

Università Sapienza

Dottorato di Ricerca “Tecnologie Avanzate in Chirurgia”

Candidato **Massimiliano Marchetti**

Relatore Prof. Vito D’ Andrea

Correlatore Prof. Antonino De Lorenzo

Tesi di Dottorato

**TRATTAMENTO PREOPERATORIO DEI PAZIENTI OBESI CANDIDATI
A CHIRURGIA BARIATRICA:
DIETA CHETOGENICA VS DIETA IPOCALORICA**

TRATTAMENTO PREOPERATORIO DEI PAZIENTI OBESI CANDIDATI A CHIRURGIA BARIATRICA: DIETA CHETOGENICA VS DIETA IPOCALORICA

Introduzione

L' obesità viene definita dall' Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) come una “condizione in cui la percentuale del grasso corporeo (PBF) è aumentata in misura tale che la salute e il Benessere risultano compromessi” (1).

A causa dell' allarmante aumento di diffusione, l' obesità è stata dichiarata “epidemia globale”.

L' obesità può essere considerata principalmente come una malattia multifattoriale in base a fattori ambientali, come l' alimentazione e la scarsa attività fisica e a fattori genetici e metabolici (2). Un cross-talk tra il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo è stato proposto e associato al controllo del peso corporeo, sia dei depositi di grasso sia della massa muscolare. La sarcopenia ha conseguenze fisiologiche e cliniche profonde, incluse ma non limitate a turnover proteico alterato, perdita di mobilità, osteoporosi, aumento del rischio di fratture, dislipidemia, insulino-resistenza, fragilità in generale e aumento del tasso di mortalità (3, 4), oltre, nello specifico, ad un ritardato recupero postoperatorio in caso di interventi chirurgici. Gli effetti della dieta sul diabete collegato alle vie metaboliche, malattie cardiovascolari e altre malattie croniche non contagiose sono attualmente oggetto di studio. Cambiamenti terapeutici di stile di vita a favore del benessere e dello stato di salute, che comprendono le abitudini alimentari e l' attività fisica, rappresentano un approccio importante per la prevenzione e la cura dello squilibrio metabolico (5). Negli ultimi decenni, lo sviluppo della Chirurgia Bariatrica ha affiancato le metodologie non invasive, particolarmente per quanto riguarda le tecniche Chirurgiche ad azione prevalentemente meccanica (interventi restrittivi) quali bendaggio gastrico e soprattutto sleeve gastrectomy (resezione gastrica variamente definibile: verticale, longitudinale, parietale o della grande curva), attualmente di gran lunga la più utilizzata.

La Chirurgia Bariatrica, anche per la notevole estensione del fenomeno obesità (globesity), è, ad oggi, la Chirurgia in maggiore e più rapida espansione. L' attuale sfida è il trattamento chirurgico del diabete, attraverso diverse metodiche chirurgiche a seconda che sia associata (diabesity) o meno l' obesità. Già vi sono, infatti, inconfutabili evidenze, sperimentali e cliniche (6), della remissione del diabete, in seguito ai vari interventi di Chirurgia Bariatrica. Lo sviluppo della *chirurgia metabolica* è la diretta conseguenza di tali osservazioni con l' obiettivo futuro di trattare soprattutto

il dismetabolismo che soggiace a condizioni di eccesso ponderale. Ma quando ricorrere alla Chirurgia a scapito di un approccio più tradizionale e non invasivo?

Le linee guida consigliate e adottate dalla SICOB sono sovrapponibili a quelle internazionalmente codificate ed accettate. Per i Pazienti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni (il 97,5% dei Pazienti del registro SICOB) le indicazioni sono, quindi, le seguenti:

1- BMI > 40 kg/m²

2- BMI tra 35 e 40 kg/m² in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso ottenuta con l'intervento (malattie del metabolismo, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici ecc.).

Per essere candidati all'intervento i Pazienti devono avere nella loro storia clinica un fallimento di un corretto trattamento Medico (mancato o insufficiente calo ponderale; scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso). Il merito sostanziale ed incontrovertibile delle linee guida è stato ed è l'introduzione di un criterio di BMI minimo (superiore a 40 kg/m² o tra 35 e 40 kg/m² in presenza di almeno una comorbidità), al di sotto del quale la terapia chirurgica non dovrebbe, in linea di massima e salvo casi eccezionali, essere presa in considerazione. Anche per quanto concerne le controindicazioni alla Chirurgia Bariatrica, le linee guida consigliate e adottate dalla SICOB sono sovrapponibili a quelle internazionalmente codificate e accettate:

1- assenza di un periodo di trattamento medico verificabile

2- paziente incapace di partecipare ad un prolungato protocollo di Follow-up

3- disordini psicotici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno Psichiatra o Psicologo dedicato (a meno che non vi siano diverse, specifiche e documentate indicazioni da parte dei suddetti componenti del Team)

4- alcolismo e tossicodipendenza

5- malattie correlate a ridotta aspettanza di vita

6- pazienti inabili a prendersi cura di se stessi e senza un adeguato supporto familiare e sociale (7).

In un campo della Chirurgia in cui esistono numerosi tipi di intervento, ciascuno caratterizzato da complicanze specifiche e spesso diversi per efficacia terapeutica, la scelta di adottare una particolare procedura non può prescindere da una attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

In tal senso la Tecnica Chirurgica da adottare dovrebbe essere quella che più si avvicina all'obiettivo di un intervento ideale. Questo deve essere inteso come l'intervento che determina una riduzione ponderale soddisfacente e il suo mantenimento a distanza, che garantisca una buona qualità di vita, che presenti una assenza di effetti collaterali significativi e di complicanze, che sia applicabile a tutti i Pazienti, di semplice esecuzione tecnica e semplice follow-up. Queste caratteristiche possono essere raggiunte in corso d'opera, con l'ausilio di una adeguata "preparazione" del Paziente

all' intervento chirurgico.

L' aspetto più discusso e attualmente controverso è proprio la preparazione del soggetto affetto da obesità morbigena prima della Chirurgia Bariatrica, al fine di ridurre il peso e le complicanze in previsione dell' intervento. Proprio la preparazione del Paziente candidato a Chirurgia Bariatrica assume un ruolo fondamentale per la riuscita dell' atto chirurgico in tutte le sue componenti e per il recupero rapido e privo di complicanze del periodo Postoperatorio.

