

PREMESSA

Secondo le linee guida SICOB 2023, la raccomandazione a favore dell'utilizzo della chirurgia bariatrica (CB) per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2) non compensato nei pazienti con indice di massa corporea (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ ha forza debole con qualità delle prove molto bassa (1). Gli studi clinici randomizzati disponibili sulla chirurgia bariatrica sono limitati, in termini di dimensioni della popolazione, tipo di procedura chirurgica e durata del *follow-up*.

LO STUDIO ARMMS-T2D (*Alliance of Randomized Trials of Medicine vs Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes*) (2)

Scopo: valutare il controllo glicemico a lungo termine e la sicurezza della CB rispetto a intervento medico/modifiche dello stile di vita (IM) nei pazienti affetti da DM2.

Disegno: analisi aggregata di 4 studi randomizzati monocentrici statunitensi (STAMPEDE, SLIMM-T2D, TRIABETES, CROSSROADS), condotti tra maggio 2007 e agosto 2013, con *follow-up* osservazionale fino a luglio 2022.

Criteri di inclusione: diagnosi di DM2, BMI compreso tra 27 e 45 kg/m^2 , età 18-65 anni.

Intervento: i partecipanti erano stati originariamente randomizzati a:

- IM, che includeva, oltre alla terapia farmacologica del DM2, un programma intensivo di modifiche dello stile di vita, basato su ridotto introito calorico e aumento dell'attività fisica, mirato a raggiungere e mantenere una perdita di peso pari al 7%;
- CB con diverse procedure, come *by-pass* gastrico Roux-en-Y (RYGB), *sleeve gastrectomy* (SG) o bendaggio gastrico regolabile (BGR).

Valutazioni: HbA1c, glicemia, profilo lipidico, funzione renale, peso corporeo, circonferenza vita, pressione arteriosa, terapie anti-diabetiche.

Esito primario: differenza tra i due gruppi della modificazione di HbA1c dal basale a 7 anni.

Esito addizionale: modificazione dell'HbA1c a 12 anni (in chi aveva raggiunto un *follow-up* di questa durata).

Pazienti valutati: sono stati arruolati nel *follow-up* a lungo termine 262/305 partecipanti idonei (86%), con età media (DS) di 49.9 (8.3) anni, 68.3% donne, 31% afro-americani e 67.2% caucasici, BMI medio 36.4 (3.5) kg/m^2 . La tabella evidenzia altre caratteristiche dei due gruppi.

	Gruppo IM	Gruppo CB
BMI (kg/m^2)	36.2	36.6
Durata media del DM2 (anni)	8.8	8.3
HbA1c basale	8.2%	8.7%
Terapie anti-diabetiche	<ul style="list-style-type: none">Tutte: 99%Ipoglicemizzanti orali/GLP-1 RA iniettivi: 57.3%Ipoglicemizzanti orali/GLP-1 RA iniettivi + insulina: 41.7%	<ul style="list-style-type: none">Tutte: 97.6%Ipoglicemizzanti orali/GLP-1 RA iniettivi: 47%Ipoglicemizzanti orali/GLP-1 RA iniettivi + insulina: 50.6%

Risultati nel gruppo IM vs il gruppo CB

Follow-up: l'osservazione è stata di 7 anni per tutti i partecipanti e di 12 anni per il 49.6%. Durante il *follow-up* il 25% dei partecipanti randomizzati a IM è stato sottoposto a CB per espressa volontà dei pazienti.

Calo ponderale:

- a 7 anni: 8.3% vs 19.9% ($p < 0.001$) (RYBG 22.7%, SG 19.7%, BGR 14%);
- a 12 anni: 10.8% vs 19.3% ($p < 0.001$) (RYBG 25%, SG 20%, BGR 12%).



