuale dell'eccesso di peso perso si è attestata intorno al 70% a 5 anni. OAGB riduce la difficoltà e i tempi di intervento mantenendo la perdita di peso a lungo termine e la risoluzione delle comorbidità simili ai risultati ottenuti con tecniche più aggressive e complesse (Carbajo MA et al., 2017; Noun R et al., 2012).

#### **1.4.3.6 Diversione biliopancreatica con duodenal switch /BPD/DS)**

La diversione biliopancreatica con switch duodenale (BPD/DS) è un intervento di bypass restrittivo-malassorbitivo. Si esegue effettuando una resezione gastrica distale (asportando circa i 2/3 dello stomaco compreso il piloro), la colecistectomia (per la profilassi dei calcoli) e la diversione biliopancreatica vera e propria, che consiste nella creazione di un doppio condotto intestinale che ritardi l'incontro fra

cibo e succhi digestivi. Nella BPD/DS si divide, senza asportarne alcuna parte, il tenue in due tubi, facendo sì che in un condotto passino gli alimenti (tratto alimentare) e nell'altro le secrezioni digestive biliopancreatiche provenienti da fegato e pancreas (tratto biliopancreatico). I succhi digestivi incontrano il cibo a 50 cm dal colon, e solo per questo breve tratto comune si mischiano ad esso, riducendo l'assorbimento degli alimenti. La diversione biliopancreatica è l'intervento più efficace per quanto attiene al calo ponderale e alla cura delle malattie metaboliche che spesso accompagnano l'obesità; i soggetti con obesità e alto indice di massa corporea ( $BMI > 50 \text{ kg/m}^2$ ) e coloro che sono affetti da diabete di tipo 2 e/o ipercolesterolemia sono particolarmente candidati a questo tipo di procedura. Tuttavia questo tipo di intervento è poco praticato, richiede un alto livello di esperienza chirurgica e di gestione del paziente nel post operatorio; la BPD/DS presenta alta morbilità e aspetti negativi a lungo termine legati alla malnutrizione (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).



**Figura 4:** principali interventi di chirurgia bariatrica: **(A)** Bendaggio gastrico regolabile impiantato per via laparoscopica (AGB), **(B)** Gastroplastica verticale laparoscopica (tipo sleeve) (LSG), **(C)** Bypass gastrico alla Roux-en-Y (RYGB-en-Y). (Harrison, 19<sup>a</sup> ed. 2017)

## 1.5 “CHIRURGIA METABOLICA”

La chirurgia bariatrica rappresenta, come già visto, un efficace approccio utilizzato per trattare l'obesità patologica e il suo obiettivo principale era inizialmente rappresentato dal raggiungimento di un sostenuto calo ponderale. In realtà, la

perdita di peso rappresenta solo uno dei risultati della chirurgia dell'obesità, e si associa ad altri sostanziali vantaggi per la salute, quali un miglioramento o una normalizzazione della glicemia, della dislipidemia, della pressione arteriosa, delle apnee ostruttive notturne, e più in generale della qualità di vita (Colquitt JL et al., 2009). Considerati gli estesi benefici in termini di calo ponderale e la crescente evidenza che alcune procedure bariatriche garantiscono benefici metabolici che non possono essere spiegati dalla sola riduzione del peso corporeo, si sta sempre più affermando, come definizione più appropriata, il termine di “chirurgia metabolica” (Nedelcu M et al., 2017).

### **1.5.1 Chirurgia bariatrica e dislipidemia**

Le “dislipidemie” sono disturbi del metabolismo lipoproteico, caratterizzate clinicamente da un'anormalità nei livelli sierici di lipidi, con conseguenti elevati livelli plasmatici di colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e basse concentrazioni del colesterolo HDL (Alberti KG et al., 2009). La maggior parte dei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica presenta un quadro di insulino-resistenza, sindrome metabolica e/o T2DM con un profilo lipidico caratterizzato da elevati livelli di colesterolo LDL. Circa il 40% dei pazienti con obesità sottoposti a chirurgia bariatrica hanno dislipidemia. Inoltre, l'aumento dei livelli plasmatici di insulina è normalmente associato a una ridotta lipolisi, questa associazione sembra disaccoppiarsi man mano che l'adiposità aumenta verso l'obesità patologica, mentre l'insulino-resistenza persiste.

I miglioramenti nei lipidi plasmatici dopo l'intervento chirurgico RYGB si verificano nel primo periodo postoperatorio, prima di una sostanziale perdita di peso. I livelli di colesterolo totale e LDL-C risultano ridotti entro 1 mese, sostenendo l'ipotesi che questi cambiamenti siano una conseguenza diretta dell'intervento chirurgico piuttosto che della perdita di peso. Gli effetti persistono per tutto il follow-up. Al contrario, i livelli di NEFA aumentano a 1 mese, quindi tornano ai livelli preoperatori a 3 mesi dopo l'intervento. I livelli di HDL-C aumentano dopo 12 mesi e la riduzione postoperatoria dei livelli plasmatici di TG si verifica più tardi, raggiungendo la significatività dopo 3 mesi.

Un'ipotesi è che i meccanismi compensatori mantengano i livelli plasmatici di TG inizialmente postoperatori, nonostante la riduzione del grasso e dell'apporto

calorico dopo RYGB. Esiste un certo numero di meccanismi endogeni ed esogeni plausibili attraverso i quali RYGB può ridurre direttamente i livelli di lipidi plasmatici (Carswell K et al., 2016).

La perdita di peso ha effetti positivi sul profilo lipidico e amplifica i benefici del trattamento dietetico, conducendo ad una riduzione del 20% dei trigliceridi, del 15% del colesterolo LDL e ad un aumento dell'8-10% del colesterolo HDL. La riduzione del colesterolo LDL conduce ad una riduzione del rischio cardiovascolare, è ancora poco chiaro se anche la riduzione dei trigliceridi e l'aumento delle HDL giochino un ruolo positivo in questo senso (Garvey WT et al., 2016).

La significativa riduzione della massa grassa dopo l'intervento di chirurgia bariatrica ha effetti favorevoli sulla funzione degli adipociti e del tessuto adiposo, contribuisce al miglioramento delle malattie metaboliche come la dislipidemia, conduce a cambiamenti benefici del profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi); i miglioramenti sono tanto più marcati quanto maggiore è il calo ponderale.

Inoltre l'intervento chirurgico può influenzare i livelli plasmatici di lipidi attraverso diversi meccanismi, conducendo ad un'alterazione del metabolismo lipidico, dell'assorbimento gastrointestinale dei lipidi, del metabolismo degli acidi biliari, del microbioma intestinale e degli ormoni intestinali, che possono anche migliorare la dislipidemia (Bays HE et al., 2016).

Diversi studi hanno dimostrato che i livelli di colesterolo LDL e dei trigliceridi si riducono fino ad un anno post-intervento per poi stabilizzarsi in parallelo con il periodo di massimo calo ponderale (1-2 anni), mentre i livelli di HDL aumentano entro un periodo compreso tra le sei settimane e 1-2 anni dall'intervento. In generale, il numero dei pazienti che assume farmaci ipolipemizzanti dopo l'intervento chirurgico tende a ridursi (Risstad H et al., 2016).

### **1.5.2 Chirurgia bariatrica e ipertensione**

Secondo un'ampia meta-analisi, all'incirca un terzo dei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica si presentano con ipertensione arteriosa prima della procedura. Nel breve termine, una sostanziale maggioranza di pazienti

sottoposti ad intervento, oltre alla perdita di peso ha sperimentato un miglioramento dell'ipertensione, che spesso risponde favorevolmente anche ad un modesto calo ponderale (Buchwald H et al., 2004). Al contrario nel lungo termine i risultati sembrano meno brillanti e diversi pazienti presentano una ricorrenza di questa complicanza nel tempo (Sjöström L et al., 2013).

Inoltre le risposte individuali della pressione sanguigna alla perdita di peso sono variabili dato che la pressione sanguigna può essere "sensibile ai grassi" o "resistente ai grassi".

Frequentemente, nel primo periodo post-chirurgico, quando la pressione arteriosa tende a ridursi, è richiesta una riduzione dei farmaci antipertensivi, ma a causa dell'alto rischio di recidiva è necessaria una continua sorveglianza dei valori pressori (Jordan J et al., 2012).

### **1.5.3 Chirurgia bariatrica e T2DM**

La relazione esistente tra obesità e T2DM è ben nota e più di un terzo dei pazienti che si presentano per essere sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica sono affetti da diabete. Numerose sono le evidenze di pazienti affetti da obesità con diabete in cui la chirurgia è risultata più efficace della terapia medica per la perdita di peso e il controllo del glucosio; con il bendaggio gastrico regolabile (AGB) si è osservata una remissione lenta in circa il 50% dei casi, con il bypass gastrico (RYGB) una remissione quasi immediata in circa l'85% dei casi, con la diversione bilio-pancreatica (BPD) una remissione quasi immediata in circa il 98% dei casi (S.I.C.O.B. Forestieri P, 2006).

La chirurgia metabolica può quindi essere appropriata come alternativa per il trattamento di T2DM non adeguatamente controllato in candidati chirurgici idonei con obesità da lieve a moderata, BMI compreso tra 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> (Schauer PR et al., 2016; Dicker D et al., 2016).

Inoltre, osservazioni di follow-up della chirurgia bariatrica a 12 anni indicano una durata a lungo termine della perdita di peso e un aumento minimo del peso tra i 6 e i 12 anni. Si è osservata anche una prevenzione quasi completa del T2DM di nuova insorgenza e il suo tasso di remissione dopo l'intervento chirurgico è stato del 51% (Adams TD et al., 2017). Un miglioramento sostanziale è stato osservato anche nella mortalità cardiovascolare e globale (Nathan DM et al., 2009).

È stato evidenziato un importante effetto preventivo sulla patologia diabetica con un intervento chirurgico precoce, in modo particolare tra i soggetti affetti da prediabete (Carlsson LMS et al., 2012).

Il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB) e la diversione biliopancreatica (BPD), sono associati ad una maggiore perdita di peso e benefici metabolici. I pazienti sottoposti a chirurgia malassorbitiva mostrano un ripristino più marcato verso i normali profili sierici delle adipochine e degli ormoni intestinali, e si ipotizza che questo ritorno verso la funzione metabolica senza obesità contribuisca agli effetti positivi della chirurgia bariatrica sui fattori di rischio cardiovascolari come il diabete (Vest AR et al., 2012).

L'evidenza delle prove ha suggerito che il T2DM può essere controllato dalla chirurgia bariatrica in pazienti con obesità patologica, numerosi studi hanno mostrato l'efficacia di diversi interventi chirurgici bariatrici per T2DM. Oltre alla perdita di peso, la chirurgia bariatrica offre ulteriori benefici per la salute, tra cui miglioramenti nelle comorbidità cardiometaboliche come dislipidemia, ipertensione e apnea ostruttiva del sonno (Ding L et al., 2020).

#### **1.5.4 Chirurgia bariatrica e OSA**

La sindrome delle apnee ostruttive (OSA) è spesso associata all'obesità centrale, ed è dovuta a restrizione delle vie aeree superiori, che conduce a ipossia arteriosa e disturbi del sonno; il miglior metodo disponibile per identificarne la gravità è la polisonnografia. Si tratta di una malattia sotto-diagnosticata, ma comune che è associata ad una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, T2DM, malattie polmonari, aritmie, scompenso cardiaco, infarto del miocardio e stroke. L'età avanzata, il sesso maschile e l'obesità predispongono ad essa; nel 60-70% degli individui con un BMI superiore a 35 kg/m<sup>2</sup>, è presente OSA (Fredheim JM et al., 2011; De Raaf CAL et al., 2017).

Le sindromi moderate e severe vanno trattate con l'utilizzo di ventilazione continua a pressione positiva (C-PAP) durante le ore notturne, aumentando la pressione nelle vie aeree superiori per prevenirne il collasso; tutti i pazienti con OSA da moderata a grave devono sottoporsi a terapia CPAP preoperatoria (Ravesloot MJL et al., 2012).

In seguito a chirurgia bariatrica, malgrado il calo ponderale conduca a un miglioramento di questo disturbo nella maggior parte dei casi, diversi pazienti ne presentano ancora i sintomi, necessitando di un trattamento supplementare con la C-PAP. Inoltre, l'avanzare dell'età e il recupero eventuale del peso corporeo ne favoriscono la recidiva o la nuova insorgenza, pertanto, la stabilizzazione del peso corporeo post chirurgia bariatrica è importante per prevenire il peggioramento o la nuova insorgenza di questa condizione (O'Kane M. et al., 2016).