In previsione di un intervento di Chirurgia Bariatrica il soggetto obeso deve essere attentamente valutato, in prima battuta, dal Chirurgo e dall' equipe anestesologica. Una valutazione Interdisciplinare coinvolge anche Nutrizionisti, Psichiatri, Endocrinologi, Pneumologi e Cardiologi. Le indagini preoperatorie hanno lo scopo di diagnosticare eventuali patologie correlate e soprattutto individuare possibili controindicazioni all' intervento. Il Paziente viene sottoposto ad esami ematobiochimici, delle urine ed accertamenti ormonali per escludere che l' obesità sia originata da cause endocrinologiche. Si studia la funzionalità cardiaca con Ecg seguito da visita cardiologica. Si esegue poi Rx torace, emogasanalisi arteriosa ed eventuali prove di funzionalità respiratoria e polisonnografia notturna. L' apparato digerente viene estesamente studiato con esame Rx transito esofago-gastrico ed una EGDS per escludere la presenza di MRGE, ulcere, gastriti severe, ernia iatale e per valutare la morfologia della sacca gastrica. Si esegue in tutti i Pazienti, inoltre, una ecografia addominale per escludere la presenza di colelitiasi, patologia frequentemente associata ad obesità: in tal caso, durante l' intervento di Chirurgia Bariatrica, si procede in simultanea a colecistectomia. L' ecografia addominale è altresì utile per valutare le dimensioni ed il grado di steatosi del parenchima epatico, fattore questo che verrà analizzato nello studio pilota illustrato più avanti, fattore che può complicare se non addirittura compromettere la riuscita dell' atto chirurgico. Poichè tutti gli interventi di chirurgia Bariatrica vengono eseguiti, ad eccezione dell' introduzione del palloncino intragastrico, in anestesia generale, la visita anestesologica è un momento importante del percorso preoperatorio. E' specifica competenza del Medico Anestesista individuare il profilo di rischio del Paziente. Le metodiche attraverso cui l' anestesista analizza il Paziente seguono la classica semeiotica medica, servendosi anche di appositi test di valutazione; uno di questi è il Test stop Bang che pone otto domande esplicite al Paziente riguardo il suo peso, le sue capacità respiratorie, il suo grado di astenia, i livelli pressori solitamente rilevati, l' età ecc. Ad ogni risposta positiva si assegna un punto e zero punti alle risposte negative, dalla somma ne deriva lo score per quel Paziente. Uno score >3 si associa all' 84% di possibilità di OSAS e richiede un approfondimento diagnostico con una polisonnografia. In base al rischio anestesologico (basato sulle condizioni cardiologiche, respiratorie, ma anche su BMI, referto della polisonnografia, Test stop Bang, ecc.) si valuta l' inserimento dei pazienti in tre distinte categorie:

-Paziente che non necessitano di “risveglio protetto”: sono i Pazienti che dopo l' intervento rientrano direttamente in reparto

- Pazienti che necessitano di risveglio protetto PACU (Unità di Terapia Post- Operatoria): sono i soggetti che dopo l' intervento chirurgico vengono posti in osservazione per alcune ore in un reparto semi-intensivo, dalla cui valutazione si stabilisce il rientro in reparto o il trasferimento in Terapia Intensiva

-Pazienti che necessitano di risveglio protetto “ICU” (Unità di terapia Intensiva): dopo l' intervento chirurgico questi Pazienti trascorrono un periodo di 24-36 ore in Terapia Intensiva.

L' inserimento del Paziente in una delle tre categorie descritte può modificare il tempo di attesa per l' intervento: infatti, i Pazienti che non richiedono risveglio protetto possono essere più facilmente inseriti nei programmi operatori, poiché non vi è necessità di attendere la disponibilità del posto letto in PACU o in ICU (8).

L' aspetto quindi più discusso e attualmente controverso è proprio la preparazione del soggetto affetto da obesità morbigena prima della Chirurgia bariatrica, al fine di ridurre il peso e le complicanze in previsione dell' intervento. La Letteratura non dimostra evidenze nette e inconfutabili a favore di un approccio rispetto ad altri, a causa della limitatezza degli studi retrospettivi. Un altro problema è legato alle modalità con cui vengono riportati i risultati: percentuale di peso perso o di punti di BMI perso, percentuale di eccesso ponderale residuo, ecc... ulteriori parametri sono stati introdotti anche grazie agli Studi Clinici riportati in seguito (17,18,19), in modo da analizzare più dettagliatamente i benefici del trattamento dietetico preoperatorio.

Attualmente si sta sviluppando una linea di ricerca volta a valutare l' opportunità di impostare uno schema nutrizionale valido, efficace in tempi relativamente brevi, in prospettiva di migliorare le condizioni del Paziente che si sottopone ad intervento chirurgico bariatrico, riducendone i rischi legati all' eccesso ponderale e alle comorbilità che si associano. Sinora, ha avuto diffusa applicazione l' uso del “pallone intragastrico” (BIB) come metodica preoperatoria all' intervento chirurgico, soprattutto per i Pazienti super-obesi. Il posizionamento del BIB (volume 500 cc) avviene per via gastroscopica, così come la rimozione dopo 6 mesi ed è richiesto, quindi, personale ed attrezzatura specifica. Ultimamente il BIB è sostituito da dispositivi che vengono ingeriti dai Pazienti sotto forma di capsule e in seguito addizionati di materiale gassoso o liquido, riducendo l' invasività della procedura, che comunque dovrà essere effettuata per via gastroscopica per la rimozione del presidio. Ci sono inoltre delle controindicazioni a tali metodiche come ulcere gastriche o precedenti interventi chirurgici a carico dello stomaco. Le complicanze compaiono nel 10% dei casi (vomito, migrazione, desuflazione), gran parte di questi richiedono una remissione prima dei tempi, così da vanificare l' obiettivo primario. In altri casi vi è scarsa tolleranza al corpo

estraneo nello stomaco.

Alla luce di queste considerazioni, approcci preoperatori di tipo nutrizionale sembrano costituire la metodica più corretta e razionale prima di un intervento di Chirurgia Bariatrica. A questo proposito, non vi è unanime accordo su quale protocollo alimentare possa essere più valido, sicuro ed efficace al tempo stesso. Nel panorama vasto della dietoterapia effettivamente vi sono due grandi gruppi di dietoterapia applicabili: la dietoterapia ipocalorica (low calorie diet, LCD) e la dietoterapia chetogenica, che a sua volta appartiene al gruppo delle dietoterapie fortemente ipocaloriche (very low calorie diet, VLCD), ipoglicidiche e leggermente iperproteiche/normoproteiche. Per dietoterapia ipocalorica si intende uno schema alimentare mai inferiore a 1000-1200 Kcal/die che si conduce lasciando invariate le percentuali reciproche tra carboidrati, grassi e proteine (rispettivamente 55-60%, 25-30%, 10-15%), non richiede solitamente integrazioni di minerali e vitamine o oligoelementi. Solitamente si procede sottraendo 500 Kcal/die dal fabbisogno calorico giornaliero individuato per il soggetto (Direttiva 96/8 CE e Regolamento Europeo CE n. 1924/2006). Le diete a bassissimo contenuto calorico (400-600 Kcal/die) si impostano mediante uso di integratori alimentari o prodotti dietetici a fini medici speciali tali da rendere la dieta ipoglicidica (carboidrati < 20 g/die), ipolipidica e con un contenuto di proteine di 1,2-1,5 g/kg di peso corporeo(9). Gli alimenti destinati a diete a bassissimo contenuto calorico sono disciplinate dalla Direttiva 2009/39 CE. La durata di questi schemi alimentari non supera le tre settimane consecutive (10). Mettendo a confronto i dati disponibili in letteratura, la perdita di peso è di circa il 10% con VLCD ad un follow-up di 12 settimane(11), mentre solo il 43% dei soggetti raggiunge questo obiettivo con LCD (12). Diversi dati suggeriscono che il calo ponderale deve risultare di almeno il 10% per ridurre i rischi operatori, ma anche per avere una significatività come valore predittivo positivo per il successo terapeutico della procedura chirurgica. Il trattamento dietetico proteico aminoacidico con finalità chetogeniche assume fin dagli albori una denominazione diversa da quella di “dieta”, ossia corretto stile di vita accompagnato da un modello alimentare salutare, e “dietoterapia”, ossia metodo di cura di condizioni patologiche o stati parafisiologici mediante l'adozione di una dieta adeguata. Per “trattamento dietetico” si intende una modificazione apportata alla dieta abituale tale da indurre meccanismi metabolici al fine di raggiungere un miglioramento delle condizioni di salute del paziente. Pertanto, le caratteristiche del trattamento dietetico, rispetto agli altri due approcci, sono la durata limitata, lo sbilanciamento delle categorie di alimenti, la supplementazione di nutrienti carenti nel periodo di trattamento stesso. Nello specifico, il trattamento proteico aminoacidico si poneva come primo obiettivo quello di ridurre localmente le adiposità localizzate, ormone-dipendenti, mediante una dieta capace di ridurre i tassi circolanti di insulina, la quale agisce a livello di C/EBP e PPAR attivando la trascrittasi dell' adipogenesi, e di

