Ministero della Salute

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I

Report adattato da: "Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92

Versione 3.0

Questo rapporto deve essere citato come:

Lo Scalzo A, Amicosante A.M.V, Bonilauri S, Orzella L, Paone S. Chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I. Roma, Maggio 2021

Storia del documento

Versione	Data	Descrizione
V1.0	**23/11/2020**	**Predisposizione Prima Bozza**
V1.1	**01/02/2021**	**Revisione della prima bozza effettuata da tutti gli autori**
V1.2	**07/05/2021**	**Versione per revisione esterna e revisione interna**
V2.0	**27/05/2021**	**Draft report per consultazione pubblica**
V2.1	**04/10/2021**	**Revisione documento post consultazione pubblica**
V3.0	**06/10/2021**	**Consegna Report post consultazione**

Contributi

Autori

Lo Scalzo A, Amicosante AMV, Bonilauri S, Orzella L, Paone S. Chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I. Roma, Maggio 2021

[1] Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni. Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, via Piemonte 60, 00187 Rome (Italia)
[2] Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS - Ospedale "C. Magati" – Scandiano Azienda U.S.L. di Reggio Emilia

Per informazioni

hta@agenas.it

Esperto clinico

Dott. Stefano Bonilauri - Direttore Dipartimento Chirurgie Generali e Specialistiche Direttore Chirurgia Generale e d'Urgenza Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS Direttore "ad interim" Chirurgia Generale Ospedale "C. Magati" – Scandiano Azienda U.S.L. di Reggio Emilia

Revisore interno

Dott. Marco Marchetti – Supervisore Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali e Direttore Centro Nazionale per l'HTA – Istituto Superiore Sanità.

Revisore esterno

Dr.ssa Gertrude Mingrone - Professore Associato Istituto di Medicina Interna e Gerontologia Università Cattolica del S. Cuore - Settore Scientifico Disciplinare MED09. Direttore di Unità Operativa Complessa Policlinico A. Gemelli

Ringraziamenti

Si ringraziano: Patrizia Brigoni, per le ricerche bibliografiche; Antonio Migliore e Massimiliano Orso per la partecipazione alla stesura del protocollo e alla prima parte delle attività di ricerca (fino al 30 novembre 2019); Tom Jefferson per il coordinamento scientifico del report fino al 30 novembre 2019; Antonella Cavallo per il supporto tecnico amministrativo; Fabio Bernardini per il supporto al reperimento della bibliografia.

Dichiarazione del conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Finanziamento

Agenas e Ministero della Salute.

INDICE

Introduzione 1

1. Obiettivi e domande di ricerca 3

2. Problema di salute e uso corrente della tecnologia 4

Domande di ricerca 4

Metodi 4

Risultati 5

Bibliografia 16

3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia 17

Domande di ricerca 17

Metodi 17

Risultati 18

Stato regolatorio (A0021) 22

Bibliografia 24

4 Efficacia clinica 25

Domande di ricerca 25

Metodi 25

Risultati 27

Studi in corso 36

Bibliografia 38

5. Sicurezza 39

Domande di ricerca 39

Metodi 39

Risultati 39

Bibliografia 44

6. Discussione 45

Bibliografia 49

Appendice 1 - Codici ICD9-CM e relativa descrizione utilizzabili nella SDO per codificare un intervento di chirurgia gastrica per la riduzione del peso. 50

Appendice 2 - Codici e combinazioni di codici ICD9-CM utilizzati per identificare interventi di chirurgia bariatrica, la diagnosi di BMI per pazienti con obesità moderata di tipo I e la diagnosi di diabete mellito di tipo 2. 51

Appendice 3 - Strategia di ricerca revisione delle letteratura e degli studi in corso (clinicaltrial.gov) 52

Appendice 4 - Lista studi inclusi (Aggiornamento e report originario)..... 57

Appendice 5 - Sintesi in italiano dei risultati Efficacia e Sicurezza da Fändriks, 2016 più studi di aggiornamento 59

Appendice 6 - Articoli esclusi e motivazioni..... 93

Lista acronimi e abbreviazioni 95

Introduzione

Il presente lavoro è stato sviluppato, nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute, come adattamento al contesto italiano di un rapporto di HTA prodotto all'estero e disponibile in lingua inglese. Questo processo, noto come *adaptation,* è finalizzato ad utilizzare report di HTA pubblicati da altre Agenzie HTA così da aggiornarne ed adattarne il contenuto al contesto locale, evitando duplicazioni e permettendo un risparmio di risorse.

La tecnologia da sottoporre a valutazione è stata selezionata a seguito di un processo di segnalazione e prioritizzazione. Le segnalazioni effettuate sul sito Agenas nella parte dedicata a questo scopo (https://htadm.agenas.it/) e filtrate in base alla completezza delle informazioni, sono state sottoposte alla Cabina di Regia HTA DM, istituita presso il Ministero della Salute, che ne ha effettuato la prioritizzazione per la valutazione. Il documento di adattamento è stato prodotto seguendo il "Manuale delle procedure HTA" di Agenas [http://www.agenas.it/images/agenas/hta/Manuale_procedure_HTA.pdf] e le procedure definite dal "Piano triennale di prevenzione della corruzione e per la Trasparenza 2018/2020". La struttura scientifica del rapporto oggetto di adattamento segue, invece, la struttura del Core Model® EUnetHTA nella sua applicazione per le "Medical and surgical procedures" (versione 3.0). Il Core Model® è uno dei prodotti della collaborazione del Network Europeo per l'HTA (EUnetHTA) cui Agenas partecipa dal 2006. Si tratta di uno strumento che guida il ricercatore nella scelta ed elaborazione delle domande di ricerca più rilevanti per ogni area di impatto della tecnologia in analisi e nella applicazione della metodologia più adeguataa dare risposta a tali domande. La finalità è utilizzare una sintassi e un formato comuni a livello internazionale, per favorire lo scambio di informazioni e fornire le basi per una più facile collaborazione tra le diverse agenzie di HTA. Il Core Model® è articolato in *Domins*, ovvero macro-ambiti di ricerca e valutazione di impatto, che vengono declinati in elementi di valutazione (c.d. Assessment Elements – AE), ossia le domande di ricerca a cui rispondere all'interno dei singoli ambiti. Si può scegliere, a seconda del tempo e delle risorse, di approfondire solo una parte dei 9 domini di valutazione del Core Model®: problema di salute e uso corrente della tecnologia; descrizione e caratteristiche della tecnologia; sicurezza; efficacia clinica; costi e valutazione economica; considerazioni etiche; aspetti organizzativi; prospettiva dei pazienti e dimensione sociale; aspetti legali.

Documento oggetto di adattamento

Il documento oggetto del presente adattamento è un report di HTA pubblicato nel 2016 da HTA-centrum of Region Västra Götaland, Svezia [Fändriks L, 2016] con l'obiettivo di valutare se la chirurgia bariatrica in pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2) e BMI <35 kg/m^2 sia superiore al trattamento standard nel controllo del diabete.

1. Obiettivi e domande di ricerca

Policy question: Quali sono i vantaggi della chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) nei pazienti adulti con obesità di classe I rispetto al trattamento standard (cambiamento degli stili di vita e/o terapie farmacologiche) in termini di efficacia clinica e sicurezza?

Definizione dei quesiti di ricerca

I quesiti di ricerca della presente valutazione sono stati definiti a partire dal HTA Core Model® (version 3.0) sviluppato da EUnetHTA [CM 3.0] e prevedono quattro domini di indagine:

- Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia *(description and technical characteristics of technology - TEC)*
- Problema clinico e utilizzo corrente della tecnologia *(health problem and current use of technology - CUR)*
- Efficacia clinica *(clinical effectiveness - EFF)*
- Sicurezza *(safety - SAF)*

Per ciascuno dei domini di indagine sono stati selezionati alcuni elementi *(assessment element, AE)* che si configurano come quesiti di ricerca per la presente valutazione. Le domande di ricerca specifiche sono riportate all'inizio di ciascun ambito di valutazione trattato.

2. Problema di salute e uso corrente della tecnologia

Domande di ricerca

ID	Ambito	Domanda di ricerca
A0007	Popolazione target	Qual è la popolazione target della presente valutazione?
A0023	Popolazione target	Quante persone appartengono alla popolazione target?
A0002	Condizione di interesse	Cos'è il diabete mellito di tipo 2?
A0003	Condizione di interesse	Quali sono i fattori di rischio per il diabete mellito di tipo 2?
A0004	Condizione di interesse	Qual è il decorso naturale del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I?
A0005	Condizione di interesse	Quali sono i sintomi del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I e qual è il carico di malattia per il paziente?
A0006	Condizione di interesse	Quali sono le conseguenze del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I?
A0024	Gestione attuale della condizione	Come viene attualmente diagnosticato il diabete mellito di tipo 2 secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?
A0025	Gestione attuale della condizione	Come viene attualmente trattato il diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?
A0011	Utilizzo della tecnologia	Quanto è utilizzata la chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I?

Metodi

La descrizione del problema di salute, la dimensione e l'uso corrente della tecnologia, contenuti nel documento oggetto di adattamento [Fändriks L, 2016] sono state utilizzate e integrate, laddove possibile, con informazioni e dati raccolti nel contesto italiano in base a fonti quali linee guida nazionali, documenti di sintesi prodotti da società scientifiche di settore, studi epidemiologici su riviste scientifiche, banche dati. Per indagare su quanto sia utilizzata, in Italia, la chirurgia bariatrica per il controllo del DMT2 in adulti con obesità di classe I, si è fatto riferimento alla banca dati delle dimissioni ospedaliere (SDO) da strutture, pubbliche e private accreditate, del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS). Le principali informazioni contenute nella banca dati delle SDO riguardano le caratteristiche anagrafiche del paziente (come per esempio età, sesso, residenza), le caratteristiche del ricovero (ad esempio istituto e disciplina di dimissione, regime di ricovero, modalità di dimissione) e le caratteristiche cliniche (diagnosi e interventi principale, diagnosi e interventi secondari). L'intervento oggetto di analisi, viene eseguito solo in regime di ricovero ospedaliero ordinario.

Dalle SDO abbiamo estratto i record relativi alle dimissioni degli ultimi sei anni disponibili (2013-2018) che presentavano, in uno dei campi riservati alla codifica degli interventi (principale e secondari), almeno uno dei codici di procedura ICD9-CM che consentono di identificare un intervento riconducibile ad una chirurgia gastrica per la riduzione del peso. In questo data set, abbiamo successivamente classificato, con specifiche combinazioni di codici d'intervento, le diverse tipologie di procedure bariatriche e verificato nei campi della diagnosi (principale e secondarie) se fossero presenti pazienti con BMI compreso tra 25 e 35 kg/m^2 e/o con DMT2. L'identificazione e la successiva classificazione degli opportuni codici ICD9-CM è stata condivisa e validata dal clinico esperto di riferimento. Per indagare la diffusione della chirurgia bariatrica a livello nazionale, è stata condotta una analisi descrittiva, tabellare e grafica, delle dimissioni ospedaliere oggetto di studio.

Risultati

Problema di salute

La popolazione target della presente valutazione è la popolazione adulta con DMT2 e obesità di classe I (obesità moderata), cioè con un BMI compreso tra 30 e 35 kg/m^2 secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (tabella 2.1). (A0007)

Tabella 2.1: Classificazione dell'obesità secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (traduzione da: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi).

BMI [kg/m^2]	Classificazione
<18,50	Sottopeso
da 18,50 a 24,99	Normopeso
≥25,00	Sovrappeso
da 30,00 a 34,99	Obesità di classe I (moderata)
da 35,00 a 39,99	Obesità di classe II (severa)
≥40,00	Obesità di classe III (patologica)

Il diabete mellito è una malattia metabolica caratterizzata da iperglicemia secondaria ad un deficit di insulina o ad un deficit della sua azione (A0002). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nei paesi occidentali circa il 90% dei soggetti affetti da questi disturbi hanno il DMT2 e il 10% il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) [WHO, 2016] (A0023). Il DMT2 si sviluppa più frequentemente in

età adulta ed è caratterizzato da insulino-resistenza cui fa seguito una ridotta produzione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche (glucotossicità). Il DMT1 è una malattia autoimmune che si sviluppa prevalentemente in età pediatrica ed è causata da una distruzione, da parte del sistema immunitario, delle cellule beta pancreatiche deputate alla produzione di insulina che determina una carenza assoluta o relativa della secrezione di insulina [Lo Scalzo et al, 2018].
In Italia le persone che hanno dichiarato di essere affette da diabete nel 2016 sono state il 5,3% dell'intera popolazione residente, cioè circa 3.200.000 casi [ISTAT, 2017]. La sua comparsa è fortemente correlata all'avanzare dell'età. Infatti su 100 persone affette da diabete mellito, 70 hanno più di 65 anni e 40 più di 75 anni [ISTAT, 2017]. Condizioni socio-economiche disagiate e fragilità rappresentano dei determinanti nell'aumento del rischio di diabete. I gruppi sociali più colpiti da questa malattia sono, infatti, i gruppi di popolazione più fragili, con un basso titolo di studio, risorse economiche scarse o insufficienti e rete sociale debole o assente [ISTAT, 2017] (A0003). La comparsa del diabete è inoltre favorita da abitudini e stili di vita poco salutari, quali sedentarietà e cattiva alimentazione. A parità di genere e fascia di età, tra le persone con diabete si registrano le più elevate prevalenze di obesità: tra i 45 e i 64 anni la percentuale di persone affette da obesità tra i diabetici maschi è pari al 28,9% contro il 13,0% fra non diabetici. Per le donne le differenze sono ancora maggiori: 32,8% versus 9,5% [ISTAT, 2017]. L'obesità è, essa stessa, un problema di salute in rapida crescita ed attualmente colpisce più di 600 milioni di adulti in tutto il mondo [WHO, 2016]. In Europa la popolazione con eccesso di peso (obesità o sovrappeso) rappresenta la maggioranza della popolazione adulta, mentre l'Italia registra valori consistentemente più bassi (51,6% media UE-28 vs 44,9%); per il solo sovrappeso la differenza è meno marcata: 34,1% in Italia e 35,7% in media UE-28 [Gargiuolo, 2017]. Nel 2017 in Italia, in termini assoluti, sono state oltre 23 milioni le persone adulte di età maggiore di 18 anni in eccesso di peso, di cui quasi 18 milioni in sovrappeso e oltre 5 milioni in condizione di obesità. Negli ultimi sette anni la quota di popolazione adulta in eccesso di peso si è stabilizzata intorno al 46%. In Italia, come in molti paesi dell'OCSE, sovrappeso e obesità sono più diffusi nei gruppi di popolazione maggiormente deprivati a livello socioeconomico [Gargiuolo, 2017]. Secondo il Rapporto Osserva Salute in Italia si stima una riduzione di 2,7 anni della vita media e una mancanza di 571 mila lavoratori a tempo pieno all'anno per patologie correlate al sovrappeso [Rapporto Osserva Salute 2019].
Il DMT2 rappresenta la più frequente complicanza metabolica dell'obesità. Negli ultimi decenni per questa associazione tra obesità e DMT2, è stato coniato il termine "diabesità". Le basi fisiopatologiche comuni ad obesità e DMT2 sono la resistenza insulinica e le numerose alterazioni metaboliche ad essa associate, che progressivamente inducono iperglicemia, glucotossicità e

alterata funzione betacellulare (A0004, A0005, A0006). La diabesità ha assunto forte rilevanza in termini di salute pubblica e rappresenta una sfida complessa in termini di prevenzione e terapia, le quali non possono prescindere da un approccio multidimensionale che corregga sia l'iperglicemia che l'eccesso ponderale [Baratta R et al, 2018] (A0007, A0023, A0002, A0003).

Diagnosi e trattamento

Nei soggetti con DMT2 l'approccio terapeutico standard prevede la modifica dello stile di vita, l'utilizzo di antidiabetici orali, cui successivamente possono essere associati farmaci iniettivi e insulina. La scelta delle terapie per il diabete è guidata dalle raccomandazioni terapeutiche nazionali e regionali.

Il DMT2, fortemente associato all'obesità, può essere trattato con cambiamenti dello stile di vita (attività fisica e cambiamenti nella dieta) e otto diverse classi di agenti farmacologici [Inzucchi et al., 2015, National Board of Health and Welfare, 2015]. Poiché comunemente il DMT2 si associa ad eccedenza ponderale, una volta escluse endocrinopatie che possano generare aumento di peso e alterazioni glicemiche, la cura del diabete non può prescindere dalla cura dell'obesità.

Il trattamento del sovrappeso e dell'obesità negli adulti si basa su tre interventi: cambiamento dello stile di vita, trattamento farmacologico e chirurgia [Fändriks, 2016]. Se i cambiamenti nella dieta e la restrizione calorica, l'attività fisica, la terapia comportamentale e l'uso di trattamenti farmacologici sono efficaci per ottenere una perdita di peso, il mantenimento del peso nel lungo termine risulta più difficoltoso.

La chirurgia per la riduzione del peso o bariatrica può essere offerta a persone con BMI ≥40 kg/m^2 e pazienti con BMI ≥35 kg/m^2 con una malattia associata all'obesità, in particolare il DMT2 [Fändriks, 2016]. Quando le procedure chirurgiche sono applicate con lo scopo principale di trattare il diabete e le malattie metaboliche, è stato introdotto il termine "chirurgia metabolica" in contrapposizione alla classica definizione di chirurgia bariatrica, concentrata principalmente sulla perdita di peso.

In ambito diabetologico, il ruolo della chirurgia per il trattamento del diabete rimane ancora marginale. Le ultime linee guida pubblicate dalla Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche [SICOB, 2016] riportano che, nel paziente affetto da obesità e DMT2, la chirurgia bariatrica ha un'elevata probabilità di impattare sulla remissione del diabete in relazione alla riduzione dell'insulino-resistenza e all'aumento della secrezione insulinica. Tali effetti possono essere ottenuti anche indipendentemente dalla riduzione ponderale. L'obesità può essere classificata secondo il parametro BMI, misurato in kg/m^2 (Tabella 2.1). Le linee guida internazionali, condivise anche nel nostro Paese, concordano nel raccomandare il trattamento chirurgico dell'obesità in pazienti adulti in presenza di BMI >40 kg/m^2 o BMI >35 kg/m^2 in presenza di comorbilità non controllate da un adeguato trattamento dietetico e/o farmacologico [SICOB, 2016; SIO-ADI, 2017].

Secondo gli standard italiani per la cura del diabete mellito pubblicati dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), nel particolare caso dei pazienti diabetici adulti (età 18-65 anni), il ricorso alla chirurgia bariatrica è descritto come segue nelle condizioni [AMD-SID, 2018]:

- BMI >40 kg/m^2, indipendentemente dal grado di compenso glicemico e dal tipo di terapia ipoglicemizzante effettuata o BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2 qualora vi sia scompenso glicemico nonostante un'appropriata terapia medica (Livello di evidenza I; Raccomandazione di livello A: "fortemente raccomandata").
- BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2 con buon controllo glicemico o BMI compreso tra 30 e 35 kg/m^2 con scompenso glicemico nonostante un'appropriata terapia medica (Livello di evidenza II; Raccomandazione di livello C: "sostanziale incertezza").

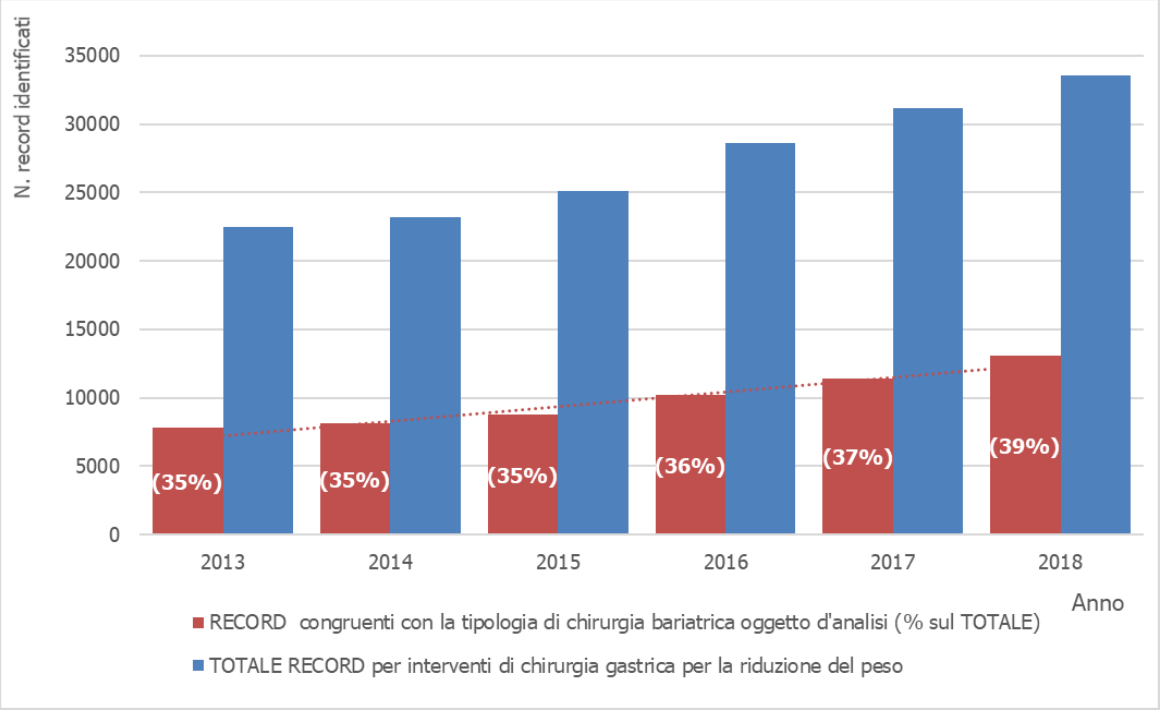
Per quanto riguarda invece i pazienti diabetici con BMI compreso tra 30 e 35 kg/m^2 in buon controllo glicemico o con BMI <30 kg/m^2, mancano dati sulla valutazione della chirurgia bariatrica come opzione terapeutica. Le linee guida attuali utilizzano, quindi, il parametro BMI per la selezione del paziente diabetico candidato alla chirurgia bariatrica. Tuttavia, è stato osservato che oltre a non riflettere sempre il grado di severità della malattia diabetica, tale parametro rischia di escludere i pazienti con diabete scompensato che, pur con un grado di obesità minore, potrebbero beneficiare della chirurgia bariatrica [SID-SIO-SICOB, 2017]. L'Associazione europea per lo studio del diabete (EASD) ha recentemente proposto che anche la chirurgia bariatrica "debba essere considerata una opzione per il trattamento del DMT2 nei pazienti con obesità di classe I "(cioè BMI 30,0-34,9 kg/m^2, ridotto a 27,5 - 32,4 kg/m^2 per i pazienti asiatici) e per i pazienti con "iperglicemia non adeguatamente controllata nonostante un trattamento medico ottimale con farmaci orali o iniettabili (inclusa l'insulina)" [National Board of Health and Welfare, 2015]. (A0024, A0025)

Uso corrente della tecnologia in Italia

Nei sei anni presi in considerazione (2013-2018) sono stati identificati 163.985 record di dimissioni ospedaliere che riportavano, fra i campi dell'intervento, almeno un codice utile ad individuare un intervento di chirurgia gastrica per la riduzione del peso (Appendice 1). Di questi, solo il 36%, corrispondente a 59.354 dimissioni, riportano una combinazione di codici intervento congruente con la tipologia di interventi di chirurgia bariatrica oggetto di analisi (Appendice 2) che rappresenta

la nostra casistica oggetto di approfondimento. Nella figura 2.1 è riportata la distribuzione per anno delle dimissioni ospedaliere in cui si può osservare un trend crescente dal 2013 al 2018.