### **1.5.5 Meccanismi implicati nel miglioramento del Metabolismo Lipidico in seguito a Chirurgia Bariatrica**

La chirurgia bariatrica è il miglior metodo per ottenere un calo ponderale nei pazienti affetti da obesità con patologie correlate, in particolare diabete, dislipidemie e malattie cardiovascolari, in quanto determina anche una risoluzione o miglioramento delle comorbidità. I benefici clinici della chirurgia bariatrica utili per la riduzione del peso corporeo e per il miglioramento delle patologie metaboliche correlate, sono stati attribuiti alle modificazioni provocate nella risposta fisiologica legata agli enterormoni e ai cambiamenti nel metabolismo del tessuto adiposo (Belgaumkar AP et al., 2016).

I meccanismi d'azione della chirurgia bariatrica si basano sulla restrizione calorica, sul malassorbimento e sulla loro associazione, ma la regolazione dell'omeostasi del peso corporeo è influenzata anche dalla secrezione di ormoni, sia nei tratti intestinali che nel tessuto adiposo, le cui interazioni a livello centrale di ipotalamo possono modificare sia il consumo calorico sia l'assunzione di cibo. Ulteriori potenziali meccanismi d'azione della chirurgia bariatrica possono avere influenza su sali biliari, microbiota, funzione  $\beta$ -cellulare, sensibilità insulinica. Un fattore importante è anche la variazione delle abitudini alimentari; i soggetti con obesità hanno la tendenza a scegliere cibi ricchi di grassi, ma è noto che dopo chirurgia bariatrica le abitudini alimentari cambiano in maniera importante con preferenza verso cibi non grassi.

L'ingestione di cibo e il suo contatto con il nostro intestino attivano un complesso network neurormonale noto come asse entero-insulare. I modulatori principali di questo meccanismo includono il GLP-1, il GIP, il peptide YY (PYY),

oxyntomodulina, grelina, colecistochinina; dopo i principali interventi di chirurgia bariatrica questi risultano alterati; gli effetti metabolici conseguenti all'esclusione parziale della prima parte del tenue includono una risposta alterata di questi modulatori.

Il GLP-1 è un ormone responsabile dell'aumento di secrezione di insulina in risposta ad assunzione orale di glucosio (effetto incretinico), è prodotto dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta all'ingestione di cibo. L'effetto di modulazione del GLP-1 sulla glicemia postprandiale è anche ottenuto dalla soppressione della secrezione di glucagone, dalla riduzione della motilità gastrica e intestinale e agisce inoltre sul senso di sazietà a livello del sistema nervoso centrale. Quindi aumenta il senso di sazietà e riduce l'introduzione di cibo. Il contatto del cibo con l'ileo distale stimola il rilascio di GLP-1 il quale è massimizzato da interventi chirurgici che amplificano questo meccanismo come il bypass gastrico e la diversione biliopancreatica. Nel bypass gastrico l'effetto aumentato del GLP-1 sembra anche essere dovuto a un'inibizione dell'enzima che lo degrada (dipeptidil-peptidasi-IV). Questo ormone non è il principale diretto responsabile del calo ponderale dopo chirurgia bariatrica, ma sicuramente è un elemento chiave nel contribuire a un ripristino dell'omeostasi glicemica.

Il GIP è un ormone secreto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale quando queste vengono a contatto con carboidrati e lipidi, influenza il metabolismo dei lipidi favorendo la lipogenesi e il deposito di grassi. Gli effetti della chirurgia bariatrica sul GIP non sono ancora chiari, ma i suoi livelli sono ridotti dopo bypass gastrico e diversione biliopancreatica, mentre sono normali dopo bendaggio gastrico.

Il Peptide YY (PYY) viene sintetizzato dalle cellule L della mucosa enteroendocrina localizzata prevalentemente nell'intestino distale, il suo rilascio avviene dopo il pasto, ha un effetto anoressizzante mediato, a livello centrale, in modo selettivo dagli agonisti del recettore Y2, attraverso un'interazione sia con il nervo vago sia con l'ipotalamo. I valori a digiuno e postprandiali risultano aumentati dopo bypass gastrico, diversione biliopancreatica e LSG, ma non dopo bendaggio gastrico. Nei pazienti trattati con LSG i livelli di PYY dopo qualche tempo ritornano normali. L'importanza dell'aumento del PYY nel raggiungimento

del calo ponderale è stata dimostrata da vari studi, così come un suo limitato aumento è correlato a scarso calo ponderale e ripresa del peso.

La Colecistochinina (CKK) è un potente induttore del senso di sazietà ed è prodotta dal duodeno e dal digiuno prossimale in risposta al contatto con i nutrienti. La sua variazione dopo chirurgia bariatrica e il meccanismo d'azione non sono ancora stati chiariti.

La Grelina è un ormone peptidico secreto dalle ghiandole oxyntiche endocrine localizzate principalmente nel fondo gastrico ed in misura minore a livello dell'intestino tenue. Le concentrazioni plasmatiche di grelina presentano un picco preprandiale, che stimola l'appetito, mentre si riducono proporzionalmente in risposta alle calorie ingerite.

Anche il sistema vagale che innerva il tratto gastrointestinale è coinvolto nelle variazioni ormonali e fornisce il sistema di connessione tra il cervello e le cellule enteriche. Le afferenze vagali sono numerose nella giunzione cardiaca dove sono presenti numerosi recettori che rilevano la tensione della parete gastrica, questi ultimi sono i responsabili del senso di sazietà precoce nel bendaggio gastrico.

Inoltre anche i sali biliari sono potenti regolatori del bilancio energetico e possono controllare, aumentandolo, il consumo energetico a livello del tessuto adiposo bruno; la loro concentrazione aumenta dopo interventi di bypass gastrico e LSG, probabilmente per la riduzione del loro circolo entero-epatico che porta ad un'aumentata conversione del colesterolo ad acidi biliari.

Gli effetti degli acidi biliari sull'omeostasi glucidica sarebbero poi mediati da attivazione delle cellule L attraverso specifici recettori (TGR5) che rilasciano gli entero-ormoni già citati in precedenza. Inoltre, il loro legame con i recettori nel nucleo intracellulare (FXR, Farnesoid recettore X) a livello intestinale è in grado di inibire la sintesi epatica di sali biliari ed è legato ad una riduzione del comportamento iperfagico, ad una migliorata tolleranza glucidica e ad un'alterazione della flora (microbiota) intestinale (Belgaumkar AP et al., 2016).

Infine, la modificazione della flora intestinale, detta microbiota, indotta dalla chirurgia bariatrica, rappresenta un ulteriore meccanismo d'azione, implicato nella perdita di peso e risoluzione delle comorbidità. Nell'intestino umano la flora batterica è molto varia e stimata tra 1.000 e 36.000 specie diverse, si tratta di una

popolazione che possiede una quantità di geni circa 100 volte maggiore di quella umana. La coesistenza e il giusto equilibrio tra le varie specie (microbiota) nel nostro intestino è di fondamentale importanza per la vita del nostro organismo, per esempio nella sintesi di vitamine e altri processi metabolici recentemente scoperti. Variazioni nell'equilibrio fra le due tipologie maggiormente rappresentate (Bacteroidetes e Firmicutes) sono associate ad aumento dell'obesità; in studi animali, confermati anche nell'uomo, i soggetti con obesità avevano un livello più elevato di Firmicutes e inferiore di Bacteroidetes rispetto ai soggetti magri.

Il calo ponderale anche indotto dalla sola dieta ha un effetto sul microbiota spostando la prevalenza verso i Bacteroidetes simile a quello osservato nei soggetti magri; la variazione che si ottiene dopo chirurgia bariatrica è importante e suggerisce che il ruolo del macrobiota nella risoluzione delle comorbidità e dell'obesità sia rilevante.

La perdita di massa grassa, in particolare del grasso viscerale, è associata con molteplici cambiamenti metabolici, infiammatori e di adipochine che includono un miglioramento della sensibilità all'insulina e della metabolizzazione del glucosio. La riduzione del tessuto adiposo con il calo ponderale postchirurgico riduce lo stato pro-infiammatorio del paziente affetto da obesità.

I meccanismi d'azione dei vari interventi di chirurgia bariatrica non sono ancora completamente chiariti e molteplici sono i fattori in gioco; la perdita di peso è solo in parte dovuta a fattori restrittivi e altri fattori necessitano di ulteriori studi per chiarire meglio il loro ruolo (Dionigi, 6<sup>a</sup> ed. 2017).

#### **1.5.5.1 Miglioramento del Metabolismo Lipidico – RYGB/OAGB**

Il bypass gastrico RYGB/OAGB migliora la dislipidemia dell'obesità e questo risultato supporta l'uso dell'intervento nella gestione dei profili lipidici ad alto rischio cardiovascolare nell'obesità patologica. L'efficacia e la sicurezza di OAGB rispetto a RYGB per il trattamento dell'obesità sono stati dimostrati nello studio YOMEGA; OAGB non è risultato inferiore a RYGB per quanto riguarda la perdita di peso e il miglioramento metabolico (Robert M et al., 2019).

Alcune osservazioni dopo RYGB hanno evidenziato che, sebbene i miglioramenti nei livelli di TG e HDL-C sono stati osservati solo dopo che si era verificata la

perdita di peso, immediatamente dopo l'intervento iniziano a manifestarsi cambiamenti nel colesterolo totale e nell'LDL-C che persistono a lungo termine. L'entità di questi cambiamenti è paragonabile a quella ottenibile dalla terapia con statine e supporta l'uso di RYGB nella gestione di profili lipidici ad alto rischio cardiovascolare (Carswell K et al., 2016). Dopo RYGB/OAGB le sorgenti lipidiche esogene vengono alterate, c'è una riduzione globale dell'assunzione di cibo, che è stata collegata alla sazietà precoce e alla perdita di appetito, associata all'aumento dei livelli di peptide PYY e GLP-1. L'intervento consente al cibo di bypassare lo stomaco distale, diminuendo l'acido gastrico e la secrezione enzimatica pancreatico, con effetti aggravati da un ritardo nella miscelazione del cibo con le secrezioni gastrointestinali, riducendo l'emulsione e l'assorbimento lipidico nell'ileo.

In alcuni studi si è trovata una riduzione dell'assorbimento del colesterolo intestinale a 1 anno dopo RYGB, confermata da livelli di grasso fecale più elevati nei pazienti RYGB rispetto ai controlli con obesità.

Il ridotto assorbimento lipidico può anche essere dovuto ad alterazioni della viscosità intraluminale, una maggiore quantità di fibra riduce la propulsione del bolo e gli effetti di transito dell'ormone intestinale postprandiale, diminuendo il tempo di contatto degli enterociti (Carswell K et al., 2016).

Gli acidi biliari BA sono sintetizzati dal colesterolo nel fegato ed escreti nella bile. Poiché i lipidi non attraversano più il duodeno dopo il RYGB, può essere prevista una riduzione della secrezione di BA. Al contrario, il digiuno e la secrezione di BA postprandiale sono aumentati post-RYGB. Ciò potrebbe essere dovuto a un cambiamento nel flusso biliare endogeno con conseguente aumento della produzione epatica di BA, suggerendo una regolazione della produzione e della coniugazione in risposta a un minore assorbimento del colesterolo e alla sintesi del colesterolo totale nel corpo.

Un altro possibile meccanismo per l'impatto di RYGB sui profili lipidici può essere attraverso l'alterazione del microbiota intestinale, che si verifica dopo cambiamenti esogeni nella dieta, nella realizzazione dell'intestino e nel pH luminale alterato. I cambiamenti nel microbiota intestinale sono stati collegati con alterazioni degli ormoni intestinali e delle frazioni di BA post-RYGB.

La chirurgia RYGB inverte la dislipidemia associata all'obesità. Sebbene i miglioramenti nei livelli di TG e HDL-C si vedano solo dopo che si è verificata la

perdita di peso, i cambiamenti nel colesterolo totale e nell'LDL-C che persistono a lungo termine, iniziano a verificarsi immediatamente dopo RYGB, suggerendo meccanismi diversi anche indipendenti dal peso.

L'aumento ritardato dell'HDL-C che si verifica a 1 anno da RYGB è compatibile con il beneficio secondario alla perdita di peso, con la variazione di assorbimento del colesterolo e con la sua ridotta sintesi (Carswell K et al., 2016).

L'efficacia a lungo termine è dimostrata da una perdita stabile di circa il 65% del peso in eccesso già a distanza di 2 anni. Riduce inoltre la mortalità sia cardiovascolare che globale, nonché le comorbidità correlate all'obesità.