aumentare i tassi ematici di GH, che fosforilando il PPAR inibisce la genesi di nuovo tessuto adiposo (13). Secondariamente, in un tempo più recente, gli sforzi di Ricerca si sono concentrati nel valutare l'efficacia del trattamento dietetico stesso, non solo nella conservazione della massa magra durante il dimagrimento, al fine di scongiurare la possibilità di insorgenza di sarcopenia nel soggetto obeso che subisce un notevole calo ponderale, ma anche la risposta del tessuto adiposo viscerale, ectopico, ad uno o più cicli di tale approccio alimentare, fattore questo che, come si vedrà nello studio pilota, può essere importante nella preparazione del Paziente candidato a Chirurgia Bariatrica. Sin dagli anni 70 Blackburn GL (14,15) aveva utilizzato una dieta normoproteica per ridurre la massa grassa nei grandi obesi. Gli studi di Blackburn avevano dimostrato come 1,5 gr di proteine per kg di peso ideale consentivano una perdita ponderale di grasso con il mantenimento della massa magra. Inoltre è noto come il cervello possa utilizzare per l'80% del suo metabolismo i corpi chetonici e che questi ultimi, capaci di inibire l'appetito e dare tono al Paziente, non davano alterazioni metaboliche nel soggetto in buono stato di salute generale(17). Tutto ciò è alla base della chetogenesi fisiologica, il processo biochimico ben noto che, trasformando gli acidi grassi in molecole idrosolubili come i corpi chetonici, può fornire alle cellule una risorsa energetica a scapito delle riserve di grassi, salvaguardando la massa muscolare (16, 18).

Abstract

Background

L' obesità ha un ruolo fisiopatologico rilevante per i problemi di salute che si presentano a seguito dell' interazione complessa di fattori genetici, nutrizionali e metabolici. Dal punto di vista scientifico, in Italia le prime Sperimentazioni del trattamento dietetico chetogenico risalgono al 1996 (Az. Osp. Moscati di Avellino), a partire dagli studi di Blackburn GL degli anni 70(14,15). Nel corso degli anni le peculiarità della metodologia sono state analizzate, finalizzandole in uno studio pilota come preparazione del paziente candidato a Chirurgia Bariatrica.

Tale metodica è stata analizzata paragonandola ad una dieta ipocalorica, con l' intento di confermarne l' efficacia nel rapido calo ponderale e, soprattutto, nell' approccio al Paziente candidato a Chirurgia, la risposta del tessuto adiposo viscerale e degli organi interni quali milza e fegato. Sono stati inoltre valutati parametri ematobiochimici, la cui riduzione predispose il Paziente ad un migliore outcome in vista dell' intervento chirurgico. A corollario di tale Studio Clinico, sono stati citati tre ulteriori e successivi Studi clinici(19,20,21), i quali hanno confermato l' efficacia della dieta proteica chetogenica nel confronto con l' ipocalorica, analizzando la sua efficacia e sicurezza a priori, non limitandosi al suo utilizzo propedeutico alla Chirurgia Bariatrica, così da rendere tale trattamento dietetico ancor più standardizzato e validato scientificamente per l' intento proposto.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati 56 Pazienti candidati a Chirurgia Bariatrica, la metà dei quali trattati con dieta proteico-aminoacidica chetogenica, metà con dieta ipocalorica bilanciata. Criterio di inclusione: BMI > 50 kg/m² o altri parametri di alto rischio operatorio. Adesione volontaria al protocollo.

Risultati

Rispetto allo scopo iniziale dello studio, ossia valutare l'impiego in termini di maggiore efficacia ed efficienza, del trattamento dietetico proteico-aminoacidico rispetto ad alcuni parametri presi in considerazione, è possibile affermare che nel complesso i pazienti trattati hanno avuto un outcome migliore rispetto al controllo. I parametri ecografici, clinici ed ematobiochimici sono variati nel campione che ha sostenuto il trattamento dietetico proteico- aminoacidico in modo assai più rilevante rispetto al controllo.

Parallelamente, negli studi esposti a corollario dello Studio clinico iniziale, il trattamento chetogenico ha mostrato efficacia e sicurezza paragonabile ad una dieta ipocalorica, fatto questo che

lo propone con più consapevolezza come idoneo alla preparazione del paziente grande obeso alla Chirurgia bariatrica.

Conclusioni

A fronte di risultati soddisfacenti nei Pazienti candidati a Chirurgia Bariatrica, lo scetticismo della Comunità Scientifica verso un trattamento dietetico ritenuto molto “aggressivo” e non privo di controindicazioni ed effetti collaterali(16), può essere ragionevolmente mitigato dagli Studi Clinici che sono seguiti a quello oggetto di questa Tesi, che sono stati dovutamente citati, rendendo questo protocollo dietetico ancor più conosciuto anche nelle dinamiche biochimiche che presuppone, ottenute in condizioni di efficacia e sicurezza, così da proporlo con meno remore per lo scopo dello studio Clinico iniziale. A livello più strettamente chirurgico, le modificazioni rese evidenti dalla ecografia e che presentano indubbi vantaggi al tavolo operatorio, dovranno essere statisticamente quantificate, rendendole quanto più possibile oggettive e indipendenti dalle variabili dell' atto chirurgico stesso, così da validare ancor meglio tale approccio dietoterapico preoperatorio.