Figura 2.1: Stima del numero di interventi di chirurgia bariatrica eseguiti in Italia (2013-2018)



Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 - NSIS

La stima dell'utilizzo della chirurgia bariatrica si è focalizzata sulle seguenti tipologie di intervento[1]:

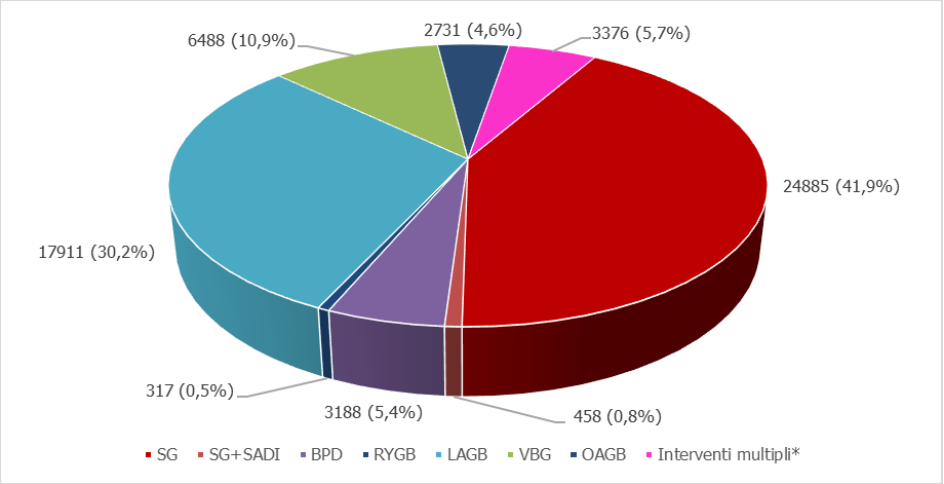
- Diversione biliopancreatica (Bileopancreatic diversion- BPD)
- Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux (Roux-en-Y gastric bypass – RYGB)
- Gastrectomia verticale parziale (Sleeve gastrectomy – SG)
- Bendaggio gastrico laparoscopico regolabile (Laparoscopic adjustable gastric bypass – LAGB)
- Gastroplastica verticale (Vertical blanded gastroplasty – VBG)
- Mini bypass gastrico (One anastomosis gastric baypass – OAGB)
- By-pass duodeno-ileale ad unica anastomosi con resezione gastrica a manica (Single-anastomosis duodenal-ileal bypass with sleeve gastrectomy - SADI-S).

La figura 2.2 mostra la distribuzione della casistica per tipologie di chirurgia bariatrica come definite in Appendice 2. Fra i 59.354 pazienti che hanno effettuato interventi di chirurgia bariatrica,

[1] Le caratteristiche delle diverse tipologie di intervento sono descritte in dettaglio nel Capitolo 3.

nel 5,7% dei casi era possibile classificare più tipologie di procedure eseguite durante lo stesso ricovero. Tali casi non potevano essere inseriti in modo univoco in uno solo dei sottogruppi studiati e li abbiamo classificati come sottogruppo denominato "Interventi multipli"[2]. Nel periodo preso in esame la tipologia di chirurgia bariatrica prevalentemente utilizzata è la SG (42% circa) seguita dalla LAGB (30% circa), la VBG (10% circa); le procedure meno utilizzate sono le OABG (4,6%), BPD e "Interventi multipli" ognuna delle quali si attesta, più o meno, intorno al 5%mentre le rimanenti non raggiungono l'1% (RYGB e SG+SADI).

Figura 2.2: Distribuzione delle dimissioni ospedaliere, in Italia, per tipologia di interventi di chirurgia bariatrica (2013-2018)

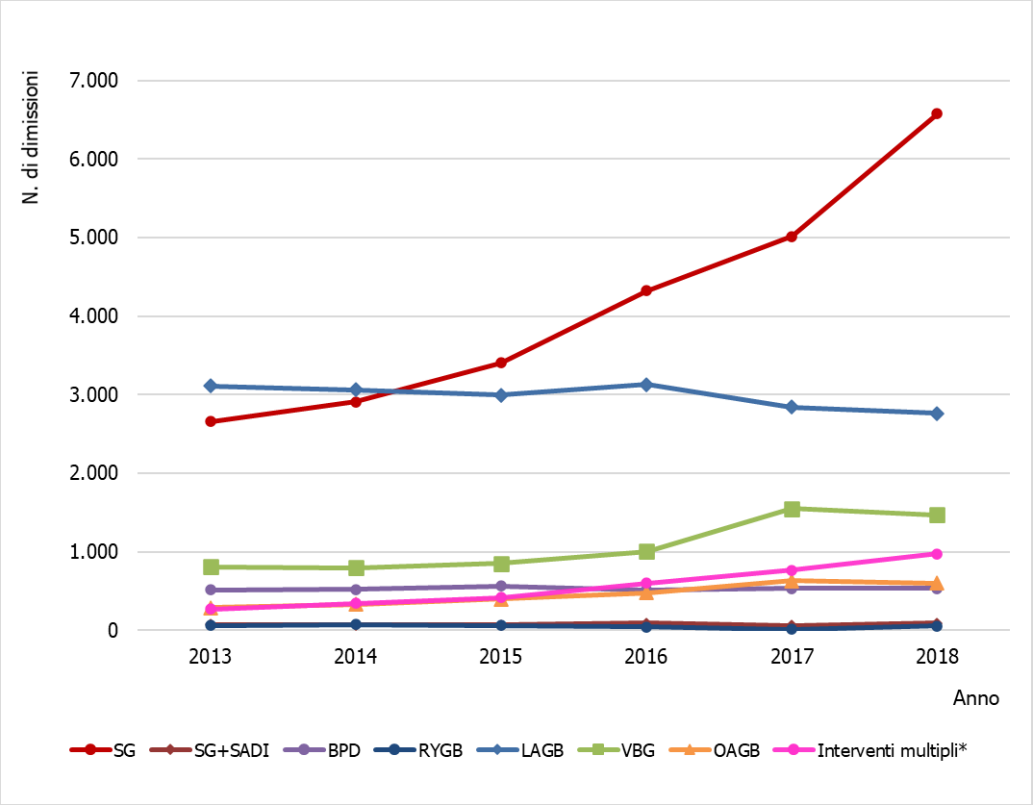


*Al netto di SG+SADI.
Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 – NSIS

Nella figura 2.3 si può osservare l'andamento temporale della distribuzione della casistica per tipologie di interventi chirurgici. Il trend crescente, osservabile negli anni in analisi, sembrerebbe essenzialmente determinato dagli interventi di SG che, a partire dal 2014, registrano un incremento costante e sostenuto sino a superare, nel 2015, l'utilizzo della LAGB e divenire la procedura maggiormente utilizzata. L'utilizzo di tutte le altre tipologie di chirurgia bariatrica mostra, invece, un andamento costante nel tempo con un numero di procedure eseguite annualmente, quasi sempre al di sotto di 1000 dimissioni.

[2] Nella nostra casistica SADI-S è sempre associata a SG; quindi, il sottogruppo "Interventi multipli" è al netto di questa casistica.

Figura 2.3: Andamento temporale del numero di dimissioni ospedaliere, in Italia, per tipologia di interventi di chirurgia bariatrica (2013-2018).



*Al netto di SG+SADI
Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 – NSIS

Nella casistica osservata solo l'1,1% ha riportato una diagnosi di BMI compreso fra 30 e 35 kg/m^2 e solo lo 0,4 % ha riportato una diagnosi di DMT2. In particolare, sono codificati solo 2 pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia bariatrica e che presentano una diagnosi di DMT2 con obesità moderata (Tabella 2.2).

Tabella 2.2: Numero di dimissioni ospedaliere di pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia bariatrica con diagnosi di obesità moderata e diabete mellito di tipo 2 (Italia, 2013-2018)

Anno	**Interventi chirurgia bariatrica**	**Di cui** (numero di pazienti)		
		BMI (30-35 kg/m2)	**DMT2**	**DMT2&BMI**
2013	7792	58	39	1
2014	8111	104	30	-
2015	8767	135	37	1
2016	10194	96	47	-
2017	11421	136	45	-
2018	13069	175	30	-
Totale	59354	704	228	2
Totale %	100,00	1,1	0,4	0,003

Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 - NSIS

I pazienti che hanno eseguito un intervento di chirurgia bariatrica con obesità moderata hanno una età media pari a 42 anni e sono prevalentemente di sesso femminile (87,4%), mentre i pazienti con diagnosi di DMT2 hanno mediamente 58 anni e presentano una distribuzione per sesso omogenea (Tabella 2.3).

Tabella 2.3: Caratteristiche dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia bariatrica con diagnosi di obesità moderata o diabete mellito di tipo 2 (Italia, 2013-2018)

	BMI (30-35 kg/m2)	**DMT2**
Totale	704	228
Età		
Media (±DS)	42 (±11)	58 (±15)
Mediana	42	57
moda	42	42
Min-max	15*-76	18-90
Sesso		
Maschi (%)	89 (12,6)	144 (50)
Femmine (%)	615 (87,4)	144 (50)

*Sebbene la codifica della BMI sia per adulti risultano 5 pazienti con età compresa fra 15-17 anni

Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 - NSIS

Come si può osservare nella tabella 2.4, nei pazienti con obesità moderata le tipologie di intervento maggiormente utilizzate sono la LAGB (54,1%) seguita dalla VBG (23,3%) e dalla SG (15,3%). Fra i diabetici di tipo 2 le tipologie di intervento maggiormente utilizzate sono la SG (37,7%) seguita da "Interventi multipli" (27,2%) e dalla LAGB (19,3%) (A0011).

Tabella 2.4: Numero di dimissioni ospedaliere di pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia bariatrica con diagnosi di obesità moderata o diabete mellito di tipo 2 per tipologia di intervento (Italia, 2013-2018).

Intervento	BMI (30-35 kg/m2)		DMT2	
	n.	%	n.	%
SG	108	15,3	86	37,7
RYGB	1	0,1	0	0,0
LAGB	381	54,1	44	19,3
VBG	164	23,3	15	6,6
OAGB	25	3,6	21	9,2
Interventi multipli	25	3,6	62	27,2
Totale	704	100,0	228	100,0

Fonte: Elaborazioni AGENAS su SDO 2013/2018 – NSIS

Bibliografia

AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018. http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf (ultimo accesso: 14/03/2019).

Baratta R, Vinciguerra F, Frittitta L, Chirurgia bariatrica e terapia del diabete. GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO 2018; 38:40-46

Bologna E et al, Dati Obesità in Italia ISTAT in Obesity Monitor Monitoring prevention, cure, political, social and economic facts on obesity care, Anno I , N. 1, 2019.

Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92. https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20type%202.pdf (ultimo accesso: 06/03/2019).

Gargiuolo et al Epidemiologia dell'obesità in Italia e alcuni aspetti della qualità della vita pp. 1-21 8° Rapporto sull'obesità in Italia, 2017 Pensiero Scientifico Editore, Roma

ISTAT, Anni 2000-2016 Il Diabete in Italia, 20 luglio 2017 https://www.istat.it/it/files//2017/07/REPORT_DIABETE.pdf. Ultimo accesso Settembre 2020)

Lo Scalzo A, Abraha I, Bonomo MA, Chiarolla E, Migliore A, Paone S, Toni S, Cerbo M. Flash Continuous Glucose Monitoring Systems - Rapid HTA report for diabetes subjects in insulin therapy Agenas: Rome, February 2018).

World Health Organization. Diabetes 2016 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/

Rapporto Osserva Salute 2019 Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane https://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2019 p.55.

SICOB - Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche. Linee guida di Chirurgia dell'Obesità. 2016. https://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf (ultimo accesso: 13/03/2019).

SID-SIO-SICOB. Position Statement: Diabete e chirurgia Bariatrica. 2017. http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/3237-2017-position-statement-sid-sio-sicob-diabete-e-chirurgia-bariatri (ultimo accesso: 14/03/2019).

SIO-ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017. http://www.sio-obesita.org/wp-content/uploads/2017/09/STANDARD-OBESITA-SIO-ADI.pdf (ultimo accesso: 14/03/2019).

3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

Domande di ricerca

ID	Ambito	Domanda di ricerca
B0001	Caratteristiche della tecnologia	In cosa consiste la chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I e quali sono i suoi comparatori?
B0002	Caratteristiche della tecnologia	Quali sono i benefici attesi della chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in adulti con obesità di classe I rispetto ai comparatori?
B0004	Caratteristiche della tecnologia	Chi sono gli utilizzatori della chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 e dei suoi comparatori e da quale livello di assistenza le prestazioni vengono erogate?
A0021	Stato regolatorio	Qual è lo stato di rimborso della chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2?
B0008	Investimenti e strumenti richiesti per l'utilizzo della tecnologia	Che tipo di presupposti sono necessari per erogare la chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 e i suoi comparatori?

Metodi

Qualora non completamente trasferibili, i contenuti del documento oggetto di adattamento [Fändriks L, 2016] relativi alla descrizione della tecnologia sono stati integrati con informazioni e dati rilevanti per il contesto italiano (ad es. tecniche chirurgiche effettuate in Italia) ricavati dalle più recenti linee guida nazionali e documenti di sintesi prodotti da società scientifiche di settore. La descrizione della chirurgia bariatrica è stata ripresa dal report svedese nella parte di introduzione del presente capitolo e dal report del KCE [Louwagie, 2019] per quanto riguarda la descrizione delle singole procedure. Per lo sviluppo del dominio non è stata prevista una formale valutazione della qualità delle informazioni utilizzate. Sono state tuttavia consultate fonti di diversa origine per fornire informazioni il più possibile esaustive e mitigare eventuali e potenziali fonti di bias.

Risultati

Caratteristiche della tecnologia

Come esposto dal report di Fändriks con l'affermazione della chirurgia bariatrica come opzione nel trattamento dell'obesità, il National Istitutes of Health (NIH) negli USA ha iniziato una serie di *consensus conference* volte ad un'analisi continua dei risultati prodotti dalle terapie adottate. Una delle dichiarazioni più importanti proveniente da tali consensus conference è stata pubblicata nel 1991, ed in essa sono descritti i criteri per la selezione dei pazienti eleggibili alla chirurgia dell'obesità [NIH, 1991]. I criteri per la selezione dei pazienti da sottoporre a chirurgia erano basati principalmente sulla relazione proporzionale tra la morbidità/mortalità e il grado di sovrappeso/obesità (BMI). La dichiarazione concludeva sostenendo che, ai pazienti affetti da obesità che hanno delle comorbidità (ad esempio problemi cardiopolmonari e DMT2 severo) con un BMI≥35 kg/m^2, avrebbe potuto essere offerta l'opzione del trattamento chirurgico. Sulla base della medesima associazione, un BMI≥40 kg/m^2 è stato ritenuto sufficiente a considerare l'opzione chirurgica anche in assenza di comorbidità. Il BMI, come criterio di selezione principale al trattamento chirurgico, è stato ritenuto una semplificazione ed in particolare è stato ampiamente dibattuto il valore soglia del BMI di 35 kg/m^2 in pazienti con comorbidità. Sebbene siano stati messi variamente in discussione, questi criteri continuano a prevalere nelle linee guida per la chirurgia bariatrica nella maggior parte dei paesi. Lo studio retrospettivo pubblicato nel 1995 da Pories e colleghi [Pories et al, 1995], dal titolo "Chi lo avrebbe pensato? Un intervento si rivela la più efficace terapia per il diabete mellito negli adulti", suggeriva l'associazione tra bypass gastrico e duraturo miglioramento nel controllo glicemico.

Tuttavia, studi clinici controllati adeguati non sono stati disponibili se non alla fine degli anni 2000, e hanno evidenziato un miglioramento nel controllo glicemico derivante dalla chirurgia bariatrica, soprattutto se eseguita subito dopo la sua insorgenza. Lo studio svedese pubblicato da Carlsson e colleghi nel 2012, ha indicato che la chirurgia bariatrica previene, o almeno ritarda, l'insorgenza del DMT2 negli individui con pre-diabete [Carlsson et al, 2012]. I miglioramenti metabolici, specialmente la stabilizzazione della glicemia e la riduzione della pressione sanguigna, si verificano subito dopo la chirurgia, prima di una significativa perdita di peso, indicando un effetto diretto dell'intervento sul controllo metabolico. Ne ha conseguito che il limite per il trattamento chirurgico ai soli pazienti con diabete e BMI ≥35 kg/m^2 è stato nuovamente messo in discussione. Il termine "chirurgia metabolica" è dunque stato stabilito per enfatizzare lo scopo primario della procedura,

che non è la riduzione del peso corporeo in sé, quanto piuttosto il miglioramento metabolico e in particolare la risoluzione del DMT2, successivo alla chirurgia.
Un documento scritto congiuntamente da rappresentanti di varie associazioni internazionali, ha concluso che la chirurgia metabolica dovrebbe essere considerata come opzione per pazienti con BMI ≥30 kg/m^2 [Rubino *et al.*, 2016]. Il documento si basa sui dati provenienti da una serie di studi che hanno incluso pazienti con DMT2 e BMI uguale o superiore a 30 kg/m^2. I risultati per pazienti con BMI compreso tra 30 e 34,99 kg/m^2 non sono stati presentati separatamente e tali dati non sono a supporto dell'utilizzo di una soglia pari ad un BMI pari a 35 kg/m^2. Non sono presenti problemi tecnici associati alla chirurgia in pazienti con un più basso BMI, ma l'efficacia riferita alla remissione dal DMT2 è stata messa in discussione.

Descrizione delle diverse tipologie di Chirurgia Bariatrica

Gli interventi di chirurgia bariatrica utilizzati per il controllo del DMT2 si possono elencare come segue [Louwagie, 2019]:

- Diversione biliopancreatica (BPD);
- By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux (RYGB);
- Bendaggio gastrico laparoscopico regolabile (LAGB);
- Gastrectomia verticale parziale o sleeve gastrectomy (SG);
- Mini-by-pass gastrico o one anastomosis gastric bypass (OAGB);
- By-pass duodeno-ileale ad unica anastomosi con resezione gastrica a manica o Single-anastomosis duodenal-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S).

La chirurgia bariatrica è solitamente consigliata come opzione di trattamento nei pazienti con obesità patologica (BMI ≥40) o classe di obesità 2 (BMI ≥35), in combinazione con determinate comorbidità. Le chirurgie bariatrica e metabolica possono essere considerate come opzione di trattamento in caso di obesità severa, qualora importanti e ripetuti sforzi per ottenere una perdita di peso durevole mediante modifiche nello stile di vita, si siano rivelati non di successo. Esistono diverse tipologie di interventi di chirurgia bariatrica, alcune abbandonate nel tempo a causa di fattori quali tolleranza alla procedura, sicurezza e/o limitata efficacia nel lungo periodo. Altri hanno, invece, guadagnato terreno e sono diventati più stabili nell'utilizzo come, ad esempio, la più recente Gastrectomia verticale parziale (sleeve gastrectomy - SG) laparoscopica accanto al consolidato Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux (Roux-en-Y gastric bypass - RYGB), sempre per via laparoscopica. Attualmente, la gastrectomia verticale parziale e il bypass gastrico su ansa a

Y secondo Roux sono i due più comuni interventi di chirurgia bariatrica eseguiti. Nella metà degli anni '90, lo sviluppo dell'approccio laparoscopico ha ridotto significativamente il tasso di morbidità e mortalità perioperatoria e, ad oggi, rappresenta la tecnica usata quasi in via esclusiva.
Si possono distinguere tre principali categorie di chirurgia bariatrica: restrittiva, malassorbitiva e/o mista (restrittiva e malassorbitiva). Gli interventi bariatrici più usati sono 4: By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux (RYGB); Gastrectomia verticale parziale o sleeve gastrectomy (SG); Bendaggio gastrico laporoscopico regolabile [laparoscopic adjustable gastric band (LAGB)] e la diversione biliopancreatica con switch duodenale (BPD-DS) o senza DS.

La procedura di bendaggio gastrico laparoscopico regolabile (LAGB) è una procedura restrittiva che consiste nel posizionamento di una fascia (anello) di silicone gonfiabile intorno alla parte superiore dello stomaco. Ciò porta alla formazione di una tasca gastrica che restringe la quantità di cibo che lo stomaco può ricevere, aumentando il senso di sazietà principalmente dopo l'ingestione di cibo solido. Secondo quanto riportato, la procedura non causa cambiamenti anatomici ed è considerata reversibile. L'intervento di LAGB non riduce l'assorbimento delle calorie e delle sostanze nutritive. L'utilizzo della LAGB era molto frequente fino a 5-10 anni fa, poiché inizialmente pensato come procedura mini-invasiva, completamente reversibile, con basso rischio e complicanze post-operatorie nel breve periodo. Tuttavia una più bassa efficacia rispetto alla RYGB e alla SG, unita a problemi di intolleranza e/o complicanze nel medio-lungo periodo, spiegano il limitato ricorso a tale procedura (ad oggi si verificano molti più casi di rimozione del bendaggio gastrico, piuttosto che di intervento primario di posizionamento dello stesso).