### **1.5.5.2 Miglioramento del Metabolismo Lipidico – LSG**

Analizzando la relazione tra sali biliari e profili metabolici e infiammatori dopo chirurgia LSG si è osservato che gli acidi biliari modulano il metabolismo dei lipidi e del glucosio in un ciclo di feedback attraverso la produzione del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF19) nell'ileo terminale, e i loro cambiamenti dopo la chirurgia possono portare a miglioramenti nella sindrome metabolica, compresa la malattia del fegato grasso. Gli acidi biliari di ciascun individuo possono avere un ruolo nel ridurre l'infiammazione correlata all'obesità, con conseguenti riduzioni sia della leptina che di altre citochine pro-infiammatorie, i loro cambiamenti sono associati ad alterazioni del microbiota intestinale, di LPS e, di conseguenza, dell'infiammazione (Mak TK et al., 2020).

Da un'analisi di follow-up a 6 mesi dopo LSG si è osservata una diminuzione degli acidi grassi non esterificati (NEFA) circolanti, associati a un migliore controllo glicemico, sebbene i profili lipidici non fossero cambiati. In particolare i livelli di NEFA sono risultati più alti nei soggetti con obesità e anche diabetici. Il calo del NEFA può riflettere un cambiamento nell'elaborazione dei lipidi e supporta l'ipotesi che la chirurgia LSG potrebbe portare a miglioramenti nella NAFLD / NASH attraverso meccanismi diversi dalla sola perdita di peso o dal miglioramento del controllo glicemico (Belgaumkar AP et al., 2016).

Nell'intervento LSG è importante la resezione completa del fondo gastrico, che è noto essere la principale sede delle cellule produttrici di grelina, qualsiasi residuo del fondo potrebbe impedire nel post-operatorio la diminuzione dei livelli plasmatici di grelina (Bernante P et al., 2006).

### **1.5.6 Risultati a lungo termine della terapia medica e chirurgica nel miglioramento del quadro metabolico del paziente affetto da obesità**

La chirurgia bariatrica è benefica nei pazienti affetti da obesità con morbidità. Sebbene il trattamento dell'obesità in modo chirurgico possa causare alcune complicazioni, la perdita di peso è generalmente sicura ed efficace; diversi studi sottolineano la maggior efficacia dell'intervento di chirurgia bariatrica rispetto alla terapia medica in termini di calo ponderale e miglioramento delle comorbidità, anche se trial con lunghi follow-up sono attualmente ancora scarsi (Angrisani L et al., 2015).

Vari studi hanno dimostrato una netta riduzione della mortalità tra pazienti affetti da diabete di tipo 2 che eseguivano intervento di bypass gastrico comparati a un gruppo di diabetici che veniva trattato con sola terapia medica (1% vs 4,5%) così come anche la mortalità a lungo termine risultava minore (0,7% vs 6,2%). In particolare un importante studio controllato condotto in Svezia (SOS) della durata di 10 anni, ha comparato l'outcome di circa 2000 pazienti con obesità grave trattati con tecniche chirurgiche (bendaggio e bypass gastrico) con l'outcome di circa 2000 pazienti in trattamento medico (comparabili per età, sesso, gravità dell'obesità e condizioni cliniche basali al primo gruppo). La mortalità a 10 anni dall'intervento risultava significativamente più bassa nel gruppo dei pazienti trattati con terapia chirurgica con una riduzione del 24,6% della mortalità totale a 10 anni. La chirurgia è l'unico trattamento per l'obesità con una conseguente perdita di peso media documentata di oltre il 15% in 10 anni. Questo trattamento ha effetti positivi sulla maggior parte dei fattori di rischio di malattie cardiovascolari, ha risultati favorevoli sul diabete accertato e previene lo sviluppo di nuovi casi di diabete; l'efficacia nella prevenzione del diabete è particolarmente forte tra i pazienti con glucosio a digiuno alterato al basale.

La chirurgia bariatrica ha un effetto positivo sulla resistenza all'insulina, sulle adipochine, sull'infiammazione, è risultata ridurre i tassi di incidenza di malattie cardiovascolari e cancro, nonché la mortalità complessiva. Nessun altro trattamento per l'obesità ha evidenziato analoghi effetti; inoltre anche la qualità della vita è notevolmente migliorata (Sjöström L et al., 2013; Khosravi-Largani M et al., 2019).

Molte sono le evidenze riguardanti l'efficacia e la sicurezza della chirurgia metabolica e numerosi studi supportano i suoi effetti superiori rispetto al trattamento medico; la perdita di peso media a 20 anni è stata del 26% per il bypass gastrico, del 18% per LSG e del 13% per AGB rispetto all'1% per i controlli.

A seconda della procedura impiegata varia quindi la risposta in termini di perdita di peso, con una percentuale di riacquisto peso rispetto al basale compresa fra il 2% e il 18% (per AGB 18%, per LSG 5% e per bypass gastrico 2%) (Schauer PR et al. 2016). Inoltre, i dati sulla sicurezza suggeriscono che la morbilità peri-operatoria e la mortalità della chirurgia metabolica (rispettivamente 5% e 0,3%) sono ormai simili a quelli delle procedure comuni a basso rischio, come la colecistectomia e l'isterectomia.

Sono stati analizzati i dati di numerosi studi randomizzati controllati da tutto il mondo, con durata di follow-up di 1-5 anni coinvolgenti quasi 800 pazienti senza mortalità chirurgica e con tassi di complicanze maggiori inferiori al 5%, confrontando l'intervento chirurgico con il trattamento medico del T2DM. I dati risultanti da questi studi hanno dimostrato la superiorità dell'intervento chirurgico rispetto alla gestione medica per ottenere la remissione o il miglioramento glicemico.

La chirurgia è stata anche superiore al trattamento medico per quanto riguarda il miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare, come la perdita di peso e la dislipidemia, riducendo al contempo il carico di farmaci. Ne consegue l'indicazione che un uso appropriato della chirurgia è un trattamento efficace per i pazienti affetti da T2D e obesità (Schauer PR et al., 2016).

Da alcuni studi si è osservato che la chirurgia RYGB è più efficace di SG per il trattamento chirurgico di T2DM scarsamente controllato e il controllo della sindrome metabolica; evidenziando che l'esclusione del duodeno svolge un ruolo nel meccanismo di remissione del diabete mellito (Lee WJ et al., 2011). Da altri studi ad un anno dall'intervento, RYGB e LSG, nonostante una perdita di peso significativamente maggiore nel bypass gastrico, sono risultati similmente efficaci nel raggiungere la remissione del diabete (Murphy R et al., 2018).

Da uno studio, condotto su pazienti con prediabete, diabetici e non diabetici, LSG è risultata altamente efficace nel primo anno postoperatorio nei pazienti prediabetici

nella diminuzione del peso, nell'interferire con i livelli di glucosio e lipidi, nonché con i livelli totali di acidi biliari. In particolare per quanto riguarda i cambiamenti lipidici si è rilevato che i trigliceridi (TG) hanno continuato a diminuire significativamente; ALT e AST, indicatori sensibili di danno epatico, sono risultati ridotti indicando un miglioramento della funzionalità epatica dopo un intervento chirurgico metabolico. Esiste una correlazione tra la variazione degli acidi biliari e l'ALT nei pazienti con prediabete. L'HDL, "colesterolo buono", è risultato significativamente aumentato nei pazienti prediabetici dopo 6 mesi dall'operazione LSG; si ritiene che l'aumento dell'HDL sia associato ad una migliore sensibilità epatica all'insulina (Mak TK et al., 2020; Musella M et al., 2016).

Sia LSG che il bypass gastrico manifestano effetti simili sul profilo lipidico e riducono il rischio cardiovascolare associato alla dislipidemia (Raj PP et al., 2017); in numerosi studi si sono dimostrate procedure sicure ed efficaci, che nel follow-up a lungo termine (5 anni) hanno evidenziato una significativa perdita di peso, miglioramento delle comorbidità e della qualità di vita dei pazienti; in particolare OAGB è risultata al follow-up di 5 anni significativamente migliore di LSG in tutti e tre i parametri (Kular KS et al., 2014; Jain M et al., 2021; Jimenez JM et al., 2020). Da studi recenti si è osservato che OAGB non è inferiore a RYGB in termini di perdita di peso e miglioramento del metabolismo a 2 anni; con OAGB sono risultate incidenze più elevate di diarrea, steatorrea ed eventi avversi nutrizionali rispetto a RYGB, suggerendo un effetto malassorbitivo di questa procedura. Sono necessari ulteriori studi prospettici con follow-up a lungo termine, in particolare per valutare il rischio di reflusso biliare e l'effetto della modifica di lunghezza del ramo biliopancreatico sugli esiti dell'intervento (Robert M et al., 2019).

L'analisi dei dati dello studio randomizzato YOMEGA (Y-study), che ha confrontato OAGB e RYGB, e di un corrispondente studio proveniente da Taiwan (T-Study), ha evidenziato come OAGB sia una procedura tecnicamente più semplice e che presenta un migliore controllo glicemico rispetto al RYGB, ma ha un effetto di assorbimento negativo; fra i due studi più controversi sono risultati i dati sul reflusso biliare e sul dolore addominale (Lee WJ et al., 2019). Mentre da uno studio di confronto tra LSG e OAGB nei risultati al follow-up di 12 mesi non c'è stata alcuna differenza percentuale significativa in perdita di peso in eccesso, remissione di ipertensione e qualità della vita; OAGB ha mostrato un migliore

punteggio BAROS con comorbidità a 1 anno e un risultato leggermente migliore nella remissione del T2DM a 1 anno e a 3 anni di follow-up; tuttavia, per stabilire una valutazione comparativa corretta sarebbe necessario un follow-up più lungo (Seetharamaiah S et al., 2017; Shivakumar S et al., 2018).

Da altri studi la perdita di peso dopo OAGB è risultata migliore di LSG nei pazienti affetti da obesità molto grave, con una risoluzione simile delle comorbidità e minori tassi di complicanze, inoltre nel gruppo OAGB non c'è stato alcun calo significativo dei parametri nutrizionali, evidenziando che OAGB può essere preferita nei pazienti con obesità grave come un'opzione chirurgica per la perdita di peso (Singla V et al., 2019).

La chirurgia bariatrica è un trattamento sicuro ed efficace per l'obesità grave, che si traduce in perdita di peso a lungo termine, miglioramento e remissione delle condizioni di comorbidità (in particolare T2DM), miglioramento della qualità della vita e sopravvivenza prolungata. In previsione l'utilizzo di nuove procedure minimamente invasive, dispositivi endoscopici e indicazioni BMI più basse probabilmente aumenteranno l'adozione dei trattamenti chirurgici per i pazienti con obesità (Nguyen NT et al., 2017). In conclusione, già attualmente la chirurgia ha effetti sostanziali e sostenuti sul peso e migliora significativamente le comorbidità attribuibili all'obesità nella maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento (Chang SH et al., 2014).

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

La chirurgia bariatrica rappresenta il più efficace trattamento per l'obesità patologica e le comorbidità associate (Peterli R et al., 2018). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia, non solo in termini di perdita di peso, ma anche remissione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e rischio cardiovascolare (Sjöström L, 2013). Inoltre, numerosi studi hanno confrontato gli esiti di diverse procedure chirurgiche in termini di perdita di peso, complicanze, qualità della vita e remissione delle comorbidità, in particolare T2DM, dislipidemia, ipertensione e apnea ostruttiva del sonno. In questi lavori viene descritto un tasso di remissione del T2DM e un controllo della sindrome metabolica più efficace con il bypass gastrico rispetto a LSG (Seetharamaiah S et al., 2017; Lee WJ et al., 2011; Singla V et al., 2019); inoltre la perdita di peso dopo OAGB è risultata migliore di LSG nei pazienti con obesità grave nel follow-up a 5 anni (68% in OAGB vs 51% in LSG) (Kular KS et al., 2014).

Una revisione sistematica e una meta-analisi per esaminare l'efficacia e i rischi della chirurgia bariatrica hanno mostrato che solo pochi studi hanno analizzato l'esito della dislipidemia, tuttavia, più di due terzi dei pazienti inclusi in questi studi hanno manifestato remissione della dislipidemia dopo l'intervento chirurgico (Chang SH et al., 2014).