Giulia Galli (dr.giuliagalli@icloud.com) & Commissione AME Obesità (comeame@libero.it)

Marco Chianelli (Coordinatore)

Marina Armellini, Michela Armigliato, Silvia Briganti, Isabella Buffardi, Maria Carpentieri, Carla Micaela Cuttica, Alessandra Fusco, Elena Gianetti, Marco Grasso, Luisa Lener, Simonetta Marucci, Fabrizio Muratori, Anna Nelva, Maria Chantal Ponziani, Marco Raffaelli, Marcello Sciaraffia, Fulvio Sileo, Francesco Tassone

Variazione del valore di HbA1c rispetto al basale:

- a 7 anni: -0.2% vs -1.6% (differenza tra i gruppi -1.4%, p < 0.001). RYBG -1.7%, SG -2%, BGR -0.8%, con differenza significativa di BGR rispetto agli altri due interventi;
- a 12 anni: -0.3% vs -1.4 % (differenza tra i gruppi -1.1%, p = 0.002).

Remissione del diabete:

- a 1 anno: 0.5% vs 50.8% (p < 0.001);
- a 7 anni: 6.2% vs 18.2% (p = 0.02);
- a 12 anni: 0.0% vs 12.7% (p < 0.001), senza differenze significative tra i sottogruppi di CB.

Livelli di HbA1c: significativamente più bassi a tutti i tempi di osservazione nei pazienti del gruppo CB, sia con BMI < 35 kg/m² che > 35 kg/m².

Utilizzo di farmaci anti-diabetici e insulina:

- a 7 anni tutti i farmaci: 96% vs 60.5% (p < 0.001);
- a 7 anni insulina: utilizzo aumentato dal 41.7% al 56% nel gruppo IM e sceso dal 50.6% al 16% nel gruppo CB (p < 0.001);
- GLP-1 RA: risultano gli anti-diabetici più utilizzati in entrambi i gruppi a tutti i tempi di osservazione. Utilizzo aumentato a 7 anni dal 33% al 38% nel gruppo IM e sceso dal 27% al 18% nel gruppo CB.

Eventi avversi:

- decessi: 4 (2.2%), 2 in ciascun gruppo;
- eventi cardio-vascolari maggiori: nessuna differenza;
- nel gruppo CB nessun inizio di terapia dialitica, nessun caso di cecità ed evidenza di ridotta incidenza di retinopatia diabetica;
- anemia, fratture ed eventi avversi gastro-intestinali più comuni dopo CB.

COMMENTO

Dopo 7-12 anni di *follow-up* gli individui originariamente randomizzati a CB hanno miglior controllo glicemico rispetto all'IM. Si osservano parallelamente minore utilizzo di farmaci e tassi più elevati di remissione del diabete. Tra gli interventi di CB, RYGB e SG risultano più efficaci rispetto a BGR nel miglioramento del controllo glicemico.

Da segnalare come il tasso di remissione del DM2 sia molto elevato dopo un anno dall'intervento di CB, per poi diminuire progressivamente negli anni successivi. Si rende pertanto necessario un periodico controllo del profilo glicemico dopo CB, per individuare precocemente la recidiva.

Gli scarsi risultati osservati durante il lungo periodo di *follow-up* nel gruppo IM, in termini di controllo glicemico e perdita di peso, potrebbero essere riconducibili alla non trascurabile percentuale di pazienti in terapia insulinica, ai valori di partenza di HbA1c mediamente elevati e alla durata relativamente lunga della malattia diabetica.

Saranno necessari studi di confronto mirati con i nuovi analoghi del GLP-1, in particolar modo quelli poli-agonisti, che negli studi finora pubblicati hanno ottenuto notevoli riduzioni di HbA1c (3), perfino superiori a quelle attese con CB e in grado di determinare calo ponderale sostanziale anche nel paziente diabetico.

Questo studio dimostra che la CB (in particolare gli interventi di SG e RYGB) può rappresentare una strategia efficace ed incisiva nel controllo a lungo termine del DM2 nei pazienti con obesità anche moderata, in presenza di storia di diabete di lunga data scarsamente controllato con poli-terapia farmacologica e con difficoltà a mantenere nel tempo uno stile di vita adeguato.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB). La terapia chirurgica dell'obesità e delle complicanze associate. [2023](#).
2. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long term outcomes of medical management vs bariatric surgery in type 2 diabetes. *JAMA* [2024, 331: 654-64](#).
3. Rosenstock J, Vázquez L, Del Prato S, et al. Achieving normoglycemia with tirzepatide: analysis of SURPASS 1-4 trials. *Diabetes Care* [2023, 46: 1986-92](#).