Il bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux (Roux-en-Y gastric bypass – RYGB) è un intervento di tipo misto (restrittivo-malassorbitivo) che limita l'ingestione del cibo mediante la creazione di una piccola tasca (<30 ml) all'inizio dello stomaco. La tasca è la sola parte dello stomaco che riceve cibo, limitando la quantità di solidi e liquidi che un paziente può ingerire. La sacca viene anastomizzata direttamente all'intestino tenue, mediante un'ansa digiunale a forma di Y (ricostruzione del tratto gastrointestinale con la tecnica Roux-en-Y). Il cibo attraversa la sacca dello stomaco e raggiunge direttamente il digiuno, escludendo un tratto digestivo deputato alla digestione e all'assorbimento delle sostanze, inducendo così un malassorbimento relativo degli alimenti ingeriti e riducendo la quantità di calorie assorbite. Questa tipologia di intervento causa anche degli effetti metabolici benefici attraverso cambiamenti negli ormoni del tratto gastrointestinali (ad esempio l'ormone GLP-1, glucagon-like peptide 1, che influenza il senso di sazietà e migliora il metabolismo del glucosio). La procedura RYGB è più complessa rispetto alla

LAGB e in teoria è una procedura reversibile, anche se potrebbe risultare più difficile ripristinare completamente la funzione gastrica allo stesso livello dello stato pre-operatorio. La RYGB è ad oggi considerata la procedura "gold standard".

La Gastrectomia verticale parziale, sleeve gastrectomy (SG), è una procedura restrittiva che prevede la rimozione di circa il 70% dello stomaco, ed è pertanto irreversibile. La sezione dello stomaco rimanente assume una forma tubolare che non è in grado di contenere una grande quantità di cibo, causando un'accelerazione dello svuotamento gastrico (passaggio rapido delle sostanze nutritive). Inoltre, ha come effetto la diminuzione nella produzione dell'ormone grelina, che regola l'appetito e che comporta quindi un minore desiderio di mangiare.

La diversione biliopancreatica senza o con switch duodenale (BPD-DS) è una procedura malassorbitiva, rappresentata dalla combinazione tra una SG oppure una gastrectomia parziale antrale e un bypass duodeno-ileale. È una procedura usata raramente per il trattamento di pazienti con obesità severa o spesso come revisione di una precedente chirurgia bariatrica di semplice sleeve gastrectomy.

Accanto a queste 4 principali procedure si trovano anche il **By-pass duodeno-ileale ad unica anastomosi (Single-anastomosis duodenal-ileal bypass (SADI)** che è una versione semplificata della procedura di BPD-DS ed una, relativamente recente, rappresentata dal **Mini-by-pass gastrico (one anastomosis gastric bypass - OAGB).** La procedura di OAGB è una variante del RYGB ma prevede, rispetto a questa, una sola anastomosi tra stomaco ed intestino.

Comparatori

Le strategie di primo livello per la riduzione del peso corporeo sono rappresentate dagli interventi sullo stile di vita e l'utilizzo di farmaci.

Interventi sullo stile di vita

I cambiamenti nello stile di vita si riferiscono per lo più a trattamenti, della durata in media di circa sei mesi, che includono cambiamenti nell'alimentazione e nell'aumento dell'attività fisica. Essi sono considerati la prima opzione di trattamento per la perdita di peso o per il mantenimento del peso corporeo e mirano ad una riduzione del peso compresa tra il 7 e il 10%.

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico rappresenta una ulteriore strategia utile alla perdita di peso, quando il cambiamento nello stile di vita non raggiunge i risultati desiderati. Tuttavia il limitato utilizzo del trattamento farmacologico, nella pratica clinica, è dovuto principalmente a: perdita di peso spesso contenuta e risposta non omogenea dei pazienti alla terapia, lungo periodo di trattamento per mantenere la perdita di peso, problemi legati alla sicurezza nel trattamento di lungo periodo, costo del trattamento prevalentemente a carico del paziente.

In Europa i tre farmaci approvati per la perdita di peso (in caso di DMT2) sono i seguenti:

- Xenical®. Il principio attivo (orlistat) inibisce e rallenta l'assorbimento del grasso da parte dell'intestino tenue agendo sugli enzimi dell'apparato digerente (lipasi), bloccando l'assorbimento di alcuni grassi che vengono pertanto eliminati dall'organismo;
- Mysimba®. Il principio attivo è composto dalla combinazione di naltrexone e bupropione.
- Saxenda®. Il principio attivo è la liraglutide, già usato in Europa con la denominazione Victoza® (B0001, B0002, B0004).

Stato regolatorio

La Linea Guida SICOB (2016) definisce come candidabili al trattamento i "pazienti con BMI>35 e metabolismo glicidico non ben controllato dalla terapia medica (GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A)". Inoltre, "anche pazienti affetti da DMT2 con BMI >30 e <35 rispondono pienamente alla terapia chirurgica, con un tasso di effetti collaterali del tutto contenuto (LIVELLO DI EVIDENZA: 1-2); pertanto, anche in assenza di altre complicanze, tutti i pazienti DMT2 con BMI >30 sono candidabili all'intervento chirurgico qualora abbiano condotto, senza risultato, una terapia medica e comportamentale adeguata (GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A)". La valutazione dell'opportunità di ricorrere all'intervento chirurgico si basa anche su altri fattori quali l'età (inferiore a 40 anni), la "persistenza di una valida riserva insulare testimoniata da valori del peptide C plasmatico basale >3 ng/ml e dopo stimolo iperglicemico, specie se con una durata di malattia <8 anni, valori di HbA1c <7% e necessita di una terapia solo mono-farmacologica senza somministrazione insulinica (LIVELLO DI EVIDENZA: 2) sono elementi prognostici favorevoli". (A0021)

Investimenti e strumenti richiesti per l'utilizzo della tecnologia

I presupposti per l'erogazione della chirurgia bariatrica prevedono una serie di criteri strutturali e funzionali evidenziati nella linea guida della SICOB (2016). Tra i requisiti strutturali vengono riportati:

- La presenza di un'equipe multidisciplinare (almeno: chirurgo, dietista/nutrizionista e psicologo/psichiatra (LIVELLO DI EVIDENZA: 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: B);
- La disponibilità di un'unita di rianimazione o di terapia intensiva (LIVELLO DI EVIDENZA: 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: B).

La linea guida SICOB riconosce tre livelli di accreditamento in base al volume della casistica:

- Centro affiliato (>25 interventi),
- Centro accreditato (>50 interventi),
- Centro di eccellenza (>100 interventi),
- Tipologia di procedure eseguite e esperienza di chirurgia bariatrica di revisione.

Per quanto riguarda il follow up dei pazienti in fase post operatoria, dovrebbe essere garantito almeno al 50% dei pazienti nel corso dell'anno (livello di evidenza: 4; grado di raccomandazione: c), mentre sarebbe opportuna la frequenza di un programma didattico nazionale o specifico per procedura (livello di evidenza: 4; grado di raccomandazione: c). (B0008)

Bibliografia

Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92. https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20type%202.pdf (ultimo accesso 06/03/2019).

Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B et.al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2012 Aug 23; 367(8):695-704.

Louwagie P, Neyt M, Dossche D, Camberlin C, ten Geuzendam B, Van den Heede K, Van Brabandt H. Bariatric surgery: an HTA report on the efficacy, safety and cost-effectiveness. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 316. D/2019/10.273/44.

NIH. Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. [Internet]. NIH Consens Statement Online 1991 Mar 25-279(1):1-20. [cited 2016 Sept 29]. Available from: https://consensus.nih.gov/1991/1991GISurgeryObesity084html.htm

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM et.al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995 Sep; 222(3):339-50; discussion 350-2.

Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ et. al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes Care. 2016 Jun; 39(6):861-77.

4 Efficacia clinica

Domande di ricerca

ID	Ambito	Domanda di ricerca
D0001	Mortalità	Qual è il beneficio atteso in termini di mortalità della chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con obesità di classe I?
D0005	Morbilità	In che modo la chirurgia bariatrica in pazienti con obesità di classe I agisce su: riduzione complicanze legate al diabete, riduzione complicanze cardiovascolari, controllo glicemico (variazioni a lungo termine della HbA1c), riduzione altri fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, apnea del sonno), riduzione BMI/peso corporeo/girovita, controllo glicemia a digiuno.
D0006	Morbilità	In che modo la chirurgia bariatrica in pazienti con obesità di classe I agisce sulla remissione del diabete (definita come HbA1c ≤6.5; cessazione dell'assunzione di farmaci per il diabete)?
D0016	Funzione	In che modo la chirurgia bariatrica in pazienti con obesità di classe I può incidere sulle attività della vita quotidiana (es. cure personali e domestiche, attività sociali)?
D0012	Qualità della vita correlata allo stato di salute	Qual è l'effetto della chirurgia bariatrica in pazienti con obesità di classe I sul miglioramento della qualità della vita in termini generici (HRQoL misurata con strumenti generici come SF-36, EQ-5D, ecc.)?
D0013	Qualità della vita correlata allo stato di salute	Qual è l'effetto della chirurgia bariatrica in pazienti con obesità di classe I sul miglioramento della qualità della vita relativamente al diabete mellito di tipo 2 (HRQoL misurata con strumenti specifici come ADDQoL, DHP, PAID, ecc.)?
D0017	Soddisfazione del paziente	Qual è il grado di soddisfazione dei pazienti con obesità di classe I che sono stati sottoposti a chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 (misurata tramite survey, interviste o altri strumenti come PSQ-III, PSQ-18, ecc.)?

Metodi

Per la valutazione relativa alle evidenze cliniche di efficacia è stata aggiornata la revisione sistematica a partire dalla strategia di ricerca (Appendice 3) presentata nel documento oggetto di adattamento [Fändriks L, 2016]. Sono state consultate le banche dati Pubmed, Embase e Cochrane Library per individuare studi pubblicati a partire da Gennaio 2016, ultimo anno ricerche del report originario. Le bibliografie degli articoli più rilevanti sono state esaminate per individuare eventuali ulteriori articoli di interesse. Sono stati considerati articoli in lingua inglese e italiana. L'aggiornamento delle evidenze ha incluso solo studi primari. Per la valutazione degli outcome di efficacia sono stati considerati solo studi clinici randomizzati (RCTs). Due autori hanno valutato in modo indipendente i titoli e gli abstract di tutte le citazioni individuate e successivamente i full-text degli articoli selezionati, secondo i criteri di inclusione definiti (Tabella 4.1). L'estrazione dei dati è stata effettuata utilizzando tabelle standard, come da report originario. Relativamente agli studi in

corso sulle tecnologie oggetto di valutazione, sono state effettuate ricerche nella banca dati del sito www.clinicaltrial.gov, utilizzando la combinazione di parole chiave definita per la strategia di ricerca. La struttura del PICOD (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Design of studies) è riportata nella seguente tabella 4.1.

Tabella 4.1- Struttura PICO declinata ai fini del presente documento di adattamento italiano.

Popolazione	Soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e con BMI <35 kg/m^2
Intervento	Tutte le tecniche di chirurgia bariatrica o metabolica: ad es. sleeve gastrectomy, bypass gastrico (Roux-en-Y), bendaggio gastrico, mini bypass gastrico, o altre procedure in combinazione con interventi non chirurgici (ad es. terapie farmacologiche e/o cambiamento degli stili di vita)
Comparatore	Interventi non chirurgici (ad es. terapie farmacologiche e/o cambiamento degli stili di vita)
Outcome	**Efficacia clinica** *Outcome critici* ▪ Mortalità a lungo termine ▪ Remissione del diabete (definita come HbA1c ≤6,5; cessazione dell'assunzione di farmaci per il diabete) ▪ Riduzione complicanze legate al diabete ▪ Riduzione complicanze cardiovascolari ▪ HRQoL (misurati con SF-36 o altri strumenti) *Outcome importanti* ▪ Controllo glicemico (variazioni a lungo termine della HbA1c) *Outcome meno importanti* ▪ Riduzione altri fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, apnea del sonno) ▪ Riduzione BMI/peso corporeo/girovita ▪ Controllo glicemia a digiuno **Sicurezza** ▪ Mortalità (intra- e post-operatoria) ▪ Complicanze legate all'intervento chirurgico
Disegni di studio	**Efficacia e sicurezza**: Per gli outcome di efficacia: RCT Per gli outcome di sicurezza: RCT, studi clinici controllati non randomizzati, studi osservazionali con più di 500 pazienti (serie di casi e studi da registro)
Follow up	Almeno un anno
Lingua	Inglese, Italiano Studi primari pubblicati dal 2016 (ultimo anno delle ricerche del report originario).

Risultati

La revisione sistematica della letteratura presente nel report di adattamento [Fändriks, 2016] ha incluso 10 studi (4 RCT e sei studi di coorte) (Figura 4.1 per la flow chart della ricerca). Secondo gli autori, i 4 RCT inclusi presentano limitazioni correlate ad aspetti quali la breve durata del follow-

up, la disomogeneità tra i risultati dei singoli studi, la non diretta trasferibilità dei risultati (per differenti interventi o per selezione non chiara dei pazienti da trattare), imprecisioni dovute al basso numero di pazienti inclusi negli studi. I sei studi di coorte (di cui due sono tuttavia riferiti alla stessa coorte dei pazienti) mostrano invece limitazioni dovute alla non chiara selezione dei gruppi di pazienti e alla non comparabilità dei risultati dovuta ai differenti interventi tra gli studi. La revisione sistematica ha riportato i risultati per singolo outcome, distinto per outcome fondamentali, importanti e meno importanti.

Di seguito si riportano le conclusioni degli autori e si rimanda alla traduzione delle tabelle per i risultati sui singoli outcome sia per l'intervento che per il comparatore adottato (Appendice 5). Gli outcome considerati fondamentali dagli autori sono rappresentati da: mortalità, remissione dal diabete, complicanze correlate al diabete, complicanze cardiovascolari, qualità della vita correlata alla salute.

Per la mortalità (Appendice 5 - Tabella 4) gli autori hanno concluso che esiste incertezza dovuta a differenze nella mortalità a seguito di intervento di chirurgia bariatrica comparata con il trattamento non chirurgico in pazienti con DM2 e BMI<35 kg/m^2. Molto basso è infatti stato giudicato il livello della qualità delle prove (GRADE ⊕ ○○○). I dati di mortalità vengono riportati in due studi (uno studio di coorte e un RCT) per un totale di 176 pazienti.

L'outcome di remissione dal diabete mellito di tipo 2 (Appendice 5 - Tabella 5) è stato riportato in tre RCT e quattro studi di coorte: gli autori concludono che la chirurgia bariatrica in associazione alla terapia non chirurgica potrebbe essere in grado di migliorare il tasso di remissione del diabete di tipo 2 rispetto ai pazienti trattati solo con interventi non chirurgici nel periodo 1-3 anni di follow-up. Il livello di qualità delle evidenze è stato giudicato basso (GRADE ⊕⊕○○).

L'outcome relativo alle complicanze correlate al diabete (neuropatie, nefropatie, retinopatie) e cardiovascolari (infarto o eventi coronarici acuti) non è stato indagato negli studi inclusi.

La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) (Appendice 5 - Tabella 6), con riferimento al benessere fisico e mentale è stata studiata in un RCT. Gli autori hanno concluso che l'intervento chirurgico può migliorare il livello della qualità della vita correlata alla salute con riferimento al benessere fisico mentre determina poche o nessuna differenza rispetto al benessere mentale. Il livello delle evidenze è ritenuto basso (GRADE ⊕⊕○○).

L'unico outcome ritenuto importante nel report svedese è rappresentato dal controllo glicemico (HbA1c) (Appendice 5 - Tabella 7). Le variazioni medie dell'emoglobina glicata (Hb1A1c) sono

state valutate in quattro RCT e sei studi di coorte, per un totale di 231 soggetti. Gli autori hanno concluso che la chirurgia bariatrica in comparazione con i trattamenti standard non chirurgici potrebbe ridurre l'emoglobina glicata in un periodo di follow-up compreso tra 1 e 3 anni. Il livello della qualità delle evidenze è stato giudicato moderato (GRADE ⊕⊕⊕○).

Quattro sono, infine, gli outcome ritenuti meno importanti ai fini della valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle procedure di chirurgia bariatrica: altri fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, apnea notturna); BMI o peso corporeo; glicemia plasmatica a digiuno (FPG); consumo di farmaci ipoglicemizzanti.

Gli altri fattori di rischio (Appendice 5 - Tabella 8) sono stati indagati in 2 RCT e sei studi di coorte per un totale di 367 soggetti, ma gli autori evidenziano incertezza relativa al miglioramento dei fattori di rischio metabolici della chirurgia bariatrica rispetto al trattamento standard non chirurgico. La qualità degli studi è stata giudicata molto bassa (GRADE ⊕○○○).

Gli effetti della chirurgia bariatrica sull'indice di massa corporea (BMI) (Appendice 5 - Tabella 9) o sul peso sono stati riportati in quattro RCT e sei studi di coorte (numero di soggetti totali pari a 608): gli autori hanno concluso che essa potrebbe ridurre il BMI in pazienti con diabete di tipo 2 e BMI<35 kg/m^2 rispetto al trattamento standard non chirurgico. Il livello di qualità delle prove è stato giudicato moderato (GRADE ⊕⊕⊕○).

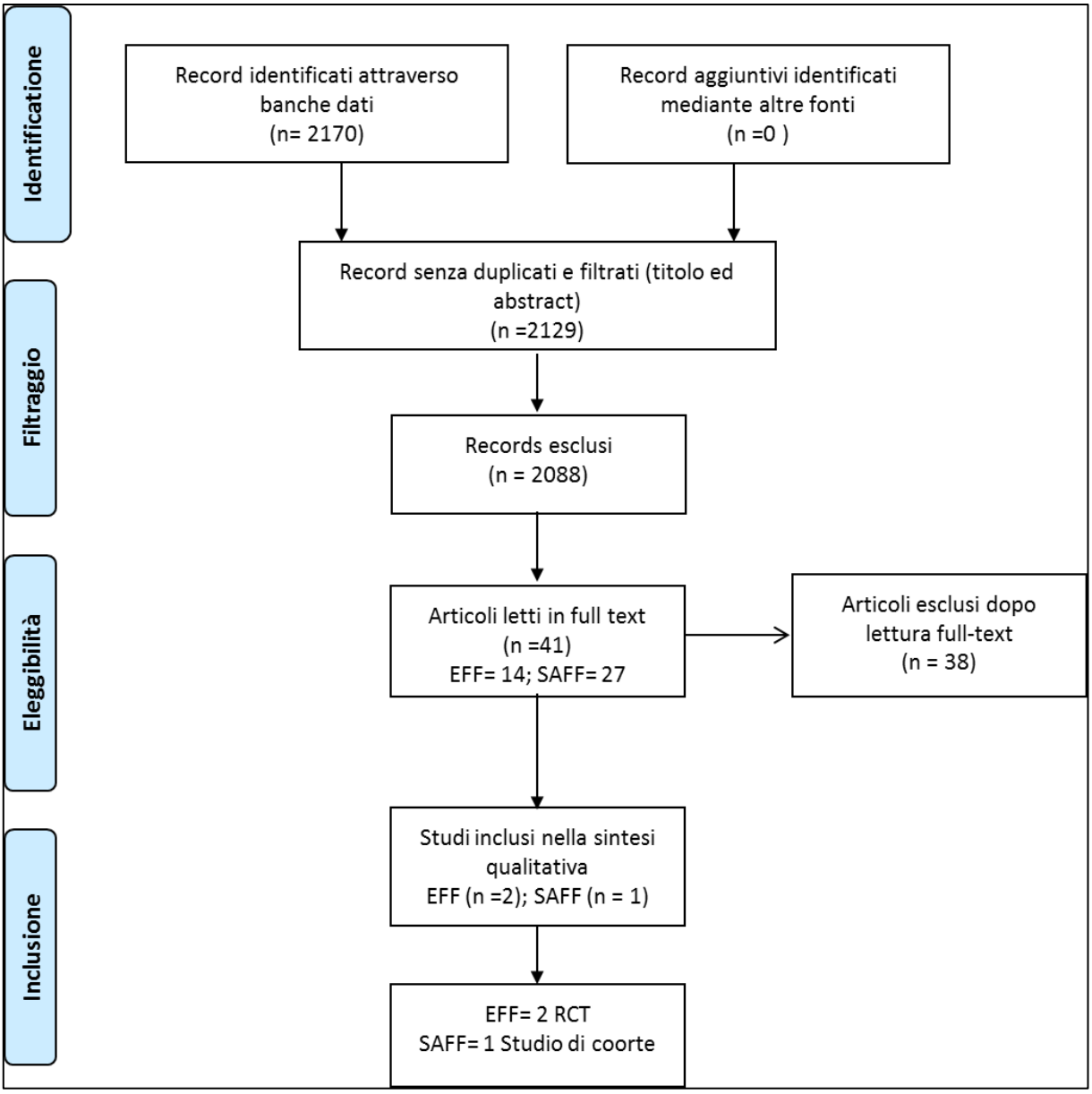
Per quanto riguarda la glicemia plasmatica a digiuno (FPG) (Appendice 5 - Tabella 10), valutata in due RCT e quattro studi di coorte, gli autori concludono che la chirurgia bariatrica comparata al trattamento standard non chirurgico, potrebbe determinare una sua riduzione in un periodo di follow-up compreso tra 1 e 3 anni anche se il livello di qualità delle prove è stato ritenuto basso (GRADE ⊕⊕○○).

La valutazione dell'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti (Appendice 5 - Tabelle 11 e 12) è stato studiato in due RCT e due studi di coorte, evidenziando incertezza relativa alla riduzione del consumo di medicinali per il diabete e riportando la qualità delle prove come molto bassa (GRADE ⊕○○○).