Lo scopo del nostro studio, pertanto, è stato quello di valutare, in pazienti affetti da obesità, l'impatto degli interventi di sleeve gastrectomy (LSG), su una popolazione di 88 pazienti, e di bypass gastrico ad una anastomosi (OAGB), su una popolazione di 46 pazienti, confrontando la perdita di peso e l'impatto sul miglioramento del profilo lipidico 18 mesi dopo l'intervento, considerando l'andamento dei parametri antropometrici, del quadro metabolico e delle comorbidità.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Selezione dei pazienti e descrizione dello studio**

Questo studio è stato condotto in due centri bariatrici appartenenti alla Rete Obesità del Veneto (RObV): il Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità (CeSTIO) presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e la Chirurgia Generale dell'Ospedale di Arzignano, Vicenza. La Rete Obesità del Veneto è la rete clinica che offre cure mediche e chirurgiche per l'obesità nella Regione Veneto.

La rete è composta da un Centro di Coordinamento a Padova, due Centri Hub (Ospedali Universitari situati a Padova e Verona), che contengono tutte le specializzazioni e i Centri Spoke (come Arzignano) distribuiti su tutto il territorio regionale.

I pazienti inclusi in questo studio sono stati reclutati tra i soggetti che si sono rivolti alle strutture della Rete Obesità del Veneto e sono stati sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica. Sono stati considerati 59 pazienti consecutivi trattati con OAGB nel periodo 2011-2018 presso l'Ospedale di Arzignano. Sono stati inclusi altri 101 pazienti consecutivi trattati con LSG al CeSTIO nello stesso periodo.

Questi due sottogruppi di pazienti sono stati abbinati in base all'età, al sesso e ai valori dell'indice di massa corporea (BMI) e, infine, sono stati selezionati 46 pazienti nel gruppo OAGB e 88 pazienti nel gruppo LSG.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione multidisciplinare secondo un protocollo clinico standardizzato e sono stati conseguentemente assegnati a trattamenti chirurgici oppure medici seguendo i criteri indicati dalle linee guida europee per il trattamento dell'obesità negli adulti (Yumuk V et al., 2015). L'assegnazione di ciascun paziente all'intervento LSG o OAGB è avvenuta in accordo con le preferenze chirurgiche in essere presso il rispettivo centro.

Per le finalità di questo studio non sono stati considerati quei pazienti per i quali non è stato possibile raccogliere dati per un follow-up sufficientemente lungo. L'attenzione di questa analisi si focalizza quindi su 134 pazienti (46 OAGB e 88 LSG).

La raccolta dei dati è stata effettuata sfruttando, per ciascun paziente, le cartelle cartacee e i dati disponibili sulle cartelle elettroniche in dotazione nell'Azienda

Ospedaliera di Padova. Nel periodo precedente l'intervento e post-chirurgico i pazienti sono stati valutati con follow-up periodici e gli step analizzati sono stati i seguenti:

1. Pre-intervento
2. Intervento
3. Follow-up a 18±6 mesi post-intervento

Tutti i pazienti rivoltisi presso il Centro sono stati seguiti come previsto dal Percorso Assistenziale del Paziente con Obesità dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Le valutazioni al pre-intervento hanno compreso la raccolta della storia clinica, dei parametri antropometrici, degli esami ematochimici completi, in particolare per quel che riguarda il profilo metabolico, e una serie di esami strumentali come la bioimpedenziometria, la calorimetria indiretta e la polisonnografia (in pazienti selezionati). I pazienti che non avessero una pregressa diagnosi di T2DM hanno svolto un test da carico orale di glucosio (OGTT). Inoltre, in tutti i pazienti già diabetici alla prima visita sono stati valutati i valori di emoglobina glicata (HbA1C). Secondo le linee guida internazionali, i pazienti sono stati inclusi per il trattamento chirurgico se il loro BMI era 40 kg/m<sup>2</sup> o superiore, o 35 kg/m<sup>2</sup> o superiore con la presenza di almeno una comorbidità (T2DM, ipertensione, apnea ostruttiva del sonno, dislipidemia o artrite), e avevano un'età compresa tra 18 e 65 anni.

La valutazione al basale è stata eseguita entro 6 mesi prima dell'intervento chirurgico. Tutti i partecipanti sono stati seguiti per quasi 2 anni dai rispettivi centri e per il presente studio abbiamo considerato le rivalutazioni dei pazienti effettuate entro un periodo di ± 6 mesi rispetto alla rispettiva scadenza di 18 mesi dalla data di intervento (follow-up a 18±6 mesi post intervento). In occasione delle visite di controllo sono state riproposte le stesse valutazioni del pre-intervento e in aggiunta la ricerca di possibili deficit micronutritivi (vitamina B12, folati, ferro, ferritina).

A tutti i pazienti è stato raccomandato di seguire una dieta ipocalorica equilibrata (25-30% di grassi, 50-55% di carboidrati, 20% di proteine) e prescrizioni di attività fisica (150 minuti a settimana di attività fisica di intensità moderata). I pazienti hanno ricevuto gli stessi consigli dietetici, psicoterapia e allenamento fisico, secondo un piano di cura terapeutica interna, della Rete Obesità del Veneto (DRG n° 26, 9 marzo 2017).

La popolazione dello studio è stata classificata in base al profilo glicemico dei pazienti come segue: glicemia normale, affetto da prediabete (per-DM) e T2DM (Cosentino F et al., 2020). La diagnosi di ipertensione arteriosa e dislipidemia si è basata su linee guida recenti (Mancia G et al., 2007; Mach F et al., 2020).

Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo è stato approvato dal "Comitato Etico di Padova per la Ricerca Clinica" (2892P, 10 giugno 2013).

### **3.2 Parametri antropometrici**

L'altezza è stata misurata mediante uno stadiometro con una sensibilità di 0,01 m e il peso corporeo con bilancia meccanica con una sensibilità di 0,1 Kg; dalla misurazione di peso e altezza è stato calcolato il BMI di ciascun paziente come rapporto tra peso (Kg) e quadrato dell'altezza (m<sup>2</sup>).

Tutte le misurazioni antropometriche sono state effettuate con pazienti a piedi nudi e che indossavano abiti leggeri. La circonferenza della vita è stata misurata utilizzando un metro a nastro a livello delle creste iliache e non siamo stati in grado di registrare le misure di circonferenza della vita dopo OAGB.

### **3.3 Parametri ematochimici**

I pazienti sono stati istruiti a presentarsi a digiuno da almeno 8 ore per l'esecuzione dei prelievi di sangue necessari, effettuati con un kit diagnostico standard secondo il Primo Standard Internazionale di Riferimento dell'OMS: glucosio plasmatico a digiuno (FPG) (Glucosio HK Gen.3, Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, USA), insulina (IM-MULITE 2000 Immunoassay, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germania), emoglobina glicata A1c (HbA1c) (cromatografia liquida ad alta prestazione, HPLC) (solo in pazienti con T2DM). Alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gamma glutamiltrasferasi (GGT) sono state analizzate con il metodo enzimatico e l'aggiunta di piridosal-5-fosfato in osservanza dei metodi di riferimento IFCC (Siekmann et al., 2002).

I lipidi sierici (colesterolo totale (TC), lipoproteine ad alta densità (HDL), trigliceridi (TG)) sono stati misurati tramite spettrofotometro (Cobas 8000, Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, USA). Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono

state calcolate secondo Friedewald (Friedewald WT et al., 1972). Il colesterolo non HDL (NHDLC) è stato calcolato come differenza tra TC e HDL. È stato inoltre calcolato e utilizzato come indice di resistenza all'insulina l'homeostasis model assesment (HOMA = [(insulina sierica a digiuno (μU/mL)) x (glucosio plasmatico a digiuno (mmol/L))]/22,5) (Matthews DR et al., 1985). Nei pazienti affetti da T2DM, se trattati con insulina, l'insulina a digiuno non è stata misurata e l'HOMA non è stato calcolato. Nel gruppo OAGB non siamo stati in grado di raccogliere i valori di insulina nel follow-up e quindi HOMA non è stato calcolato. L'indice del fegato grasso (FLI) è stato calcolato come:

$$FLI = \frac{(e^{0,953 * \log_e(\text{trigliceridi}) + 0,139 * \text{BMI} + 0,718 * \log_e(\text{ggt}) + 0,053 * \text{waist circumference} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 * \log_e(\text{trigliceridi}) + 0,139 * \text{BMI} + \log_e(\text{ggt}) + 0,053 * \text{waist circumference} - 15,745})} * 100$$

(Bedogni G et al., 2006).

### 3.4 Comorbidità

Per la diagnosi di diabete si è fatto riferimento ai criteri ADA (ADA 2016).

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo)

In assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)  
*oppure*
- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75g)  
*oppure*
- HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

In condizioni normali la glicemia misurata a digiuno è inferiore a 100 mg/dl, mentre una glicemia a digiuno compresa fra 100 e 125 mg/dl definisce una condizione che,

pur essendo anomala, non è ancora diabete e che, perciò viene semplicemente definita “pre-diabete”.

Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso in laboratorio e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione. Per quanto riguarda invece la remissione della patologia diabetica sono stati considerati in remissione di malattia tutti i pazienti che presentavano una glicemia a digiuno normale o al di sotto dei limiti per la diagnosi di diabete in assenza di terapia farmacologica, come proposto dai criteri ADA.

Sono stati considerati ipertesi i pazienti già in terapia ipertensiva o che presentavano valori pressori compatibili con i criteri proposti dalle linee guida ESH/ESC (Società Europea dell'Ipertensione e Società Europea di Cardiologia) del 2013 per la diagnosi di ipertensione. Le classi di farmaci prese in considerazione sono state: ACE-inibitore, sartani,  $\beta$ -bloccanti,  $\alpha$ -litici, calcio-antagonisti e diuretici.

Il profilo lipidico è stato valutato in base ai criteri ESC/EAS (Società Europea di Cardiologia e Società Europea dell'Aterosclerosi) del 2016, in relazione alla classe di rischio cardiovascolare individuale per la diagnosi di dislipidemia; sono stati considerati dislipidemici anche i pazienti già in terapia ipolipemizzante alla prima visita. Le classi di farmaci considerate sono state le statine, l'ezetimibe e i fenofibrati.

### **3.5 Interventi LSG e OAGB**

Le procedure bariatriche sono state condotte per via laparoscopica ed eseguite dagli stessi chirurghi utilizzando la medesima tecnica chirurgica. L'intervento di LSG è stato eseguito mediante una resezione longitudinale dello stomaco a partire da 4-5 cm dal piloro con la conservazione dell'antro gastrico: lo stomaco mobilizzato viene resecato con suturatrice meccanica a tre filiere di punti su sonda calibratrice 34 Fr; si effettua leak test al blu di metilene, con eventuale utilizzo di materiali di rinforzo od emostatici lungo la sutura (Bernante P et al., 2006).

L'intervento di OAGB è costituito da un lungo tubo gastrico a partire dall'incisura angolare, lo stomaco mobilizzato viene resecato con suturatrice meccanica a tre filiere di punti su sonda calibratrice 37 Fr. Una singola anastomosi gastro-digiunale

ha richiesto una pinzatrice lineare con un ramo biliopancreatico di 150 cm (Carbajo MA et al., 2017).

### 3.6 Analisi Statistica

Per ciascuna variabile sono stati calcolati i parametri di statistica descrittiva. Tutti i valori sono stati espressi come  $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$  per le variabili numeriche continue, come mediana e range interquartile per le variabili nominali. Le analisi statistiche sono state calcolate utilizzando SigmaPlot v.14 (Systat Software, Adalta, Arezzo, Italia). Tutte le variabili sono state testate con Test di Normalità e Test di Varianza Uguale (rispettivamente Test di Shapiro-Wilk e Test Brown-Forsythe).

Per il confronto delle variabili continue sono stati utilizzati *t*-Test o Mann-Whitney Rank Sum Test in base alla loro distribuzione. Per il confronto delle variabili categoriali è stato utilizzato il test Chi-quadrato. L'analisi delle variabili prima e dopo la chirurgia bariatrica è stata effettuata per le variabili continue con il *t* test di Student per dati appaiati oppure con il test di Wilcoxon dei ranghi con segno, e per le variabili categoriali è stata effettuata con il test Chi-quadrato. È stato utilizzato un modello di regressione multipla per esaminare la differenza dei parametri del profilo lipidico (TC, HDL, CNHDL, LDL, TG) prima e dopo l'intervento chirurgico in base alla differenza di BMI, sesso ed età. Per questo motivo, abbiamo considerato come variabile dipendente ogni parametro del profilo lipidico di entrambi gli interventi chirurgici (abbiamo eseguito 10 regressioni lineari multiple), e come variabili indipendenti i delta BMI, l'età e il sesso. Quando una o più di queste variabili indipendenti è risultata statisticamente significativa (cioè la *p* era < 0,05) sono state usate per aggiustare il valore di ciascun parametro lipidico. Il fattore di inflazione della varianza è stato considerato come misura della multicollinearità. In tutte le analisi, i valori di *p* erano a due cifre e un valore *p* inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

#### 4. RISULTATI

La popolazione in esame è costituita da un gruppo di 88 pazienti sottoposti ad intervento di LSG e da un gruppo di 46 pazienti sottoposti ad intervento di OAGB; le caratteristiche antropometriche, i parametri biochimici e di comorbidità al pre-intervento (basali) della popolazione sono riportate nella Tabella III.

