



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

**LINEA GUIDA PER LA TERAPIA DEL SOVRAPPESO E
DELL'OBESITÀ RESISTENTI AL TRATTAMENTO
COMPORTAMENTALE NELLA POPOLAZIONE ADULTA
CON COMORBILITÀ METABOLICHE**

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2023

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)



Società Italiana dell'Obesità (SIO)



Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)



Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità
e delle malattie metaboliche

Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)



COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Componenti del comitato tecnico-scientifico

- Marco Chianelli (AME)
- Bruno Annibale (SIGE)
- Roberto Attanasio (AME)
- Luca Busetto (SIO)
- Agostino Paoletta (AME)
- Enrico Papini (AME)
- Agnese Persichetti (AME)
- Irene Samperi (AME)
- Alessandro Scoppola (AME)
- Roberto Vettor (SIO)

Panel degli estensori

- Marco Chianelli – *Chair*, Endocrinologo, UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Alice Albanese – Chirurgo, UOSD Chirurgia Bariatrica, AOU di Padova
- Marilia Carabotti – Gastroenterologo, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Università Sapienza, Roma; AOU Sant'Andrea, Roma
- Daniela Casarotto – Infermiera, *Case manager*, AO di Padova
- Giovanni De Pergola – Endocrinologo, Centro di Nutrizione Clinica per la Ricerca e la Cura dell'Obesità e delle Malattie del Metabolismo presso l'IRCCS De Bellis di Castellana Grotte (BA)
- Olga Eugenia Disoteo – Endocrinologo, SC Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano
- Ilenia Grandone – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, SC Diabetologia, Dietologia, Nutrizione Clinica, AO S. Maria di Terni
- Gerardo Medea – MMG, Responsabile nazionale della macro-area metabolica (diabete, nutrizione, obesità e tiroide) SIMG
- Enzo Nisoli – Farmacologo, Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
- Marco Raffaelli – Chirurgo, UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
- Sami Schiff – Psicologo, Dipartimento di medicina - DIMED; Università di Padova
- Federico Vignati – Endocrinologo, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità, Ospedale Sant'Anna, Como, ASST Lariana
- Iris Zani – Amici Obesi, Onlus

Gruppo Metodologico

- Michela Cinquini, Marien Gonzalez Lorenzo, Veronica Andrea Fittipaldo, Silvia Minozzi, Marta Monteforte, Antonino Carmelo Tralongo (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano)

Revisori

- Giorgio Borretta – Endocrinologo, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo
- Michele Carruba – Farmacologo, Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
- Maria Grazia Carbonelli – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, Unità di Dietologia e Nutrizione, AO San Camillo-Forlanini, Roma
- Maurizio De Luca – Chirurgo, Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale di Rovigo
- Simona Frontoni – Endocrinologo, Unità di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Fatebenefratelli, Roma
- Stefano Ginanni Corradini – Gastroenterologo, Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza" di Roma, AOU Policlinico Umberto I, Roma
- Fabrizio Muratori – Endocrinologo, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità, Ospedale Sant'Anna, Como, ASST Lariana

Commissione Linee Guida AME

- Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- Agostino Paoletta
- Enrico Papini
- Roberto Attanasio
- Agnese Persichetti
- Irene Samperi

Segreteria organizzativa: Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m² resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica) e con comorbidità metaboliche correlate al peso, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

Non verranno qui considerati i casi di obesità genetica o conseguenti a lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, né casi che riguardano le donne in gravidanza o durante l'allattamento.

Il **beneficio atteso** da questa LG è il miglioramento della qualità e l'omogeneizzazione delle cure su tutto il territorio nazionale. Dalla definizione dei vantaggi terapeutici e della procedura migliore per il singolo paziente con sovrappeso e obesità si vuole fornire uno strumento che possa incentivare la terapia in fase sempre più precoce. L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente. L'obesità in particolare determina la comparsa di numerose complicanze metaboliche, ortopediche, cardio-circolatorie, respiratorie, motorie, oncologiche e psicologiche, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni e un peggioramento della qualità di vita. È un problema sanitario e sociale importante, che per molti anni non ha avuto opzioni terapeutiche farmacologiche valide e che ora vede nuovi farmaci, sicuri e sempre più efficaci.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m² resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita e con comorbidità metaboliche correlate al peso (pre-diabete, diabete, malattia metabolica del fegato, dislipidemia e ipertensione) è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Il paziente in sovrappeso o obeso può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati.

Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e con la partecipazione attiva di un paziente all'interno del gruppo di elaborazione della LG.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con sovrappeso e obesità, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio, di centri di 2° livello e medici di medicina generale (MMG).

La LG costituisce, inoltre, un importante riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per consentire una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'obesità.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello degli ambulatori territoriali e a livello ospedaliero.

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

L'obesità è una malattia cronica risultante dalla complessa interazione tra ambiente, stile di vita, e alterazioni metaboliche geneticamente determinate e solo parzialmente controllabili dalla volontà. L'eccesso ponderale ha rilevanti ripercussioni sulla qualità della vita (QoL) del paziente, sia per le sue implicazioni sociali e psicologiche, quali ridotta autostima e depressione, sia per le limitazioni funzionali di cui è vittima, quali la mancanza di agilità, la ridotta mobilità e la facile affaticabilità, alterazioni che configurano una condizione di disabilità.

L'eccesso ponderale è inoltre associato a complicanze che incidono sfavorevolmente sull'aspettativa di vita: ipertensione, dislipidemia, diabete, sindrome delle apnee notturne (OSAS) e aumento del rischio cardio-vascolare (CV) oncologico e infettivo. Queste osservazioni sono drammatiche se si considera che la prevalenza dell'obesità in Italia è in costante aumento e rappresenta una vera emergenza sociale, in quanto moltiplicatore di eventi e del rischio.