In data 24/07/2020, presso le già citate banche dati, al fine di recuperare ulteriori studi di efficacia sulle procedure in esame, è stata condotta una strategia di ricerca (Appendice 3) che ha restituito 14 record risultati potenzialmente eleggibili e per i quali sono stati recuperati i full-text. La lettura degli articoli ha portato all'inclusione di due studi [Schauer, 2017 e Chong, 2017] i cui outcome vengono riportati in aggiunta alle Appendici presenti nel report svedese. Gli altri dodici paper sono

stati esclusi per le seguenti motivazioni (Appendice 6): 5 studi non rispondono ai criteri previsti nel PICOD [Glaysher, 2017 Horwitz, 2016; Simonson, 2018; Varma, 2019; Xiang, 2018]; 5 studi hanno presentato dati non disaggregati e non rispondono ai criteri previsti per la popolazione [Azevedo, 2018; Ikramuddin, 2016; Iosif, 2019; Katsogiannos, 2019; Panosian, 2017], un articolo è uno studio osservazionale [Ikramuddin, 2018]; uno studio non mostra il dato disaggregato [Cummings, 2016]. La strategia di ricerca effettuata per la valutazione di efficacia e sicurezza non ha trovato studi utili a dare riscontro alle seguenti domande di ricerca: D0001, D0016, D0013, D0017.

Figura 4.1: Flow-chart secondo PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097). RCT randomized controlled study, OS Observational study, SR systematic review, HTA Health Technology assessment.



Per quanto concerne i nuovi studi inclusi (Tabella 4.2), si tratta di due RCT, con un follow up di 5 anni [Schauer, 2017] e di due anni [Chong, 2017] e con un numero di pazienti complessivo pari a 221 (Appendice 5: Tabella 3)

Nello studio di Schauer sono stati arruolati 150 pazienti di cui solo 134 hanno terminato il periodo di follow up: 9 pazienti non hanno mai iniziato il trattamento, 6 non hanno concluso il follow up a 5 anni e, infine, un paziente è deceduto a seguito di infarto del miocardio nel corso del quarto anno. Gli autori hanno individuato come outcome primario la riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) a

livelli inferiori o pari al 6%, con o senza l'assunzione di farmaci (Appendice 5 - Tabella 7). Nel gruppo non chirurgico, solo il 5% ha raggiunto un livello di emoglobina glicata inferiore o pari al 6,0%, rispetto al 29% nel gruppo bypass gastrico (P = 0,01) e al 23% nel gruppo sleeve-gastrectomy (P = 0,03) (D0005, D0006). Conducendo l'analisi sul totale dei pazienti arruolati (*Intention to treat*) i valori di significatività variano rispettivamente ai valori 0,08 e 0,17. A 5 anni, entrambe le procedure chirurgiche sono risultate superiori alla sola terapia medica intensiva rispetto al raggiungimento degli obiettivi relativi all'emoglobina glicata (HbA1c) ≤6% senza l'uso di farmaci per il diabete (remissione totale), del ≤6,5% senza l'uso dei farmaci per il diabete (remissione parziale) e ≤7,0% con l'uso di farmaci per il diabete (P <0,05 per tutti i confronti) (Appendice 5 - Tabella 7). Rispetto al baseline, le riduzioni dei livelli mediani di glucosio plasmatico a digiuno (Appendice 5 - Tabella 10) risultano maggiori nei due gruppi chirurgici rispetto a quello non chirurgico (P <0,05 per entrambi i confronti). I livelli di emoglobina glicata e glucosio plasmatico a digiuno, così come i valori di BMI e dell'uso di farmaci ipoglicemizzanti (Appendice 5 - Tabella 9) hanno mostrato riduzioni più marcate nei due gruppi di intervento. Infine, le riduzioni dei livelli di emoglobina glicata e del BMI nei gruppi chirurgici erano simili tra i pazienti con un BMI<35 rispetto a quelli con un BMI ≥35. Per quanto riguarda l'uso di farmaci cardiovascolari e ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina (Appendice 5 – Tabella 11), il consumo, rispetto al baseline, si è ridotto nel gruppo chirurgico (con un numero significativamente inferiore di farmaci assunti). La percentuale di pazienti che non stavano assumendo farmaci ipoglicemizzanti è più alta nel gruppo bypass gastrico rispetto al gruppo gastrectomia verticale parziale (P <0,05) (D0006). A 5 anni, circa l'89% dei pazienti nei gruppi chirurgici non assume insulina e mantiene un livello medio di emoglobina glicata del 7,0%, mentre nel gruppo terapia medica solo il 61% dei pazienti non assume insulina, con un livello medio di emoglobina glicata pari a 8,5%. Un altro outcome rilevante è quello relativo alla qualità della vita (Appendice 5 - Tabella 6), per il quale sono state riscontrate, nei gruppi di bypass gastrico e gastrectomia verticale parziale rispetto al gruppo di terapia medica, variazioni medie significative (± DS) rispetto al valore baseline nei punteggi di salute generale (rispettivamente 17 ± 20; 16 ± 22; 0,3 ± 16; P <0,05 per entrambi) e cambiamenti nei punteggi del dolore corporeo (−2,4 ± 25; 0,5 ± 21; −17 ± 25; P <0,05 per entrambi), con risultati che favoriscono i gruppi chirurgici. Tra i pazienti non chirurgici, non è stato evidenziato alcun miglioramento significativo nei fattori legati alla qualità della vita rispetto al baseline, mentre il dolore corporeo e il benessere emotivo sono peggiorati in modo significativo. I pazienti di entrambi i gruppi chirurgici hanno invece mostrato miglioramenti significativi nel benessere fisico e nella salute generale, sebbene il benessere emotivo sia peggiorato significativamente tra i pazienti nel gruppo di bypass gastrico. Infine, per quanto concerne gli

outcome meno importanti riportati nel PICOD, si osservano un aumento di peso eccessivo nel 19% dei pazienti nel gruppo di terapia medica e in nessun paziente dei due gruppi chirurgici (P <0,001) (D0012).

Il secondo RCT incluso (Chong et al, 2017), ha osservato la remissione parziale del diabete, definita come HbA1c <6,5% (48 mmol / mol) e la remissione completa con valori di HbA1c <6,0% (42 mmol / mol), senza assunzione di farmaci in pazienti sottoposti a RYGB versus pazienti sottoposti a interventi non chirurgici (D0006). I dati baseline hanno incluso visite mediche mirate a interventi sullo stile di vita. Per ogni gruppo, i valori baseline sono stati rilevati al momento della randomizzazione (altezza, peso, pressione sanguigna, circonferenza della vita, farmaci assunti ed eventi avversi). Le misurazioni di laboratorio includono livelli ematici di HbA1c, profilo lipidico a digiuno, conta completa delle cellule del sangue, elettroliti, pannello epatico, ferritina, vitamina B1, vitamina B12, vitamina D, ormone paratiroideo, calcio, glicemia a digiuno e livelli di peptide C, livelli di glucosio e peptide C post-pasto e rapporti tra micro albumina urinaria e creatinina. Il lavoro include due popolazioni differenti (Taiwan e USA); tuttavia, per coerenza con i criteri definiti dal PICOD, vengono riportati solo i risultati in termini di efficacia relativi alla popolazione caucasica studiata nel trial clinico.

Tra aprile 2008 e dicembre 2011, sono stati randomizzati fra il gruppo non chirurgico e RYGB complessivamente 120 pazienti, di cui 71 presentavano obesità lieve (BMI 30-35 kg/m^2) e di questi, 41 sono di popolazione caucasica (19 nel gruppo non chirurgico e 22 nel gruppo RYBG). Le caratteristiche baseline della popolazione americana sono riportate nella Appendice 5, Tabella 3 e nella Tabella 4.2. A 24 mesi (Appendice 5 - Tabella 5), in cui è mostrato come nessun paziente del gruppo non chirurgico abbia raggiunto una remissione parziale o completa. Al contrario, nel gruppo RYGB, la percentuale di remissione completa è stata del 14% (P = 0,39). Va evidenziato che la significatività non è riferita al confronto fra il gruppo di intervento chirurgico vs non chirurgico ma alle due diverse popolazioni. Nel complesso, la proporzione di remissione completa o parziale nei partecipanti americani è del 27% (P = 0,08). Le analisi univariata e multivariata su pazienti RYGB, volte ad individuare possibili fattori predittivi, non hanno portato a risultati statisticamente significativi, probabilmente a causa dell'esiguo campione di pazienti.

Tabella 4.2. Studi inclusi – Efficacia clinica (strategia di ricerca condotta in data 24/07/2020)

Autore, anno, paese	Disegno dello studio Numero pazienti (n) Intervento (I) e controllo (C)	Follow up	Intervento	Controllo	Commenti
Schauer, 2017 USA	RCT 150 I1=SG+ interventi non chirurgici I2=RYGB+ interventi non chirurgici C=interventi non chirurgici	5 anni	Controllo glicemico (HbA1c) (Appendice 5: Tabella 7)		
			HbA1c<6% I1=11/4(23%) p<0,03 vs C I2=11/49 (29%) p<0,01 vs C	HbA1c<6% C=2/38 (5%)	Nel sottogruppo con BMI<35 kg/m2 i dati relativi a RYGB e SG non sono presentati separatamente.
			Glicemia plasmatica a digiuno (Appendice 5: Tabella 10)		
			Variazioni a 5 anni rispetto al baseline I1: -49% p<0,01 vs C I2: -72%	Variazioni a 5 anni rispetto al baseline C: -14%	Dati ricavati da una figura (S3) Dato non disaggregato per BMI
			Health related Quality of life (HRQoL) (Appendice 5: Tabella 6)		
			Salute generale I1=17 ± 20 I2=16 ± 22 (P <0,05 per entrambi) Salute mentale variazioni negative (n.s.)	Salute generale C=0,3 ± 16 Salute mentale variazioni negative (n.s.)	

(segue)

continua Tabella 4.2

Autore, anno, paese	Disegno dello studio Numero pazienti (n) Intervento (I) e controllo (C)	Follow up	Intervento	Controllo	Commenti
Schauer, 2017 USA	RCT n=150 I1=SG+ interventi non chirurgici I2=RYGB+ interventi non chirurgici C=interventi non chirurgici	5 anni	BMI (Appendice 5: Tabella 9)		
			Variazione media a 5 anni -7% p<0,001 (chirurgia = I1+I2) Nessuna variazione di peso P <0,001	Variazione media a 5 anni –0,6% Aumento medio peso 19%	Inclusione per BMI<35 rappresentata graficamente (Fig S2) Il valore di p è per gruppo chirurgico vs gruppo non chirurgico
			Consumo farmaci (Appendice 5: Tabella 11)		
			N. medio di farmaci Baseline I1 2,4±1,2 I2 2,6±1,1 p<0,001 vs C 5 anni I1 1,3±1,0 I2 1,1±1,1 p<0,01 vs C	N. medio di farmaci Baseline C 2,7±1,1 5 anni C 2,1±1,0 p<0,01	
Chong, 2017, USA e Taiwan	RCT n=41 (solo USA) I1=RYGB C=interventi non chirurgici	2 anni	Remissione del diabete (Appendice 5: Tabella 5)		
			Remissione completa I1=14% (3/22) Remissione parziale I1=14% (3/22)	Remissione completa C=0% (0/19) Remissione parziale C=0% (0/19)	I valori di P sono riferiti ai confronti fra popolazioni (USA e Taiwan) e non ai confronti fra gruppo chirurgico vs non chirurgico

Studi in corso

Metodi

È stata replicata la medesima strategia di ricerca effettuata dagli autori del report svedese (Appendice 3), aggiornata al 24 luglio 2020. Per quanto riguarda invece gli studi in corso nel 2016 riportati da Fändriks et al, sono state aggiornate le informazioni per ciascun National Clinical Trial (NCT) individuato.

Risultati

La ricerca su clinicaltrial.gov ha individuato 40 studi in corso. Solo uno ha come obiettivo la valutazione degli effetti della chirurgia bariatrica su pazienti affetti da DMT2 con grado di obesità di primo livello. Lo studio (NCT03891056), condotto in Spagna, dal titolo "Metabolic Surgery; Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy; Effects Over Type 2 DM With Bad Metabolic Control (MSO1CT)" ha come obiettivo principale il confronto fra l'efficacia del bypass gastrico laparoscopico rispetto alla gastrectomia verticale parziale nella remissione del DMT2 in pazienti con BMI compreso tra 30 e 35. Lo studio è iniziato a gennaio 2019 e dovrebbe completarsi nel gennaio 2022. I principali criteri di inclusione sono rappresentati da:

- Pazienti di entrambi i sessi (18-65 anni)
- Obesità di classe I, (BMI 30-35 kg/m^2) con scarso controllo metabolico (DMT2 con HbA1c>7,5%) e fallimento della terapia antidiabetica non-insulinica

Nella tabella 4.3 sono riportate le principali caratteristiche dello studio in corso.

Tabella 4.3- Studio in corso su clinicaltrial.gov (aggiornamento a luglio 2020)

Identificativo NCT	**NCT03891056**
Stato	Reclutamento
Titolo	Metabolic Surgery; Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy; Effects Over Type 2 DM With Bad Metabolic Control (MSO1CT)
Caratteristiche	Tipo di studio: interventistico Allocazione: randomizzata Modello: assegnazione parallela
Dispositivo valutato	Bypass gastrico vs gastrectomia verticale parziale
N pazienti previsti	40
Outcome primari	- livelli di emoglobina glicata (Hb1Ac) < 6%, senza assunzione di farmaci - perdita di peso con le due tecniche - valutazione delle complicanze e del dolore postoperatorio
Fine dello studio	Gennaio 2022

Per quanto riguarda invece i 10 NCT presenti nel report svedese, è stato condotto un aggiornamento alla data del 14 agosto 2020. In particolare, uno (NCT00432809) è stato completato e si riferisce allo studio incluso nell'aggiornamento della revisione sistematica di efficacia [Schauer,2017]; 4 studi sono stati esclusi perché non riferiti a popolazione caucasica (NCT02041234; NCT02036138; NCT02610530; NCT01821508); 3 NCT (NCT01046994; NCT01041768; NCT01231308) presentano uno stato non noto, ossia, lo studio ha superato la data prevista per il suo completamento ma lo stato non è stato aggiornato da più di due anni. Due studi sono condotti in Italia presso lo stesso ospedale; infine, due trial (NCT01197963, NCT00965302) risultano completati, seppur senza risultati pubblicati.

Bibliografia

Chong, K., et al., National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m2). Obesity surgery, 2017. 27(5): p. 1189-1195.

Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92. https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20type%202.pdf (ultimo accesso: 06/03/2019).

Schauer, P.R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. New England journal of medicine, 2017. 376(7): p. 641-651.

5. Sicurezza

Domande di ricerca

ID	Ambito	Domanda di ricerca
C0008	Sicurezza del paziente	Quanto la chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con obesità di classe I è sicura rispetto ai comparatori in termini di mortalità (intra- e post-operatoria) e complicanze legate all'intervento?
C0004	Sicurezza del paziente	In che modo la frequenza o la gravità dei danni causati dalla chirurgia bariatrica possono cambiare in relazione al contesto di utilizzo?
C0005	Sicurezza del paziente	Quali gruppi di pazienti sono maggiormente soggetti a danni causati dalla chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2?
C0007	Sicurezza del paziente	La chirurgia bariatrica per il controllo del diabete mellito di tipo 2 ed i suoi comparatori possono essere associati a danni causati dall'esperienza dell'operatore?

Metodi

L'aggiornamento della revisione sistematica in tema di sicurezza è stato effettuato seguendo la metodologia adottata per le prove di efficacia (cfr capitolo 4), sia per quanto concerne la valutazione indipendente di titoli ed abstract che per quanto riguarda la verifica di ulteriori studi in corso. Oltre agli RCT, sono stati considerati anche studi clinici controllati non randomizzati e studi osservazionali (serie di casi e studi da registro), con più di 500 pazienti.

Risultati

La strategia di ricerca effettuata per la valutazione di efficacia e sicurezza non ha trovato studi utili a dare risposta alle seguenti domande di ricerca: C0004, C0007. La revisione della letteratura ha evidenziato un solo studio che rispetta i criteri di inclusione (Feng, 2019) (Appendice 5 - Tabella 3).

Lo studio svedese, oggetto di adattamento, mostra la presenza di complicanze e rischi (Appendice 5 - Tabella 13) a seguito dell'intervento chirurgico in quattro RCT e cinque studi di coorte (540 pazienti). Le frequenze delle complicanze chirurgiche (4 - 17%) variano da lievi (gastroplegia transitoria precoce (13,3%) in uno studio e nausea (16-55,6%) in due studi), a severe (come fistola anastomotica, ernia interna o complicanze chirurgiche non specificate (5-11,8%) che richiedono un re intervento chirurgico nei singoli pazienti). In pochi casi (3,3-5%) è stato

segnalato sanguinamento intraperitoneale e intestinale gestito in modo conservativo. Ulcere stomali/marginali sono state riportate nel 5-11,8% dei pazienti sottoposti a RYGB mentre solo un paziente è stato sottoposto a colecistectomia durante il periodo di follow up ad un anno (4%). Eventi ipoglicemici prima della sospensione dell'insulina sono stati riportati nel 17% dei pazienti con bypass duodenale-digiunale, ma sono molto più frequenti nel gruppo di controllo che riceveva la sola terapia medica (56%). Nei gruppi di controllo altre complicanze ed effetti collaterali segnalati includevano vomito (8-38%), aumento di peso superiore al 5% nel 16% dei pazienti, necessità di fotocoagulazione retinica a causa di retinopatia diabetica (8%), un caso di eosinofilia e sospetta fascite derivante dal trattamento con atorvastatina (4%).

La strategia di ricerca, eseguita per l'aggiornamento delle evidenze, ha evidenziato 27 record potenzialmente eleggibili e per i quali sono stati recuperati i full text, la cui lettura ha portato all'inclusione di uno studio (Feng, 2019) (Appendice5 - Tabella 3 e Tabella 5.1). Gli altri 26 studi sono stati esclusi (Appendice 6) per l'assenza di un dato disaggregato per BMI (Aminian, 2016; Hussain 2019; Lazzati, 2016; Lee, 2016; Liakopoulos 2019; Miras, 2018), per BMI non coincidente quello del PICOD (Bailly, 2019; Blair, 2016; Coblijn, 2016; Dicker, 2016; Edholm, 2016; Guerrier, 2018; Haier, 2018; Montastier, 2016; Schurner, 2018; Stenberg, 2017; Stroh, 2016; Sudan, 2017; Sundbom, 2017; Toh, 2017), per popolazione non diabetica (Altun, 2016; Alvarenga, 2016; Chang, 2018; Coblijn, 2016), per popolazione non caucasica (Aung, 2016; Jammu, 2016).
Lo studio incluso a seguito dell'aggiornamento della strategia di ricerca (Feng, 2019) ha utilizzato dati estratti dal Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program, per il periodo 2015-2016. Sono stati definiti due esiti primari, mortalità e morbilità, distinta in morbilità grave (trasfusioni di sangue, deiescenza della sutura cutanea, rottura della ferita, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, polmonite, colite da Clostridium complicata, lesione dei nervi periferici, infarto del miocardico, insufficienza renale acuta, insufficienza renale progressiva, ictus, sepsi, shock settico, intubazione non pianificata, ventilazione> 48 ore, coma postoperatorio> 24 ore, ricovero in unità di terapia intensiva non pianificata, arresto cardiaco, durata della degenza> 7 giorni, reintervento a 30 giorni, re intervento a 30 giorni seguito da morte) e morbilità minori (infezione della ferita e infezione del tratto urinario) (C0008).
Complessivamente 8628 pazienti con un BMI medio di 33,7 ± 1,1 sono stati sottoposti a bendaggio gastrico regolabile (n = 530, 6,1%), RYGB (n = 1838, 21,3%), gastrectomia verticale parziale (SG) (n = 6243, 72,4%) e switch duodenale (DS) (n = 17, 0,2%). L'età media della coorte è 49,4 ± 11, l'83% di sesso femminile e l'81% caucasico. Al basale, il 35,0% presenta una malattia da reflusso gastroesofageo, il 33,9% diabete di tipo 2 e il 75% ipertensione.

Il tempo operatorio medio per la gastrectomia verticale parziale (70,4 ± 34,8 minuti) è significativamente più breve rispetto al bypass gastrico con ansa a Y secondo Roux (120,9 ± 55,4 minuti, P <0,001). La durata della degenza è di 1,5 ± 1,3 giorni per SG, rispetto a 2,0 ± 1,4 giorni per RYGB (P <0,001).

La morbilità composita per l'intera coorte è stata del 3,8% con differenze significative di SG (2,9%) rispetto a RYGB (7,8%) (P <0,001). Le complicanze postoperatorie immediate più comuni sono state le trasfusioni di sangue (0,9%) e ricoveri in terapia intensiva non pianificati (0,6%), con una minore incidenza di entrambi per il sottogruppo SG rispetto al RYGB (trasfusione: SG 0,7% vs RYGB 1,9%; P <0,001; ricovero in terapia intensiva non pianificato: SG 0,4% vs 1,4%; P<0,001). Nell'intera coorte, il tasso di re intervento a trenta giorni è pari al 1,3%, il re intervento al 1,4% e un successivo ricovero pari a 3,9%; tali variabili hanno una minore incidenza nel gruppo SG rispetto al gruppo RYGB (rispettivamente 1,0 e 1,0 per SG vs 2,7 e 2,9 per RYGB; P <0,001 per tutti). La mortalità a trenta giorni è pari allo 0,05% per l'intera coorte, composta da 4 casi. Il tasso di morbilità grave e minore in questa coorte era rispettivamente dello 0,7% e dello 0,6%. La SG risulta associata a morbilità meno grave rispetto a RYGB (0,5% contro 1,5%, P <0,001) e minore morbilità (0,3% contro 1,6%, P <0,001). L'analisi multivariata è stata condotta sulle variabili significativamente correlate con la morbilità composita e con la morbilità grave nell'analisi univariata (età, DMT2, ipertensione, dislipidemia, BPCO, malattie cardiovascolari, malattie renali croniche e intervento). In questa coorte con BMI basso, la presenza di malattie renali croniche è risultata associata a un rischio più elevato sia di morbilità composita (P <0,001) che grave (P = 0,01). L'intervento RYGB sembra comportare un rischio più elevato di morbilità composita e grave rispetto a SG (morbilità composita: OR=2,77; IC 2,19-3,49; P <0,001; morbilità grave: OR=2,48, IC 1,47–4,2; P = 0,001). Lo switch duodenale presenta rischi più elevati rispetto alla SG (morbilità composita: OR=6,96; IC 1,97–24,6; P=0,003, morbilità grave: OR=19,6; IC 4,13-93,13; P <0,001). Tuttavia, dato il basso numero di pazienti sottoposti a switch duodenale (n = 17) e gli ampi intervalli di confidenza, è difficile trarre conclusioni robuste in termini di confronti di sicurezza. Gli autori hanno condotto un'analisi approfondita per i pazienti con DMT2: lo scarso monitoraggio del diabete è, infatti, una delle indicazioni più comuni per i pazienti con obesità di classe I a sottoporsi a chirurgia bariatrica. Tale analisi comparativa (SG vs RYGB) è stata anche stratificata tra pazienti diabetici trattati con farmaci ipoglicemizzanti orali e quelli trattati con insulina. In totale sono stati identificati 2926 pazienti diabetici (33,9% della coorte) con un'età media di 52,3 ± 10,5; il 74,9% di sesso femminile e con un BMI medio di 33,7 ± 1,1 kg / m2. Il tempo operatorio, la durata della degenza e la morbilità composita sono stati trovati tutti significativamente differenti, in questo sottogruppo, nel confronto SG vs RYGB. Tuttavia, non si

rileva alcuna differenza nella morbilità grave tra SG e RYGB nei pazienti diabetici (SG 0,9% vs RYGB 1,8%, P = 0,101) (C0005).

