

# il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024



## – RASSEGNE

Sistemi Fai Da Te (“Do It Yourself”). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY

Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

## – EDITORIALI

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

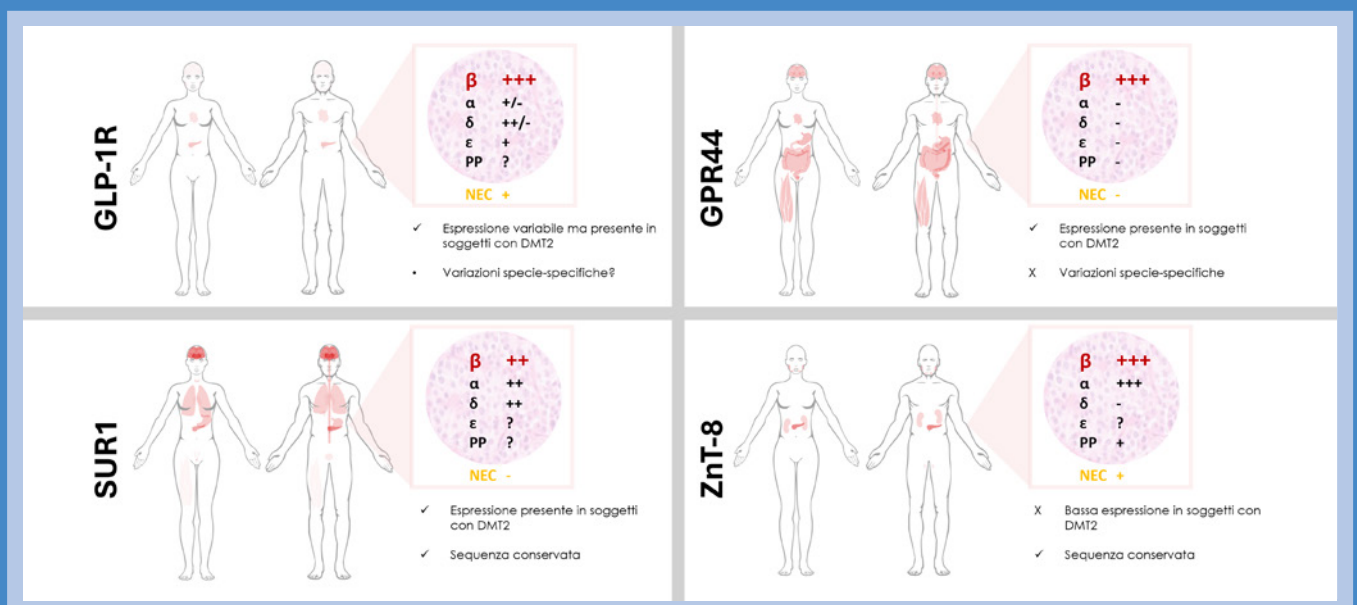
Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Strategie di targeting farmacologico delle betacellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

## – LA VITA DELLA SID



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

- 223 **Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY**  
*Concetta Irace, Roberta Assaloni, Angelo Avogaro, Riccardo Candido, Valentino Cherubini, Sara Coluzzi, Ilenia Decembrini, Paolo Di Bartolo, Elena Frattolin, Daniela Marcello, Matteo Neri, Stefano Nervo, Ivana Rabbone, Alessandro Rapellino, Davide Tinti, Andrea Scaramuzza*

- 231 **Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH**  
*Stefania Capuccio, Sabrina Scilletta, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino*

243 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

- Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”**  
*Dario Giuffrida, Giuseppe Corsaro, Federica D’Anna, Paola Marino, Dorotea Sciacca, Ivana Puliafito*

258 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

- Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento**  
*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Roberto Baratta, Lucia Frittitta*

267 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche**

269 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

273 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

- Strategie di targeting farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2**

*Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino*

**- LA VITA DELLA SID**

288 **Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise, Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024**

291 **30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia, Bergamo 22-23 novembre 2024**  
**La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione**

303 **Congresso Regionale SID-AMD Lazio, Roma, 29-30 novembre 2024**  
**Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche**

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-552-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2404

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

## **Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

## *Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

## Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento *Diabetes after bariatric surgery: not a failure*

Federica Vinciguerra<sup>1</sup>, Carla Di Stefano<sup>2</sup>, Roberto Baratta<sup>3</sup>, Lucia Frittitta<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania;

<sup>2</sup>UO Chirurgia Generale e d'urgenza, ARNAS Garibaldi;

<sup>3</sup>UO Endocrinologia, ARNAS Garibaldi, Catania;

<sup>4</sup>UOSD Centro antidiabete e trattamento dell'Obesità, ARNAS Garibaldi, Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404d>