La presente LG valuta il ruolo della terapia medica e chirurgica nella gestione dell'eccesso ponderale e delle comorbidità metaboliche associate all'obesità. In considerazione della comune via metabolica — l'insulino-resistenza — l'attenzione verrà focalizzata sull'efficacia della terapia nell'obesità complicata da patologie metaboliche: pre-diabete, diabete, malattia metabolica del fegato, dislipidemia e ipertensione.

Non verranno, quindi, prese in esame le complicanze "non metaboliche" — quali le respiratorie, ortopediche, cardiovascolari e oncologiche — che traggono vantaggio dalla perdita di peso a prescindere dalla terapia utilizzata.

La valutazione del migliore approccio terapeutico sul piano costi e rischi-benefici verrà condotta sulla base delle migliori evidenze disponibili in letteratura, valutate e sintetizzate secondo il metodo GRADE.

1.1 Sovrappeso e Obesità

L'obesità è una malattia multi-fattoriale caratterizzata da aumento della percentuale di massa grassa in relazione alla massa magra, dovuto a uno squilibrio tra calorie assunte ed ossidate. Tale sbilanciamento è prevalentemente causato da inappropriate abitudini alimentari, dal punto di vista quantitativo e/o qualitativo, e da attività fisica inadeguata rispetto all'entità dell'introito calorico. Il sovrappeso e l'obesità sono, nella maggior parte dei casi, imputabili a stili di vita impropri e pertanto possono essere considerati condizioni prevenibili, adottando stili di vita salutari. Tuttavia, esistono fattori genetici che influenzano la tendenza all'incremento ponderale e fenomeni di adattamento biologico che ostacolano la perdita di peso e il suo mantenimento.

La classificazione dell'eccesso ponderale viene effettuata sulla base del peso corporeo e dell'altezza, utilizzando l'**indice di massa corporea** (IMC; BMI = *body mass index*, secondo la definizione anglosassone), considerato il metodo più semplice ed efficace per definire la presenza di grasso corporeo in eccesso. Il BMI si calcola secondo la formula:


$$\text{BMI} = \text{peso (in kg)} / \text{quadrato dell'altezza (in metri)}$$

Si parla di sovrappeso se il BMI è compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m² e di obesità se il BMI è pari o superiore a 30.0 kg/m². L'obesità viene a sua volta distinta in diversi gradi in relazione al BMI:

- primo grado se BMI = 30-35 kg/m²;
- secondo grado se BMI = 35.1-40 kg/m²;
- terzo grado se BMI > 40 kg/m².

Accanto al BMI, nella pratica clinica viene utilizzata anche la misurazione della **circonferenza addominale** (*waist circumference* = WC, secondo la definizione anglosassone) per definire la tipologia antropometrica dell'obesità. Il progressivo aumento del WC si correla con la quantità di grasso viscerale e si associa al parallelo incremento del rischio di patologie metaboliche, CV e oncologiche. Nelle persone sotto i 19 anni, per la classificazione dello stato ponderale sono utilizzate le curve di crescita dell'OMS ed i valori soglia raccomandati dall'*International Obesity Task Force* (IOTF), che tengono conto dell'età e del sesso (1).

Poiché le classificazioni antropometriche (basate su BMI e WC) hanno alcune limitazioni, tra cui quella di essere poco sensibili e specifiche, l'impossibilità di determinare in modo preciso la percentuale di grasso (che può essere differente all'interno dello stesso valore di BMI) e poiché la morbilità associata all'obesità correla con molteplici fattori, per stadiare la patologia e proporre al paziente la terapia più appropriata è stata proposta una classificazione denominata EOSS (*Edmonton Obesity Staging System*), che comprende comorbidità, limitazioni funzionali e coinvolgimento psichico (2).

Stadio	0	1	2	3	4
					
Comorbidità	No	Subcliniche (es. alterata glicemia a digiuno)	Cliniche (es. diabete o ipertensione)	Complicate (es. IMA o retinopatia diabetica)	Severe (stadio terminale)
Sintomi psichici	No	Lievi (senza impatto su QoL)	Moderati (es. depressione lieve)	Gravi (depressione maggiore)	Severi (invalidanti)
Sintomi funzionali	No	Lievi (senza limitazioni fisiche)	Moderati (es. limitazioni nelle attività quotidiane)	Gravi (impossibilità a lavorare)	Severi (invalidanti)

Dal rapporto 2022 dell'OMS Europa emerge che quasi il 60% degli adulti e quasi il 30% dei soggetti in età pediatrica (29% dei maschi e 27% delle femmine) è in sovrappeso o obeso. La prevalenza dell'obesità negli adulti nella regione Europea è più alta che in qualsiasi altra regione dell'OMS, fatta eccezione per le Americhe. La situazione non sembra migliorare nel tempo e la prevalenza è in costante aumento in quasi tutti i paesi Europei, mentre nessuno dei 53 Stati membri appare in grado di frenare l'aumento dell'obesità. L'obesità è quindi tra le principali cause di morte e disabilità nella regione Europea e causa più di 1.2 milioni di decessi per anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale (3).

In Italia, la prevalenza dell'eccesso ponderale aumenta con l'incremento della età: riguarda un minore su quattro, ma la quota raggiunge il 46.1% tra le persone dai 18 anni in su. La prevalenza è maggiore, in entrambi i generi, nella classe 65-74 anni (61.1%). La maggioranza degli uomini presenta un eccesso ponderale già a partire dai 45 anni, mentre nelle donne tale fenomeno si verifica pienamente dopo i 65 anni (4).

1.2 Comorbidità

1.2.1 Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete 2)

Nei pazienti obesi sono frequenti le alterazioni del metabolismo glucidico. Nei giovani adulti nordamericani, di età

compresa tra 19 e 34 anni, il pre-diabete era presente nel 36.9% dei soggetti obesi (rispetto al 16.6% nei soggetti normopeso) e il diabete nel 18% (5).