Materiali e metodi

Nello studio pilota sono stati reclutati 56 Pazienti (Tab. 1) afferenti presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche- Policlinico Umbeto I - Università Sapienza – Roma, candidati ad esecuzione di intervento chirurgico bariatrico (sleeve gastrectomy). Metà dei Pazienti sono stati trattati con dieta proteica-aminoacidica, metà con dieta ipocalorica bilanciata. Nel gruppo di soggetti trattati i maschi erano il 39,28% e nel gruppo di controllo il 28,57%, dunque con un rapporto M:F=1:3 circa in entrambi i gruppi. L'età mediana dell'intero campione era di 41,50 anni (Q1 e Q3, rispettivamente, 35,75 e 53 anni). All'interno del gruppo di trattati l'età mediana era di 42 anni (Q1 e Q3 rispettivamente 35.25 e 53 anni) e nel gruppo di controllo la mediana dell'età era 41.50 (Q1 e Q3 rispettivamente 36.50-50 anni). Lo studio non è stato randomizzato; l'inserimento dei soggetti reclutati in un gruppo o nell'altro non è stato casuale ma su libera scelta dei Pazienti a cui è stato spiegato il protocollo di trattamento. Venivano esclusi i soggetti vegetariani o vegani, come i soggetti che presentavano controindicazioni. Nessun soggetto è stato deliberatamente escluso dal gruppo dei trattati poiché nessuno ha presentato caratteristiche espressamente di controindicazione. I soggetti studiati sono pazienti afferenti alla struttura per valutare la possibile esecuzione di intervento chirurgico bariatrico. A tutti coloro che presentavano alto rischio operatorio, ossia BMI>50 kg/m² oppure sindrome da apnee ostruttive nel sonno (OSAS) moderata/severa o TSB > 3, con almeno due comorbilità, è stata prospettata il protocollo di applicazione sperimentale del trattamento dietetico proteico-aminoacidico. Ai soggetti che rifiutavano l'inserimento in questo gruppo di studio veniva prescritta una dieta ipocalorica bilanciata (proteine=10-15%, grassi=25-30%, carboidrati=55-60%), caratterizzata da 500 Kcal in difetto rispetto al fabbisogno calorico calcolato. Tutti i soggetti, trattati e non, sono stati sottoposti a distanza di 7-30 giorni dalla fine delle 3 settimane di trattamento dietetico a sleeve gastrectomy.

Il BMI mediano dell'intero campione era 43.83 (Q1= 41.18, Q3= 46.04). Al tempo iniziale il gruppo di trattati risultava avere un BMI mediano di 44.22 (Q1=43.02, Q3=46.04) e il gruppo di controllo era rappresentato da un BMI mediano di 41.84 (Q1=39.16, Q3=45.96). In occasione della prima visita, oltre alla raccolta dei dati anamnestici, tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico per gli esami biochimici di routine, misurazione della pressione arteriosa ed esecuzione di una ecografia addominale. Veniva eseguita una ecografia addominale, da un unico operatore, per la valutazione dell'aspetto e dei diametri del fegato, della milza e della parete addominale, mediante Ecografo Esa-ote My-lab 70 XVG con sonda Convex CA 431. I parametri presi in considerazione

sono stati: diametro longitudinale del fegato e della milza, diametro antero-posteriore del lobo caudato, diametro della vena porta e spessore della parete addominale con successiva distinzione tra spessore del tessuto adiposo periviscerale e spessore del tessuto muscolare addominale (Tab. 2). Come riportato da Shivakumar et al [22], il grado di steatosi epatica (NAFLD) è strettamente connesso con il grado di obesità, oltre che alla condizione di dislipidemia ed al livello di glicemia, pertanto nel nostro studio sono stati analizzati anche tali parametri. Il grado di steatosi è classificato in assente, lieve (grado I), moderato (grado II), severo (grado III): ognuno di questi aspetti qualitativi è stato tradotto per l'analisi statistica in una scala da 0 a 3.

La compliance dei soggetti che seguivano il trattamento dietetico proteico-aminoacidico veniva misurata dal paziente stesso mediante test della chetonuria ogni 3 giorni, a domicilio: al test positivo veniva assegnato il valore di 1 e con un test negativo il valore era 0. Per l'altro gruppo non vi era misura della compliance, oltre quella riferita soggettivamente dal paziente.

Gli stessi parametri venivano rilevati alla seconda visita, entro e non oltre 3 giorni dalla fine della durata di dietoterapia (diversa nei due gruppi ma di eguale durata di 21 giorni).

L'analisi statistica è stata condotta rifiutando la distribuzione secondo normalità dei dati, poiché lo studio non è stato condotto con randomizzazione e il numero dei casi totali era limitato a 56 soggetti. Pertanto, sono stati applicati test di verifica di ipotesi non parametrici, nello specifico è stato utilizzato il test di Wilcoxon per la maggior parte delle variabili di carattere quantitativo. Le variabili quantitative sono state studiate mediante test di Fisher. Tutte le analisi sono state validate dall'uso del software R versione 3.0.3. L'ipotesi da studiare (H_0) era l'indipendenza dei due gruppi, mentre come ipotesi alternativa (H_1) è stata posta la dipendenza. Il livello di significatività di p-value è stato posto a 0.05. La compliance dei soggetti che seguivano il trattamento dietetico proteico-Lo studio ha valutato nei due gruppi la riduzione di BMI, OSAS, pressione arteriosa e livelli glicemici, mentre, con ecografia addominale, sono stati valutati: diametro longitudinale di fegato e milza, diametro antero-posteriore del lobo caudato, diametro della vena porta e spessore della parete addominale con successiva distinzione tra spessore del tessuto adiposo periviscerale e spessore del tessuto muscolare addominale (Tab 3-4). A fronte di effetti collaterali di lieve entità, il trattamento dietetico proteico-aminoacidico ha dimostrato una marcata riduzione dei volumi epatici e del livello di steatosi, consentendo un miglioramento delle manovre chirurgiche riferite dagli operatori. La perdita di peso è stata dell' 8% in media.

A fronte dello studio pilota e, mancando al tempo Studi Clinici che confrontassero, a priori, l'efficacia, la sicurezza, la valutazione antropometrica, il profilo metabolico e l'espressione dei geni di infiammazione e ossidazione della dieta aminoacidica-chetogenica nel confronto con una dieta ipocalorica, si è voluto puntualizzare, con tre studi(18,19,20), di cui il conclusivo

randomizzato in doppio cieco, l'effettiva validazione scientifica di tale metodo, rendendo quindi ancor più giustificato il suo utilizzo nel trattamento preoperatorio del paziente Obeso candidato a Chirurgia Bariatrica. In Particolare, uno degli studi clinici(18) è stato condotto con un caso-controllo randomizzato in cui 25 soggetti sani hanno dato il consenso informato per partecipare allo studio interventistico e sono stati esaminati per lo stato di salute e nutrizione attraverso la valutazione antropometrica e l'analisi della composizione corporea attraverso assorbimetria a raggiX a doppia energia.

Risultati

Dopo 21 giorni di trattamento dietetico proteico-aminoacidico il BMI alla seconda visita aveva una mediana di 41 Kg/m², con una diminuzione mediana di 3.25 punti di BMI. Nei soggetti di controllo, invece, il secondo BMI mostrava una mediana di 41.15 Kg/m², con diminuzione mediana di 1.08 punti di BMI. I valori di glicemia si sono ridotti significativamente in entrambi i gruppi, ma osservando le differenze tra prima e seconda visita si può notare che il gruppo che ha seguito il trattamento proteico-aminoacidico ha avuto una riduzione di 40 punti (mediana), mentre nel gruppo di controllo solamente di 3 punti e tra questi alcuni hanno presentato un rialzo della glicemia. I gradi di OSAS sono rimasti invariati nei pazienti che seguivano la dieta ipocalorica, mentre si sono modificati verso livelli lievi/medi nel caso dei soggetti trattati. La pressione arteriosa è migliorata in entrambi i gruppi. Invece, il test Stop Bang ha subito modificazioni rilevanti dal punto di vista clinico nel gruppo di trattati, poiché la mediana dello score alla seconda visita risulta essere di 2 con Q1=2 e Q3=3, mentre la mediana del TSB nel gruppo di controllo si è ridotta ma rimanendo uguale a 4, dunque non riducendo il rischio di apnee durante l'anestesia. A seguito di ciò, la necessità di richiedere una polisonnografia diagnostica pre-operatoria rimane, non consentendo di abbattere i costi di gestione della chirurgia bariatrica da questo punto di vista.