### ABSTRACT

*Bariatric surgery is a well-established therapeutic strategy for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, some patients do not achieve the expected benefits, such as the remission of T2DM or experience a relapse of the disease sometime after the intervention. This article aims to explore the topic of diabetes after bariatric surgery by analyzing the possible causes of the lack of remission, the clinical characteristics of these patients, and the most effective therapeutic strategies for managing this condition.*

### KEYWORDS

*Type 2 diabetes, bariatric surgery, remission, relapse.*

### INTRODUZIONE

La chirurgia bariatrica, riconosciuta oggi come chirurgia metabolica, si è affermata come un'opzione terapeutica valida per il trattamento dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). La sua efficacia nel migliorare il compenso glicometabolico ha rivoluzionato l'approccio terapeutico, offrendo una soluzione per coloro che non riescono a raggiungere un controllo glicemico ottimale con la sola terapia medica. Per tale motivo, le principali linee guida diabetologiche e chirurgiche suggeriscono di considerare l'utilizzo della chirurgia metabolica nei pazienti con obesità (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) e diabete non adeguatamente compensato con la terapia medica (1-3).

I meccanismi alla base del miglioramento del controllo glicometabolico sembrano essere solo in parte dipendenti dalla perdita di peso e coinvolgono altri meccanismi quali la sensibilità insulinica, la funzione beta cellulare, la risposta incretinica, il metabolismo degli acidi biliari e il microbiota intestinale (4).

Numerosi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato una maggiore efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia convenzionale in termini di perdita di peso, controllo glicemico e tassi di remissione del diabete di tipo 2 (5).

Recentemente i risultati dello studio ARMMS-T2D (Alliance of Randomized Trials of Medicine vs Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes), derivanti dall'analisi aggregata di dati provenienti da pazienti originariamente arruolati in 4 trials clinici randomizzati con un follow-up di 12 anni, hanno confermato la maggiore efficacia della chirurgia bariatrica, rispetto alla sola terapia medica e alle modifiche dello stile di vita, nell'indurre la remissione del DMT2, definita da valori di HbA1c < 6.5% in assenza di farmaci per il diabete per almeno 3 mesi (6). Nello studio, dopo 7 anni, la percentuale di pazienti che otteneva la remissione del diabete era significativamente maggiore ( $p = 0.02$ ) nel gruppo sottoposto a chirurgia bariatrica (18.2%) rispetto al gruppo che aveva seguito un approccio basato su terapia medica e modifiche dello stile di vita (6.2%). Questa differenza si è accentuata dopo un follow-up di 12 anni ( $p < 0.001$ ) con una remissione del DMT2 ottenuta nel 12.7% dei pazienti sottoposti a chirurgia e in nessun paziente del gruppo con terapia medica.

Nonostante tali evidenze di efficacia nel trattamento del DMT2, non tutti i soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica ottengono il beneficio atteso da questa; alcuni pazienti hanno una persistenza di malattia, altri, inizialmente andati in remissione, sperimentano una ripresa di malattia nel tempo e altri ancora ricevono per la prima volta una diagnosi di diabete dopo l'intervento chirurgico.

L'entità di queste condizioni è, ad oggi, poco nota perché il concetto di "remissione" manca di una definizione universalmente accettata. Sebbene esista una Consensus sulla definizione di remissione del DMT2 (7), la letteratura scientifica presenta un'ampia varietà di criteri. Questa mancanza di standardizzazione influenza, dunque, inevitabilmente le stime sulla frequenza di remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica e, dunque, anche sulla persistenza e ripresa di malattia (8).

#### FATTORI PREDITTIVI DI MANCATA REMISSIONE E RIPRESA DI MALATTIA DIABETICA

Numerosi studi hanno cercato di identificare i fattori predittivi di mancata remissione, al fine di ottimizzare la selezione dei pazienti (9). Uno dei principali fattori associati a minore probabilità di remissione è la maggiore durata del diabete. Una prolungata esposizione all'iperglicemia cronica correla con un progressivo deterioramento della funzione e della massa delle cellule beta pancreatiche. Tale deterioramento, potenzialmente irreversibile, può compromettere la capacità dell'organismo di ripristinare un'adeguata secrezione insulinica, anche in seguito alle favorevoli modificazioni metaboliche indotte dalla chirurgia bariatrica.

Allo stesso modo, l'utilizzo della terapia insulinica prima dell'intervento rappresenta un fattore predittivo negativo per la remissione del diabete. La necessità di terapia insulinica riflette, infatti, una compromissione significativa della funzione beta cellulare.