Secondo le LG dell'*American Diabetes Association* (ADA), il pre-diabete è presente se (6):

- la glicemia a digiuno è compresa tra 100 e 125 mg/dL (alterata glicemia a digiuno, IFG);
- durante un carico orale di glucosio (OGTT) di 75 g la glicemia a due ore è compresa tra 140 e 199 mg/dL (ridotta tolleranza al glucosio, IGT);
- l'emoglobina glicata (HbA1c) è compresa tra 5.7 e 6.4% (39-46 mmol/mol).

Il pre-diabete è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DM2): il 70% dei pazienti pre-diabetici progredisce verso il DM2 conclamato nell'arco della vita (7). Il pre-diabete è inoltre associato allo sviluppo di patologie normalmente associate al DM2, come la retinopatia diabetica, la neuropatia, la nefropatia e, soprattutto, le complicanze macro-vascolari (8,9). Inoltre, ci sono dati scientifici emergenti sul fatto che il pre-diabete sia associato allo sviluppo di disturbi cognitivi e cancro (7).

Lo sviluppo delle complicanze vascolari è collegato alle alterazioni metaboliche presenti nei soggetti con pre-diabete: uno studio nella popolazione americana ha infatti evidenziato che nei soggetti con pre-diabete, rispetto ai soggetti normoglicemici, si osservavano valori più elevati di pressione arteriosa, trigliceridi, colesterolo totale e LDL, associati a valori di HDL più bassi (10).

Infine, è stato riscontrato che nei soggetti con pre-diabete la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) era presente con una prevalenza tra il 44% e il 62% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, non dissimile da quella osservata nei pazienti diabetici (11). È stata riportata una relazione tra l'aumento dei livelli circolanti di HbA1c e la prevalenza della NAFLD, persino nei soggetti privi di diabete (12). Una prevalenza simile a quella dei pazienti diabetici è stata riscontrata anche per l'ipertensione e la dislipidemia (11).

La forma più comune di DM è il tipo 2, che rappresenta circa il 90% dei casi (13).

La diagnosi di DM (6,14) si fonda sulla presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- sintomi compatibili: poliuria, polidipsia, perdita di peso inspiegabile, associati a un valore di glicemia ≥ 200 mg/dL (rilevato in qualsiasi momento della giornata);
- in assenza dei sintomi tipici, riscontro in almeno due rilevazioni diverse di:
 - glicemia dopo almeno 8 ore di digiuno ≥ 126 mg/dL;
 - glicemia ≥ 200 mg/dL dopo 120 minuti dall'OGTT con 75 g;
 - HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5%) con dosaggio standardizzato tenendo conto delle possibili interferenze.

L'incremento della prevalenza del DM2 viene associato alla sempre più diffusa presenza di sovrappeso/obesità e sedentarietà nella popolazione generale, oltre alla sempre maggior diffusione di modelli di alimentazione caratterizzate da eccessivo introito di grassi saturi e carboidrati a rapido assorbimento (13,15,16). D'altro canto, è noto che il DM2 è una patologia multi-fattoriale, che riconosce anche un substrato genetico molto complesso: circa il 40% dei pazienti con DM2 ha parenti di primo grado affetti dalla stessa malattia, mentre la concordanza si avvicina al 100% tra i gemelli monoizigoti (17).

Sono stati recentemente analizzati l'associazione di rischio genetico, obesità e stile di vita sfavorevole con lo sviluppo di DM2, così come l'impatto di obesità e stile di vita sul rischio di sviluppare il DM2 in relazione alla predisposizione genetica. Lo studio (17) ha evidenziato che obesità e stile di vita erano associati a maggior rischio di sviluppare il DM, in modo indipendente dal rischio genetico: l'obesità aumentava di quasi 6 volte il rischio di sviluppare DM2 rispetto ai soggetti normopeso; l'effetto della predisposizione genetica e dello stile di vita sfavorevole era relativamente modesto, con un incremento del rischio, rispettivamente, di 2 e 1.2 volte. In particolare, rispetto ai soggetti normopeso, il rischio di sviluppare DM2 era oltre 8 volte maggiore nei soggetti obesi con stile di vita favorevole e basso rischio genetico, mentre gli individui obesi, con stile di vita sfavorevole ed elevata predisposizione genetica avevano un rischio oltre 14 volte maggiore di sviluppare DM, rispetto ai soggetti normopeso, con bassa predisposizione genetica e stile di vita favorevole. Lo studio concludeva che l'effetto dell'obesità sul rischio di DM2 è largamente dominante rispetto agli altri fattori di rischio esaminati, sottolineando l'importanza di intervenire sul peso corporeo per prevenire il DM2 (17).

Questa LG non affronta il problema specifico della terapia del DM2, per cui si rimanda alle relative LG italiane (184).

1.2.2 Alterazioni lipidiche

Il tessuto adiposo è un organo attivo coinvolto nell'omeostasi lipidica attraverso la produzione di citochine (es. leptina, adiponectina, resistina, ecc) (19). L'accumulo di grasso viscerale rappresenta un fattore di rischio di malattia CV, determinando una modifica nella produzione di citochine infiammatorie, come TNF-alpha, interleukina-6 (ecc).

I pazienti affetti da obesità viscerale spesso presentano dislipidemia aterogena, caratterizzata da bassi valori di HDL, alti valori di trigliceridi e di LDL piccole e dense. Questo fenotipo è frequentemente associato alla presenza di placche ateromasiche, che possono essere instabili, e al marcato incremento dei marcatori di infiammazione (PCR ultrasensibile, ecc).