Nel complesso, l'incidenza di morbilità composite e gravi in questa coorte di pazienti è stata bassa. Il tasso di mortalità per l'intera coorte è stato dello 0,05% (4 casi su 8628). Quando questi endpoint sono stati analizzati confrontando il profilo di sicurezza di SG vs RYGB, è emerso che la SG ha tassi più bassi di morbilità sia composite che gravi, ma nessuna differenza nei tassi di mortalità. Inoltre, la SG presenta piccole percentuali di re intervento, re intervento e riammissione a 30 giorni, rispetto a RYGB. Nel complesso, la chirurgia bariatrica nei pazienti con obesità di classe I sembra avere un profilo di sicurezza accettabile, soprattutto se sottoposti a SG.

Nel corso dello studio vi sono stati 4 decessi con mortalità a 30 giorni. Il primo paziente, una donna di 57 anni con BMI 34 kg/m^2 sottoposta a SG, è morta nel quinto giorno postoperatorio a causa di shock settico dovuto ad una perforazione gastrointestinale. Il secondo paziente, maschio di 70 anni con BMI 30 kg/m^2, diabetico (non trattato con insulina), iperteso (trattato con 3 farmaci) e con apnea ostruttiva del sonno sottoposto a DS, è morto nel quarto giorno postoperatorio per causa sconosciuta. Gli altri due decessi non sono stati riconducibili agli interventi di chirurgia bariatrica. Una limitazione dello studio è data dal fatto che non sia stato possibile valutare la gravità clinica di ciascuna complicanza riportata. Inoltre, potrebbe esserci un errore di selezione dovuto al fatto che il campione non è casuale (natura delle istituzioni che alimentano il database).

Gli autori concludono che lo studio dimostra che la chirurgia bariatrica comporta un rischio da basso a moderato in termini di morbilità e un rischio molto basso in termini di mortalità. Ciò è particolarmente vero per la gastrectomia verticale parziale, dove i tassi di morbilità appaiono molto contenuti. Il profilo di sicurezza a lungo termine dovrà essere affrontato in futuri studi di follow-up così come l'efficacia a lungo termine dell'intervento chirurgico sulla perdita di peso e sui problemi medici associati. Analisi economiche e di costo-efficacia aiuterebbero a chiarire le indicazioni di popolazione per le procedure bariatriche per i pazienti con obesità di classe I.

Tabella 5.1 Studi inclusi – Sicurezza (strategia di ricerca condotta in data 24/07/2020)

Autore, anno, paese	**Disegno dello studio** **Numero pazienti (n)** **Intervento (I) e controllo (C)**	**Follow up**	**Intervento**	**Controllo**	**Commenti**
Feng, 2019 USA	Studio osservazionale n=8.628 I1=AGB I2=RYGB I3=SG I4=DS	2 anni	Complicanze (App. 4.9)		
			Esiti a 30 giorni Morbilità composita – SG 2,87; RYGB 7,83; AGB 0,94; DS 17,65 Morbilità seria - SG 0,51; RYGB 1,52; AGB 0 DS 11,76 Morbilità minore - SG 0,34; RYGB 1,58; AGB 0 DS 0 Riammissione a 30 giorni - SG 3,08; RYGB 7,18; AGB 1,70 DS 11,76		

AGB=Bendaggio gastrico regolabile; RYGB= Bypass gastrico con ansa a Y secondo Roux; SG= Gastrectomia verticale parziale; DS=switch duodenale

Bibliografia

Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92. https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20type%202.pdf (ultimo accesso: 06/03/2019).

Feng, X., et al., How safe is bariatric surgery in patients with class I obesity (body mass index 30-35 kg/m(2)? Surg Obes Relat Dis, 2019. 15(2): p. 253-260.

6. Discussione

Il diabete mellito è una malattia metabolica caratterizzata da iperglicemia secondaria, da un deficit di insulina o da un deficit della sua azione. Le condizioni socio-economiche disagiate e la fragilità rappresentano dei determinanti nell'aumento del rischio di diabete che è, inoltre, favorito da abitudini e stili di vita poco salutari, quali sedentarietà e cattiva alimentazione. In Italia nel 2016 le persone che hanno dichiarato di essere affette da diabete sono state il 5,3% dell'intera popolazione residente, cioè circa 3.200.000 casi [ISTAT, 2017]. Nel 2017 nel nostro paese sono state, in termini assoluti, oltre 23 milioni le persone adulte, di età maggiore di 18 anni, in eccesso di peso, di cui quasi 18 milioni in sovrappeso e oltre 5 milioni in condizione di obesità. Negli ultimi sette anni la quota di popolazione adulta in eccesso di peso si è stabilizzata intorno al 46%. Come in molti paesi dell'OCSE, anche nel nostro paese, sovrappeso e obesità sono più diffusi nei gruppi di popolazione maggiormente deprivati a livello socioeconomico [Gargiuolo, 2017].

Il termine usato per indicare l'associazione tra il DMT2 e l'obesità/sovrappeso è quello di *diabesità*, coniato per la prima volta all'inizio degli anni settanta. Questa condizione è dovuta alla resistenza insulinica e alle alterazioni metaboliche ad essa associate che portano ad una progressiva iperglicemia, glucotossicità e ad una alterata funzione betacellulare. Le basi del trattamento della diabesità sono rappresentate dalla dieta e dai cambiamenti dello stile di vita, dal trattamento farmacologico e dalla chirurgia bariatrica. Il trattamento farmacologico del diabete associato all'obesità è complesso poiché molti farmaci ipoglicemizzanti, usati nella comune pratica clinica come i tiazolindinedioni (farmaci insulino-sensibilizzanti, soprattutto a livello del tessuto adiposo e muscolare), l'insulina, le sulfaniluree e le glinidi (farmaci secretagoghi, che stimolano la secrezione pancreatica di insulina), sono associati a incremento ponderale [Baratta, 2018].

Nei casi in cui gli interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica non risultino efficaci nel favorire un'adeguata perdita di peso e/o un controllo della glicemia, la chirurgia bariatrica risulta essere l'opzione terapeutica da prendere in considerazione. Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia bariatrica sul miglioramento del controllo metabolico del diabete. Ciò ha portato a modificare il termine di chirurgia bariatrica, intesa come finalizzata solo alla perdita di peso, in chirurgia metabolica. Le linee guida internazionali raccomandano il trattamento chirurgico dell'obesità in pazienti adulti (età 18-65 anni), in presenza di BMI > 40 kg/m2 o BMI > 35 kg/m2 in presenza di comorbidità non controllate da un adeguato trattamento dietetico e/o farmacologico.

Il presente report ha avuto come obiettivo la valutazione della chirurgia bariatrica per il controllo del DMT2 nei pazienti adulti con obesità di classe I rispetto al trattamento standard (cambiamento

degli stili di vita e/o terapie farmacologiche) in termini di efficacia clinica e sicurezza. La chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione nel caso in cui il BMI sia compreso tra 30-35 kg/m2, in presenza di scompenso glicemico persistente al massimo della terapia ipoglicemizzante.

Gli interventi di chirurgia bariatrica utilizzati per il controllo del DMT2 sono i seguenti:

- Diversione biliopancreatica (BPD);
- By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux (RYGB);
- Bendaggio gastrico laparoscopico regolabile (AGB);
- Gastrectomia verticale parziale o sleeve gastrectomy (SG);
- Mini-by-pass gastrico o one anastomosis gastric bypass (OAGB);
- By-pass duodenal-ileale ad unica anastomosi con resezione gastrica a manica o Single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S).

Si possono classificare in tre tipologie di interventi:

- Interventi che limitano l'introduzione di cibo in modo prevalentemente meccanico (procedure restrittive)
- Interventi che limitano l'introduzione di cibo con azione prevalentemente funzionale: (procedure miste)
- Interventi che limitano l'assorbimento del cibo (procedure malassorbitive)

In Italia, fra il 2013 e il 2018, la stima del ricorso alla chirurgia bariatrica mostra una tendenza in aumento, soprattutto legata alla crescita dell'utilizzo della procedura di Sleeve Gastrectomy. Non risulta significativamente documentato il ricorso alla chirurgia bariatrica nei pazienti con obesità di grado moderato e con DMT2. Tali stime, comunque, devono essere considerate con cautela, perché potrebbero essere condizionate da una non omogenea e attenta compilazione delle schede di dimissione ospedaliera, soprattutto degli interventi e delle diagnosi secondarie.

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento chirurgico la revisione della letteratura effettuata dagli autori del report in adattamento (Fändriks, 2016) ha mostrato che la chirurgia bariatrica può aumentare la frequenza della remissione dal DMT2 rispetto alla terapia medica e determinare un possibile miglioramento del controllo glicemico in termini di emoglobina glicata (HbA1c). Tuttavia, la mancanza di studi con un periodo superiore ai tre anni di follow-up rappresentava un limite rilevante. per gli autori del report che abbiamo adattato e aggiornato. Gli effetti su outcome come la mortalità e la morbidità cardiovascolare sono stati poco investigati. Incerti, inoltre, sono gli altri fattori di rischio metabolici. Per quanto riguarda la completezza e l'applicabilità delle evidenze, le basi scientifiche sull'utilizzo della chirurgia bariatrica nella popolazione oggetto della valutazione

sono ancora molto limitate, sia in relazione al numero di pazienti che alla durata del follow-up. La revisione ha mostrato esiti di salute positivi principalmente sul peso e sul controllo glicemico (HbA1c). Gli effetti sugli altri outcome invece sono risultati incerti. Gli autori, infine, avevano evidenziato una mancanza di studi controllati con follow-up di lungo periodo anche per quanto concerne gli effetti sulle patologie cardiovascolari e sulla mortalità, nonché approfondimenti sull'individuazione di possibili fattori predittivi di esiti positivi della tecnologia oggetto di studio.

L'aggiornamento della letteratura disponibile, ha permesso l'inclusione di due nuovi studi di efficacia, Schauer 2017 e Chong 2017. Il primo studio [Schauer, 2017], con un follow up a 5 anni, ha mostrato che la chirurgia bariatrica è superiore alla terapia medica in termini di controllo glicemico, riduzione del peso, riduzione dei farmaci, miglioramento dei livelli di lipidi e qualità della vita. I pazienti che sono stati sottoposti a bypass gastrico o sleeve gastrectomy hanno una probabilità significativamente maggiore di raggiungere e mantenere un livello di emoglobina glicata pari o inferiore al 6,0%, con o senza farmaci, rispetto a quelli che hanno ricevuto la sola terapia medica intensiva. Nonostante le limitazioni dello studio derivanti dalla dimensione campionaria e dal proseguimento del trattamento medico intensivo nel gruppo di controllo durante lo studio, è stata osservata una riduzione dell'uso di farmaci per il diabete, dopo 3 anni. Le possibili spiegazioni della non aderenza alle prescrizioni farmacologiche e alle modifiche nello stile di vita, includono deterrenti economici, effetti collaterali dei farmaci e non adattamento comportamentale. Il follow-up di 5 anni dei pazienti nello studio ha mostrato che gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sul controllo glicemico sono durevoli, anche tra i pazienti con lieve obesità (BMI da 27 a 34), e hanno portato a una riduzione sostenuta dell'uso di farmaci per il diabete e per patologie cardiovascolari. I cambiamenti nel peso corporeo, nei livelli lipidici e nella qualità della vita dopo l'intervento chirurgico sono superiori ai cambiamenti osservati dopo la sola terapia medica. Tuttavia, i potenziali benefici della chirurgia bariatrica sugli endpoint clinici, come infarto miocardico, ictus, insufficienza renale, cecità e morte, possono essere adeguatamente valutati solo attraverso studi multicentrici più ampi.

Lo studio di Chong [Chong, 2017], il secondo incluso nell'aggiornamento della revisione sistematica è il primo studio randomizzato e controllato che ha arruolato sia popolazione di Taiwan che americana e ha confrontato gli effetti della procedura di by-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux comparandolo con l'intervento sullo stile di vita. Nei pazienti con obesità lieve e DMT2, l'aggiunta del by-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux allo stile di vita e alla gestione medica, è stata associata a una maggiore probabilità di remissione del diabete nelle due popolazioni. La

funzione residua delle cellule beta dei partecipanti sembra essere il fattore principale di previsione della remissione. Gli autori hanno però dichiarato che sono necessari studi più ampi e più lunghi per valutare appieno il ruolo degli effetti della chirurgia bariatrica.

Bibliografia

R. Baratta, F. Vinciguerra, L. Frittitta Chirurgia bariatrica e terapia del diabete. GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO 2018; 38:40-46

Chong, K., et al., National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m2). Obesity surgery, 2017. 27(5): p. 1189-1195.

Fändriks L, Daxberg E-L, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, Sandqvist M, Wallenius V, Sjögren P. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI <35 kg/m2. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2016. Regional activity-based HTA 2016:92. https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20type%202.pdf (ultimo accesso: 06/03/2019).

Gargiuolo et al Epidemiologia dell'obesità in Italia e alcuni aspetti della qualità della vita" pp. 1-21 8° Rapporto sull'obesità in Italia, 2017 Pensiero Scientifico Editore, Roma

ISTAT, Anni 2000-2016 Il Diabete in Italia, 20 luglio 2017 https://www.istat.it/it/files//2017/07/REPORT_DIABETE.pdf last accessed Sept 2020

Schauer, P.R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. New England journal of medicine, 2017. 376(7): p. 641-651.

Appendice 1 - Codici ICD9-CM e relativa descrizione utilizzabili nella SDO per codificare un intervento di chirurgia gastrica per la riduzione del peso.

Codice ICD9-CM	Descrizione intervento
43.7	Gastrectomia parziale con anastomosi digiunale. *Intervento tipo Billroth II*
43.89	Altra gastrectomia parziale. Gastrectomia parziale con gastrostomia a bypass. Resezione di Sleeve dello stomaco
44.38	Bypass: gastroduodenostomia, gastroenterostomia, gastrogastrostomia, Gastrodigiunostomia laparoscopica, senza gastrectomia NIA Escl.: gastroenterostomia, approccio aperto (44.39)
44.68	Gastroplastica laparoscopica, Bendaggio, Gastroplastica a bendaggio verticale (VBG) Bendaggio verticale con silastic. Codificare anche eventuale sincrona gastroenterostomia laparoscopica (44.38) Escl.: • inserzione laparoscopica di bendaggio gastrico regolabile (procedura restrittiva) (44.95) • Altre riparazioni dello stomaco, approccio aperto (44.61-44.65, 44.69)
44.91	Legatura di varici gastriche Escl.: legatura per via endoscopica (43.41)
44.95	Procedura laparoscopica di restrizione gastrica Bendaggio gastrico regolabile e inserzione di port Escl.: • gastroplastica laparoscopica (44.68) • altra riparazione dello stomaco (44.69)
44.96	Revisione o sostituzione di: Bendaggio gastrico regolabile; Dispositivo port gastrico subcutaneo
44.98	Procedura laparoscopica di restrizione gastrica Bendaggio gastrico regolabile e inserzione di port Escl.: • gastroplastica laparoscopica (44.68) • altra riparazione dello stomaco (44.69)
44.99	Altri interventi sullo stomaco Escl.: • sostituzione di tubo per gastrostomia (97.02) • dilatazione di sfintere del cardias (42.92) • raffreddamento gastrico (96.31) • congelamento gastrico (96.32) • alimentazione forzata gastrica (96.35) • ipotermia gastrica (96.31) • lavanda gastrica (96.33) • intubazione naso-gastrica (96.07) • irrigazione di gastrostomia (96.36) • irrigazione di tubo naso-gastrico (96.34) • rimozione di:tubo per gastrostomia (97.51) • corpo estraneo intraluminale dallo stomaco senza incisione (98.03) • sostituzione di:tubo per gastrostomia (97.02) • tubo naso-gastrico (97.01)
45.91	Anastomosi intestinale tenue-tenue

Appendice 2-Codici e combinazioni di codici ICD9-CM utilizzati per identificare interventi di chirurgia bariatrica, la diagnosi di BMI per pazienti con obesità moderata di tipo I e la diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

INTERVENTO		**DIAGNOSI**		
Descrizione	**Combinazione codici ICD9-CM per tipologia di chirurgia metabolica nelle SDO**	**Obesità moderata di tipo I**		**Diabete Mellito Tipo 2**
BPD – *Bileopancreatic diversion* Diversione biliopancreatica	43.7+45.91	V85.3: V85.30: V85.31: V85.32: V85.33: V8534:	BMI tra 30 e 39, adulti BMI tra 30.0 e 30.9, adulti BMI tra 31.0 e 31.9, adulti BMI tra 32.0 e 32.9, adulti BMI tra 33.0 e 33.9, adulti BMI tra 34.0 e 34.9, adulti	250.02: Diabete mellito, tipo II o non specificato, scompensato, senza menzione di complicazioni.
RYGB – *Roux-en-Y gastric bypass* Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux	44.99 + 44.91 oppure 44.31+ 45.91			
SG – *Sleeve gastrectomy* Gastrectomia verticale parziale	43.89			
LAGB – *laparoscopic adjustable gastric bypass* Bendaggio gastrico laparoscopico regolabile	44.95			
VBG - Gastroplastica Laparoscopica	44.68			
OAGB – *One anastomosis gastric baypass* Mini bypass gastrico	44.31			
SADI-S – *Single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy* By-pass duodeno-ileale ad unica anastomosi con resezione gastrica a manica	43.89 + 45.91			

Appendice 3 - Strategia di ricerca revisione delle letteratura e degli studi in corso (clinicaltrial.gov)

Database: PubMed
Date: 23/07/2019
No of results: 940

Search	Query	Items found
#1	bariatric surgery[MeSH Terms]	23,374
#2	bariatric surger*[Title/Abstract]	15,023
#3	bariatric operation*[Title/Abstract]	652
#4	bariatric surgical procedure*[Title/Abstract]	379
#5	bariatric procedure*[Title/Abstract]	2,013
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	28,974
#7	biliopancreatic diversion[Title/Abstract]	1,037
#8	bilio-pancreatic diversion[Title/Abstract]	75
#9	biliopancreatic bypass[Title/Abstract]	61
#10	duodenojejunal bypass[Title/Abstract]	72
#11	duodenal jejunal bypass[Title/Abstract]	207
#12	duodenal switch[Title/Abstract]	722
#13	"Biliopancreatic Diversion"[Mesh]	953
#14	(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	1,996
#15	gastric bypass[MeSH Terms]	8,500
#16	gastric bypass[Title/Abstract]	10,589
#17	gastroplasty[MeSH Terms]	4,154
#18	gastroplast*[Title/Abstract]	1,958
#19	gastric band*[Title/Abstract]	3,681
#20	gastric sleeve*[Title/Abstract]	222
#21	gastric surgery[Title/Abstract]	2,077
#22	gastroenterostomy[MeSH Terms]	11,864
#23	gastroenterostom*[Title/Abstract]	1,287
#24	gastrojejunostom*[Title/Abstract]	2,304
#25	((gastric[Title/Abstract] OR intragastric[Title/Abstract] OR intra-gastric[Title/Abstract] OR stomach[Title/Abstract]) AND (balloon[Title/Abstract] OR balloons[Title/Abstract]))	2,698
#26	sleeve gastrectomy[Title/Abstract]	4,759
#27	(mini-gastric bypass[Title/Abstract] OR minigastric bypass[Title/Abstract] OR one anastomosis gastric bypass[Title/Abstract] OR oagb[Title/Abstract] OR mgb[Title/Abstract])	1,399
#28	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	29,074
#29	ileal interposition[Title/Abstract]	102
#30	jejunoileal bypass[Title/Abstract]	821
#31	lap-band*[Title/Abstract]	273
#32	"Jejunoileal Bypass"[Mesh]	589
#33	(#29 OR #30 OR #31 OR #32)	1,606
#34	metabolic surger*[Title/Abstract]	785
#35	"Obesity/surgery"[Mesh]	17,340
#36	obesity surger*[Title/Abstract]	941

#37	Roux-en-Y gastric bypass[Title/Abstract]	6,532
#38	"Anastomosis, Roux-en-Y"[Mesh]	3,399
#39	Roux-en-Y[Title/Abstract]	10,321
#40	(#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39)	25,086
#41	#6 OR #14 OR #28 OR #33 OR #40	48,939
#42	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	123,974
#43	diabet*[Title/Abstract]	594,931
#44	T2DM[Title/Abstract]	17,787
#45	T2D[Title/Abstract]	8,358
#46	(#42 OR #43 OR #44 OR #45)	606,075
#47	"Body Mass Index"[Mesh]	118,730
#48	body mass index[Title/Abstract]	169,519
#49	BMI[Title/Abstract]	132,429
#50	(#47 OR #48 OR #49)	261,394
#51	(#41 AND #46 AND #50)	2,698
#52	(#41 AND #46 AND #50) Filters: Publication date from 2016/01/01	975
#53	(#41 AND #46 AND #50) Filters: Publication date from 2016/01/01; English; Italian	940