Un controllo glicemico inadeguato prima dell'intervento si associa, inoltre, a una minore probabilità di remissione. Elevati livelli di HbA1c preoperatori denotano un controllo glicemico subottimale e una resistenza insulinica più marcata, che possono ostacolare il raggiungimento della remissione dopo chirurgia bariatrica, suggerendo che l'entità del danno metabolico preesistente influenza la risposta all'intervento (10).

Questi fattori, considerati nel loro insieme, dipingono un quadro clinico di malattia diabetica più avanzata e complessa, con un danno funzionale delle cellule beta potenzialmente irreversibile. La chirurgia bariatrica, pur essendo in grado di indurre importanti cambiamenti metabolici, potrebbe non essere sufficiente a ripristinare completamente la funzione delle cellule beta pancreatiche in questi pazienti (11).

Questi stessi fattori intervengono anche in quei soggetti che, dopo la remissione, sperimentano la ripresa della malattia diabetica e in quei soggetti che sviluppano il diabete anni dopo l'intervento di chirurgia bariatrica (12). In queste due categorie di soggetti, tuttavia, un ruolo fondamentale sembra avere il recupero del peso post-intervento, definito come "weight regain" (WR). Esso costituisce, infatti, una delle principali cause di recidiva del diabete dopo chirurgia bariatrica (13).

Il recupero ponderale dopo un iniziale perdita di peso rappresenta una complicanza, non infrequente dopo la chirurgia bariatrica, che compromette l'efficacia dell'intervento e aumenta il rischio di recidiva di tutte le comorbidità legate

all'obesità, con un conseguente peggioramento della qualità della vita e una profonda frustrazione per il paziente a causa del fallimento (14).

Sebbene in letteratura sia presente una grande eterogeneità nei criteri utilizzati per definire il WR (15), sembra che la prevalenza dopo chirurgia bariatrica si aggiri intorno al 20-30%, ma a seconda della definizione e del tipo di intervento chirurgico, può variare da meno del 5% fino al 70% (16).

Il WR rappresenta un fenomeno complesso che può avere molteplici cause, tra cui fattori chirurgici, ormonali, metabolici, psicologici e legati allo stile di vita (14).

I fattori chirurgici devono essere tempestivamente valutati ed esclusi; adattamenti anatomici come la dilatazione della tasca gastrica o l'aumento delle dimensioni dello stomaco o complicanze chirurgiche, come la fistola gastro-gastrica, possono compromettere l'efficacia dell'intervento e necessitano di una rivalutazione e talvolta di un reintervento.

Le fluttuazioni degli ormoni gastrointestinali legate ai pasti che si verificano dopo la chirurgia bariatrica e che contribuiscono al senso di sazietà precoce e alla riduzione del senso di fame, come la riduzione dei livelli di grelina e l'aumento dei livelli di GLP-1, non si verificano allo stesso modo in tutti i soggetti e potrebbero spiegare in parte il recupero del peso. È stato dimostrato che i pazienti sottoposti a bypass gastrico con WR presentano livelli di grelina preoperatoria più elevati, una minore secrezione postoperatoria di GLP-1 postprandiale e una riduzione dei livelli di PYY rispetto a coloro che hanno avuto una perdita di peso efficace (17). Le modificazioni anatomiche e ormonali che alterano il senso di fame possono influenzare negativamente le abitudini alimentari, che rappresentano uno dei fattori più importanti legati al recupero del peso. La mancata aderenza ai consigli nutrizionali e comportamentali nel periodo postoperatorio può portare ad un aumento di peso. La perdita di controllo durante i pasti, le abbuffate e il "piluccare" continuo si ripresentano frequentemente dopo la chirurgia bariatrica e sono significativamente correlati al recupero del peso (18). L'aumento del senso di fame potrebbe, d'altra parte, essere attribuito anche all'ipoglicemia postprandiale che si verifica frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (19). L'eccessiva secrezione di insulina dopo i pasti, stimolata dall'incremento dei livelli di GLP-1, induce numerosi episodi di ipoglicemia che stimolano la fame e facilitano il "piluccare" continuo. In ultimo, una dieta di scarsa qualità, abitudini alimentari disfunzionali e uno stile di vita sedentario sono fattori che possono compromettere il successo a lungo termine della chirurgia bariatrica e sui quali bisogna intervenire tempestivamente (20). Oltre all'intervento di rinforzo sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita, è stata dimostrata l'efficacia a breve termine di un intervento nutrizionale chetogenico a contenuto calorico marcatamente ridotto (VLCKD, very low calorie ketogenic diet) (21). La terapia che, tuttavia, sembra oggi più promettente in quest'ambito è la terapia farmacologica (17). L'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA), in particolare, sembra avere un razionale nel mantenere più elevati i livelli di GLP-1, favorendo la perdita di peso nei soggetti con WR (22). Ad oggi, una delle molecole più studiate in questo campo, è la liraglutide ad alte dosi. Una recente metanalisi (23), analizzando i dati ad oggi presenti in letteratura, ha confermato l'efficacia di questo farmaco nell'indurre, anche in questa particolare categoria di soggetti, un decremento ponderale soddisfacente. È stato, inoltre, dimostrato che la perdita di peso è attribuibile prevalentemente alla perdita di massa grassa con un netto miglioramento dei parametri cardiometabolici e riduzione della prevalenza di sindrome metabolica (24). Questi soggetti, nonostante le modifiche dell'anatomia gastrointestinale determinate dall'intervento, non presentano effetti collaterali diversi da quelli riscontrati nella popolazione generale con un buon profilo di tollerabilità. Alcuni dati preliminari retrospettivi confermano l'utilità delle nuove molecole approvate per il trattamento dell'obesità nella gestione della ripresa del peso dopo chirurgia bariatrica (25-27).