Tra i **meccanismi** responsabili della dislipidemia si ritiene che l'**insulino-resistenza** abbia un ruolo principale, poiché determina (19):

- alterazione del metabolismo dei trigliceridi riducendone la *clearance*;

- formazione di LDL più piccole e dense;
- produzione di HDL disfunzionali;
- riduzione della degradazione dell'Apoproteina B100.

L'insulino-resistenza si instaura nel paziente obeso attraverso vari meccanismi, tra cui quello indotto dal tessuto adiposo ipertrofico, poiché l'eccesso di acidi grassi liberi ivi contenuto riduce il *signaling* dell'insulina (19).

Si stima che il 35% dei pazienti obesi sia affetto da dislipidemia. Il profilo lipidico del paziente affetto da obesità si caratterizza in primo luogo per l'aumento della **trigliceridemia** anche a digiuno, fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica. L'eccesso di trigliceridi e di acidi grassi liberi derivanti dalla loro idrolisi viene trasferito al fegato, dove viene in parte conservato sotto forma di trigliceridi che si accumulano in goccioline lipidiche nel *citosol* degli epatociti (favorendo la malattia da accumulo di grasso o steatosi epatica), e in parte re-immesso in circolo (20). Non esistono specifici valori *target* di trigliceridemia, ma valori < 150 mg/dL indicano un basso rischio CV (21).

Bassi valori di **HDL** (< 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nella donna) rappresentano uno dei più potenti fattori predittivi di patologia CV nella sindrome metabolica e nell'obesità, anche se non è ancora completamente chiarita la ragione di tale diminuzione. Queste lipoproteine hanno dimostrato di inibire la trombosi, l'ossidazione e l'infiammazione (22), mentre sono disfunzionali nei soggetti obesi, soprattutto se affetti da insulino-resistenza (23,24). Il calo ponderale si associa ad aumento dei valori di HDL, verosimilmente per l'aumento di adiponectina, indipendentemente dalla modifica di adiposità e di insulino-resistenza (20). Non sono stati definiti obiettivi specifici di HDL da raggiungere (21).

Le **LDL**, soprattutto a causa dell'eccesso di trigliceridi e della disfunzione di lipoprotein-lipasi, diventano più piccole e dense, pertanto più facilmente glicosilate e ossidate e quindi altamente aterogene (25). È stato ben definito il ruolo patogeno di queste lipoproteine sulle patologie CV e la loro riduzione si associa direttamente a riduzione del rischio, indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (26). L'obiettivo terapeutico da raggiungere non è uguale per tutti ma dipende dal rischio CV del singolo paziente (21).

Inoltre, è stata posta attenzione alla **Lp(a)**, una LDL con Apo(a) che, a causa delle esigue dimensioni, attraversa liberamente l'endotelio e, se ritenuta all'interno della parete vasale può aumentare il rischio aterosclerotico. Ha anche effetto pro-trombotico e pro-infiammatorio. Dovrebbe essere previsto il dosaggio di questa lipoproteina una volta nella vita, per escludere valori estremamente elevati (> 180 mg/dL), solitamente ereditari, che si associano a rischio molto alto di patologia aterosclerotica (27).

1.2.3 Alterazioni metaboliche del fegato

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD, dall'inglese *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) è una condizione caratterizzata da eccessivo accumulo di grasso su base dismetabolica nelle cellule parenchimali del fegato. La diagnosi di NAFLD viene generalmente fatta con l'ecografia addominale. Tuttavia, il termine NAFLD include due condizioni, non distinguibili con l'ecografia, con prognosi differente:

- la steatosi epatica non alcolica (NAFL, *Non-Alcoholic Fatty Liver*), caratterizzata dall'accumulo di grasso in assenza di infiammazione e fibrosi;
- la steato-epatite non alcolica (NASH, *Non-Alcoholic SteatoHepatitis*), caratterizzata da danno necro-infiammatorio, infiammazione prevalentemente lobulare con o senza fibrosi peri-sinusoidale, che rappresenta la forma potenzialmente progressiva fino alla cirrosi e all'epato-carcinoma (28).

È stato stimato che circa il 25% della popolazione generale sia affetta da NAFLD e una percentuale compresa tra il 7 e il 30% di questi è affetta da NASH (29).

L'eccessivo introito calorico associato a stile di vita sedentario e/o ridotto dispendio energetico sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di NAFLD: il 75% dei pazienti con NAFLD sono sovrappeso/obesi e circa il 90-95% dei pazienti con obesità patologica sono anche affetti da NAFLD (30).

Nell'ambito delle comorbidità metaboliche, alla NAFLD sono frequentemente associate insulino-resistenza, DM2, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica e alterato metabolismo lipidico (29).

Sebbene la biopsia epatica rappresenti il *gold standard* per la diagnosi di NASH e per la stadiazione del danno epatico, è possibile valutare il grado di fibrosi anche attraverso tecniche non invasive, come la misurazione della rigidità d'organo mediante tecniche elastografiche come il *FibroScan* (31), la cui accuratezza però non è ottimale nei pazienti obesi. In questi ultimi sono più accurate la "Acoustic radiation force impulse" (32) e la "Two-dimensional shear wave elastography", che però non sono ampiamente disponibili (33). Sono inoltre in uso formule matematiche per identificare la presenza di steatosi e quantificare la fibrosi epatica, che combinano parametri clinici e biochimici:

- il *Fatty Liver Index* (FLI), che attraverso quattro variabili (BMI, trigliceridi, gamma-glutamyl-transpeptidasi, misurazione della WC) permette di predire il rischio di steatosi (30);
- il *Fibrosis 4 score* (FIB-4), che stratifica il rischio di fibrosi combinando quattro parametri (età, conta piastrinica e valori di alanina-transaminasi e aspartato-transaminasi) (34).