Database: Embase
Date: 23/07/2019
No of results: 1,216

Search	Query	Items found
#1	'bariatric surgery'/exp	39,043
#2	'biliopancreatic bypass'/exp	3,128
#3	'duodenojejunal bypass'/exp	28
#4	bariatric surger*':ti,ab	26,090
#5	bariatric operation*':ti,ab	1,208
#6	'bariatric surgical procedure*':ti,ab	636
#7	'bariatric procedure*':ti,ab	4,514
#8	'biliopancreatic diversion':ti,ab	1,591
#9	'bilio-pancreatic diversion':ti,ab	138
#10	'duodenal jejunal bypass':ti,ab	392
#11	'duodenal switch':ti,ab	1,435
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	42,512
#13	'gastric bypass surgery'/exp	22,129
#14	'gastroplasty'/exp	4,005
#15	'gastric banding'/exp	7,057
#16	'gastric band'/exp	1,238
#17	'gastric sleeve'/exp	672
#18	'gastroenterostomy'/exp	3,086
#19	'gastrojejunostomy'/exp	5,129
#20	'gastric bypass':ti,ab	19,725
#21	'gastroplast*':ti,ab	2,787
#22	'gastric band*':ti,ab	6,816
#23	'gastric sleeve':ti,ab	698
#24	'gastric surger*':ti,ab	2,749
#25	'gastroenterostom*':ti,ab	1,037

#26	'gastrojejunostom*':ti,ab	3,506
#27	'sleeve gastrectomy':ti,ab	11,282
#28	'sleeve gastrectomy'/exp	11,856
#29	(gastric:ti,ab OR intragastric:ti,ab OR 'intra gastric':ti,ab OR stomach:ti,ab) AND (balloon:ti,ab OR balloons:ti,ab)	5,125
#30	'mini-gastric bypass':ti,ab OR 'minigastric bypass':ti,ab OR 'one anastomosis gastric bypass':ti,ab OR oagb:ti,ab OR mgb:ti,ab	2,342
#31	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	52,427
#32	'jejunoileal bypass'/exp	700
#33	'ileal interposition'/exp	21
#34	'ileal interposition':ti,ab	204
#35	'jejunoileal bypass':ti,ab	937
#36	'lap-band*':ti,ab	546
#37	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	2,133
#38	'metabolic surgery'/exp	93
#39	'roux y anastomosis'/exp	13,568
#40	'roux-en-y gastric bypass'/exp	5,126
#41	'roux-en-y gastric bypass':ti,ab	11,848
#42	'metabolic surger*':ti,ab	1,296
#43	'obesity surger*':ti,ab	1,425
#44	'roux-en-y':ti,ab	17,600
#45	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	24,251
#46	#12 OR #31 OR #37 OR #45	76,524
#47	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	238,334
#48	'diabet*':ti,ab	887,833
#49	't2dm':ti,ab	32,467
#50	't2d':ti,ab	16,516
#51	#47 OR #48 OR #49 OR #50	924,417
#52	'body mass'/exp	389,761
#53	'body mass index':ti,ab	242,378
#54	'bmi':ti,ab	280,541
#55	#52 OR #53 OR #54	514,463
#56	#46 AND #51 AND #55	7,307
#57	#46 AND #51 AND #55 AND [2016-2019]/py	2,652
#58	#46 AND #51 AND #55 AND [2016-2019]/py AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	1,216

Database: Cochrane Library

Date: 24/07/2019
No of results: 404
- Cochrane Reviews: 12
- Cochrane Protocols: 7
- Trials: 385

Search	Query	Items found
#1	bariatric surger* or bariatric operation* or bariatric surgical procedure* or bariatric procedure* (Word variations have been searched)	2,210
#2	MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees	873
#3	biliopancreatic diversion or bilio-pancreatic diversion or biliopancreatic bypass or duodenojejunal bypass or duodenal jejunal bypass or duodenal switch (Word variations have been searched)	238
#4	MeSH descriptor: [Biliopancreatic Diversion] explode all trees	24
#5	"Gastric bypass" or Gastroplast* or Gastric band* or Gastric sleeve* or "Gastric surgery" or Gastroenterostom* or Gastrojejunostom* (Word variations have been searched)	2,988
#6	(gastric or intragastric or intra-gastric or stomach) AND (balloon or balloons)	419
#7	sleeve gastrectomy	811
#8	(mini-gastric bypass or minigastric bypass or one anastomosis gastric bypass or oagb or mgb)	190
#9	MeSH descriptor: [Gastric Bypass] explode all trees	419
#10	MeSH descriptor: [Gastroplasty] explode all trees	174
#11	MeSH descriptor: [Gastroenterostomy] explode all trees	467
#12	"Ileal interposition" or "Jejunoileal bypass" or Lap-band* (Word variations have been searched)	118
#13	"Metabolic surgery" or "Obesity surgery" or "Roux-en-Y gastric bypass" or "Roux-en Y" or "Sleeve gastrectomy" (Word variations have been searched)	3,094
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (Word variations have been searched)	5,969
#15	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	15,389
#16	diabet* (Word variations have been searched)	88,362
#17	T2DM (Word variations have been searched)	5,442
#18	T2D (Word variations have been searched)	2,354
#19	#15 or #16 or #17 or #18 (Word variations have been searched)	88,454
#20	"Body mass index" or BMI (Word variations have been searched)	53,968
#21	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	9,655
#22	#20 or #21 (Word variations have been searched)	53,968
#23	#14 AND #19 AND #22 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, (Word variations have been searched)	404

Database: CRD - Date: 25/07/2019
No of results: 2

Search	Query	Items found
#1	(bariatric surger* OR bariatric operation* OR bariatric surgical procedure* OR bariatric procedure* OR biliopancreatic diversion OR bilio-pancreatic diversion OR biliopancreatic bypass OR duodenojejunal bypass OR duodenal jejunal bypass OR duodenal switch OR gastric bypass OR gastroplast* OR gastric band* OR gastric sleeve* OR gastric surgery OR gastroenterostom* OR gastrojejunostom* OR ileal interposition OR jejunoileal bypass OR lap-band* OR metabolic surger* OR obesity surgery OR Roux-en-Y gastric bypass OR Roux-en Y OR sleeve gastrectomy OR ((gastric OR intragastric OR intra-gastric OR stomach) AND (balloon OR balloons)) OR (mini-gastric bypass OR minigastric bypass OR one anastomosis gastric bypass OR oagb OR mgb))	9
#2	(Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES OR diabet* OR T2DM OR T2D)	59
#3	(Body Mass Index EXPLODE ALL TREES OR (body mass index) OR BMI)	7
#4	#1 AND #2 AND #3 FROM 2016 TO 2019	2

STRATEGIA DI RICERCA STUDI IN CORSO SU clinical trial.gov - Data di effettuazione della ricerca: 24 Luglio 2020
((Bariatric surger* OR Bariatric operation* OR Bariatric surgical procedure* OR Bariatric procedure* OR Biliopancreatic diversion OR Bilio-pancreatic diversion OR Biliopancreatic bypass OR Duodenojejunal bypass OR Duodenal jejunal bypass OR Duodenal switch OR Gastric bypass OR Gastroplast* OR Gastric band* OR Gastric sleeve* OR Gastric surgery OR Gastroenterostom* OR Gastrojejunostom* OR Ileal interposition OR Jejunoileal bypass OR Lap-band* OR Metabolic surger* OR Obesity surgery OR Roux-en-Y gastric bypass OR Roux-en Y OR Sleeve gastrectomy) AND (Diabet* OR T2DM OR Diabetes Mellitus, Type 2) AND (Body mass index OR BMI)) | Adult | Start date from 05/09/2016 to 07/24/2020. Filtro (adulti 18-64 anni).

Appendice 4 – Lista studi inclusi (Aggiornamento e report originario)

Lista studi inclusi da Fändriks, 2016

Abbatini F, Capoccia D, Casella G, Coccia F, Leonetti F, Basso N. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m2: sleeve gastrectomy versus medical treatment. Surg Obes Relat Dis. 2012; 8(1):20-4.

Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G, et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: Incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. Ann Surg. 2012; 256(1):72-8.

Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: A randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2013; 101(1):50-6.

Petry TZ, Fabbrini E, Otoch JP, Carmona MA, Caravatto PP, Salles JE, et al. Effect of duodenal-jejunal bypass surgery on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Obesity. 2015; 23(10):1973-9.

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med. 2014; 370(21):2002-13.

Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. Obes Surg. 2014; 24(7):1036-43.

Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m2) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m2): a prospective controlled study. Obes Surg. 2011a; 21(7):880-8.

Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopanceratic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. Ann Surg. 2011b; 253(4):699-703.

Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m2. Surgery. 2011; 150(4):684-91.

Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: A randomised controlled trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2014; 2(7):545-52.

Studi inclusi – Aggiornamento revisione

EFFICACIA

Chong, K., et al., National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m2). Obesity surgery, 2017. 27(5): p. 1189-1195.

Schauer, P.R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. New England journal of medicine, 2017. 376(7): p. 641-651.

SICUREZZA

Feng, X., et al., How safe is bariatric surgery in patients with class I obesity (body mass index 30-35 kg/m(2))? Surg Obes Relat Dis, 2019. 15(2): p. 253-260.

Appendice 5 - Sintesi in italiano dei risultati Efficacia e Sicurezza (report originario e studi di aggiornamento)

Tabella 1. Caratteristiche dei nuovi studi inclusi (aggiornamento revisione a seguito della strategia di ricerca condotta in data 24/07/2020)

Autore, Anno, Paese	Disegno di studio	Durata (anni)	Gruppo intervento vs controllo	Pazienti (n) BMI (kg/m^2)	Età media (DS), anni [BMI (DS)]	Maschi (%)	Esiti di salute
Schauer, 2017, USA	RCT	5 anni	RYGB+ interventi non chirurgici vs SG+ interventi non chirurgici vs Interventi non chirurgici	150 BMI 27-43	48,2 ± (8,45) 37,1±(3,4) 47,8 ± (8,1) 36,1±(3,9) 50,3 ±(7,5) 36,4 ±(2,9)	68%	Controllo glicemico BMI Farmaci per il diabete Qualità della vita (HRQoL) Glicemia plasmatica a digiuno
Chong, 2017, USA e Taiwan	RCT	2 anni	RYGB vs Interventi non chirurgici	41 (solo USA) BMI 30-35	50,7±(8,9) 32,9±(1,5)	61%	Remissione parziale (HbA1C <=6,5) Remissione totale (HbA1C <=6,0) e nessuna assunzione di farmaci per il diabete

Autore, Anno, Paese	Disegno di studio	Durata (anni)	Gruppo intervento vs controllo	Pazienti (n) BMI (kg/m^2)	Età media (DS), anni [BMI (DS)]	Maschi (%)	Esiti di salute
Feng, 2019, USA	Studio di coorte	2 anni	SG vs RYGB vs Bendaggio gastrico vs Switch duodenale	8628 BMI 30-35	48,9±(11) 33,7±(1,1) 51,4±(10,6) 33,7±(1,1) 47,5±(11,3) 33,4±(1,3) 53,5±(12,1) 33,5±(1,2)	19%	Mortalità Complicanze legate all'intervento chirurgico

Tabella 2. Sintesi dei risultati

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti
				Intervento	Controllo	
Schauer, 2017, USA	RCT	N=100 I1=39 I2=37 C=24		**Health related quality of life (HRQoL)** Salute generale I1=17 ± 20 I2=16 ± 22 (P <0,05 per entrambi) Salute mentale variazioni negative (n.s.)	**Health related quality of life (HRQoL)** Salute generale C=0,3 ± 16 Salute mentale variazioni negative (n.s.)	I1=RYGB I2=SG C=Interventi non chirurgici
Chong, 2017, USA e Taiwan	RCT	n=41 (solo USA)		**Remissione del diabete** Remissione completa I1=14% (3/22) Remissione parziale I1=14% (3/22)	**Remissione del diabete** Remissione completa C=0% (0/19) Remissione parziale C=0% (0/19)0	I valori di P sono riferiti ai confronti fra popolazioni (USA e Taiwan) e non ai confronti fra gruppo chirurgico vs non chirurgico
Feng, 2019, USA e Canada	Studio di coorte	N=8628 I1. 6243 I2. 1838 I3. 530 I4. 17		**Mortalità** I1. 0,05 I2. 0 I3. 0 I4. 5,88 P n.s		I1. SG I2. RYGB I3. AGB I4. DS 2 decessi (1 per shock settico da perforazione gastrointestinale e 1 per causa non riportata)
		N=8628		**Complicanze** Esiti a 30 giorni Morbilità composita – SG 2,87; RYGB 7,83; AGB 0,94; DS 17,65 Morbilità seria - SG 0,51; RYGB 1,52; AGB 0 DS 11,76 Morbilità minore - SG 0,34; RYGB 1,58; AGB 0 DS 0 Riammissione a 30 giorni - SG 3,08; RYGB 7,18; AGB 1,70 DS 11,76		SG vs RYGB vs AGB vs DS

Tabella 3. Caratteristiche degli studi inclusi (ex Appendice 2, Fändriks, 2016)

Autore, Anno, Paese	Disegno di studio	Durata (anni)	Gruppo intervento vs controllo	Pazienti (n) BMI (kg/m^2)	Età media (DS), anni [BMI (DS)]	Maschi (%)	Esiti di salute
Petry, 2015, Brasile	RCT	1 anno	DJBm vs trattamenti non chirurgici	n=23 BMI 25-29,9 o BMI 30-39,9	47 (8) [29,7 (1,9)] vs 44 (5) [31,7 (3,5)]	Non riportato	Remissione del diabete Controllo glicemico Dislipidemia Peso corporeo Glicemia plasmatica a digiuno Farmaci per il diabete Complicanze legate all'intervento
Schauer, 2014, USA	RCT	3 anni	RYGB + trattamenti intensivi non chirurgici vs chirurgia laparoscopica + trattamenti intensivi non chirurgici vs trattamenti intensivi non chirurgici	n=150 BMI 27-43	48 (8,45) [37,1 (3,39)] BMI<35: 27% vs 47,8 (8,08) [36,1 (3,91)] BMI<35: 37% vs 50,3 (7,51) [36,4 (2,99)] BMI<35: 45%	68%	Controllo glicemico Dislipidemia BMI Farmaci per il diabete Complicanze legate all'intervento
Wenthworth, 2014, Australia	RCT	2 anni	Bendaggio gastrico + assistenza multidisciplinare vs assistenza multidisciplinare	n=51 BMI 25-30	53 (6) [29 (1)] vs	29%	Remissione del diabete HRQoL Controllo glicemico Dislipidemia BMI Glicemia plasmatica a digiuno Complicanze legate all'intervento

(segue)

continua Tabella 3

Autore, Anno, Paese	Disegno di studio	Durata (anni)	Gruppo intervento vs controllo	Pazienti (n) BMI (kg/m^2)	Età media (DS), anni [BMI (DS)	Maschi (%)	Esiti di salute
Abbatini, 2012, Italia	Coorte	1 anni r	Gastrectomia laparoscopica vs trattamenti non chirurgici	n=18 BMI<35	45,5 (12) [32,7 (3,2)] vs 55,8 (6,4) [32,9 (2,0)] p=0,003	33%	Remissione del diabete Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione Apnea notturna BMI Glicemia plasmatica a digiuno Complicanze legate all'intervento
Geloneze, 2012, Brasile	Coorte	1 anni	Bypass duodenale vs trattamenti non chirurgici	n=41 BMI 25-29,9	50,0 [26,1 (1,7)] vs 49,8 [26,3 (1,2)]	44%	Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione BMI Glicemia plasmatica a digiuno Complicanze legate all'intervento
Scopinaro, 2014, Italia	Coorte	3 anni	RYGB vs trattamenti non chirurgici	n=47 BMI 30-34,9	57 (?) [32,9 (1,5)] vs 57 (7) [33,0 (1,6)]	74%	Remissione del diabete Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione BMI Glicemia plasmatica a digiuno Complicanze legate all'intervento

(segue)

continua Tabella 3

Autore, Anno, Paese	Disegno di studio	Durata (anni)	Gruppo intervento vs controllo	Pazienti (n) BMI (kg/m^2)	Età media (DS), anni [BMI (DS)	Maschi (%)	Esiti di salute
Scopinaro, 2011a, Italia	Coorte	2 anni	Diversione biliopancreatica vs trattamenti non chirurgici	n=68 BMI 25-30 o BMI 30-35	Intervento Pazienti sovrappeso: 57,8 (?) [28,1 (1,4)] Pazienti obesi: 55,0 (?) [33,1 (1,5)] Controllo Pazienti sovrappeso: 58,8 (7,8) [27,1 (2,1)] Pazienti obesi: 59,5 (8,2) [32,9 (1,8)]	66%	Mortalità Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione BMI Glicemia plasmatica a digiuno Complicanze legate all'intervento
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	1 anno	Diversione biliopancreatica vs trattamenti non chirurgici	n=68 BMI 25-34,9	56,4 (7,4) [30,6 (2,9)] vs 59 (8) [30,2 (3,5)]	66%	Remissione del diabete Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione BMI Glicemia plasmatica a digiuno Farmaci per il diabete Complicanze legate all'intervento
Serrot, 2011, USA	Coorte	1 anno	RYGB Vs trattamenti non chirurgici	n=34 BMI<35	Età, mediana (IQR): 56,0 (7,0) BMI, media (SD): 34,6 (0,8) vs Età, mediana (IQR): 62,0 (12,0) BMI, media (SD): 34,0 (1,0)] p=0,05	44% I: 23.5% C: 64.5% p=0,04 between groups	Remissione del diabete Controllo glicemico Dislipidemia Ipertensione BMI Farmaci per il diabete Complicanze legate all'intervento

RYGB = By pass gastrico su ansa a Y secondo Roux; DJBm = By pass duodenale digiunale con resezione gastrica minima; BMI=Indice massa corporea; fP-Glucose = Glicemia plasmatica a digiuno

Tabella 4 (ex Appendice 4.1 Fändriks, 2016). Variabile di esito: Mortalità

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Liang, 2013, Cina	RCT	N=108 I1=34 I2=31 C=36	7	0 (1 anno)	0 (1 anno)	I1. Interventi non chirurgici + Exenatide I2. LapRYGB C. Interventi non chirurgici	?	?	-
Scopinaro, 2011°, Italia	Coorte	N=68 I1=15 I2=15 C1=20 C2=18	-	0 (2 anni)	1 evento cardiaco fatale nel gruppo C1 durante il secondo anno.	I1. BPD (BMI 30-35) I2. BPD (BMI 25-30) C1. Trattamento farmacologico (BMI 30-35) C2. Trattamento farmacologico (BMI 25-30)	?	?/-	-
Feng, 2019, USA e Canada	Coorte	N=8628 I1. 6243 I2. 1838 I3. 530 I4. 17		I1. 0,05 I2. 0 I3. 0 I4. 5,88 P n.s.		I1. SG I2. RYGB I3. AGB I4. DS 2 decessi (1 per shock settico da perforazione gastrointestinale e 1 per causa non riportata)			

LapRYGB = By-pass gastrico laparoscopico su ansa a Y secondo Roux; BPD = diversione biliopancreatica; BMI = indice massa corporea; SG = gastrectomia verticale parziale; RYGB = By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux; AGB = bendaggio gastrico regolabile; DS = switch duodenale

NOTA: In grigio gli studi di aggiornamento alla revisione Fändriks, 2016

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 5 (ex Appendice 4.2 Fändriks, 2016). Variabile di esito: Remissione del diabete

Autore, anno, paese	**Disegno dello studio**	**Numero di pazienti n=**	**Inclusi - esclusi**	**Risultati**		**Commenti**	**Immediatezza ***	**Limitazioni**	**Precisione ***
				Intervento	**Controllo**				
Chong, 2017, USA e Taiwan	RCT	n=41 (solo USA)		Remissione completa I1=14% (3/22) Remissione parziale I1=14% (3/22)	Remissione completa C=0% (0/19) Remissione parziale C=0% (0/19)0	I valori di P sono riferiti ai confronti fra popolazioni (USA e Taiwan) e non ai confronti fra gruppo chirurgico vs non chirurgico			
Liang, 2013, Cina	RCT	n=108 completati con successo *n=101:* I: 31 C1: 36 C2: 34	n=7	Chirurgia con RYGB: Remissione del diabete: 28/31 (90%)	C1: trattamenti non chirurgici: Remissione del diabete: 0 p<0,0001* C2: trattamenti non chirurgici + Exenatide: Remissione del diabete: 0 p<0,0001*	Pazienti con DMT2, BMI >28 kg/m^2 e ipertensione Studio realizzato in Cina dove BMI superiore a 28 è classificato come obesità Nessun limite superiore per BMI ma la media BMI ≈30.4 kg/m^2. Confronto fra chirurgia RYGB, trattamenti non chirurgici e trattamenti non chirurgici + Exenatide. 12 mesi follow up. Obiettivo primario: Modifiche nella funzionalità cardiaca.	?	?	?