Tra i parametri ecografici raccolti alla prima e la seconda visita, indubbiamente di maggior risalto clinico-diagnostico sono il grado di steatosi e il diametro longitudinale del lobo destro (DLLD, Tab. 2-4), messi in relazione, in numerosa letteratura di settore, a condizioni di diabete e stati cronici di iperalimentazione(21,22). Per quanto riguarda la steatosi, nei soggetti trattati, alla fine dei 21 giorni di dietoterapia sperimentale, solamente 1 caso presentava ancora un grado severo, mentre 9 si diagnosticavano come moderato e 18 come lieve. Al contrario, non si nota alcuna modificazione della condizione, rispetto alla situazione iniziale, per quanto riguarda il gruppo che seguiva la dieta ipocalorica, che in 21 giorni ha visto solamente un soggetto migliorare da steatosi moderata a lieve. Il diametro longitudinale del lobo caudato, misurato alla seconda visita, misura 17.2 mm, con una

differenza mediana rispetto alla prima misurazione di 1.7 mm. Per i soggetti in terapia con dieta ipocalorica, invece, questo parametro, non ha subito sostanziali mutamenti. Si è misurato anche lo strato adiposo sottocutaneo: i soggetti trattati presentavano alla seconda ecografia uno spessore di 1.05 mm, con una differenza rispetto ai 21 giorni precedenti di 0.7 mm di mediana, al contrario i pazienti in ipocalorica riducevano questo strato di tessuto solo di 0.1 mm di mediana lasciando sostanzialmente invariato questo parametro. Infine, lo spessore del tessuto muscolare dell'addome visibile all'ecografia si portava a valori di 0.8 mm nei soggetti trattati e 0.9 nei soggetti di controllo con una differenza tra prima e seconda visita rispettivamente di 0.075 e 0.1 (mediana). La percezione intra-operatoria del miglioramento è stata soggettivamente riportata dagli operatori, chirurghi ed anestesisti, che hanno riferito un'ottimizzazione dei tempi operatori, seppure non quantificabile per le numerose variabili, intrinseche ed estrinseche al paziente, che è doveroso considerare.

Alla fine dei 21 giorni di dietoterapia, veniva dato un punteggio di LAF (livelli di attività fisica): in totale i 56 soggetti presentavano LAF mediana di 1.46, senza sostanziale differenza tra il gruppo dei trattati e quello di controllo.

I soggetti trattati, inoltre, hanno riferito effetti collaterali come atteso, ossia costipazione (23%), astenia (12%), ipotensione (4%), cefalea (6%), senso di fame (2%). I soggetti di controllo riferivano astenia nel 56% dei casi, costipazione nel 25% dei casi, senso di fame nel 67% dei casi. L'85.71% dei pazienti trattati ha mostrato buona compliance, mentre il 64.28% dei controlli dimostrava buona compliance.

A fronte dei risultati dello studio pilota, i successivi studi(18,19,20) hanno rilevato, nel confronto tra dieta aminoacidica-chetogenica Vs dieta ipocalorica, una sostanziale uniformità nel mantenimento della massa magra del tronco, nella distribuzione della massa magra (androide e ginoide) e nella massa magra corporea totale. Non è stata rilevata invece sarcopenia, in uno studio a doppio cieco con placebo, così come non ci sono state variazioni nel contenuto minerale dell'osso e nei profili ematobiochimici lipidico, epatico e renale. Non è infine aumentata l'espressione di geni infiammatori o di stress ossidativo (SOD1, fibrinogeno, PCR). Nel particolare, dopo la VLCKD, in contrapposizione alla VLCD, non sono state osservate differenze significative nella massa magra del tronco, nella distribuzione della massa magra (androide e ginoide) e nella massa magra corporea totale ($p > 0,05$), mentre la circonferenza addome, la circonferenza fianchi, la circonferenza vita e il grasso corporeo totale ($= -6,57\%$) erano significativamente ridotti ($p < 0,05$), a differenza della VLCD, nella quale è stata evidenziata una diminuzione significativa della massa magra totale del tronco e della massa magra corporea totale ($p < 0,05$). Inoltre, dopo la VLCKD, non è stato rilevato nessun soggetto sarcopenico

Discussione

Seppure è stato allestito uno studio non randomizzato, le variabili analizzate hanno mostrato carattere indipendente ($p>0.05$) al tempo iniziale di reclutamento dei soggetti. Il rapporto maschi/femmine di circa 1/3 può essere giustificato dalla tipologia e modalità di selezione dei soggetti da studiare, ovvero afferenti ad un Centro Specializzato di Chirurgia dell'Obesità e Metabolica, dove caratteristicamente si trovano maggiormente soggetti di sesso femminile, probabilmente poiché in questa categoria di soggetti vi è una maggiore sensibilità verso la problematica. Tuttavia, nella popolazione generale i soggetti affetti da obesità di III grado sono in lieve maggioranza di sesso maschile. L'età dei pazienti studiati è molto simile tra i due gruppi e, rappresenta la piena età adulta; in questa fascia d'età, soprattutto tra le donne, la cura dell'infertilità è sia indicazione terapeutica che motivazione personale al calo ponderale.

Rispetto allo scopo iniziale dello studio, ossia valutare l'impiego in termini di maggiore efficacia ed efficienza, del trattamento dietetico proteico-aminoacidico rispetto ad alcuni parametri presi in considerazione, è possibile affermare che nel complesso i pazienti trattati hanno avuto un outcome migliore rispetto al controllo. Il nostro obiettivo era quello di osservare una normalizzazione o un rientro ai valori di normalità, quanto più precoce possibile e al tempo stesso in sicurezza per il paziente, affinché alla valutazione preoperatoria venissero meno la maggior parte dei fattori di rischio intra e post-operatori.

Solamente la pressione arteriosa si modifica significativamente in entrambi i gruppi, anche se nel gruppo di controllo la sistolica rimane sempre in un range di ipertensione, a differenza del gruppo di trattati.

Si può notare che a fronte di un BMI che nella seconda visita si uniforma su valori di 41 kg/m² circa per tutti gli individui, i pazienti che vengono rivalutati dopo 21 giorni di alimentazione notevolmente diversa presentano caratteristiche cliniche marcatamente distinte. La glicemia mediana dei soggetti trattati rientra entro valori considerati normali (60-120 mg/dl), mentre altrettanto non accade per i soggetti che seguivano la dieta ipocalorica, questo fenomeno è un elemento considerevolmente importante nel soggetto che si sottopone ad intervento chirurgico. Altrettanto rilevante è la modificazione del risultato del Test Stop Bang, in quanto i soggetti appartenenti al gruppo dei trattati rientra al di sotto del valore di 3 posto come limite superiore, oltre il quale è necessario approfondire la funzionalità respiratoria e la presenza di apnee notturne

mediante polisonnografia, con dilatazione dei tempi di attesa e aumento della spesa sanitaria, per il paziente e per la società. Il gruppo di controllo non mostra questo miglioramento.