Il FIB-4 si è dimostrato l'indice più accurato per stratificare il rischio di fibrosi NAFLD-correlata e in grado di fornire valutazioni anche sull'esito clinico dei pazienti concordemente alla biopsia epatica (35,36):

- < 1.3 esclude il rischio di fibrosi avanzata con valore predittivo negativo (VPN) > 90%;
- tra 1.3 e 2.67 il rischio di fibrosi è indeterminato, meritevole di approfondimento (misurazione della rigidità epatica

con Fibroscan);

- > 2.67 predice il rischio di fibrosi epatica avanzata con valore predittivo positivo (VPP) compreso tra 60% e 80%. L'utilizzo di questi punteggi è utile nella pratica clinica per stabilire un adeguato *follow-up* nella prevenzione delle complicanze legate alla NAFLD (35). La fibrosi epatica avanzata dei pazienti affetti da NAFLD è, infatti, fortemente associata ad aumentata mortalità rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dalla presenza di malattia CV, sindrome metabolica o sue componenti. Questo eccesso di mortalità è dovuto non solo a cause epatiche, quali cirrosi ed epato-carcinoma, ma anche a tumori extra-epatici (prima causa) e malattia CV (37). Un grande studio di coorte su 10 568 pazienti con NAFLD, in cui era stata eseguita la biopsia epatica, ha inoltre evidenziato come la sola presenza di steatosi, anche senza infiammazione e fibrosi, sia associata a mortalità aumentata. Poiché la perdita di peso è la terapia più efficace per la NAFLD, nei pazienti sovrappeso o obesi va sempre ricercata la steatosi e, se presente, i pazienti vanno fortemente motivati a perdere peso, anche se non hanno una fibrosi avanzata (38).

1.2.4 Ipertensione arteriosa

È considerata uno dei più importanti fattori di rischio CV, il cui collegamento con sovrappeso e obesità è stato ampiamente dimostrato (39,40), sia negli adulti che nei bambini (41).

La relazione tra BMI, pressione sistolica e diastolica sembra quasi lineare (42).

La prevalenza di ipertensione tra i pazienti con obesità può variare dal 60% al 77%, aumentando con il valore di BMI, in tutte le fasce di età ed è significativamente più alta rispetto ai soggetti con peso normale (34%) (43). Le stime indicano che l'aumento del rischio di ipertensione è del 20-30% per ogni 5% di aumento del peso corporeo (44). Il rischio di ipertensione arteriosa è maggiore soprattutto nei pazienti con obesità viscerale. Inoltre, è stato dimostrato che l'ipertensione del paziente obeso è caratterizzata da un aumento della pressione differenziale (45).

Nei soggetti con obesità l'ipertensione può essere provocata da diversi meccanismi, come resistenza a insulina e leptina, disfunzione del tessuto adiposo, insufficienza renale, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e attività del sistema nervoso simpatico.

La combinazione di obesità, ipertensione e altri fattori di rischio CV aumenta significativamente la probabilità di effetti CV maggiori (46). Come mostra il Framingham *Heart Study* (47), l'aumento di peso è associato a maggior rischio di sviluppare ipertensione anche quando compare in tarda età (48).

L'ipertensione, soprattutto nel paziente obeso, aumenta il rischio di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, poiché determina aumento del carico pressorio e di volume al ventricolo sinistro. Questo aumento comporta ipertrofia, rimodellamento e dilatazione delle camere cardiache, che esitano in disfunzione diastolica. Questa tipologia di scompenso è sempre più comune nei pazienti affetti da obesità e non sempre viene riscontrata la sua evoluzione in scompenso a frazione di eiezione ridotta (49).

È stato dimostrato che una moderata perdita di peso induce un abbassamento della pressione arteriosa (50), sia nei pazienti ipertesi che in quelli non ipertesi (51). Inoltre, l'entità del calo di peso è correlata alla riduzione del rischio CV (52).

Sia le LG americane che europee sull'ipertensione sottolineano l'effetto della modifica dello stile di vita come primo passo da considerare in tutti i pazienti con ipertensione e, naturalmente, in pazienti con sovrappeso e obesità. L'*American Heart Association* sottolinea che nei pazienti con obesità, la riduzione del peso corporeo può ridurre il rischio di sviluppare ipertensione fino al livello di quei pazienti che non sono mai stati obesi (53,54). Studi clinici dimostrano che il mantenimento di BMI < 25 kg/m² è efficace nella prevenzione primaria dell'ipertensione e che la perdita di peso riduce la pressione arteriosa nella maggior parte dei soggetti ipertesi (55,56).

1.2.5 Aspetti psicologici e qualità di vita

Anche se la QoL dei pazienti affetti da obesità è compromessa, il legame con il BMI non è del tutto chiaro (57). La letteratura suggerisce che la gravità della disabilità fisica (es. sofferenza osteo-articolare, rachialgia, ecc) e la presenza di comorbidità mediche, come DM2, ipertensione arteriosa o OSAS, possano essere fattori in grado di influenzare maggiormente la QoL percepita, indipendentemente dal grado di gravità della condizione di obesità (57). Al contrario, la componente mentale sembra rilevante nella definizione della QoL percepita solo per l'obesità di III grado (58).

In generale, la presenza di QoL percepita peggiore è più frequente nelle persone di sesso femminile, rispetto ai pazienti maschi, in cui la QoL peggiora solo quando l'obesità si associa a importanti comorbidità mediche. Ciò può dipendere dal fatto che le donne sono maggiormente soggette alla pressione sociale, alla stigmatizzazione dell'obesità e al *weight-bias* e sviluppano più frequentemente insoddisfazione dell'immagine corporea e bassa auto-stima (59).