L'età media dei pazienti al basale era di  $47,9 \pm 10,5$  anni e  $46,5 \pm 8,8$  anni rispettivamente per LSG e OAGB ( $p=0,473$ ). La mediana pre-operatoria del BMI era 46 (intervallo interquartile, IQR, 41,6-51,7) e 44,9 (IQR 41,2-48,1), rispettivamente per LSG e OAGB, senza differenze significative tra i due gruppi ( $p = 0,159$ ).

Prima dell'intervento chirurgico, il 52% dei pazienti del gruppo LSG e il 61% dei pazienti del gruppo OAGB aveva dislipidemia ( $p=0,443$ ). La compromissione metabolica, cioè la presenza di prediabete e diabete e la presenza di ipertensione non erano diverse tra le due popolazioni ( $p=0,479$ ,  $p=0,737$ , rispettivamente). Infatti, anche l'uso di farmaci anti-dislipidemici era simile tra i due gruppi. L'unico parametro diverso tra i due sottogruppi erano i valori dei trigliceridi (TG), con il gruppo OAGB che presentava quelli più alti ( $p = 0,007$ ) (Tabella III).

**Tabella III:** Caratteristiche basali dei pazienti sottoposti a intervento in laparoscopia di sleeve gastrectomy (LSG) e di bypass gastrico ad una anastomosi (OAGB)

	LSG (n = 88)	OAGB (n = 46)	p
Sex (M/F)	20/68	4/42	0.076
Age (years)	47.9 ± 10.5	46.5 ± 8.8	0.473
Weight (kg)	127 (108.6–144.8)	123.5 (112.3–137)	0.598
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	46 (41.6–51.7)	44.9 (41.2–48.1)	0.159
Waist (cm)	127 (120.8–144)	125.5 (116–132)	0.094
TC (mg/dL)	186 (166–205)	187 (167–207)	0.752
HDL (mg/dL)	49 (39–56)	47 (37–59)	0.699
NHDLc (mg/dL)	137 (115–156)	145 (115–161)	0.689
LDL (mg/dL)	115 (97–135)	118 (91–130)	0.591
TG (mg/dL)	95 (70–134)	129 (92–165)	0.007
HOMA-IR	3.6 (2–6)	4.7 (2.9–9.5)	0.092
FPG (mmol/L)	5.4 (5–6.2)	5.5 (4.9–6.3)	0.528
Insulin (mU/L)	13.5 (7.3–23.3)	16.5 (10.3–33.6)	0.163
Hb1Ac (%)	6.9 (6.2–7.6)	6.1 (5.8–8.2)	0.696
ALT (U/L)	23 (17–33)	23 (19–35)	0.757
AST (U/L)	22 (17–30)	18 (16–24)	0.059
Metabolic profile (N, preDM, T2DM)	45 (51%)/22 (25%)/21 (24%)	23 (50%)/14 (30%)/9 (20%)	0.479
Dyslipidemia	46 (52%)	28 (61%)	0.443
Hypertension	42 (48%)	18 (39%)	0.737
Anti-dyslipidemic drugs *	18 (20%)	4 (9%)	0.134

M: maschio, F: femmina, BMI: Body Mass Index, TC: Total Cholesterol, HDL: High Density Lipoprotein-cholesterol, NHDLc: non HDL-cholesterol, LDL: Low Density Lipoprotein-cholesterol, TG: trigliceridi, FPG: Fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c (solo in pazienti con Type 2 Diabetes Mellitus), HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, N: normal glycemia, preDM: prediabete, T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus. \*statine e/o ezetimibe. Analisi Statistica: per variabili continue t-test o Mann-Whitney Rank Sum Test; per variabili categoriali Chi-square test.

Le tabelle IV e V hanno mostrato i cambiamenti nei parametri antropometrici, biochimici e nelle comorbidità 18 mesi dopo le due procedure.

La perdita di peso dopo LSG è stata del 29,6% ed è stata accompagnata da una riduzione statisticamente significativa della circonferenza della vita (19,8%,  $p < 0.001$ ), FPG (14,8%,  $p < 0.001$ ), ALT (26,1%,  $p < 0.001$ ), AST (22,7%,  $p < 0.001$ ), HDL (20,4%,  $p < 0.001$ ), NHDLc (11,4%,  $p < 0.001$ ), LDL (7,8%,  $p < 0.001$ ) e TG (24,2%,  $p < 0.001$ ).

Dopo OAGB, la perdita di peso è stata più evidente (33,2%) con una diminuzione più profonda dei livelli del profilo lipidico: CT (12,6%,  $p < 0.001$ ), HDL (16,6%,  $p < 0.001$ ), NHDLc (20,6%,  $p < 0.001$ ), LDL (16,8%,  $p < 0.001$ ) e TG (32,6%,  $p < 0.001$ ). Dopo OAGB, abbiamo osservato una significativa diminuzione statistica dei livelli di FPG (12,7%,  $p < 0.001$ ), mentre la transaminasi non si è ridotta. Dopo

LSG abbiamo notato un rilevante miglioramento del profilo metabolico e una diminuzione della prevalenza di prediabete e diabete ( $p<0.001$ ) e una diminuzione statisticamente significativa della prevalenza dell'ipertensione ( $p<0.001$ ). Consensualmente, dopo OAGB, abbiamo descritto una diminuzione simile della prevalenza di prediabete e diabete ( $p<0.001$ ), mentre la prevalenza dell'ipertensione è rimasta invariata. Infine, per corroborare il miglioramento delle transaminasi solo dopo LSG, abbiamo calcolato FLI prima ( $94,89\pm 8,77$ ) e dopo LSG ( $55,15\pm 29,34$ ), risultando in una diminuzione statisticamente significativa ( $p<0.001$ ).

**Tabella IV:** Cambiamenti nei parametri antropometrici, biochimici e comorbidità 18 mesi dopo intervento laparoscopico di sleeve gastrectomy (LSG) in 88 pazienti

	Before	After	Delta
Weight (Kg)	127(108.6-144.8)	92.2(74.1-105.8)***	37.6(24.2-51.1), 29.6%
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	47.4±8.2	33.7±7***	13.7±5.4, 28.9%
Waist (cm)	131.1±16.3	105.1±16.7***	26±12.3, 19.8%
TC (mg/dl)	189±40	182±37	7±32, 3.7%
HDL (mg/dl)	49(39-56)	57(49-69)***	-10((-18)-(-5)), 20.4%
NHDL (mg/dl)	140±38	123±35***	16±30, 11.4%
LDL (mg/dl)	115(97-135)	103(85-123)***	9((-1)-(24)), 7.8%
TG (mg/dl)	95(70-134)	75(57-98)***	23(3-49), 24.2%
FPG (mmol/l)	5.4(5-6.2)	4.6(4.4-4.9)***	0.8(0.5-1.3), 14.8%
Hb1Ac (%)	6.9 (6.2-7.6)	5.9 (5.2-6.3) ***	1 (0.5-2), 19%
ALT (U/l)	23(17-33)	16(12-20)***	6(2-15), 26.1%
AST (U/l)	22(17-30)	16(14-20)***	5(1-12), 22.7%
Metabolic profile (N, preDM, T2DM)	45(51%)/22(25%)/21(24%)	71(81%)/13(15%)/4(4%)***	-
Hypertension	42(48%)	25 (28%)***	-
Anti-dyslipidemic drugs*	18 (20%)	7 (8)***	-

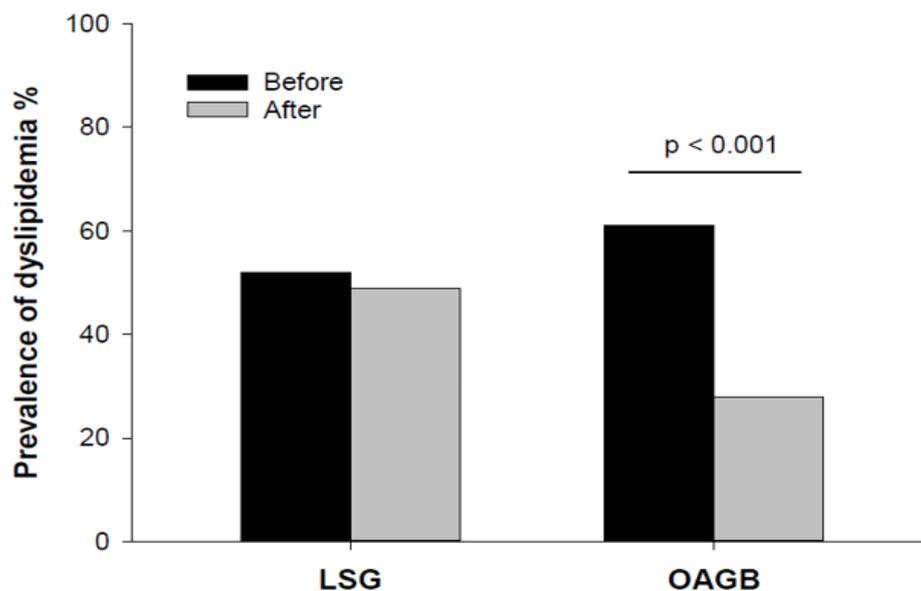
BMI: Body Mass Index, TC: Total Cholesterol, HDL: High Density Lipoprotein - cholesterol, NHDL: non HDL-cholesterol, LDL: Low Density Lipoprotein-cholesterol, TG: triglycerides, FPG: Fasting plasma glucose, Hb1Ac: glycated hemoglobin A1c (solo in pazienti con Type 2 Diabetes Mellitus), ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase. Analisi Statistica: *t*-test di Student per variabili accoppiate “Before” vs “After” o Wilcoxon Signed Rank Test; test Chi-quadrato per variabili categoriali. \*\*\* $p < 0.001$ .

**Tabella V:** Cambiamenti nei parametri antropometrici, biochimici e comorbidità 18 mesi dopo intervento di bypass gastrico a singola anastomosi (OAGB) in 46 pazienti

	Before	After	Delta
Weight (Kg)	126.5±18.4	83.3±14.2***	42(33-50), 33.2%
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	45.2±6.1	29.8±4.6***	15.5±4, 34.3%
TC (mg/dl)	190±33	166±27***	24±36, 12.6%
HDL (mg/dl)	48±12	55±13***	-8±13, 16.6%
NHDLc (mg/dl)	141±33	111±25***	29±34, 20.6%
LDL (mg/dl)	113±32	95±24***	19±32, 16.8%
TG (mg/dl)	129(92-164)	84(62-107)***	42(8-59), 32.6%
FPG (mmol/l)	5.5(4.9-6.3)	4.7(4.4-5)***	0.7(0.2-1.8), 12.7%
Hb1Ac (%)	6.1 (5.8-8.2)	5.6 (5-6) *	0.5 (0.5-1.9), 8%
ALT (U/l)	23(19-35)	27(19-33)	-4((-10)-(8)), 17.4%
AST (U/l)	22±12	25±10	-4((-12)-(2)), 18.2 %
Metabolic profile (N, preDM, T2DM)	23(50%)/14(30%)/9(20%)	37(80%)/7(15%)/2(5%)**	-
Hypertension	18 (39%)	18 (39%)	-
Anti-dyslipidemic drugs*	4 (9%)	1 (2%)	-

BMI: Body Mass Index, TC: Total Cholesterol, HDL: High Density Lipoprotein - cholesterol, NHDLc: non HDL-cholesterol, LDL: Low Density Lipoprotein-cholesterol, TG: triglycerides, FPG: Fasting plasma glucose, Hb1Ac: glycated hemoglobin A1c (only in patients with Type 2 Diabetes Mellitus), ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase. Statistical Analysis: for continuous variables Paired Student's t-test Before vs After or Wilcoxon Signed Rank Test; for categorical variables Chi-square test. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

La Figura 5 ha rappresentato la differenza nella prevalenza di dislipidemia dopo LSG (prima dell'intervento chirurgico 52%, dopo l'intervento chirurgico 49%,  $p = 0,763$ ) e OAGB, mostrando un rallentamento statisticamente significativo solo dopo OAGB (prima chirurgia 61%, dopo l'intervento chirurgico 22%,  $p < 0.001$ ).