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 5

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati			Immediatezza *	Limitazioni	Precisione *
				Intervento					
Wenthworth, 2014, Australia	RCT	n=51 I:25 C:26	n=3 I: 2 C: 1	Bendaggio gastrico + Assistenza multidisciplinare: Remissione del diabete: 12 pazienti (52%)	Assistenza multidisciplinare: Remissione del diabete: 2 pazienti (8%) Differenze nelle proporzioni fra i gruppi: 0,44, 95% CI 0,17-0,71; p=0,0012	Pazienti con DMT2 e BMI 25-30 kg/m^2. 2 anni follow up.	+/?	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Studio di coorte	n=18 I:9 C:9	0	Gastrectomia verticale parziale: Remissione del diabete: 8/9 (88,8%)	Interventi non chirurgici: Remissione del diabete: 0 pazienti. p=0,0004*	Pazienti con DMT2 con sovrappeso o obesità. BMI 28-35 kg/m^2, arruolati consecutivamente. Gastrectomia verticale parziale vs interventi non chirurgici (non descritti accuratamente) 12 mesi follow up.	+/?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 5

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	n=68 I: 30 C: 38	n=0 *?*	Diversione biliopancreatica: Remissione del diabete: 9/30 (30%).	Interventi non chirurgici: Remissione del diabete: 0/38 pazienti. p= 0,0003*	Pazienti con DMT2 e sovrappeso o obesità (BMI 25-35 kg/m^2). Diversione biliopancreatica vs pazienti selezionati in base a caratteristiche definite dal centro diabetologico e che ricevono interventi non chirurgici. 1 anno follow up.	?	?/-	-
Scopinaro, 2014, Italia	Coorte	n=47 I:20 C:27	0 *?*	Chirurgia RYGB: Remissione del diabete: 12 mesi: 5 pazienti (25%) 36 mesi: 5 pazienti (25%)	Standard care: Remissione del diabete: 12 mesi: 0 pazienti (0%) p<0,0001* 36 mesi: 0 pazienti (0%) p<0,0001*	Pazienti con DMT2 e BMI 30-35 kg/m^2. 20 pazienti arruolati per RYGB. 27 pazienti arruolati nel gruppo di controllo. 3 anni follow up. Controlli: La somministrazione di farmaci nel gruppo di controllo è stata eseguita dal diabetologo, caso per caso e in linea con la buona pratica clinica.”	?	?	?

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 5

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inseriti - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni studio *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Serrot, 2011, USA	Coorte	n=34 I: 17 C: 17	n=0	RYGB: Remissione del diabete: 11/17 (65%)	Intervento non chirurgico: Remissione del diabete: Non mostrato (nullo?)	RYGB vs interventi non chirurgici. Revisione retrospettiva del database di chirurgia bariatrica che include pazienti DMT2 e BMI <35 kg/m^2 al momento dell'intervento. Tutti i pazienti rispettano i criteri di obesità del National Institute of Health Controllo associato con intervento per valore BMI.	+/-	-	-
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I: 12 C: 11	n=6 I: 2 C: 4	DJBm: Remissione completa del diabete: 0 Remissione parziale del diabete: 1	Trattamenti non chirurgici: Remissione completa del diabete: 0 n.s.* Remissione parziale del diabete: 0 n.s.*	Intervento: DJB Controllo: Interventi non chirurgici previsti dalle LLGG delle Autorità Sanitarie Federali del Brasile Pazienti con DMT2 in sovrappeso o con obesità. Limite superiore del BMI 39,9 kg/m2. Intervallo definito in base alle caratteristiche dei pazienti 25,1-37,6 kg/m2, BMI medio; I: 29,7(1,9) vs C: 31,7(3,5) kg/m2.	?	-	-

* p-value calcolato con il test di Fisher. I = Intervento. C = Controllo. BMI = Indice massa corporea. n.s. = non significativo. RYGB = By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux . DJBm= Bypass duodenale digiunale con resezione gastrica minima. OW=Sovrappeso. OB=Obesità. GCP=Buona pratica clinica

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 6 (ex Appendice 4.3, Fändriks, 2016). Variabile di esito: Health related quality of life (HRQoL)

Autore, anno, paese	**Disegno di studio**	**Numero di pazienti n=**	**Esclusi**	**Risultati**		**Commenti**	**Immediatezza ***	**Limitazioni ***	**Precisione ***
				Intervento	**Controllo**				
Schauer, 2017, USA	RCT	N=100 I1=39 I2=37 C=24		Salute generale I1=17 ± 20 I2=16 ± 22 (P <0,05 per entrambi) Salute mentale variazioni negative (n.s.)	Salute generale C=0,3 ± 16 Salute mentale variazioni negative (n.s.)	I1=RYGB I2=SG C=Interventi non chirurgici			
Wentworth, 2014, Australia	RCT	N= 51 I=25 C=26	3	SF-36 benessere fisico a 2 anni, media (IC 95%): 7,7 (5,0 to 10,4) p<0,0001 Questionario SF-36 benessere mentale a 2 anni, media (IC 95%): -0,13 (-6,8 to 6,5) n.s.	SF-36 benessere fisico a 2 anni, media (IC 95%): -1,7 (-5,3 to 1,9) SF-36 benessere mentale a 2 anni, media (IC 95%): -0,82(-5,2 to 3,6)	I. Interventi non chirurgici +LAGB C. Interventi non chirurgici	+/?	+	+

LAGB = Bendaggio gastrico regolabile in laparoscopia; SG=gastrectomia verticale parziale; RYGB= bypass gastrico con ansa a Y secondo Roux; n.s. = non significativo

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 7 (ex Appendice 4.4, Fändriks, 2016) Variabili esito: Controllo Glicemico (HbA1c)

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Schauer, 2017, USA	RCT	n=150	n=134 - n=16	HbA1c<6% I1=11/4 (23%) p<0,03 vs C I2=11/49 (29%) p<0,01 vs C	HbA1c<6% C=2/38 (5%)	Nel sottogruppo con BMI<35 kg/m^2 i dati relative a RYGB e SG non sono stati presentati separatamente.			

(segue)

continua Tabella 7

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Liang, 2013, Cina	RCT	n=108 completati con successo n=101 I: 31 C1: 36 C2: 34	n=7	RYGB, media (DS) Baseline: 10,47 % (1,17) Follow up: 5,98% (0,3)	C1: Interv non chir: media (DS) Baseline: 10,88% (1,40) Follow up: 8,14% (0.27) P <0.05, RYGB vs int non chirurgici C2: Interv non chir + Exenatide media (DS): Baseline: 10,52% (1,49) Follow up: 7,10% (0,26) p<0.05, RYGB vs int non chir+Exenatide p<0,05, RYGB o Exenatide post trattamento vs pre trattamento	Pazienti con DMT2, BMI>28 kg/m^2 e ipertensione Studio condotto in Cina dove il BMI superiore a 28 è classificato come obesità Nessun limite superiore per BMI ma BMI medio ≈30,4 kg/m^2. Confronto fra RYGB, trattamenti non chirurgici e trattamenti non chirurgici con Exenatide. 12 mesi follow up. Obiettivo primario: Modifiche nella funzionalità cardiaca.	?	?	?

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 7

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I: 12 C: 11	n=6 I: 2 C: 4	DJBm, media (DS) Baseline: 8.7 (1.3)% Follow up: 7.5 (1.0)%	Standard care: media (DS) Baseline: 8.3 (1.0)% Follow up: 7.7 (1.3)% n.s. fra i gruppi (p<0.05 per il follow up vs valore base in ogni gruppo separatamente)	Intervento: DJBm Controllo: Interventi non chirurgici previsti dalle LLGG delle Autorità Sanitarie Federali del Brasile Pazienti con DMT2 in sovrappeso o con obesità. Limite superiore del BMI 39,9 kg/m^2. Intervallo definito in base alle caratteristiche dei pazienti, BMI medio 25.1-37.6 kg/m^2; I: 29.7(1.9) vs C: 31.7(3.5) kg/m^2	?	-	-
Schauer, 2014, USA	RCT	n=150 RYGB: 50 SG:50 Int non chirurg: 50 Pazienti con BMI < 35 kg/m^2: n=49	n=13 n=150) RYGB: 2 SG: 1 Int non chirurg: 10 Non mostrato per pazienti con BMI <35 kg/m^2	RYGB o SG +interventi intensivi non chirurgici: HbA1c Baseline: 9,1% 3 anni: 7,1%	Interventi intensivi non chirurgici: HbA1c Baseline: 9,4 % 3 anni: 8,1% p=0,008 fra gruppi	Confronto fra interventi intensivi non chirurgici, in associazione a RYGB o SG vs interventi intensivi non chirurgici. 3 anni follow up. BMI 27-43 kg/m^2 incluso nello studio. Presenza di dati presentati separatamente per soggetti con BMI < 35 kg/m^2. Nel presente studio vengono inclusi solo i risultati di questo gruppo Nel sottogruppo con BMI<35 kg/m^2 i dati relative a RYGB e SG non sono stati presentati separatamente.	+	+/?	+/?

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

continua Tabella 7

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Wenthworth, 2014, Australia	RCT	n=51 I:25 C:26	n=3 I: 2 C: 1	Bendaggio gastrico + Assistenza multidisciplinare: HbA1 c (%): media (DS) Baseline: 6,9 (1,2) Follow up: 6,1 (1,0) Variazione dal baseline: -0,8% (IC 95%: -1,1,-0,5) p<0.0001 vs baseline	Assistenza multidisciplinare: HbA1 c (%): media (DS) Baseline: 7,2 (1,1) Follow up: 7,3 (1,4) Variazione dal baseline: 0.0% (IC 95%: -1,2,1,4) p=0,92 vs baseline Differenze all'interno dei gruppi al follow up: 1,2 (0,5 to 1,9); p=0,0013	Pazienti con DMT2 e BMI 25-30 kg/m^2. 2 anni follow up.	+/?	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Coorte	n=18 I:9 C:9	n=0	SG, (media (DS)) HbA1c, %: Baseline: 8,1 (0,07) Follow up: 5,9 (1,7)	Intervento non chirurgico (media (DS)) HbA1c, %: Baseline: 7,5 (1,6) Follow up: 8,2 (1,8) p<0.05 per interventi non chirurgici vs SG al follow up (n.s. fra gruppi al baseline)	Pazienti con DMT2 con sovrappeso o obesità (BMI 28-35 kg/m2), arruolati consecutivamente. SG vs interventi non chirurgici (non descritti accuratamente) 12 mesi follow up.	+/?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 7

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Geloneze, 2012, Brasile	Coorte	n=41 I: 19 C: 22	n=5 I: 1 C: 4	DJBm HbA1c, %: media (DS) Baseline: 8,9 (1,4) Follow up: 8,0 (0,8)	Interventi non chirurgici HbA1c, %: media (DS) Baseline: 8,8 (1,0) Follow up: 8,6 (0,9) p<0.05 fra i 2 gruppi con HbA1c al follow up. n.s. per follow up vs baseline in entrambi i gruppi	Pazienti con DMT2 e BMI 25-29.9 kg/m^2. DJBm vs interventi non chirurgici. 12 mesi follow up. Il gruppo i controllo è composto da pazienti che hanno rifiutato la chirurgia e che utilizzano approcci farmacologici e non farmacologici, definiti dalle LLGG brasiliane	?/-	?/-	-
Scopinaro, 2011a, Italia	Coorte	n=68 I, OW: n=15 I, OB: n=15 C, OW: n=18 C, OB: n=20	n=0	Diversione biliopancreatica: HbA1c, %: media (DS) OW: Baseline: 9,1 (1,3) 12 mesi: 7,1 (1,1) 24 mesi: 6,9 (1,1) OB: Baseline: 9,5 (1,6) 12 mesi: 5,9 (0,6) 24 mesi: 5,9 (0,9)	Interventi non chirurgici: HbA1c, %: media (DS) OW: Baseline: 8,1 (0,8) 12 mesi: 7,6 (0,5) 24 mesi: 7,4 (0,3) OB: Baseline: 8,4 (0,7) 12 mesi: 7,8 (0,8) 24 mesi: 7,6 (0,4)	Pazienti con DMT2 in sovrappeso (BMI 25-30 kg/m^2) o obesità moderata (BMI 30-35 kg/m^2). Diversione biliopancreatica vs pazienti selezionati in base a caratteristiche definite dal centro diabetologico e che ricevono interventi non chirurgici. 2 anni follow up. Obiettivo primario dello studio è il confronto dei risultati fra interventi chirurgici per la classe OW e OB	?	?	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

continua Tabella 7

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
				P <0,05 dal valore baseline a 12 e 24 mesi nel gruppo sottoposto a diversione biliopancreatica.	p<0,01 fra i due gruppi al baseline. Nessun dato mostrato relativo alle differenze fra intervento e controllo al follow up. P <0,01 dal valore baseline a 12 e 24 mesi nel gruppo sottoposto a interventi non chirurgici.				
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	n=68 I: 30 C: 38	n=0 (?)	Diversione biliopancreatica: HbA1c, %: media (DS) Baseline: 9,3 (1,5) 12 mesi: 6,5 (0,8) p<0,05 dal baseline a 12 e 24 mesi follow up nel gruppo sottoposto a diversione biliopancreatica.	Standard care: HbA1c, %: media (DS) Baseline: 8,3 (0,8) 12 mesi: 7,7 (0,7) p<0.01 fra i due gruppi al baseline. Nessun dato mostrato relativo alle differenze fra intervento e controllo al follow up. p<0,01 dal baseline a 12 mesi follow up nel Gruppo non chirurgico.	Pazienti con DMT2 con sovrappeso o obesità (BMI 25-35 kg/m^2). Diversione biliopancreatica vs pazienti selezionati in base a caratteristiche definite dal centro diabetologico e che ricevono interventi non chirurgici. 1 anno follow up. NB: stesso studio di Scopinaro 2011a Italia (Obes surg) ma differente presentazione dei risultati.	?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 7

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni	* Precisione
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2014, Italia	Coorte	n=47 I:20 C:27	n=0 (?)	RYGB : HbA1c, %: media (SD) Baseline: 9,5 (1,8) 12 mesi: 7,1 (1,1) 36 mesi: 7,0 (1,4)	Standard care: HbA1c, %: media (SD) Baseline: 9,3 (1,4) 12 mesi: 7,6 (0,5) 36 mesi: 7,7 (0,9) n.s. per confronti nei due gruppi. p<0.01 dal baseline a 12 e 36 mesi follow up in entrambi i gruppi	Pazienti con DMT2 e BMI 30-35 kg/m^2. 20 pazienti arruolati per RYGB. 27 pazienti arruolati nel Gruppo di controllo. Tre anni follow up. Controllo: "La somministrazione di farmaci nel gruppo di controllo è stata effettuata dal diabetologo, caso per caso, coerentemente con la buona pratica clinica"	?	?	?
Serrot, 2011, USA	Coorte	n=34 I: 17 C: 17	n=0	RYGB: HbA1c, %: mediana (IQR) Baseline: 8,2 (2,0) 12 mesi: 6,1 (2,7) p<0,001 dal baseline al follow up nel gruppo di intervento	Interventi non chirurgici: HbA1c, %: mediana (IQR) Baseline: 7,0 (0,7) 12 mesi: 7,1 (1,8) p=0,04 fra i due gruppi al baseline. n.s. dal baseline al follow up nel gruppo di controllo	RYGB vs interventi non chirurgici. Revisione retrospettiva del data base chirurgico che include pazienti con DMT2 e BMI <35 kg/m^2 al momento dell'intervento chirurgico. Tutti i pazienti rispettano i criteri previsti dal NIH al momento della valutazione iniziale. Controllo associato con intervento per valore BMI	+/-	-	-

BMI = Indice Massa Corporea, n.s. = non significativo, RYGB = Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux, SG: gastrectomia verticale parziale, DJBm= Bypass duodenale con resezione gastrica minima, OW=Sovrappeso. OB=Obeso. HbA1c = IQR = Intervallo interquartile.

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 8 (ex appendice 4.5, Fändriks, 2016) Variabile di esito: Altri fattori di rischio metabolico (i.e. dislipidemia, ipertensione, apnea notturna)

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Liang, 2013, Cina	RCT	n=108 C=36 I1=34 I2=31	7	Tot. col.: I2 -34,5% TG: I2 -52,8% LDL-C: I2 -48,7% HDL-C: I2 +36,0% hs-CRP: I2 -53,1% TNF-α: I2 -36,4% Adiponectina: I2 +113% LVMI: I2 -5,4%	C: Nessun effetto Tot. col.: I1 -18,6% TG: I1 -21,6% LDL-C: I1 -28.0%, HDL-C: I1 +13,3% hs-CRP: I1 -35,4% TNF-α: I1 -12,5% Adiponectina: I1 +32,3%,	C: interventi non chirurgici I1: interventi non chirurgici + Exenatide I2: LRYGB BMI ≈30,4±1,45 kg/m^2 (media±SD).	?	?	?
Wentworth, 2014, Australia	RCT	n=51 I=25 C=26	3	Tot col.: +2,2% (NS) TG: -35,3% HDL-C: +20,8% (NS) LDL-C: +3,8% (NS)	C: Nessun effetto	I: Interventi non chirurgici + LAGB C: Interventi non chirurgici BMI=25-30 kg/m^2	+/?	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Coorte	n=18 I=9 C=9	0	Risoluzione ipertensione: 8/9 pazienti (88,9%). Correzione dislipidemia: 9/9 pazienti (100%). Miglioramento OSAS: 1/1 pazienti (100%).	C: Nessun effetto	I: LSG C: Interventi non chirurgici	+/?	?/-	-
Geloneze, 2012, Brasile	Coorte	n=41 I=18 C=18	5	No effetti per iperlipidemia, ipertensione, hsCRP,	C: Nessun effetto	I: ODJB C: Interventi non chirurgici	?/-	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

continua Tabella 8

	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2011a, Italia	Studio di coorte	n=68 I1=15 I2=15 C1=20 C2=18	-	Hypertension I1: -8/15 patients (-53,3%). Tot. col.: I1 -17,9% Tot. col.: I2 -23,2% Ipercolesterolemia I1: -6/15 pazienti (-43%). Ipercolesterolemia I2: -8/15 pazienti (-53%). HDL-C I1: +4.4% HDL-C I2: -22,4% Ipertrigliceridemia I1: +3/15 pazienti (+20%) Ipertrigliceridemia I2: +8/15 pazienti (+53%)	TG C1: -15,0% TG C2: -17,3% Terapia antiiperlipemica C1: +5/19 pazienti (+28,9%) Terapia antiiperlipemica C2: +2/18 pazienti (+11,0%)	I1: BPD (BMI 30,0-34,9) I2: BPD (BMI 25,0-29,9) C1: Interv non chirurgici (BMI 30,0-34,9) C2: Interv non chirurgici (BMI 25,0-29,9)	?	?	-
Scopinaro, 2011b, Italia	Studio di coorte	n=68 I=30 C=38	-	Ipertensione: -12/30 pazienti (-40%). Ipercolesterolemia: -14/30 pazienti (-47%). Tot. col.: -22,6% Ipertrigliceridemia: +8/30 pazienti (+27%). HDL-C: -6,4%	C: Nessun effetto	I: BPD C: Interventi non chirurgici	?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 8

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2014, Italia	Studio di coorte	n=47 I=20 C=27	0	Ipertensione: -7/20 pazienti (-35%). TG: -50,2% Iper-TG: -10/20 pazienti (-50,0%) Tot. col.: -12,1% Ipercol.: -8/20 pazienti –(-40%). HDL-C: +26,3%	TG: -38,2% Non fornita proporzione Iper-TG Tot. col.: -21,1% Terapia antiiperlipemica: +55% HDL-C: +19,3% (n.s.)	I: LRYGB C: Interventi non chirurgici	?	?	?
Serrot, 2011, USA	Studio di coorte	n=34 I=17 C=17	-	Terapia antiipertensiva: -35% (in confronto a C). Terapia antiperlipemica: -35% (in confronto a C).	C: Nessun effetto	I: LRYGB C: Interventi non chirurgici.	+/-	-	-

LAGB: Bendaggio gastrico aggiustabile in laparoscopia; LSG=Gastrectomia verticale parziale in laparoscopia; ODJB=Bypass duodenale digiunale aperto, BPD=Diversione biliopancreatica con switch duodenale

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 9 (ex Appendice 4.6, Fändriks, 2016) Variabile di esito: BMI

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Schauer, 2017, USA	RCT	n=150 I1=50 I2=50 C=50	n=134 - n=16	Variazione media a 5 anni -7% p<0,001 (chirurgia = I1+I2) Nessuna variazione di peso P <0,001	Variazione media a 5 anni –0,6% Aumento medio peso 19%	Inclusione per BMI<35 rappresentata graficamente (Fig S2) Il valore di p è per gruppo chirurgico vs gruppo non chirurgico			
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I=12 C=11	6	1 anno follow-up media (SD) Variazioni peso: -10,4% (4,3) Differenza fra gruppi a 1 anno in valori assoluti (p<0.05)	1 anno follow-up: media (SD) Variazioni peso: <1%	Note: BMI al momento dell'arruolamento I. Lap DJB (+ mini gastrectomia) C. Standard care	?	-	-
Schauer, 2014, USA	RCT	n=150 I1=50 I2=50 C=50	13	3 anni follow-up: BMI variazione media-7% Differenza fra gruppi a tre anni: p<0.001 (chirurgia = I1+I2)	3 anni follow-up: BMI variazione media –0,5%	Inclusione per BMI<35 rappresentata graficamente (Fig S2) I1 LSG+ farmaci I2 lapRYGB + farmaci C. Solo farmaci	+	+/?	+/?
Wentworth, 2014, Australia	RCT	n= 51 I=25 C=26	3	2 anni follow-up: Variazione BMI, media (95%CI) -4,1 (-5,1 to -3,2) (-14%) Differenza fra gruppi: p<0,0001	2 anni follow-up: Variazione BMI, media (95%CI) -0,5 (-1,3 to 0,3) (-2%)	I. Farmaci +LAGB C. Farmaci	+/+	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Coorte	n=18 I=9 C=9	0	Preop => dati 1 anno; media (SD) 32,7 (3,2) =>21,1±3,6 (-35%) Differenze fra gruppi a 1 anno: p<0,05	Baseline =>dati 1anno; media (SD) 32,9 (2,0) =>31,7 (1,9) (-3,6%)	I. LSG C. Farmaci	+/?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 9

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precision e *
				Intervento	Controllo				
Liang, 2013, Cina	RCT	n=108 I1=31 I2=34 C=36	7	Preop => dati 1 anno; media (SD) 30,48 (0,93)=> 24,51(0,91) (-20%) Differenze fra gruppi nell'anno p<0,01	Baseline => dati 1 anno; media (SD) 30,94 ±1,96=>30,38±1,66 (-1,7%)	I1. RYGB I2. Interv. non chirurgici +Exenatide C. Interventi non chirurgici	?	?	?
Geloneze, 2012, Brasile	Coorte	n=41 I=18 C=18	5	Preop =>dati 1anno; media (SD) 26,1 (1,7) => 26,4(2,6) (+1%)	Baseline => dati1anno; media (SD) 26,3(1,2) => 25,9(1,9) (-1,5%)	I. ODJB C. Farmaci	?/-	?/-	-
Scopinaro, 2011a, Italia	Coorte	n=68 I1=15 I2=15 C1=20 C2=18	-	Dati 2 anni; media (SD) I1: 33,1 (1,5) => 27,4 (2,3) I2: 28,1 (1,4) => 24,6 (1,8) (-14%)	Baseline =>dati 2 anni; media (SD) C1: 32,9 (1,8) => 33,1 (32,1) C2: 27,1 (2,1) =>26,9(2,0) (±0%) p-non indicato	I1. BPD (BMI 30-35) I2. BPD (BMI 25-30) C1. Farmaci (BMI 30-35) C2. Farmaci (BMI 25-30)	?	?/-	-
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	n=68 I=30 C=38	-	Preop =>dati 1 anno; media (SD) 30,6 (2,9) => 25,3 (2,3) (-23%)	Baseline => dati 1 anno; media (SD) 30,2 (3,5) => 30,2 (3,6) (0%) p-non indicato	I. BPD C. Farmaci	?	?	-
Scopinaro, 2014, Italia	Coorte	n=47 I=20 C=27	0	Preop =>dati 3 anni: media (SD) 32,9 (1,5) => 26,0 (2,2) (-21%)	Baseline => dati 3 anni: media (SD) 33,0 (1,6) =>32,6 (1,4) (-1,1%) p- non indicato	I. lapRYGB C. Farmaci	?	?	?
Serrot, 2011, USA	Coorte	n=34 I=17 C=34	-	Preop =>dati 1 anno; media(SD) 34,6 (0,8) => 25,8 (2,5) (-25%) differenza fra gruppi p<0,001	Baseline => dati 1 anno; media (SD) 34,0±31,8 => 34,3 (2,1) (+1%)	I. lapRYGB C. Farmaci	?/-	-	-

Le percentuali fra parentesi sono calcolate in relazione ai valori medi; BW= peso corporeo; BMI = indice massa corporea, IC: =intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; LapRYGB = Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux in laparoscopia; LAGB = bendaggio gastrico regolabile in laparoscopia; LapDJB = Bypass;duodenale digiunale in laparoscopia; BPD = diversione biliopancreatica; LSG = gastrectomia verticale parziale in laparoscopia.