L'obesità è spesso accompagnata da sofferenza psicologica. Nella popolazione americana la condizione di obesità si associa ad aumentato rischio di depressione (OR = 1.21), disturbi d'ansia (OR = 1.28) e disturbo bipolare (OR = 1.47) (60). Inoltre, il rischio di soffrire di depressione nel paziente con obesità aumenta con l'indice di massa corporea, ed è quattro volte maggiore nei pazienti con obesità di III grado, rispetto alla popolazione normopeso (61). Ovviamente, tra i disturbi psicologici associati all'obesità un ruolo primario è riservato ai disturbi del comportamento alimentare, in particolare *Binge Eating Disorder* (BED) e *Night eating syndrome* (NES). Gli individui con BED, che si abbuffano frequentemente e dichiarano perdita di controllo, hanno un rischio aumentato da 3 a 6 volte di sviluppare un quadro di obesità rispetto alle persone senza BED. Nei pazienti con obesità e BED vi è un rischio aumentato di sviluppare depressione maggiore (OR = 5.4), ansia generalizzata (OR = 5.3), attacchi di panico (OR = 4.9), tentativi di suicidio (OR

= 3.7), rispetto alla popolazione normopeso, significativamente maggiore rispetto al rischio osservato negli individui con obesità senza BED (62).

La NES è caratterizzata dalla presenza di ricorrenti episodi di alimentazione dopo la cena o durante i risvegli notturni (63,64). Nella popolazione con obesità il rischio di soffrire di NES è circa 2.5 volte maggiore che nella popolazione normopeso (63,64). La presenza di NES si associa spesso con altri disturbi psichiatrici e circa il 15% dei pazienti con NES soffre anche di BED. Inoltre, i pazienti con NES mostrano più frequentemente difficoltà di controllo metabolico e circa il 9% dei pazienti con DM2 soffrono anche di NES (65).

Sul piano cognitivo il profilo tipico del paziente con obesità mostra riduzione delle capacità di controllo cognitivo, *bias* dell'attenzione verso il cibo e impulsività specifica verso gratificazioni immediate associate al cibo (66,67). Questo sbilanciamento tra controllo e ipersensibilità per il valore gratificante del cibo, nel tempo tenderà a rinforzare comportamenti orientati all'assunzione di cibo ad alto potere gratificante (fame edonica) e al mantenimento dell'obesità (66). Dal punto di vista neuro-cognitivo, la presenza di alterazioni a livello dei circuiti dopaminergici meso-cortico- limbici (68) ha suggerito delle similitudini tra dipendenza da sostanze e obesità e ha portato alla definizione del concetto di *food-addiction* (69).

Alcuni studi suggeriscono che nel paziente di mezza età, l'obesità grave sia associata a maggior rischio di decadimento cognitivo di natura vascolare o allo sviluppo di demenza d'Alzheimer rispetto alla popolazione normopeso (70). Morys e colleghi (71) hanno trovato un legame tra BMI, giro vita e percentuale di grasso corporeo con gli elevati valori di proteina C-Reattiva, dislipidemia, ipertensione arteriosa e DM2. A loro volta ipertensione e DM2 sono risultati associati a problematiche cerebro-vascolari, riduzione dello spessore della corteccia cerebrale, aumento del volume dei nuclei sotto-corticali e presenza di segni di decadimento cognitivo. In generale, il rischio di decadimento cognitivo e demenza è più elevato nei pazienti di media età, con obesità centrale e in condizione di *stress* prolungato (70). I domini cognitivi maggiormente interessati sembrano quelli legati alle funzioni esecutive pre-frontali e ai meccanismi di memoria che dipendono dall'ippocampo; tuttavia, vista l'eterogeneità degli effetti prodotti dalla condizione di obesità sul piano metabolico e vascolare, la letteratura non è sempre concorde, probabilmente a causa della grande variabilità inter-individuale delle manifestazioni neuro-psicologiche nei diversi pazienti (70).

1.2.6 Altre comorbidità non oggetto di questa LG

L'eccesso ponderale è una malattia sistemica, che coinvolge tutti gli organi e apparati, costituendo un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di numerose complicanze che non sono oggetto di questa LG, che si è voluta concentrare su quelle di tipo metabolico.

Esiste una correlazione lineare tra obesità e sviluppo di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) (72).

L'obesità è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e la progressione della malattia coronarica e più dell'80% di questi pazienti è sovrappeso o obeso (73). Il Framingham *Heart Study* ha dimostrato che l'incidenza di scompenso cardiaco aumentava del 5% negli uomini e del 7% nelle donne per ogni aumento di 1 unità di BMI (74).

Studi epidemiologici hanno dimostrato come l'obesità sia associata con un aumento del rischio di sviluppare cancro dell'endometrio, del colon-retto, della colecisti, del fegato, del pancreas, dell'esofago, del sangue e della mammella in età post-menopausale (75).

I soggetti affetti da sovrappeso e obesità possono inoltre sviluppare più facilmente sintomi come dolori articolari/osteoartrosi (76), reflusso gastro-esofageo (77), incontinenza urinaria (78) e limitazioni funzionali come ridotta mobilità (79).

1.3 Inquadramento iniziale del paziente con sovrappeso e obesità

Il primo approccio al paziente affetto da sovrappeso o obesità deve considerare molteplici parametri antropometrici, biochimici, clinici e psicologici.

L'**anamnesi** risulta, come sempre in ambito medico, di principale importanza. L'incremento ponderale può non essere lineare nel tempo, pertanto è importante comprendere quando è iniziato (se in età pediatrica/adolescenziale o adulta) e quale è stato l'andamento nel tempo, identificando eventuali fattori scatenanti (p.e. trasferimento, cambio lavorativo, gravidanza, sospensione dell'abitudine tabagica); i tentativi pregressi di calo ponderale; l'anamnesi farmacologica generale e specifica per il calo ponderale; lo stile di vita; l'anamnesi familiare (80).

Dal colloquio con il paziente sarebbe ideale, inoltre, identificare chi necessita di una valutazione psichiatrica specialistica (80).