**Figura 5:** Prevalenza (percentuale) della dislipidemia prima (barre nere) e dopo (barre grigie) laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) (n=88) e one anastomosis gastric bypass (OAGB) (n=46). L'analisi statistica è stata eseguita con test Chi-quadrato.

La Tabella VI ha evidenziato le differenze tra i cambiamenti prima e dopo (delta,  $\Delta$ ) le due procedure chirurgiche.

La differenza nella perdita di peso è stata maggiore dopo OAGB rispetto a LSG ( $\Delta$ ) peso: 42,0 kg contro 37,6 kg,  $p = 0,024$ ) con una corrispondente diminuzione statisticamente significativa di  $\Delta$  BMI (15,5 kg/m<sup>2</sup> contro 13,7 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,032$ ).

La differenza in ciascun livello di lipidi plasmatici è stata espressa sia senza che dopo aggiustamento per delta BMI, età e sesso.

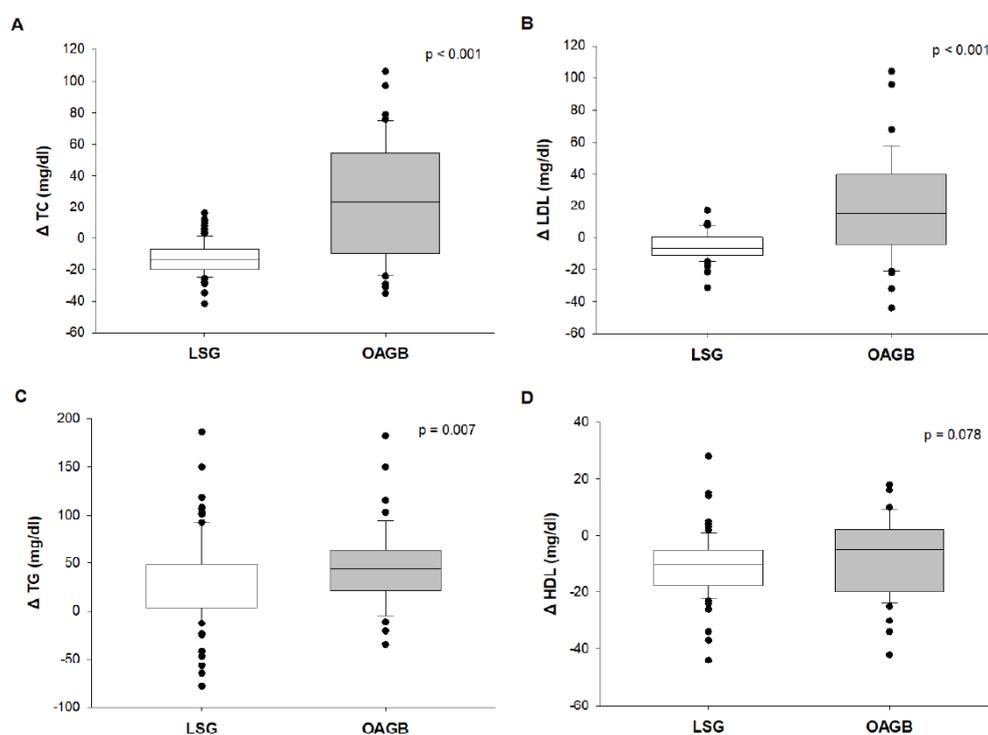
Abbiamo dimostrato una diminuzione statisticamente significativa dei valori  $\Delta$  TC ( $p < 0,001$ , Tabella VI e Figura 6A), dei  $\Delta$  valori NHDLC ( $p < 0,001$ , Tabella VI), dei  $\Delta$  valori LDL ( $p < 0,001$ , Tabella VI e Figura 6B) e dei  $\Delta$  valori TG ( $p = 0,007$ , Tabella VI e Figura 6C), previo aggiustamento per delta BMI, età e sesso.

D'altra parte, i valori aggiustati per  $\Delta$  HDL hanno mostrato un aumento, non raggiungendo un'evidenza statisticamente significativa ( $p = 0,078$ , Tabella VI e Figura 6D).

**Tabella VI:** Differenze fra i cambiamenti (delta  $\Delta$ ) prima e dopo laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) e one anastomosis gastric bypass (OAGB)

	LSG	OAGB	p
$\Delta$ Weight (Kg)	37.6(24.2-51.1)	42(33-50)	<b>0.024</b>
$\Delta$ BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	13.7 $\pm$ 5.4	15.5 $\pm$ 4	<b>0.032</b>
$\Delta$ TC (mg/dl)	7 $\pm$ 32	24 $\pm$ 36	<b>0.009</b>
$\Delta$ TC adj (mg/dl)	-13((-20)-(-7))	24((-9)-54)	<b>&lt; 0.001</b>
$\Delta$ HDL (mg/dl)	-10((-18)-(-5))	-5((-20)-(2))	0.078
$\Delta$ HDL adj (mg/dl)	-10((-17.8)-(-5.3))	-5((-20)-(2.3))	0.078
$\Delta$ NHDLC (mg/dl)	16 $\pm$ 30	29 $\pm$ 34	<b>0.032</b>
$\Delta$ NHDLC adj (mg/dl)	-7((-15)-0)	27(4-53)	<b>&lt; 0.001</b>
$\Delta$ LDL (mg/dl)	9((-1)-(24))	15((-4)-(40))	0.218
$\Delta$ LDL adj (mg/dl)	-7((-11)-1)	15((-4)-40)	<b>&lt; 0.001</b>
$\Delta$ TG (mg/dl)	23(3-49)	42(8-59)	<b>0.034</b>
$\Delta$ TG adj (mg/dl)	22(3-49)	44(21-63)	<b>0.007</b>

BMI: Body Mass Index, TC: Total Cholesterol, HDL: High Density Lipoprotein - cholesterol, NHDLC: non HDL-cholesterol, LDL: Low Density Lipoprotein-cholesterol, TG: triglycerides, adj: adjustment. Analisi Statistica: Mann-Whitney Rank Sum Test per il confronto fra delta; modello di regressione multipla per l'aggiustamento per  $\Delta$  BMI, sesso ed età.



**Figura 6:** Differenza tra i cambiamenti (delta  $\Delta$ ) di colesterolo totale (TC) (A), trigliceridi (TG) (B), Low Density Lipoprotein (LDL) (C) e High Density Lipoprotein (HDL) (D) prima e dopo Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) e One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB). L'analisi statistica è stata eseguita con Mann-Whitney Rank Sum Test per il confronto tra delta; modello di regressione multipla per l'aggiustamento in base a  $\Delta$  BMI, sesso ed età.

## **5. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI**

### **5.1 Risultati principali**

Come risulta da numerosi studi l'efficacia e la sicurezza di OAGB per la riduzione ponderale e il miglioramento delle comorbidità sono state ampiamente convalidate (Carbajo MA et al., 2017; Robert M et al., 2019; Lee WJ et al., 2019), ed è stata anche dimostrata la capacità di OAGB di controllare la dislipidemia (Lee WJ et al., 2011; Kular KS et al., 2014; Jiménez JM et al., 2020). Tutti queste evidenze si inseriscono nel dibattito in corso relativamente a quale procedura chirurgica sia più efficace nei pazienti affetti da obesità.

Una discreta quantità di studi si è concentrata sulla remissione del T2DM confrontando OAGB con altre procedure chirurgiche (es. LSG), dimostrando che tale intervento può dare un risultato migliore (Seetharamaiah et al., 2017; Lee WJ et al., 2011; Jain M et al., 2021; Musella M et al., 2016; Shivakumar S et al., 2018; Ding L et al., 2020).

Il nostro studio cerca di confrontare LSG e OAGB in termini di miglioramento del profilo lipidico nei pazienti con obesità grave. Abbiamo dimostrato che i livelli plasmatici di lipidi diminuiscono di più dopo OAGB rispetto a LSG, in pazienti con caratteristiche preoperatorie simili, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla riduzione del BMI.

Era già noto che la chirurgia bariatrica inducesse la remissione delle comorbidità e, anche se meno indagata, della dislipidemia. Una revisione sistematica e una meta-analisi per esaminare l'efficacia e i rischi della chirurgia bariatrica hanno evidenziato che gli studi controllati randomizzati mostravano una remissione della dislipidemia dopo la chirurgia del 76%, mentre gli studi osservazionali, avevano un tasso di remissione del 68% (Chang SH et al., 2014).

In uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco, l'intervento silastic ring (SR)-RYGB ha evidenziato miglioramenti nel metabolismo dei lipidi, con livelli significativamente più bassi di colesterolo totale e colesterolo LDL, rispetto a LSG (Murphy R et al., 2018). Questi risultati sono coerenti con un'altra recente meta-analisi (Carswell KA et al., 2016) che ha dimostrato che i livelli di TC e LDL si sono ridotti entro 1 mese, mentre i livelli di HDL aumentano dopo 12 mesi e i livelli

di TG diminuiscono significativamente dopo 3 mesi. Questa meta-analisi ha dimostrato che il miglioramento più importante dei lipidi plasmatici, dopo l'intervento chirurgico RYGB si verifica nel primo follow-up, quando i pazienti non hanno ancora raggiunto una sostanziale perdita di peso. È stato anche dimostrato che nei pazienti indiani con obesità sia LSG che RYGB possono essere considerati efficaci per il miglioramento della dislipidemia (Raj PP et al., 2017).

Un minor numero di studi ha messo a confronto risultati diversi tra LSG e OAGB. Uno studio volto a determinare l'efficacia di OAGB e LSG sul controllo diabetico ha evidenziato che il gruppo OAGB aveva i livelli dei lipidi nel sangue significativamente più bassi rispetto al gruppo LSG a 12 mesi dopo l'intervento (Lee WJ et al., 2011). Risultati a 5 anni di LSG e OAGB, in termini di perdita e riacquisto di peso, complicanze e risoluzione delle comorbidità, hanno descritto una remissione della dislipidemia del 72% dopo LSG e del 90% dopo OAGB (Kular KS et al., 2015). Allo stesso modo, in uno studio di follow-up di 7 anni la remissione della dislipidemia è stata più alta nel gruppo OAGB (74%) rispetto al gruppo LSG (52%) (Jammu GS et al., 2016).

Nel nostro studio abbiamo confrontato l'esito delle comorbidità tra LSG e OAGB, concentrandosi sulla dislipidemia. Sia dopo LSG che OAGB abbiamo notato un rilevante miglioramento del profilo metabolico e una diminuzione della prevalenza di prediabete e diabete. Analogamente anche i livelli di FPG (Fasting Plasma Glucose) e HbA1c sono risultati diminuiti in modo significativo. Per quanto riguarda l'ipertensione, dopo LSG abbiamo evidenziato una diminuzione statisticamente significativa della sua prevalenza. D'altra parte, dopo OAGB, la prevalenza dell'ipertensione è rimasta invariata. Solo dopo LSG i valori delle transaminasi sono migliorati; considerando la mancanza di ecografia epatica dopo la chirurgia, in questo studio abbiamo assunto FLI (Fat Liver Index) come un punteggio utile per dimostrare il miglioramento della steatosi epatica dopo LSG (Bedogni G et al., 2006).