Tabella 10 (Ex Appendice 4.7, Fändriks, 2016) Variabile esito: Glicemia plasmatica a digiuno (fP-glucose)

*	+ Nessun problema o problemi minori
?	Alcuni problemi
-	Problemi rilevanti

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Schauer, 2017 USA	RCT	150	134 - 16	Variazioni a 5 anni rispetto al baseline I1: -49% p<0,01 vs C I2: -72% p<0,001 vs C	Variazioni a 5 anni rispetto al baseline C: -14%	Dati ricavati da una figura (S3) Dato non disaggregato per BMI			
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I: 12 C: 11	n=6 I: 2 C: 4	DJBm: fP-glucose (mg/dl) (media (DS)) Baseline: 203 (64) Follow up: 146 (26) Differenze fra gruppi non significative p<0,05	Standard care: fP-glucose (mg/dl) (media (DS)) Baseline: 198 (59) Follow up: 157 (50) Differenze fra gruppi non significative p<0,05	Intervento: DJB Controllo: Interventi non chirurgici previsti dalle LLGG delle Autorità Sanitarie Federali del Brasile Pazienti con DMT2 in sovrappeso o con obesità. Limite superiore del BMI 39,9 kg/m^2. Intervallo definito in base alle caratteristiche dei pazienti 25,1-37,6 kg/m^2. BMI medio; I: 29,7(1,9) vs C: 31,7(3,5) kg/m^2.	?	-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Wenthworth, 2014, Australia	RCT	n=51 I:25 C:26	n=3 I: 2 C: 1	Bendaggio gastrico +interventi non chirurgici: fP-Glucose (mmol/L) (media (DS)) Baseline: 7,4 (2,1) Follow up: 6,5 (1,0) Differenze fra gruppi al follow up: 1,9 (0,6-3,1); p= 0,0038 Variazioni dal baseline (IC 95%): -1,0 (-1,7 to -0,3)	Interventi non chirurgici: fP-Glucose (mmol/L) (media (DS)) Baseline: 8,2 (2,3) Follow up: 8,4 (2,6) Variazioni dal baseline baseline (IC 95%): +0,1 (-1,2-1,4)	Pazienti con DMT2 e BMI 25-30 kg/m^2. 2 anni follow up.	+/?	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Coorte	n=18 I:9 C:9	0	SG media (DS): fP-Glucose, mg/dL: Baseline: 139,5 (3,5) Follow up: 82,6 (2,1)	Interventi non chirurgici media (DS): fP-Glucose, mg/dL: Baseline: 148,7 (40,1) Follow up: 164 (63,5) (n.s. al baseline) p<0,05 al follow up	Pazienti con DMT2 con sovrappeso o obesità. BMI 28-35 kg/m^2, arruolati consecutivamente. Gastrectomia verticale parziale vs interventi non chirurgici (non descritti accuratamente) 12 mesi follow up.	+/ ?	?/-	-

(segue)

continua Tabella 10

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2014, Italia	Coorte	n=47 I:20 C:27	0 ?	RYGB: fP-Glucose (mg/dl): (media (DS)) Baseline: 207 (58) 12 mesi: 148 (8) 36 mesi: 140 (49) p<0,01 al follow up vs baseline a 12 e 36 mesi nel gruppo intervento.	Standard care: fP-Glucose (mg/dl): (media (DS)) Baseline: 187 (42) 12 mesi: 162 (28) 36 mesi s: 158 (27) n.s. per confronti fra i due gruppi. p<0,05 al follow up vs baseline a 12 e 36 mesi nel gruppo controllo.	Pazienti con DMT2 e BMI 30-35 kg/m2. 20 pazienti arruolati per RYGB. 27 pazienti inclusi per caratteristiche baseline e seguiti retrospettivamente come gruppo di controllo. 3 anni follow up. Controlli: La somministrazione di farmaci nel gruppo di controllo è stata eseguita dal diabetologo, caso per caso e in linea con la buona pratica clinica"	?	?	?
Geloneze, 2012, Brasile	Coorte	n=41 I: 19 C: 22	n=5 I: 1 C: 4	DJBm: fP-Glucose (mmol/L): (media (DS)) Baseline: 9,9 (3,5) Follow up: 8,3 (2,5)	Interventi non chirurgici: fP-Glucose (mmol/L): (media (DS)) Baseline: 9,7 (2,8) Follow up: 9,1 (2,6) Differenze fra gruppi al follow up p<0,05	Pazienti con DMT2 e BMI 25-29,9 kg/m^2. DJBm vs interventi non chirurgici 12 mesi follow up. Il gruppo di controllo è composto da pazienti che hanno rifiutato le procedure chirurgiche e che utilizzano approcci farmacologici e non farmacologici, definiti dalle LLG brasiliane.	?/-	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 10

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	n=68 I: 30 C: 38	n=0 (?)	Diversione biliopancreatica: fP-Glucose, mg/dL: (media (DS)) Baseline: 220 (69) 12 mesi: 149 (41) p<0,05 dal baseline al follow up nel gruppo di intervento.	Interventi non chirurgici: fP-Glucose, mg/dL: (media (DS)) Baseline: 171 (38) 12 mesi: 151 (28) p<0.01 fra i due gruppi al baseline. No dati su differenze fra I e C al follow up. p<0,01 dal baseline al follow up nel gruppo di controllo.	Pazienti con DMT2 con sovrappeso o obesità (BMI 25-35 kg/m^2). Diversione biliopancreatica vs pazienti con caratteristiche baseline estratti dal database del centro diabetologico e che ricevono interventi non chirurgici. 1 anno follow up. NB. Stesso studio di Scopinaro 2011a, ma differente presentazione dei risultati.	?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori ? Alcuni problemi - Problemi rilevanti

continua Tabella 10

Autore, anno, paese	Disegno dello studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2011a, Italia	Coorte	n=68 I, OW: n=15 I, OB: n=15 C, OW: n=18 C, OB: n=20	n=0	Diversione biliopancreatica: fS-Glucose (mg/dL): (media (DS)) OW Baseline: 206 (62) 12 mesi: 167 (48) 24 mesi: 154 (41) OB: Baseline: 234 (76) 12 mesi: 131 (32) 24 mesi: 134 (41) p<0,05 dal baseline a 12 e 24 mesi	Interventi non chirurgici: fS-Glucose (mg/dL): (media (DS)) OW Baseline: 159 (39) 12 mesi: 145 (27) 24 mesi: 149 (16) OB: Baseline: 182 (33) 12 mesi: 157 (29) 24 mesi: 155 (22) p<0,01 fra i due gruppi al baseline. No dati su differenze fra I e C al follow up. p<0,01 dal baseline a 12 e 24 mesi	Pazienti con DMT2, sovrappeso (BMI 25-30 kg/m^2) o con obesità moderata (BMI 30-35 kg/m^2). Pazienti con diversione biliopancreatica vs pazienti selezionati in base a caratteristiche definite dal centro diabetologico che ricevono interventi non chirurgici. 2 anni follow up. Obiettivo primario dello studio è il confronto fra gli interventi chirurgici per la classe di OW e OB.			

HOMA-IR = Modello omeostatico di valutazione di insulino resistenza; BMI = Indice massa corporea; n.s. = non significativo; RYGB = By-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux; DJBm= Bypass duodenale digiunale con resezione gastrica minima; SG: Resezione gastrica verticale; OW=Sovrappeso.;OB=Obesità; fP-Glucose = Glicemia plasmatica a digiuno; Fasting Plasma Glucose concentration: Concentrazione di glucosio plasmatico a digiuno. fS-Glucose = Fasting Serum Glucose concentration; GCP:good clinical practice

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 11 (ex Appendice 4.8, Fändriks, 2016) Variabile di esito: Consumo di farmaci per il diabete

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Schauer, 2017, USA	RCT	n=150	n=134 - n=16	N. medio di farmaci Baseline I1 2,4±1,2 I2 2,6±1,1 p<0,001 vs C 5 anni I1 1,3±1,0 I2 1,1±1,1 p<0,01 vs C	N. medio di farmaci Baseline C 2,7±1,1 5 anni C 2,1±1,0 p<0,01	5 anni follow up. Nel sottogruppo di pazienti con BMI <35 kg/m^2 dati di RYGB e SG non vengono presentati separatamente.			
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I: 12 C: 11	n=6 I: 2 C: 4	DJB m: Baseline: 1,0 Follow-up: 0,8 (Dati estratti da una figura)	Medication score: Baseline: 0,8 Follow-up: 1,4 (Dati estratti da una figura) Interazione significativa fra i gruppi (p<0,001) nell'utilizzo di medicazioni (farmaci per diabete): maggiore uso nel gruppo di controllo anche se non è possibile individuare l'uso delle medicazioni nel gruppo di controllo	Pazienti con DMT2, con sovrappeso o obesità. Limite superiore per BMI 39,9 kg/m^2. BMI medio; I: 29,7 (1,9) vs C: 31,7 (3,5) kg/m^2.	?	-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 11

Autore, anno, Paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Schauer, 2014, USA	RCT	n=150 RYGB: 50 SG:5 0 Int non chir: 50 Pazienti con BMI < 35 kg/m^2: n=49	n=13 n=150 RYGB: 2 SG: 1 Int non chir: 10 Non riportati pazienti con BMI <35 kg/m^2.	RYGB o SG + farmaci Numero medio di farmaci per il diabete ≈1,1 (dato estratto da una figura)	Farmaci Numero medio di farmaci per il diabete ≈2,7 (dato estratto da una figura) p<0,01	3 anni follow up. BMI 27-43 kg/m^2. Alcuni dati sono presentati separatamente per pazienti con BMI < 35 kg/m^2 e sono quelli considerati nel presente studio. Nel sottogruppo di pazienti con BMI <35 kg/m^2 dati di RYGB e SG non vengono presentati separatamente	+	+/?	+/?
Scopinaro, 2011b, Italia	Coorte	n=68 I: 30 C: 38	n=0 ?	Diversione biliopancreatica: 19/30 (63%) dei pazienti non ha mai richiesto farmaci per il diabete durante i 12 mesi di follow up. (valore non riportato)	Standard care: Tutti i pazienti (100%) hanno richiesto farmaci per il diabete nei 12 mesi successivi all'arruolamento.	Pazienti con DMT2in sovrappeso o obesità (BMI 25-35 kg/m^2). Diversione biliopancreatica vs pazienti arruolati in base a caratteristiche del database al centro diabetologico che ricevono farmaci 1 anno follow up.	?	?/-	-

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 12 (ex Appendice 4.8 , Fändriks, 2016) Variabile di esito: Assistenza non chirurgica

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Serrot, 2011, USA	Studio di coorte	n=34 I: 17 C: 17	n=0	RYGB: Interventi non chirurgici o farmaci per il diabete: 14	Interventi non chirurgici: Interventi non chirurgici o farmaci per il diabete: 9 n.s. fra gruppo di intervento e controllo (p=0,25)	RYGB vs interventi non chirurgici. Revisione retrospettiva del data base di chirurgia bariatrica che include pazienti con DMT2 e BMI <35 kg/m^2 al momento dell'intervento. Tutti i pazienti rispettano i criteri previsti dal NIH al momento della valutazione iniziale. Punteggio: Antidiabetici=0 Metformina=1 (Punteggio aggiuntivo per l'uso di antidiabetici orali o exenatide) Insulina=2 punti aggiuntivi.	+/-	-	-

I = Intervento; C = Controllo; BMI = Body Mass Index; n.s. = non significativo; RYGB: Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux; DJBm= Bypass duodenale digiunale con resezione gastrica minima; SG= Gastrectomia verticale parziale; OW=Sovrappeso; OB=Obeso; IQR = Intervallo interquartile.

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

Tabella 13 (ex Appendice 4.9, Fändriks, 2016) Variabili di esito: Complicanze

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Feng, 2019, USA	Studio di coorte	N=8628		Esiti a 30 giorni Morbilità composita – SG 2,87; RYGB 7,83; AGB 0,94; DS 17,65 Morbilità seria - SG 0,51; RYGB 1,52; AGB 0 DS 11,76 Morbilità minore - SG 0,34; RYGB 1,58; AGB 0 DS 0 Riammissione a 30 giorni - SG 3,08; RYGB 7,18; AGB 1,70 DS 11,76		SG vs RYGB vs AGB vs DS			
Liang, 2013, Cina	RCT	n=108 C=36 I1=34 I2 =31	7	Nessun EA serio. Nausea I2 = 16% Infiammazioni locali intorno al drenaggio I2 = 19%	Nessun EA serio. Vomito C = 8% Vomito I1 = 38%	C=Interventi non chirurgici I1= Interventi non chirurgici + Exenatide I2=LRYGB BMI ≈30,4±1,45 kg/m^2 (media±SD)	?	?	?
Petry, 2015, Brasile	RCT	n=23 I=12 C=11	6	Perdita anastomotica, riparazione chirurgica (8%)	Nessun EA.	I=LDJB C=Interventi non chirurgici	?	-	-
Schauer, 2014, USA	RCT	n=150 I1=50 I2=50 C=50	13	Complicanze chirurgiche, Re intervento nei primi 12 mesi = 4%	Aumento eccessivo peso (>5%) = 7/43 pazienti (16,3%)	C. Interventi non chirurgici I1=LSG+ Interventi non chirurgici I2 LRYGB+ Interventi non chirurgici	+	+/?	+/?
Wentworth, 2014, Australia	RCT	n= 51 I=25 C=26	3	Intervento di revisione = 1 (4%) Difficoltà deglutizione = 4 (17%). Colecistectomia post op = 1 (4%)	Foto-coagulazione della retina = 2 (8%) Fascite eosinofila (Atorvastatina) = 1 (4%)	I. Interventi non chirurgici +LAGB C. Interventi non chirurgici	+/ ?	+	+
Abbatini, 2012, Italia	Studio di coorte	n=18 I=9 C=9	0	Nessuna complicanza importante		I. LSG C. Interventi non chirurgici	+/ ?	?/-	-

(segue)

* + Nessun problema o problemi minori
? Alcuni problemi
- Problemi rilevanti

continua Tabella 13

Autore, anno, paese	Disegno di studio	Numero di pazienti n=	Inclusi - esclusi	Risultati		Commenti	Immediatezza *	Limitazioni *	Precisione *
				Intervento	Controllo				
Scopinaro, 2011a; 2011b, Italia	Studio di coorte	n=68 I=30 C=38	-	Chirurgia 16 casi, laparoscopia 14 casi Sanguinamento intraperitoneale = 1/30 (3,3%) Gastroplegia (entro <2 settimane) = 4/30 (13,3%)		I. BPD C. interventi non chirurgici	?	?/-	-
Scopinaro, 2014, Italia	Studio di coorte	n=47 I=20 C=27	0	Sanguinamento intraperitoneale = 1/20 (5%) Sanguinamento gastrointestinale = 1/20 (5%) Sanguinamento ulcere =1/20 (5%) Ostruzione intestinale/ Ernia interna = 1/20 (5%)		I. LRYGB C. interventi non chirurgici	?	?	?
Geloneze, 2012, Brasile	Studio di coorte	n=41 I=18 C=18	5	Nausea post operatoria = 10/18 pazienti (55,6%) Eventi ipoglicemici = 3 pazienti (prima del controllo insulina, 16,7%)	Eventi ipoglicemici = 12/18 pazienti (66,7%)	I. ODJB C. Interventi non chirurgici	?/-	?/-	-
Serrot, 2011, USA	Studio di coorte	n=34 I=17 C=17	-	Ernia interna = 2/17 pazienti (11,8%) Ulcere= 2/17 pazienti (11,8%)		I. LRYGB C. interventi non chirurgici.	+/-	-	-

EA= Eventi avversi; LRYGB= Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux; LDJB: Bypass duodenale digiunale in laparoscopia + mini gastrectomia; LSG=Gastrectomia verticale parziale in laparoscopia; AGB=Bendaggio gastrico regolabile; LAGB=Bendaggio gastrico regolabile in laparoscopia; ODJB; Bypass duodenale digiunale aperto; BPD: diversione biliopancreatica con switch duodenale; DS=switch duodenale

Appendice 6. Articoli esclusi e motivazioni

	Motivi di esclusione
Efficacia	
Glaysher, 2017	Popolazione non caucasica o BMI>35kg/m^2
Horwitz, 2016	Popolazione non caucasica o BMI>35kg/m^2
Simonson, 2018;	Popolazione non caucasica o BMI>35kg/m^2
Varma, 2019	Popolazione non caucasica o BMI>35kg/m^2
Xiang, 2018	Popolazione non caucasica o BMI>35kg/m^2
Azevedo 2018	Popolazione e dati non disaggregati
Ikramuddin, 2016	Popolazione e dati non disaggregati
Iosif, 2019	Popolazione e dati non disaggregati
Katsogiannos, 2019	Popolazione e dati non disaggregati
Panosian, 2017	Popolazione e dati non disaggregati
Ikramuddin, 2018	Studio osservazionale
Cummings, 2016	Dato non disaggregato per BMI
Borisenko, 2015	P errato, BMI troppo elevato
Celik, 2015	Serie troppo piccola
Chiellini, 2009	Mancanza gruppo di controllo
Courcoulas, 2015	P errato, BMI troppo elevato
Courcoulas, 2014	P errato, BMI troppo elevato
DePaula, 2012	Serie troppo piccola
Ding, 2015	P errato, BMI troppo elevato
Dixon, 2008	P errato, BMI troppo elevato
Halperin, 2014	P errato, BMI troppo elevato
Ikramuddin, 2013	P errato, BMI troppo elevato
Ikramuddin, 2015	P errato, BMI troppo elevato
Kashyap, 2013	P errato, BMI troppo elevato
Keating, 2015	P errato, BMI troppo elevato
Malin, 2014	P errato, BMI troppo elevato
Schauer, 2012	Dati non stratificati per BMI<35 kg/m^2
Sjöholm, 2013	P errato, no diabete tipo 2
Sjöholm, 2015	Intervento errato
Sicurezza	
Aminian, 2016	Dato non disaggregato per BMI
Hussain 2019	Dato non disaggregato per BMI
Lazzati, 2016	Dato non disaggregato per BMI
Lee, 2016	Dato non disaggregato per BMI
Liakopoulos 2019	Dato non disaggregato per BMI
Miras, 2018	Dato non disaggregato per BMI
Bailly, 2019	BMI non coincidente con lo studio
Blair, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Coblijn, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Dicker, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Edholm, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Guerrier, 2018	BMI non coincidente con lo studio

Haier, 2018	BMI non coincidente con lo studio
Montastier, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Schurner, 2018	BMI non coincidente con lo studio
Stenberg, 2017	BMI non coincidente con lo studio
Stroh, 2016	BMI non coincidente con lo studio
Sudan, 2017	BMI non coincidente con lo studio
Sundbom, 2017	BMI non coincidente con lo studio
Toh, 2017	BMI non coincidente con lo studio
Altun, 2016	Pazienti non diabetici
Alvarenga, 2016	Pazienti non diabetici
Chang, 2018	Pazienti non diabetici
Coblijn, 2016	Pazienti non diabetici
Aung, 2016	Popolazione non caucasica
Jammu, 2016	Popolazione non caucasica

In grigio sono evidenziati gli articoli selezionati nell'aggiornamento della letteratura, svolto nel presente adattamento

Lista acronimi e abbreviazioni

AE: assessment element.

AGB: adjustable gastic banding; bendaggio gastrico laparoscopico regolabile.

AMD: Associazione Medici Diabetologi.

BMI: body mass index.

BPD: bileo-pancreatic diversion; diversione biliopancreatica.

CUR: health problem and current use of technology domain.

DMT2: diabete mellito di tipo 2.

DMT1: diabete mellito di tipo 1.

EFF: clinical effectiveness domain.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

HTA: health technology assessment.

II: ileal interposition; trasposizione Ileale.

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

MGB: mini-gastric by-pass; mini-by-pass gastrico.

RCT: randomised controlled trial.

R-Y GBP: Roux-en-Y gastric by-pass; by-pass gastrico su ansa a Y secondo Roux.

SG: sleeve gastrectomy; gastrectomia verticale parziale.

SID: Società Italiana di Diabetologia.

SAF: safety domain.

PICO: population, intervention, comparison, outcome.

TEC: description and technical characteristics of technology domain.