L'**esame obiettivo** completo deve sempre includere la misurazione della pressione arteriosa e la valutazione di edemi periferici (se presenti con diagnosi differenziale tra linfedema e scompenso cardiaco). Il calcolo del BMI, alla base della diagnosi di obesità, da solo non permette di identificare la distribuzione del grasso corporeo, per cui è dirimente la misurazione della circonferenza vita (WC). Altre misurazioni, come il rapporto vita/fianchi (WHR) e la circonferenza del collo, e **indagini strumentali**, come densitometria *total body* (DXA) o impedenzometria (BIA), possono essere effettuate laddove sia possibile, soprattutto nell'ambito di studi clinici.

Poiché può causare **danni sistemici**, è necessario escluderne la presenza sin dalla prima valutazione tramite esami biochimici e strumentali: metabolismo glucidico e lipidico, funzione renale, patologia epatica, colelitiasi, sindrome delle

apnee notturne, stato infiammatorio, osteo-artrosi (cfr. paragrafi dedicati) (81). Dal punto di vista endocrino dovrebbe essere escluso l'ipotiroidismo tramite il dosaggio del TSH (utilizzando come *range* di normalità quello della popolazione normo-peso), e solo successivamente di FT4 nel caso in cui si rendesse necessario. In entrambi i sessi è necessario valutare segni e sintomi di ipogonadismo e solo nei pazienti sintomatici sono consigliati esami ormonali specifici (tabella). Solo in specifici contesti clinici devono essere effettuati altri esami ormonali per il sospetto di ipercortisolismo, ipertensione arteriosa secondaria, ipopituitarismo, deficit di ormone della crescita, pseudo-ipoparatiroidismo tipo 1A, ecc. (82).

Screening per l'inquadramento del paziente con obesità		
Valutazione	I livello	II livello
Antropometrica	BMI WC WHR Circonferenza collo	DXA BIA
Metabolica	Glicemia HbA1c Colesterolo totale Colesterolo HDL Trigliceridi OGTT (se glicemia non già diagnostica per diabete)	Nei casi in cui sia indicato (83): <ul style="list-style-type: none"> • uricemia • profilo marziale • vitamina B12 • rapporto albuminuria/creatininuria
Cardio-vascolare	Pressione arteriosa Frequenza e ritmo cardiaci Edemi declivi PCR ultrasensibile	Elettrocardiogramma Ecocardiogramma
Respiratoria	Clinica o questionari	Polisonnografia
Epatica	ALT AST Gamma-GT Punteggio FLI di danno epatico	Ecografia epatica Punteggio FIB-4 di danno epatico FibroScan In casi selezionati: biopsia epatica
Oncologica	<i>Screening</i> raccomandato per età e sesso	
Funzionale endocrina		
Tiroidea	TSH	FT4, AbTPO
Gonadica maschile	Clinica: ipogonadismo	Testosterone totale Se ridotto in più di una occasione: SHBG, albumina, FSH, LH
Gonadica femminile	Clinica: irregolarità mestruali	LH, FSH, testosterone totale, SHBG, Δ4-androstenedione, estradiolo, 17-idrossi-progesterone, prolattina
	Clinica: anovulatorietà	LH, FSH, estradiolo, progesterone e prolattina
	Clinica: sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)	testosterone, Δ4-androstenedione, SHBG, glicemia ecografia ovarica

L'integrazione delle informazioni relative alle comorbidità, ai sintomi fisici, psicologici e alle limitazioni funzionali permette di identificare lo "stadio" dell'obesità secondo la classificazione EOSS (*Edmonton Obesity Staging System*, vedi [definizione](#)) (81).

Nella valutazione iniziale del paziente deve essere inoltre escluso il sospetto di una **condizione genetica**, pur essendo molto più rara delle forme essenziali, che storicamente si distingue in forme sindromiche, monogeniche e poligeniche. Quest'ultima è la forma più frequente, multi-fattoriale, determinata dall'interazione di molteplici geni. Le forme sindromiche e monogeniche sono caratterizzate da alterazioni dello sviluppo neuronale, dismorfismi corporei e dall'insorgenza precoce di obesità nell'età infantile (84).

1.4 Trattamento

1.4.1 Modifiche dello stile di vita

Il trattamento del sovrappeso e dell'obesità si fonda su un approccio integrato e multi-modale, che coinvolge l'equilibrio tra introito calorico e dispendio energetico. Pertanto, l'approccio terapeutico deve essere di tipo multi-disciplinare, coinvolgendo diverse figure professionali che condividano come obiettivo il calo ponderale, nonché la prevenzione e il trattamento delle comorbidità.

Benefici clinici si ottengono a partire da un moderato calo ponderale (5-10%) associato a modifiche dello stile di vita, che comprendano l'aderenza alla terapia dietetica appropriata e l'introduzione di una componente costante di attività fisica (85). Il trattamento dell'obesità deve essere parallelo alla terapia delle eventuali comorbidità associate, riflettendosi in un miglioramento della QoL, e ha come scopo il mantenimento dei risultati a lungo termine e la prevenzione del rischio di recidiva e di recupero ponderale.

Dieta

La terapia dietetica rappresenta il primo approccio alla terapia del sovrappeso e dell'obesità e relative comorbidità, nonché il requisito fondamentale da associare a ogni altra forma di trattamento. L'approccio dietetico va individualizzato in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla presenza di comorbidità, al grado di attività fisica, all'anamnesi ponderale/alimentare e ai pregressi tentativi dietetici (85). Dovrebbe essere prescritto da un'*équipe* dedicata ed esperta, che coinvolga medici (endocrinologi, specialisti in scienza dell'alimentazione, internisti) e dietisti.

Obiettivo della terapia dietetica deve essere, per riuscire ad avere significativi effetti metabolici, la perdita di almeno il 5% del peso corporeo in 3-6 mesi (86).