Inoltre, abbiamo dimostrato che la prevalenza della dislipidemia era diminuita in maniera statisticamente significativa solo nel gruppo OAGB, anche se i valori del profilo lipidico erano diminuiti in entrambi i gruppi. Confrontando la differenza di ciascun valore del profilo lipidico prima e dopo l'intervento chirurgico, abbiamo

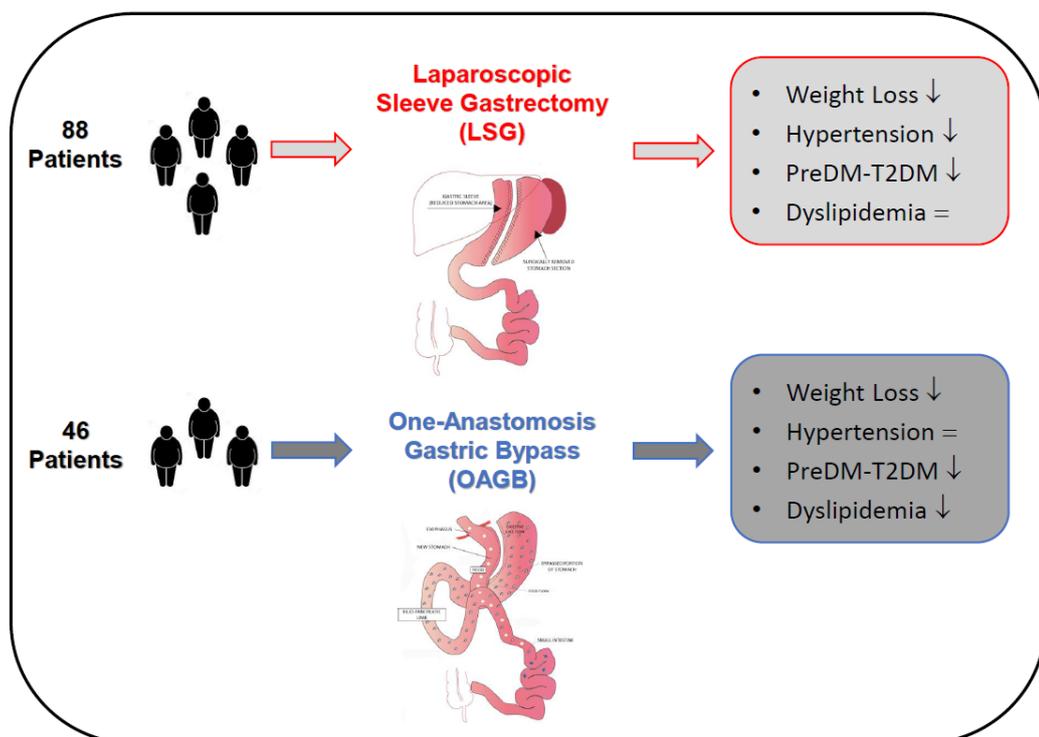
evidenziato una diminuzione dei livelli di TC, LDL, NHDLC e TG nel gruppo OAGB maggiore rispetto al gruppo LSG. Inoltre, i livelli di HDL erano aumentati di più dopo OAGB rispetto a LSG, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Al contrario dei nostri risultati, altri studi, confrontando gli effetti sul profilo lipidico 12 mesi dopo LSG e OAGB, hanno evidenziato la stessa efficacia delle due procedure nel miglioramento della dislipidemia (Singla V et al., 2019; Musella M et al., 2016).

D'altra parte, due studi hanno confermato i nostri risultati (Lee WJ et al., 2011; Kular KS et al., 2014) e, per quanto ne sappiamo, abbiamo per la prima volta dimostrato che queste differenze erano indipendenti dall'età, dal sesso e dalla differenza nel livello di perdita di peso. In altre parole, il nostro studio ha dimostrato che il miglioramento del profilo lipidico può essere una conseguenza diretta dell'intervento chirurgico piuttosto che della perdita di peso di per sé.

È stato dimostrato che OAGB ha indotto una perdita di peso più ampia rispetto a LSG nel follow-up sia a breve che a lungo termine (Singla V et al., 2019; Jain M et al., 2021; Musella M et al., 2016; Shivakumar S et al., 2018). Nel nostro studio, è stata raggiunta una sostanziale perdita di peso per i pazienti in entrambi i sottogruppi, con i pazienti OAGB che ottengono la riduzione maggiore. Tuttavia, abbiamo messo in luce che nei pazienti con OAGB i miglioramenti dei valori lipidici plasmatici erano indipendenti dal BMI raggiunto (Figura 7).

L'intervento chirurgico OAGB crea un lungo tubo gastrico, dove il cibo, solo appena masticato, passa più veloce, ma non digerito, attraverso un tratto di intestino che non era abituato a riceverlo in questa forma e consistenza. Questa modifica si traduce in una riduzione dell'emulsione e dell'assorbimento lipidico nell'ileo. Ciò potrebbe suggerire che una riduzione nell'assorbimento del colesterolo, già dimostrata dopo RYGB (Pihlajamäki J et al., 2010), può essere presente anche dopo OAGB. Infatti, considerando che i lipidi non passano più attraverso il duodeno, dopo OAGB può essere presente una riduzione della secrezione di acidi biliari. Un altro fattore che influenza la riduzione dei lipidi plasmatici dopo OAGB è la riduzione dell'assunzione di cibo, che può essere spiegata dalla perdita di appetito, dalla sazietà precoce e dai cambiamenti negli ormoni intestinali. Pertanto, non solo la restrizione e il malassorbimento, ma anche altri meccanismi si ritiene possano essere coinvolti nella determinazione dell'esito della chirurgia bariatrica nel

migliorare le comorbidità legate all'obesità. Questi meccanismi, così come le loro interazioni, sono legati a fattori indipendenti dal peso, come gli ormoni intestinali, il sistema nervoso, gli acidi biliari e il microbiota intestinale, e sono stati studiati in particolare in termini di remissione del T2DM (Nguyen NT et al., 2017). Sebbene il miglioramento della dislipidemia sia stato meno studiato, Carbajo et al. hanno evidenziato che, nonostante la massima perdita di peso, osservata durante il primo follow-up a 6 mesi, i livelli di LDL diminuivano progressivamente entro 2 anni dall'intervento chirurgico. Questo studio ha dimostrato che i livelli di LDL alla fine del follow-up sono indipendenti dalla perdita di peso (Carbajo MA et al., 2017).



**Figura 7:** Miglioramento del profilo lipidico in pazienti affetti da obesità sottoposti ad intervento di One-Anastomosis Gastric Bypass nel confronto con intervento di Sleeve Gastrectomy.

## 5.2 Limitazioni dello studio

Il nostro studio ha alcune limitazioni. A causa dei nostri criteri di selezione, abbiamo ottenuto casualmente un gruppo OAGB con valori plasmatici di TG basali con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo LSG. Tuttavia, questo non ha avuto alcun impatto sui risultati del nostro studio. Un'altra limitazione

è la mancanza di un follow-up a lungo termine che dimostri la persistenza del miglioramento dei livelli plasmatici lipidici dopo la chirurgia bariatrica. Infine, non siamo stati in grado di raccogliere dati sull'outcome cardiovascolare, oltre ai dati sulla prevalenza dell'ipertensione.

### **5.3 Conclusioni**

In conclusione, abbiamo dimostrato che i pazienti con obesità grave sottoposti a OAGB presentavano un miglioramento superiore dei valori plasmatici lipidici rispetto ai pazienti con LSG. Questo fatto è stato accompagnato da una sostanziale remissione della dislipidemia solo nel gruppo OAGB. La riduzione dei livelli plasmatici lipidici era indipendente dalla significativa diminuzione del BMI dopo l'intervento chirurgico, dall'età e dal sesso. Poiché l'OAGB è risultato più efficace dell'LSG nella gestione della dislipidemia, il nostro studio suggerisce che una procedura chirurgica che includa una componente di bypass (come l'OAGB) potrebbe essere adattata ai pazienti con obesità grave e con un peggior controllo dei lipidi plasmatici.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Ahima RS, Flier SJ. Leptin. *Annu. Rev. Physiol*, 2000. 62: 413-437

Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, Gutierrez JM, Frogley SJ, Ibele AR, Brinton EA, Hopkins PN, McKinlay R, Simper SC, Hunt SC: Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017; 377:1143-1155

Ahuja A, Tantia O, Goyal G, Chaudhuri T, Khanna S, Poddar A, Gupta S, Majumdar K: MGB-OAGB: Effect of Biliopancreatic Limb Length on Nutritional Deficiency, Weight Loss, and Comorbidity Resolution. *Obes Surg* (2018); 28: 3439-3445

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645

Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N: Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25:1822-1832

Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD: Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin. Endocrinol Metab*, February 2015; 100: 342-362

Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, Karagiannis A: Diabetes and lipid metabolism. *Hormones* (2018); 17: 61-67

Baglioni S, Cantini G, Poli G, Francalanci M, Squecco R, Di Franco A, Borgogni E, Frontera S, Nesi G, Liotta F, Lucchese M, Perigli G, Francini F, Forti G, Serio M, Luconi M: Functional Differences in Visceral and Subcutaneous Fat Pads Originate from Differences in the Adipose Stem Cell. *Plos One* (2012); 7/issue 5/e36569

Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S, Azagury DE, Morton J, Nguyen NT, Westman EC, Horn DB, Scinta W, Primack C: Lipids and bariatric procedures part 1 e 2: scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine association: *J Clin Lipidol* 2016; 10:33-57

Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C: The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:33

Belgaumkar AP, Vincent RP, Carswell KA, Hughes RD, Alaghband-Zadeh J, Mitry RR, le Roux CW, Patel AG: Changes in Bile Acid Profile after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy are Associated with Improvements in Metabolic Profile and Fatty Liver Disease. *Obes Surg* (2016) 26:1195-1202

Bernante P, Foletto M, Busetto L, Pomerri F, Francini Pesenti F, Pelizzo MR, Nitti D: Feasibility of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as a Revision Procedure for Prior Laparoscopic Gastric Banding. *Obes Surg* (2006); 16:1327-1330

Berry DC, Stenesen D, Zeev D, Graff JM: The developmental origins of adipose tissue. *Company of Biologists* (2013); 140; Review 3939

Björntorp P, Sjöström L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. *Metabolism ClinExp.* 1971; 20:703-713

- Blüher M: Metabolically Healthy Obesity. Endocrine Society (2020) ORCID number: 0000-0003-0208-2065
- Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M: Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obesity reviews* (2015); (Suppl. 1):67-76
- Bombardini T, Picano E: Angiotensin-Converting Enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Canadian Journal of Cardiology* 36 (2020) 784.e1 e 784.e2
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Scholles K. Bariatric Surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737
- Carbajo MA, Luque-de-Leon E, Jimenez J.M., Ortiz-de-Solòrzano J., Pérez-Miranda M., et al.: Laparoscopic one-anastomosis gastric bypass: Technique, results, and long-term follow-up in 1200 patients. *Obes. Surg.* 2017; 27:1153-1167
- Cao Y: Angiogenesis and Vascular Functions in Modulation of Obesity, Adipose Metabolism, and Insulin Sensitivity. *Cell Metabolism Review* 18; (2013)
- Carlsson LMS, Peltonem M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, Jacobson P, Lönroth H, Maglio C, Näslund I, Pirazzi C, Romeo S, Sjöholm K, Sjöström E, Wedel H, Svensson P-A, Sjöström L. Bariatric Surgery and Prevention of Type 2 Diabetes in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 2012; 367:8
- Carswell K, Belgaumkar A, Amiel S, Patel A: A Systematic Review and Meta.analysis of the Effect of Gastric Bypass Surgery on Plasma Lipid Levels. *OBES SURG* (2016) 26:843-855

- Chang SH, Stoll C, Song J, Varela E, Eagon C, Colditz G: The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014; 149(3): 275-287
- Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA: High Density Lipoproteins and Diabetes. *Cells Review* (2021); 10, 850
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Art.No. CD003641
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Melbin LG, Östregren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* (2020); 41:255-323
- Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al.: Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc.* 2006; 20:859-863
- Dankel SN, Svärd J, Matthä S, et al.: COL6A3 expression in adipocytes associates with insulin resistance and depends on PPAR $\gamma$  and adipocyte size. *Obesity* 2014; 22:1807-1813.
- Daskalakis M, Weiner RA. Sleeve gastrectomy as a single-stage bariatric operation: indications and limitations. *Obes Facts* 2009; 2:8-10
- Deprinc A, Haas J, Staels B: Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular Metabolism*; (2020) 42: 101092

De Raaf CA, Pierik AS, Coblijn UK, de Vries N, Bonjer HJ, van Wagensveld BA:  
Value of routine polysomnography in bariatric surgery. *Surg Endosc* 2017;  
31:245-248

Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, Vinker S: Long-Term Outcomes of Three  
Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and  
Remission. *Obes Surg* 2016; 26:1814-1820

Ding L, Fan Y, Li H, Zhang Y, Qi D, Tang S, Cui J, He Q, Zhuo C, Liu M:  
Comparative effectiveness of bariatric surgeries in patients with obesity and  
type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled  
trials. *Obesity Review*; 2020; 21:e13030

Dionigi, *Chirurgia Basi teoriche e chirurgia generale*, 6<sup>a</sup> edizione, 2017

Divoux A, Tordjman J, Lacasa DD, et al., Fibrosis in human adipose tissue:  
composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss.  
*Diabetes*. (2010) ;59:2817-2825.