Recentemente, uno studio retrospettivo ha valutato l'efficacia di semaglutide e tirzepatide in una coorte di soggetti con WR dopo intervento di sleeve gastrectomy. Dopo 6 mesi di trattamento si è ottenuta una perdita di peso media pari a circa il 10% nei pazienti trattati con semaglutide e circa il 15% nei pazienti trattati con tirzepatide. Più della metà dei pazienti (68.6%) ha tollerato una dose di semaglutide  $\geq 1$  mg, mentre il 63.8% dei pazienti ha tollerato una dose di tirzepatide  $\geq 10$  mg. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi durante il trattamento con entrambe le molecole (28). Prevenire il WR con terapie efficaci è indispensabile per la prevenzione della ripresa di malattia a lungo termine (24).



## IL DIABETE DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

I soggetti con DMT2 sottoposti a chirurgia bariatrica, anche in caso di recidiva della malattia, mantengono un miglior compenso glicemico rispetto ai soggetti in terapia medica (29). Nello studio ARMMS-T2D, i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica avevano una probabilità 3.2 volte maggiore di avere un HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7.0% dopo 7 anni rispetto ai pazienti trattati con terapia medica (OR 3.2 [IC 95%, 1,8-5,9];  $P < 0,001$ ) (6). Il compenso glicemico era, inoltre, ottenuto con l'impiego di un minor numero di farmaci e, soprattutto, con un minore utilizzo della terapia insulinica. Una più approfondita valutazione del compenso attraverso l'analisi del monitoraggio continuo del glucosio in questi soggetti, tuttavia, suggerisce un'elevata variabilità glicemica correlata ad una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia che rappresentano una delle complicanze a lungo termine della chirurgia bariatrica (30).

In questi soggetti, l'ipoglicemia postprandiale si verifica verosimilmente per la combinazione di più fattori fisiologici quali il più rapido svuotamento gastrico, l'aumento dei livelli dei peptidi intestinali, quali il GLP-1, e l'incremento del picco di secrezione insulinica postprandiale, nonché un complessivo miglioramento della sensibilità insulinica. Questi fattori, combinati, sono responsabili di un rapido calo dei livelli di glucosio nel sangue (31). Il trattamento di questi episodi ipoglicemici con l'ingestione di zuccheri semplici, tuttavia, può a sua volta innescare picchi glicemici successivi, creando un ciclo di ipoglicemia ricorrente. Da qui la necessità di una corretta istruzione del paziente sulla prevenzione di questi episodi attraverso indicazioni nutrizionali specifiche.

## TRATTAMENTO DEL DIABETE DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

La gestione del diabete nei pazienti bariatrici presenta aspetti peculiari sia nel periodo pre- che post-operatorio. Le attuali linee guida mancano, tuttavia, di indicazioni specifiche per questa categoria di soggetti. La scelta dei farmaci per il controllo del diabete in questi soggetti deve tenere conto delle alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche conseguenti alle modifiche dell'anatomia gastrointestinale indotte dall'intervento, con particolare attenzione alla disidratazione, al rischio di chetoacidosi e di ipoglicemia.

### Metformina

In letteratura, non sono disponibili studi sull'efficacia e la sicurezza della metformina in questa categoria di soggetti. Come raccomandato per tutte le procedure chirurgiche, la metformina deve essere interrotta 24-48 ore prima dell'intervento per prevenire il rischio di acidosi lattica (32). È stato dimostrato un aumento del 50% dell'assorbimento della molecola dopo la chirurgia bariatrica ed è, pertanto, richiesto un adeguamento della dose nel periodo perioperatorio (33).