I parametri epatici rimangono sostanzialmente immutati nel gruppo di controllo, probabilmente a causa dello scarso calo ponderale ottenuto (2%) e della relativa bassa compliance di questi soggetti (64.28%). È possibile ricondurre la bassa compliance alle caratteristiche dei soggetti, i quali, si ricorda, avevano rifiutato di sottoporsi a trattamento dietetico proteico-aminoacidico per motivazioni non sempre esplicitate, ma si può anche sostenere che la dieta ipocalorica, non presentando una peculiare rigidità di schema di trattamento, ma essendo legata molto alle grammature degli alimenti e dipendendo strettamente dai livelli di attività fisica praticata, può essere più facilmente male interpretata dal soggetto obeso che dunque non si attiene alla prescrizione nutrizionale come dovrebbe. Nei soggetti trattati, invece, si nota una riduzione del diametro longitudinale del lobo caudato con mediana 1.7 mm; sebbene molti soggetti trattati non rientrano nei valori di normalità di questo parametro, con un solo ciclo di trattamento dietetico proteico-aminoacidico, si può affermare che in 21 giorni la differenza rispetto alla prima ecografia effettuata è sia statisticamente che clinicamente significativa.

Osservando l'aspetto del fegato, si nota che alla prima ecografia 60.71% dei soggetti trattati presentava steatosi severa, mentre alla seconda ecografia il 64.28% degli stessi soggetti aveva una steatosi lieve. Questo è uno dei parametri più importanti tra quelli analizzati, poiché nelle manovre intra-operatorie, l'aspetto più steatosico del fegato riduce la magnificazione dell'immagine e aumenta i casi di sanguinamento(21).

Lo spessore dell'adipe addominale si riduce di 0.7 mm in 21 giorni nei soggetti trattati, a fronte di una sostanziale conservazione del tessuto muscolare, di contro i soggetti in ipocalorica perdono 0.1 mm di tessuto muscolare. Probabilmente l'apporto proteico e aminoacidico ad alto valore biologico consente questo fenomeno di minor catabolismo muscolare, nonostante l'apporto calorico sia notevolmente ridotto nel primo gruppo(22).

A fronte di ciò, molti studi hanno dimostrato l'efficacia della dieta chetogenica per la perdita di peso(23), sebbene ancora in dubbio sia il meccanismo esatto che essa può innescare e soprattutto le ricadute sull'organismo. Alcuni ricercatori ritengono che la perdita di peso sia dovuta all'apporto ridotto di calorie e anche che la sazietà sia indotta dall'effetto delle proteine, piuttosto che dal contenuto di carboidrati(24). Altri invece ritengono che in realtà ci sia un beneficio metabolico in base alla prima legge della termodinamica o leggi di conservazione energetica(25). Molti dubbi sono stati sollevati sullo stress ossidativo e sul rischio di sarcopenia che potevano innescarsi con tale trattamento, elementi questi analizzati negli studi citati e che hanno rilevato una sostanziale efficacia e sicurezza del trattamento chetogenico in confronto ad una dieta ipocalorica.

Se, quindi, la validità del nostro studio pilota è stata confermata dagli studi successivi circa l'efficacia e la sicurezza del trattamento dietetico intrapreso, entrando più propriamente nel campo della tecnica operatoria, poiché tutto ciò precedentemente esposto mira proprio ad un più agevole atto chirurgico, la Letteratura in materia indica come complicanze dell'intervento di Sleeve Gastrectomy (26), che si stimano tra il 5% ed il 10%, quelle generali quali tromboflebite, embolia polmonare, polmonite e l'insufficienza respiratoria acuta, mentre per quanto riguarda più propriamente l'atto chirurgico segnaliamo le complicanze (27):

- Intraoperatorie. Tra queste vanno annoverate la perforazione accidentale a carico della parete dello stomaco, emorragie (1-3%) in seguito a lesione di vasi arteriosi (vasi brevi), di organi vicini (milza e fegato) o lungo la sede di sutura dello stomaco.
- Post-operatorie precoci:
La fistola lungo la linea di sezione (2-5%) risulta una complicanza strettamente correlata a questo tipo di procedura: nell'80% dei casi è sufficiente una nutrizione per vena e semplice attesa della completa rimarginazione della fistola, nel restante 20% può essere necessario un reintervento chirurgico.
- Post-operatorie tardive:
fistola gastrica tardiva, evento che può essere legato all'intervento chirurgico

Può anche generarsi da un'ulcera gastrica penetrante la parete del viscere. In genere per tale evenienza è necessario l'intervento chirurgico di riparazione.

L'incidenza di re-intervento in seguito a complicanze maggiori oscilla tra il 3,5% e il 25%.

Il tasso di mortalità operatoria a 30 giorni è dello 0.25%.

Detto ciò, per quanto precedentemente esposto, andranno analizzate come, complicanze generali e più strettamente riguardanti all'atto chirurgico possano essere direttamente o indirettamente mitigate dal trattamento dietetico preoperatorio proposto. Riguardo a tromboflebite(28,29,30), embolia polmonare(30), polmonite e insufficienza respiratoria acuta (31) la Letteratura Scientifica indica come l'obesità in generale e la correlazione con l'aumento di BMI, sia a prescindere fattore predisponente, fatto questo che, in Pazienti comunque obesi, correla l'aumento di incidenza di tali patologie in caso di obesità severa ($BMI > 40$), rafforzando il presupposto iniziale, solo apparentemente paradossale, che la Chirurgia Bariatrica ha come paziente candidato il Paziente Obeso ma che arrivare all'intervento chirurgico con un preventivo calo ponderale lo espone a meno rischi di complicanze. Correlato all'aspetto respiratorio concorre in modo determinate la presenza di OSAS che, come abbiamo analizzato in precedenza, pregiudica spesso l'iter di accesso dei Pazienti al tavolo operatorio già nella valutazione preoperatoria, per il ricorso a PACU e ICU dopo