Eurostat: *Statistics Explained* 26/07/2021, data refer to year 2019

Feng JJ, Gagner M. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch.  
*Semin. Laparosc Surg*. 2002; 9:125-129

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele  
RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton  
JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Van De Sluis B, Taskinen MR,  
Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ,  
Catapano AL: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular  
disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A  
consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus  
Panel. *ESC European Heart Journal* (2017); 38: 2459-2472

Fredheim JM, Rollheim J, Omland T, Hofso D, Røislien J, Vegsgaard KM, Hjelmæsæth J: Type 2 diabetes and prediabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:84

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS, William T: Friedewald.pdf. *Clin. Chem.* (1972); 18:499-502

Garvey WT, Mechanick JJ, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R: American association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22(suppl 3): 1-203

Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Corvera S et al.: Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*, 2011; 123:186-194

Gesta S, Tseng YH, Kahn CR: Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007; 131: 242-256

Goodman BE: Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ* (2010); 34: 44-53

Hainer V, Toplak H, Mitrakou A: Treatment modalities of obesity. What fits whom? *Diabetes care* 2008; 31 (suppl. 2): S269-S277

Hales C, Carroll M, Fryar C, Ogden C: Prevalence of Obesity among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS n. 288 October 2017

Harrison, *Principi di Medicina Interna*, 19<sup>a</sup> edizione, 2017

Helmio M, Victorzon M, Ovaska J, et al. SLEEVE PASS: a randomized prospective multicenter study comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric

bypass in the treatment of morbid obesity: preliminary results. *Surg Endosc.* 2012; 26:2521-2526

Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med* 2017;376:254-66.

Istat: Fattori di rischio per la salute: fumo, obesità, alcol e sedentarietà, anno 2016;

Jain M, Tania O, Goyal G, Chaudhuri T, Khanna S, Poddar A, Majumdar K, Gupta S: LSG vs MGB-OAGB: 5-year Follow-up Data and Comparative Outcome of the Two Procedures over Long Term – Result of a Randomised Control Trial. *Obes Surg* (2021); 31:1223-1232

Jammu GS, Sharma R: A 7-year clinical audit of 1107 cases comparing sleeve gastrectomy, Roux-En-Y gastric bypass, and Mini-Gastric bypass, to determine an effective and safe bariatric and metabolic procedure. *Obes Surg.* (2016), 16:926-932

Jimenez JM, Carbajo MA, Lopez M, Cao MJ, Ruiz-Trovar J, Garcia S, Castro MJ: Changes in Lipid Profile, Body Weight Variables and Cardiovascular Risk in Obese Patients Undergoing One-Anastomosis Gastric Bypass. *Int. J. Environ Res Public Health* (2020); 17,5858

Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N: Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:1047-1055

Kenneth R, Feingold MD, Bradley A et al.: Obesity and Dyslipidemia. *Endotext* (2020)

Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299:E506-E515

Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Seyedi SHS, Mottaghi A: Evaluation of all Type of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* (2019); 29:651-690

Kular KS, Manchanda N, Rutledge R: Analysis of the Five-Year Outcomes of Sleeve Gastrectomy and Mini Gastric Bypass: A Report from the Indian Sub-Continent. *Obes Surg* (2014); 24:1724-1728

Kushner R, Ryan D: Assessment and Lifestyle Management of Patients with Obesity – Clinical Recommendations from Systematic Reviews,. *Jama* September 3, 2014 Volume 312, Number 9

Lee WJ, Chong K, Ser KH et al., Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch. Surg.* (2011): 2;143-148

Lee WJ, Almalki OM, Ser KH, Chen JC, Lee YC: Randomized Controlled Trial of One Anastomosis Gastric Bypass versus Roux-en-Y Gastric Bypass for Obesity: Comparison of the YOMEGA and Taiwan Studies. *Obes Surg* (2019); 29:3047-3053

Lehninger, Nelson D, Cox M, I principi di biochimica di Lehninger, 6<sup>^</sup> edizione, 2014

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA. Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O: 2019 ESC/EAS Guidelines for

the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. (2020); *Eur Heart J* 41:111-188

Mak TK, Huang S, Guan B, Au H, Chong TH, Peng J, Chen F, Liang C, Lai W, Ho LL, Wang C, Yang J: Bile acid, glucose, lipid profile, and liver enzyme changes in prediabetic patients 1 year after sleeve gastrectomy. Mak et al. *BMC Surg*: 2020; 20:329

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* (2007); 25:1105-1187

Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Deprès JP: Visceral Obesity – The link among inflammation, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2009; 53:577-584

Murphy R, Clarke MG, Evennett NJ, Robinson SJ, Humphreys ML, Hammodat H, Jones B, Kim DD, Cutfield R, Johnson MH, Plasnk LD, Booth MWC: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Banded Roux-en-Y Gastric Bypass for Diabetes and Obesity: a Prospective Randomised Double-Blind Trial. *Obes Surg* (2018); 28:293-302

Mathus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, Hainer V, Hauner H, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Tsigos C, Toplak H, Yumuk V, Zahorska B: Prevalence, Pathophysiology, Health Consequences and Treatment Options of Obesity in the Elderly: A Guideline. *Obesity Facts* (2012);5:460-483

- Matthews DR, Rudenski JP, Naylo BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* (1985); 28:412-419
- Muir LA, Neeley CK, Meyer KA, Baker NA, Brosius AM, Washabaugh AR, Varban OA, Finks JF, Zamarron BF, Flesher CG, Chang JS, Del Proposto JB, Geletka L, Martinez-Santibanez G, Kaciroti N, Lumeng CN, O'Rourke RW. Adipose Tissue Fibrosis, Hypertrophy, and Hyperplasia: Correlations with Diabetes in Human Obesity. *Obesity* 2016; 24: 597-605
- Musella M, Apers J, Rheinwalt K, Ribeiro R, Manno E, Greco F, Čierny M, Milone M, Di Stefano C, Guler S, Van Lessen IM, Guerra A, Maglio MN, Bonfanti R, Novotna R, Coretti G, Piazza L: Efficacy of Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes Mellitus Remission: the Role of Mini Gastric Bypass / One Anastomosis Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy at 1 Year of Follow-up. A European survey. *Obes Surg* (2016); 26:933-940
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
- NCD-Risc: Heterogeneous contributions of change in population distribution of body mass index to change in obesity and underweight. *eLife* 09/03/2021;10:e60060
- Nedelcu M, Loureiro M, Skalli M, Galtier F, Jaussent A, Deloze M, Gagner M, Fabre JM, Nocca D. Effect of long-term remission for morbidity obese patients with type 2 diabetes at 5-year follow-up. *J. Surg.* 2017.02.018; 857-862
- Nguyen NT, Varela E: Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Springer Nature* (2017) vol. 1:160-169

Noun R, Skaff J, Riachi E, Daher R, Abi Antoun N, Nasr M: One Thousand Consecutive Mini-Gastric Bypass: Short- and Long-Term Outcome; *Obes Surg* (2012); 22:697-703

Nguyen NT, Nguyen B, Gebhart A, Hohmann S. Changes in the makeup of bariatric surgery: a national increase in use of laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216(2):252-257

*Obesity Monitor: Anno 1 N.1 -2019*

O’Kane M, Parretti HM, Hughes CA, Sharma M, Woodcock S, Pumplampu T, Blakemore AI, Clare K, MacMillan I, Joyce J, Sethi S, Barth JH: Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery. *Clin Obes* 2016; 6:210-224

Peterli R, Borbely Y, Kern B, et al. Early results of the Swiss multicentre bypass or sleeve study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013; 258(5):690-694

Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, Schultes B, Beglinger C, Drewe J, Schiesser M, Nett P, Bueter M. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients with Morbid Obesity. *JAMA* (2018); 319:255-265

Pihlajamäki J, Grönlund S, Simonen M, Käkälä , Moilanen L, Pääkönen M, Pirinen E, Kolehmainen S, Uusitupa M, Alhava E, Miettinen TA, Gylling H: Cholesterol absorption decreases after Roux-en-Y gastric bypass but not after gastric banding. *Metabolism Clinical and Experimental* 59 (2010) 866-872

Raj PP, Bhattacharya S, Kumar SS, Sabnis SC, Parthasarathi R, Swamy PD, Palanivelu C: Comparison of Effects of Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass on Lipid Profile Parameters in Indian Obese: a Case Matched Analysis. *Obes Surg* (2017); 27:2606-2612

Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagen Rsveld BA, de Vries N: Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1865-1871

Risstad H, Svanevik M, Kristinsson JA, Hjelmæsæth J, Aasheim ET, Hofso D, Sovik TT, Karlsen TI, Fagerland MW, Sandbu R, Mala T: Standard vs distal Roux-en-Y gastric bypass in patients with body mass index 50 to 60: a double-blind, randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2016; 151: 1146-1155

Robert M, Espalieu P, Pelascini E, Caiazzo R, Sterkers A, Khamphammala L, Poghosyan T, Checallier JM, Malherbe V, Chouillard E, Reche F, Torcivia A, Maucourt-Boulch D, Bin-Dorel S, Langlois-Jacques C, Delaunay D, Pattou F, Disse E: Efficacy and safety of One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* (2019); 393:1299-1309

S.I.C.O.B. Forestieri P, *Chirurgia dell'Obesità*; 2006

Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller Lewis, Kelley D: Effect of Laparoscopic Roux-en Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Surgery* 2003 Vol. 238 n.4 October 2003

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL: Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1567-1576

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ESH, Nissen SE, Kashyap SR: Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes, 3-years Outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370:2002-2013

Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B: Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss and Remission of Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39:902-911

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR: Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes, 5-years Outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376:641-651

Schwarz PEH, Lindström J, Kissimova-Scarbeck K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M, Tuomilehto J: The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) Project. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 2008; 116(3): 167-172

Seetharamaiah S, Tantia O, Goyal G, Chaudhuri T, Khanna S, Singh JP, Ahuja A: LSG vs OAGB – 1 Year Follow-up Data – A Randomized Control Trial. *Obes Surg* (2017) 27:948-954

Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, Imielinska C, Ross R, Steven B, Heymsfield B: Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003; 11:5-16

Shivakumar S, Tantia O, Goyal G, Chaudhuri T, Khanna S, Ahuja A, Poddar A, Majumdar K: LSG vs MGB-OAGB – 3 Year Follow-up Data: a Randomised Control Trial. *Obes Surg* (2018); 28:2820-2828

Siekmann L, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, Forest JC, Franck PFH, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TPJ, Misaki H, Mueller MM, Panteghini M, Pauwels J, Schiele F, Schimmel HG, Vialle A, Weidemann G, Schumann G: IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 7. Certification of four reference materials for the determ. Clin. Chem. Lab. Med. 2002; 40:739-745

Singla V, Aggarwal S, Singh B, Tharun G, Katiyar V, Bhambri A: Outcomes in Super Obese Patients Undergoing One Anastomosis Gastric Bypass or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* (2019); 29:1242-1247

Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683-2693

Sjöström L: Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273: 219-234

Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, et al. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299;E1016-E1027

Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:889-891

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE: Adipose tissue remodelling and obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121(6): 2094-2101

- Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among depots. *Cell Metab* 2013; 17:644-56
- Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Hellinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CM, John SR, Wunderlich FT, Brüning JC: IL-6 improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via enhanced central IL-6 trans-Signaling. *Cell Reports* (2017); 19:267-280
- Trayhurn P, Wang B and Stuart Wood I. *British Journal of Nutrition* 2008; 100:227-235.
- Vekic J, Zrljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V: Obesity and Dyslipidemia. *Metabolism Clinical and Experimental* 92 (2019); 71-81
- Verma S, Hussain ME: Obesity and diabetes: an update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*; (2017); 11:73-79
- Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB: Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012; 98:1763-1777
- Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behaviour. *J. Endocrinol Invest.* 2002; 25: 836-854
- Vettor, Di Vincenzo A, Maffei P, Rossato M: Regulation of energy intake and mechanisms of metabolic adaptation or maladaptation after caloric restriction. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (2020); 21:399-409
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity: European Guidelines for Obesity Management in Adults; *Obes Facts* 2015; 8:402-424

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS: INTERHERT Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries; a case-control study. *Lancet*. 2005; 366: 1640-9.

Zhu S et al 2002: Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey – American Society for Clinical Nutrition – April 2002

## **7. RINGRAZIAMENTI**

A conclusione di questo elaborato desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno appoggiato e accompagnato durante l'ultima parte del mio percorso di studi. Ringrazio innanzitutto il professor Luca Busetto, che mi ha permesso di iniziare questo lavoro di ricerca. Un ringraziamento anche alla mia correlatrice, la dottoressa Silvia Bettini, che mi ha seguito lungo la stesura della tesi mostrandosi sempre disponibile per suggerimenti e indicazioni.

Ringrazio anche tutta la mia famiglia che mi è stata vicina supportandomi e sopportandomi per permettermi di arrivare a questo traguardo. Grazie al suo appoggio sono riuscito ad affrontare con serenità tutti gli ostacoli che mi si sono posti davanti in questo impegnativo periodo.