### Inibitori SGLT-2

Gli inibitori SGLT-2 (SGLT2i) sembrano rappresentare una strategia efficace in questa categoria di soggetti; uno studio randomizzato controllato ha dimostrato che sei mesi di terapia con canagliflozin 300 mg consentivano di ottenere un miglioramento dell'emoglobina glicata e una riduzione del peso corporeo nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ma con recidiva di malattia a distanza dall'intervento (34).

Gli SGLT2i, tuttavia, come noto, aumentano il rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica. Nel periodo perioperatorio, la chirurgia bariatrica, come tutti gli interventi chirurgici, potrebbe accentuare tale rischio e, per tale ragione, è consigliata la sospensione del farmaco almeno tre giorni prima dell'intervento (35). In fase postoperatoria è fondamentale, inoltre, favorire un'adeguata idratazione, spesso difficile in questi pazienti a causa della ridotta capacità gastrica.

Dati promettenti suggeriscono un possibile ruolo degli SGLT2i anche nella riduzione dell'ipoglicemia postprandiale (36-37).

**Agonisti del recettore del GLP1**

I GLP1-RA, come già esposto, rappresentano una strategia utile nel WR, con un profilo di tollerabilità del tutto sovrapponibile a quello dei pazienti non bariatrici. Lo studio GRAVITAS, uno studio clinico randomizzato e controllato, condotto su pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica con DMT2 persistente o ricorrente, ha dimostrato che la liraglutide 1.8 mg è in grado di determinare un netto miglioramento del compenso in termini di emoglobina glicata, accompagnato ad una notevole perdita di peso a 26 settimane (38).

Non ci sono ancora dati disponibili che abbiano valutato efficacia e sicurezza di semaglutide 2.4 mg o di tirzepatide nei pazienti trattati con chirurgia metabolica.

Alcuni dati, ancora preliminari, suggeriscono un ruolo dei GLP-1RA nella prevenzione delle ipoglicemie postprandiali con una riduzione della variabilità glicemica (39).

**Inibitori DPP-IV**

Gli inibitori DPP-IV sono ben tollerati e non causano ipoglicemia e possono essere utilizzati in questa categoria di soggetti. Uno studio sul sitagliptin 100 mg ha dimostrato, dopo quattro settimane di trattamento, una riduzione dei valori glicemici postprandiali con una buona tollerabilità (40). Nella scelta di questa classe di farmaci bisogna, tuttavia, tenere conto dell'effetto assolutamente neutro sul peso e del modesto impatto sull'emoglobina glicosilata.

**Insulina**

La terapia insulinica richiede uno stretto monitoraggio in fase perioperatoria con frequenti adeguamenti della terapia al fine di evitare episodi di ipoglicemia (41).

Nei pazienti con DMT2 e obesità, la chirurgia metabolica è stata associata a un rischio significativamente inferiore di insorgenza di eventi avversi cardiaci maggiori rispetto alla terapia medica (42) e ad una significativa riduzione dell'incidenza delle complicanze microvascolari correlate al diabete (43) con un aumento dell'aspettativa di vita (44).

In tutti i pazienti con diabete sottoposti a chirurgia metabolica, tuttavia, data la natura cronica della malattia, è indispensabile un attento monitoraggio a lungo termine dell'emoglobina glicata, anche in presenza di remissione completa (45) associato ad un costante screening delle complicanze croniche che va proseguito nel tempo. Nei pazienti con persistenza di malattia, inoltre, è fondamentale un'adeguata educazione all'automonitoraggio e alla prevenzione e gestione delle ipoglicemie postprandiali.

**CONCLUSIONI**

Il diabete dopo chirurgia metabolica non sembra essere una condizione così rara ma non deve considerarsi un fallimento dell'intervento.

La chirurgia metabolica, anche quando non induce la remissione della malattia diabetica, è comunque efficace nel migliorare il compenso glico-metabolico e ridurre le complicanze croniche.

D'altra parte, il diabete dopo chirurgia bariatrica è parzialmente prevenibile attraverso una buona selezione del paziente da candidare a chirurgia metabolica e ad un follow-up intensivo postoperatorio a lungo termine al fine di prevenire e trattare precocemente il WR che rappresenta il più forte fattore di rischio per la recidiva della malattia.