valutazione preoperatoria da parte del Medico Anestesista. Per quanto riguarda l'atto operatorio, le variabili prese in considerazione nello studio clinico in questione appaiono rilevanti circa il rischio di emorragia dovuto a lesione di organi vicini come milza e fegato (32). Nella nostra esperienza in sala operatoria, con tutti i limiti dovuti alle variabili proprie di ogni Paziente e di ogni intervento chirurgico, appare però innegabile come, parte fondamentale dell'atto operatorio di sleeve gastrectomy sia il sollevamento del lobo sinistro del fegato da parte del terzo operatore, posto alla sinistra del primo operatore, mediante apposito strumento da introdurre nel Trocar (retrattore epatico laparoscopico). La riduzione delle dimensioni epatiche non può che facilitare tale manovra, sovente il lobo sinistro del fegato, a causa delle sue dimensioni, deborda oscurando alla vista del primo operatore la grande curva gastrica, il terzo operatore deve sostenere un lobo sinistro di voluminose dimensioni e spesso dalla superficie untuosa e friabile dovuta alla steatosi, per questo più soggetta ad emorragia. Nella nostra esperienza non di rado il lobo epatico scivola dalla presa del retrattore, solitamente cilindrico con punta arrotondata, fatto questo che ha portato a proporre forme diverse del retrattore stesso per garantire una miglior aderenza sulla superficie epatica (retrattori con terminale palmato o a rastrello). Non di rado il primo operatore è costretto a cauterizzare la porzione di fegato a contatto con il retrattore poiché il peso del lobo epatico crea eccessiva compressione del tessuto a contatto con l'estremità del retrattore, provocando emorragie a stampo o microlacerazioni. Per tali motivi, la riduzione di diametro del lobo sinistro e del grado di steatosi ha comportato, nella nostra esperienza chirurgica, una riduzione dei tempi operatori, non quantificabile in modo esatto per la grande variabilità delle condizioni riscontrate al tavolo operatorio, ma comunque tangibile soprattutto, come detto, nella migliore esposizione della grande curva gastrica dovuta alla riduzione di volume del fegato, fegato che appare anche più compatto nel suo parenchima e meno soggetto ad emorragie poiché a ridursi è anche la steatosi. La riduzione dei tempi operatori e delle emorragie epatiche intra e postoperatorie, appare come l'aspetto quindi più tangibile, interessante sarebbe poter, in uno studio ulteriore, riuscire a quantificare statisticamente l'impatto più strettamente riscontrabile al tavolo operatorio di questo trattamento dietetico, sebbene con tutte le variabili operatore e Paziente dipendenti che potrebbero interferire nello sviluppo di una valutazione oggettiva.

Conclusioni

Lo scopo dello Studio Pilota svolto presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche – Policlinico Umberto I- Università Sapienza – Roma, nel valutare gli effetti di un trattamento proteico-aminoacidico nella preparazione del Paziente candidato a Chirurgia Bariatrica, ha dimostrato, nei 56 Pazienti reclutati, soddisfacenti risultati in termini di riduzione di BMI e di parametri ecografici già citati, utili a ridurre tempistiche operatorie ed il rischio di complicanze intra e postoperatorie.

La validazione del trattamento dietetico, utile per standardizzare una procedura di interessanti prospettive, rendeva però obbligatorio uno Studio Clinico di una certa rilevanza che potesse mettere in luce, a priori, le peculiarità e gli eventuali effetti avversi di un trattamento dietetico per molti anni avverso alla Comunità Scientifica del settore.

In una serie di studi: studio pilota in doppio cieco in contrapposizione a dieta ipocalorica fortemente ristretta, uno doppio cieco randomizzato con placebo ed uno randomizzato crossover (18,19,20), è stato rilevato come tale trattamento dietoterapico, se svolto con attenzione sotto stretto controllo Medico, risulti efficace sotto il profilo più strettamente dietetico (riduzione BMI, conservazione massa magra), come già d'altronde rilevato, anche con parametri ecografici, nello studio Pilota con vocazione più prettamente chirurgica, oltre che praticamente scevro da alterazioni clinico-metaboliche che avrebbero potuto comprometterne la sicurezza nell'utilizzo standardizzato.

Per tali motivi e dopo queste doverose verifiche più specialistiche, il trattamento proteico-aminoacidico con finalità chetogeniche si propone a maggior ragione come preparazione del Paziente (in particolare nel Grande Obeso) candidato a Chirurgia Bariatrica. Un ulteriore sviluppo di questo articolato Progetto di Ricerca potrebbe senza dubbio essere quello di proporre, alla luce dei risultati ottenuti e della ormai certa consapevolezza dell'efficacia e della sicurezza del trattamento proteico-aminoacidico chetogenico, tale metodo come valida alternativa nutrizionale anche nel Paziente già sottoposto ad intervento chirurgico bariatrico, per coadiuvare gli effetti dell'intervento chirurgico restrittivo nella fase postoperatoria di calo ponderale. A livello più strettamente di tecnica chirurgica la nostra esperienza ha indicato come, soprattutto la riduzione del diametro epatico e della steatosi, possa indubbiamente facilitare l'atto chirurgico, esponendo in modo più chiaro la grande curvatura gastrica all'operatore e riducendo le emorragie epatiche intra e postoperatorie. Interessante sarebbe poter quantificare statisticamente questi vantaggi, estrapolandoli dalle mille variabili operatore e Paziente dipendenti, per poter giustificare ancora con più consapevolezza, l'approccio dietoterapico proposto nel nostro Studio Clinico

Tab. 1. Valori riferiti alla raccolta dei parametri nella prima visita.

	Proteico-aminoacidica		Ipocalorica		p-value
	(prima visita) N=28		(prima visita) N=28		
	Mediana or n	Q1-Q3 or %	Mediana or n	Q1-Q3 or %	
ETA'	42.00	35.25 - 53	41.50	36.50 - 50	0.9804
SESSO (maschio)	n=11	39.28%	n=8	28.57%	0.6883
BMI	44.22	43.02 - 46.04	41.84	39.16 – 45.96	0.0617
GLICEMIA	133.5	116.5 – 154	126	115 – 138.8	0.2979
OSAS					0.6221
” lieve	n=9	32.14%	n=13	46.43%	
” moderata	n=6	21.43%	n=6	21.43%	
” severa	n=10	35.71%	n=5	17.86%	
P. SISTOLICA	143	135.8 – 151.2	138.8	135.8 – 143.5	0.1188
P. DIASTOLICA	87	85 – 91	87	84.5 – 91.5	1
TSB	5	4 – 5.25	4.5	4 - 6	0.8445
DLLD	18.45	17 – 19.27	18.55	17.3 – 19.55	0.4757
STEATOSI					0.4724
” lieve	n=1	3.57%	n=3	10.71%	
” moderata	n=10	35.71%	n=14	50%	
” severa	n=17	60.71%	n=11	39.28%	
SPESSORE ADIPE	1.85	1.4 – 2.3	1.95	1.7 – 1.93	0.4645
SPESSORE MUSCOLO	0.9	0.8 – 1.2	0.96	0.87 – 1.2	0.31

Tab. 2. Confronto dei maggiori parametri clinici alla prima e alla seconda visita per i soggetti del gruppo trattati.

	Prima visita – Proteico- aminoacidica		Seconda visita – Proteico- aminoacidica		p-value
	Mediana o n	Q1 – Q3 o %	Mediana o n	Q1 – Q3 o %	
BMI	44.22	43.02 - 46.04	41	40.06 - 43.14	<0.0001
GLICEMIA	133.5	116.5 – 154	99.5	87 – 102.2	<0.0001
P. SISTOLICA	143	135.8 – 151.2	125.5	121.8 – 131.00	<0.0001
P. DIASTOLICA	87	85 – 91	82.5	80 – 84.25	<0.0001
TSB	5	4 – 5.25	2	2 – 3	<0.0001
DLLD	18.45	17 – 19.27	17.20	15.50 – 17.92	<0.0001
SPESSORE ADIPE	1.85	1.4 – 2.3	1.05	0.87 – 1.3	<0.0001
SPESSORE MUSCOLO	0.9	0.8 – 1.2	0.80	0.74 - 1	0.0056

Tab. 3. Confronto dei maggiori parametri clinici alla prima e alla seconda visita per i soggetti del gruppo di controllo