Trattare il diabete dopo chirurgia bariatrica significa, in conclusione, trattare due patologie complesse e recidivanti, il diabete e l'obesità per le quali è necessario un approccio multimodale integrato a lungo termine.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Diabetes Care 2024;47(Supplement\_1):S145–S157. Doi: 10.2337/dc24-Soo08.
2. De Luca M, Zese M, Bandini G, Zappa MA, Bardi U, Carbonelli MG, Carrano FM, Casella G, Chianelli M, Chiappetta S, Iossa A, Martinino A, Micanti F, Navarra G, Piatto G, Raffaelli M, Romano E, Rugolotto S, Serra R, Soricelli E, Vitiello A, Schiavo L, Zani ICM, Raggianti B, Lorenzoni V, Medea G, Antognozzi V, Bellini R, Berardi G, Campanile FC, Facchiano E, Foletto M, Gentileschi P, Olmi S, Petrelli M, Pilone V, Sarro G, Ballardini D, Bettini D, Costanzi A, Frattini F, Lezoche G, Neri B, Porri D, Rizzi A, Rossini R, Sessa L, D'Alessio R, Di Mauro G, Tolone S, Bernante P, Docimo L, Foschi D, Angrisani L, Basso N, Busetto L, Di Lorenzo N, Disoteco O, Forestieri P, Musella M, Paolini B, Silecchia G, Monami M. SICOB Italian clinical practice guidelines for the surgical treatment of obesity and associated diseases using GRADE methodology on bariatric and metabolic surgery. *Updates Surg.* 2024 Oct 17. Doi: 10.1007/s13304-024-01996-z. Epub ahead of print. PMID: 39419949.
3. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, De Luca M, Faria SL, Goodpaster KPS, Haddad A, Himpens JM, Kow L, Kurian M, Loi K, Mahawar K, Nimeri A, O'Kane M, Papasavas PK, Ponce J, Pratt JSA, Rogers AM, Steele KE, Suter M, Kothari SN. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 Dec; 18(12):1345-1356. Doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36280539.
4. Debédát J, Amouyal C, Aron-Wisniewsky J, Clément K. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes: contribution of inflammation and gut microbiome? *Semin Immunopathol.* 2019 Jul; 41(4):461-475. Doi: 10.1007/s00281-019-00738-3. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31025085.
5. Chumakova-Orin M, Vanetta C, Moris DP, Guerron AD. Diabetes remission after bariatric surgery. *World J Diabetes.* 2021 Jul 15; 12(7):1093-1101. Doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1093. PMID: 34326957; PMCID: PMC8311476.
6. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, Arterburn DE, Simonson DC, Gourash WF, Jakicic JM, Vernon AH, Beck GJ, Schauer PR, Kashyap SR, Aminian A, Cummings DE, Kirwan JP. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2024 Feb 27; 331(8):654-664. Doi: 10.1001/jama.2024.0318. PMID: 38411644; PMCID: PMC10900968.
7. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenefour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Aug 30; 44(10):2438–44. Doi: 10.2337/dci21-0034. Epub ahead of print. PMID: 34462270; PMCID: PMC8929179.
8. Kim J, Kwon HS. Not Control but Conquest: Strategies for the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2022 Mar; 46(2):165-180. Doi: 10.4093/dmj.2021.0377. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35385632; PMCID: PMC8987695.
9. Debédát J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, de Turenne G, Bouillot JL, Poitou C, Oppert JM, Blüher M, Stumvoll M, Mingrone G, Ledoux S, Zucker JD, Clément K, Aron-Wisniewsky J. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2018 Oct; 41(10):2086-2095. Doi: 10.2337/dc18-0567. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30082327.
10. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DL, Altattan M, Balasubramaniam M, Gibbs DS, Krause KR, Chengelis DL, Franklin BA, McCullough PA. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010 Mar; 20(3):349-56. Doi: 10.1007/s11695-009-9895-6. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19554382.
11. Liu T, Zou X, Ruze R, Xu Q. Bariatric Surgery: Targeting pancreatic  $\beta$  cells to treat type II diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 15; 14:1031610. Doi: 10.3389/fendo.2023.1031610. PMID: 36875493; PMCID: PMC9975540.
12. Jamaly S, Lundberg CE, Adiels M, Lagergren J, Björck L, Rosengren A. Incidence of type 2 diabetes after gastric by-pass surgery in a Swedish controlled cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2024 Jan-Feb; 18(1):15-20. Doi: 10.1016/j.orcp.2023.12.001. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38199930.
13. Pessoa BM, Browning MG, Mazzini GS, Wolfe L, Kaplan A, Khoraki J, Campos GM. Factors Mediating Type 2 Diabetes Remission and Relapse after Gastric Bypass Surgery. *J Am Coll Surg.* 2020 Jan; 230(1):7-16. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.09.012. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672669.
14. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2023 Mar; 23(3):31-42. Doi: 10.1007/s11892-023-01498-z. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36752995; PMCID: PMC9906605.

15. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018 Oct 16; 320(15):1560-1569. Doi: 10.1001/jama.2018.14433. PMID: 30326125; PMCID: PMC6233795.
16. Kim EY. Definition, Mechanisms and Predictors of Weight Loss Failure After Bariatric Surgery. *J Metab Bariatr Surg*. 2022 Dec; 11(2):39-48. Doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.39. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36926678; PMCID: PMC10011675.
17. Vinciguerra F, Romeo LM, Frittitta L, Baratta R. Pharmacological treatment of non-responders following bariatric surgery. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2024 Jun; 49(2):196-204. Doi: 10.23736/S2724-6507.21.03311-3. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792233.
18. Pizato N, Botelho PB, Gonçalves VSS, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effect of Grazing Behavior on Weight Regain Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Dec 5; 9(12):1322. Doi: 10.3390/nu9121322. PMID: 29206132; PMCID: PMC5748772.
19. Varma S, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Brown TT, Lee CJ. Weight regain in patients with symptoms of post-bariatric surgery hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Oct; 13(10):1728-1734. Doi: 10.1016/j.soard.2017.06.004. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28844575; PMCID: PMC5657438
20. King WC, Belle SH, Hinerman AS, Mitchell JE, Steffen KJ, Courcoulas AP. Patient Behaviors and Characteristics Related to Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2020 Dec; 272(6):1044-1052. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003281. PMID: 30950861; PMCID: PMC8725202.
21. Vinciguerra F, Longhitano S, Carrubba N, Piazza L, Di Stefano C, Arpi ML, Baratta R, Hagnäs M, Frittitta L. Efficacy, feasibility and tolerability of ketogenic diet for the treatment of poor response to bariatric surgery. *J Endocrinol Invest*. 2023 Sep; 46(9):1807-1814. Doi: 10.1007/s40618-023-02034-2. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36809658; PMCID: PMC10371952.
22. Çalık Başaran N, Dotan I, Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels. *Int J Obes (Lond)*. 2024 Jan 15. doi: 10.1038/s41366-024-01461-2. Epub ahead of print. PMID: 38225284.
23. Vinciguerra F, Di Stefano C, Baratta R, Pulvirenti A, Mastrandrea G, Piazza L, Guccione F, Navarra G, Frittitta L. Efficacy of High-dose Liraglutide 3.0 mg in Patients with Poor Response to Bariatric Surgery: Real-world Experience and Updated Meta-analysis. *Obes Surg*. 2024 Feb; 34(2):303-309. Doi: 10.1007/s11695-023-07053-9. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38183597; PMCID: PMC10811090.
24. Vinciguerra F, Piazza L, Di Stefano C, Degano C, Pulvirenti A, Baratta R, Frittitta L. High-dose liraglutide improves metabolic syndrome in poor responders to bariatric surgery. *Front Nutr*. 2023 Sep 13; 10:1183899. doi: 10.3389/fnut.2023.1183899. PMID: 37771756; PMCID: PMC10524598.
25. Bonnet JB, Tournayre S, Anitcheou J, Faivre M, Boegner C, Jalek A, Jullien D, Attalin V, Myzia J, Marty L, Kemba Y, Nocca D, Sultan A, Avignon A. Semaglutide 2.4 mg/wk for weight loss in patients with severe obesity and with or without a history of bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2024 Jan; 32(1):50-58. Doi: 10.1002/oby.23922. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37927153.
26. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, Meyhöfer S, Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg*. 2022 Oct; 32(10):3280-3288. Doi: 10.1007/s11695-022-06211-9. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35879524; PMCID: PMC9532334.
27. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg*. 2023 Apr; 33(4):1017-1025. Doi: 10.1007/s11695-023-06484-8. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36765019; PMCID: PMC9918402.
28. Jamal M, Alhashemi M, Dsouza C, Al-Hassani S, Qasem W, Almazeedi S, Al-Sabah S. Semaglutide and Tirzepatide for the Management of Weight Recurrence After Sleeve Gastrectomy: A Retrospective Cohort Study. *Obes Surg*. 2024 Apr; 34(4):1324-1332. Doi: 10.1007/s11695-024-07137-0. Epub 2024 Mar 2. PMID: 38430320.
29. Aminian A, Vidal J, Salminen P, Still CD, Nor Hanipah Z, Sharma G, Tu C, Wood GC, Ibarzabal A, Jimenez A, Brethauer SA, Schauer PR, Mahawar K. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. *Diabetes Care*. 2020 Mar; 43(3):534-540. Doi: 10.2337/dc19-1057. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974105.