	Prima visita – Ipocalorica		Seconda visita – Ipocalorica		p-value
	Mediana o n	Q1 – Q3 o %	Median a o n	Q1 – Q3 o %	
BMI	41.84	39.16 – 45.96	41.15	38.55 – 44.69	0.4172
GLICEMIA	126	115 – 138.8	122	108 – 131.5	0.0460
P. SISTOLICA	138.8	135.8 – 143.5	135	129.8 – 138.4	0.0008
P. DIASTOLICA	87	84.5 – 91.5	85	80.75 - 89	0.0033
TSB	4.5	4 - 6	4	4 – 5.25	0.0197
DLLD	18.55	17.3 – 19.55	18.6	17.23 – 19.6	0.2326
STEATOSI " lieve	n=3	10.71%	n=4	14.28%	0.7512
" moderata	n=14	50%	n=13	46.43%	
" severa	n=11	39.28%	n=11	39.28%	
SPESSORE ADIPE	1.95	1.7 – 1.93	1.95	1.5 – 2.2	0.0438
SPESSORE MUSCOLO	0.96	0.87 – 1.2	0.9	0.8 – 1.1	0.0012

Tab. 4. Differenze (Δ) ottenute su alcuni parametri tra prima e seconda visita

	Poteico-aminoacidica		Ipocalorica		p-value
	N=28		N=28		
	Mediana	Q1-Q3	Mediana	Q1-Q3	
BMI	3.25	2.97 - 3.62	1.08	0 - 1.37	<0.0001
GLICEMIA	40.00	18.75 - 50.00	3	-2 - 8.75	<0.0001
TSB	2	2 - 3	0	0 - 0	<0.0001
DLLD	1.7	1.1 - 1.82	0	-0.04 - 0.1	<0.0001
SPESSORE ADIPE	0.7	0.4 - 1.1	0.1	-0.07 - 0.2	<0.0001
SPESSORE MUSCOLO	0.075	0 - 0.17	0.1	0 - 0.13	0.7022

BIBLIOGRAFIA

- [1] World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global epidemic. Report series 894 on a who Consultation on Obesity. Geneva, Swizerland: WHO; 2000
- [2] Shuldiner AR. Obesity genes and gene-environment-behavior interactions: recommendations for a way forward obesity (silver spring). *Obesity* 2008; 16 Suppl 3: S79-S8
- [3]Silva AO, Karnjkowski MG, Funghetto SS, Stival MM, Lima RM, De Souza JC, Navalta JW, Prestes J. Association of body composition whit sarcopenic obesity in elderly women. *Int J Gen Med* 2013; 6: 25-29
- [4] Chung JY, Kang HT, Lee DC, Lee HR, Lee YJ. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Arch gerontol Geriatr* 2013; 56:270-278
- [5] Hoelscher DM, Kirk S, ritchie L, Cunningham-Sabo L; academy Positions Committee. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J acad Nutr Diet* 2013; 113: 1375-1394
- [6] Casella G, Abbatini F, Cali B, Capoccia D, Leonetti F, Basso N, “Ten-year duration of type 2 diabetes as prognostic factor for remission after sleeve gastrectomy”, *Surg Obes Relat Dis*, Nov-Dec;7(6):697-702. Epub 2011 Aug 28, 2011
- [7] Linee Guida di Chirurgia dell' Obesità- SICOB 2016[7]
- [8]Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*,2018 Sep 15;198(6):e70-e87. doi: 10.1164/rccm.201807-1326ST.
- [9] Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J clin Nutr* 2013; 67: 789-796
- [10] Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver spring)* 2006; 14: 1283-1293
- [11] Colles S, Dixon J, Marks P, Strass B, O'Brien P, “Preoperative weight loss with a low energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging” *Am J Clin Nutr*, 84:304-311, 2006
- [12] Alger-Mayer et al, “Preoperative weight loss as a predictor of long term success following Roux-en Y gastric by-pass”, *Obes Surg*, 18:772-775, 2008

- [13] Yang Muu, Van Itallie TB. Composition of weight lost during short term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and low-calorie-ketogenic and non ketogenic diets. *J clin Invest* 1976; 58: 722-730
- [14] Blackburn GL, “More on the obesity problem”, *N Engl J Med*, Jun 4, 338(23); 1702, 1998
- [15] Blackburn GL et al, “Protein requirements with very low calorie diets”, *Postgrad Medical J*, 60(suppl 3):59-65, 1984
- [16] Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D' Alessio DA “A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie- restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88: 1617-1623
- [17] Marsset-Baglieri A et al, “Increasing of protein content in a carbohydrate-free diet enhances fat loss during 35% but not 75% Energy restriction in rats”, *J Nutr*, 134:2646-2652, 2004
- [18] Merra G, Marchetti M, De Lorenzo A et al, “ Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: a pilot double-blind study” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016; 20: 2613-2621
- [19] Merra G, De Lorenzo A, Marchetti M et al, “effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017; 21:329-345
- [20] Colica C, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Marchetti M et al, “ Efficacy and safety of very-low-calorie ketogenic diet: a double blind randomized crossover study” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017; 21: 2274-2289
- [21] Jakobsen MU, Berentzen T, Soresen TIA, Overvad K, “Abdominal Obesity and fatty liver”, *Epid Rev*, 1-11, 2007[18]
- [22] Shivakumar et al, “Fatty liver now, diabetes and heart attack later? The liver as a barometer of metabolic health”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Vol 22, Issue 7, pages 967-969, July 2007
- [23] Martinez- Gonzales MA, Garcia-arellano et al, “ Predimed Study Investigators. A 14- Item Mediterranean diet assesment Tool and obesity Indexes among High Risk Subjects: The Predimed trial. *Plos One* 2012; 7:43134
- [24] Westerterp – Platenga Ms et al, Dietary Protein, weight Loss and weight Maintenance. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:21-41
- [25] National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. Very low-calorie diets. *Jama* 1993; 270:967-974

- [26] Endoscopic management of complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. Stier C, Corteville C. *Chirurg*. 2018 Dec; 89(12):969-976. doi: 10.1007/s00104-018-0723-1. Review. German.
- [27] Hospital variation in perioperative complications for laparoscopic sleeve gastrectomy in Michigan. Pradarelli JC, Varban OA, Ghaferi AA, Weiner M, Carlin AM, Dimick JB. *Surgery*. 2016 Apr;159(4):1113-20. doi: 10.1016/j.surg.2015.08.044. Epub 2015 Oct 23.
- [28] Obesity: is it really a risk factor in thrombophlebitis? Kerstein MD, McSwain NE Jr, O'Connell RC, Webb WR, Brennan LA. *South Med J*. 1987 Oct;80(10):1236-8.
- [29] The epidemiology of venous thromboembolism. Heit JA, Spencer FA, White RH. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. Review.
- [30] Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in obese women. Drife J. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;29(3):365-76.
- [31] Obstructive sleep apnea and acute respiratory failure: An analysis of mortality risk in patients with pneumonia requiring invasive mechanical ventilation. Jean RE, Gibson CD, Jean RA, Ochieng P. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):778-83.
- [32] Hemorrhagic Complications in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Sroka G. *Obes Surg*. 2016 Feb;26(2):379-80. doi: 10.1007/s11695-015-1955-5