30. Quevedo RDAP, de Melo ME, Cercato C, Fernandes AE, Dantas ACB, Santo MA, Pajecki D, Mancini MC. Continuous Glucose Monitoring Captures Glycemic Variability After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2024 Aug; 34(8):2789-2798. Doi: 10.1007/s11695-024-07358-3. Epub 2024 Jul 13. PMID: 39001983.
31. Istfan NW, Lipartia M, Anderson WA, Hess DT, Apovian CM. Approach to the Patient: Management of the Post-Bariatric Surgery Patient with Weight Regain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):251-263. Doi: 10.1210/clinem/dgaa702. PMID: 33119080; PMCID: PMC7765654.
32. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract.* 2015; 2015:284063. Doi: 10.1155/2015/284063. Epub 2015 May 19. PMID: 26078998; PMCID: PMC4452499.
33. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, Brocks DR. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011 Jun; 34(6):1295-300. Doi: 10.2337/dc10-2140. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478461; PMCID: PMC3114332.
34. Kashyap SR, Kheniser K, Aminian A, Schauer P, Le Roux C, Burguera B. Double-blinded, randomized, and controlled study on the effects of canagliflozin after bariatric surgery: A pilot study. *Obes Sci Pract.* 2020 Mar 17; 6(3):255-263. Doi: 10.1002/osp4.409. PMID: 32523714; PMCID: PMC7278903.
35. Liu Z, Xiao L, Jin C, Xiao J, Zhao W. Euglycaemic Ketoacidosis Due to Extremely Low-Calorie Intake and Dehydration After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in a Patient with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Aug 6; 15:2377-2380. Doi: 10.2147/DMSO.S373712. PMID: 35966831; PMCID: PMC9365319.
36. Ciudin A, Sánchez M, Hernandez I, Cordero E, Fidilio E, Comas M, Gonzalez C, Lopez N, Vilallonga R, Giralt M, Ferrer R, Hernández C, Simó R. Canagliflozin: A New Therapeutic Option in Patients That Present Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass: A Pilot Study. *Obes Facts.* 2021; 14(3):291-297. Doi: 10.1159/000515598. Epub 2021 May 7. PMID: 33965935; PMCID: PMC8255644.
37. Carpentieri GB, Gonçalves SEAB, Casagrande MZ, Mourad WM, Pinto LGC, Zanella MT. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin as a Possible Therapeutic Option for Postprandial Hypoglycemia After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022 Aug; 32(8):2664-2671. Doi: 10.1007/s11695-022-06119-4. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35674979.
38. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, Chahal H, Batterham RL, McGowan B, Khan O, Greener V, Ahmed AR, Petrie A, Scholtz S, Bloom SR, Tan TM. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul; 7(7):549-559. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30157-3. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31174993.
39. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, Oštarijaš E, Green S, Sheridan W, Chew NWS, le Roux CW, Miras AD, Patel AG, Vincent RP, Dimitriadis GK. The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia following bariatric surgery: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Jan; 31(1):20-30. Doi: 10.1002/oby.23600. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36502288; PMCID: PMC10107620.
40. Shah A, Levesque K, Pierini E, Rojas B, Ahlers M, Stano S, Holter M, Dutia R, Belsley S, McGinty J, Laferrère B. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr; 20(4):1018-1023. Doi: 10.1111/dom.13139. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29072800; PMCID: PMC5847464.
41. Diemer DM, Terry KL, Matthews M, Romich E, Saran H, Lansang MC. Postoperative insulin requirements in bariatric surgery. *Endocr Pract.* 2017 Dec; 23(12):1369-1374. Doi: 10.4158/EP171901.OR. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29019715.
42. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, Kattan MW, Nissen SE. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA.* 2019 Oct 1; 322(13):1271-1282. Doi: 10.1001/jama.2019.14231. PMID: 31475297; PMCID: PMC6724187.
43. Singh P, Adderley N, Subramanian A, Gokhale K, Singhal R, Toulis KA, Bellary S, Nirantharakumar K, Tahrani AA. The Impact of Bariatric Surgery on Incident Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A Matched Controlled Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021 Jan; 44(1):116-124. Doi: 10.2337/dc20-0571. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33444160; PMCID: PMC7783931.

44. Carlsson LMS, Carlsson B, Jacobson P, Karlsson C, Andersson-Assarsson JC, Kristensson FM, Ahlin S, Svensson PA, Taube M, Näslund I, Karason K, Peltonen M, Sjöholm K. Life expectancy after bariatric surgery or usual care in patients with or without baseline type 2 diabetes in Swedish Obese Subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Oct; 47(10):931-938. Doi: 10.1038/s41366-023-01332-2. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37438611; PMCID: PMC10511310.
45. Capoccia D, Leonetti F, Natali A, Tricò D, Perrini S, Sbraccia P, Guglielmi V; Italian Society of Diabetes (SID). Remission of type 2 diabetes: position statement of the Italian society of diabetes (SID). *Acta Diabetol*. 2024 Oct; 61(10):1309-1326. Doi: 10.1007/s00592-024-02317-x. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38942960; PMCID: PMC11486812.