È dimostrata l'efficacia di una dieta ipocalorica bilanciata, indipendentemente dalla percentuale di nutrienti (a basso contenuto di carboidrati o grassi o a maggior percentuale di proteine) e dall'introito calorico, elementi che vanno personalizzati sulle caratteristiche del paziente (87-89). È indicato in tutti i casi preferire terapie dietetiche a basso indice glicemico. In linea generale, per ottenere il calo ponderale desiderato è raccomandata una riduzione dell'apporto calorico che comporti un *deficit* energetico tra le 600 e le 1000 kcal/die, mantenendo un apporto proteico pari a 1.2-1.5 g/kg di peso corporeo e un apporto in glicidi $\leq 60\%$ della quota calorica; tali indicazioni sono soggette a modifiche in presenza di comorbidità che comportino differente composizione in macro-nutrienti.

Nonostante la necessità di personalizzare la cura e coinvolgere il paziente nelle scelte terapeutiche, è interessante lo studio in cui è descritto come la randomizzazione del paziente a una dieta scelta autonomamente rispetto a una imposta dal curante non abbia modificato l'esito del calo ponderale (90).

La **dieta mediterranea** rappresenta uno degli approcci terapeutici più studiati ed utilizzati nell'ambito della perdita di peso e della prevenzione e terapia delle più comuni patologie metaboliche. Determina calo ponderale solo nel caso di limitazione delle calorie. Seppur nelle sue declinazioni storiche e geografiche, i rapporti tra i macro-nutrienti nella dieta Mediterranea sono generalmente rappresentati per il 12-15% dell'energia totale da proteine, 25-30% da lipidi e per la restante quota da carboidrati. Si caratterizza per basso indice glicemico per l'utilizzo di farine/cereali integrali, elevata presenza di alimenti vegetali ricchi in anti-ossidanti e fibre, frequente consumo di pesce e di alimenti con prevalenza di MUFA e n3-PUFA rispetto ai n6-PUFA, utilizzo moderato di alcol, prevalentemente consumato al pasto (91). Vi sono numerose evidenze in letteratura del beneficio cardio-vascolare ad essa correlato (92). L'aderenza ad un'alimentazione di tipo mediterraneo è in grado di ridurre il tessuto adiposo viscerale, sia negli uomini che nelle donne europee, e di influenzare positivamente tutte le componenti della sindrome metabolica e i rischi connessi (93).

Le **diete a basso o bassissimo contenuto calorico e le diete chetogeniche** (LCD, VLCD, VLCKD) possono essere una strategia terapeutica efficace in pazienti selezionati e devono in ogni caso essere prescritte e somministrate da un'*équipe* di esperti, prevedendo uno stretto controllo medico. Il loro utilizzo a scopo terapeutico è indicato in particolari ambiti, come ad esempio nella gestione dell'obesità di alto grado anche in previsione di chirurgia bariatrica, e prevede la supplementazione di macro- e micro-nutrienti per evitarne la carenza. In questo contesto, le terapie dietetiche più comunemente prescritte possono essere distinte in:

- diete a bassissimo contenuto calorico (*very low calorie diets* - VLCD), o diete con bassissima energia (*very low energy diet* - VLED), caratterizzate da un contenuto calorico < 800 kcal/die ma un apporto di CHO > 30 g/die;
- VLCKD (*very low calorie ketogenic diet* - diete chetogeniche a bassissimo contenuto calorico), caratterizzate da basso contenuto calorico (< 800 kcal/die) con < 30 g/die di CHO, che rappresentano circa il 13% dell'apporto calorico totale. Sono diete che hanno un relativo eccesso di grassi o di proteine. La restrizione estrema di CHO induce chetosi indipendentemente dalle calorie introdotte.

Le diete VLCD e VLCKD si somministrano normalmente per via orale, avvalendosi frequentemente di prodotti sostitutivi in forma liquida, solida o in polvere, composti da nutrienti ad alto valore biologico. Secondo le linee guida internazionali, le diete VLCKD possono essere utilizzate continuativamente per 12 settimane e comunque sempre sotto controllo medico, con il supporto di supplementazioni vitaminiche ed elettrolitiche opportunamente prescritte (94).

Attività fisica

L'attività fisica riduce la mortalità da tutte le cause (95) ed è considerata un elemento di fondamentale importanza nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità e relative complicanze, nel raggiungimento e nel mantenimento a lungo termine degli obiettivi di calo ponderale.

I soggetti affetti da sovrappeso/obesità dovrebbero essere istruiti e consigliati in modo personalizzato rispetto agli obiettivi da perseguire, alla tipologia e durata di attività fisica da svolgere.

Tempistica. Nella popolazione generale è consigliata attività fisica aerobica alattacida, per almeno 150 minuti/settimana se moderata (corrispondente ad una intensità del 40-60% della $VO_{2\max}$) o 75 minuti/settimana se intensa (corrispondente ad una intensità del 60-80% della $VO_{2\max}$), suddivisa in 3-4 giorni per l'effetto favorevole CV indipendente da altri fattori (96). Ai pazienti sedentari è richiesto di effettuare almeno 10 000 passi al giorno o di incrementare la quota giornaliera per 2000-4000 passi (97). Entrambe queste modalità di attività fisica favoriscono però solo un calo ponderale molto modesto (≤ 2 kg). Per ottenere un calo ponderale di 2-3 kg o di 5-7.5 kg è necessario aumentare la tempistica di attività aerobica, rispettivamente di 150-225 e 250-420 minuti/settimana (96).

Modalità. Non è sufficiente identificare la tempistica adeguata, ma è necessario consigliare anche la tipologia di attività fisica in base alle caratteristiche e necessità del paziente. La sola attività aerobica (nuoto, marcia, ginnastica, podismo, ciclismo, sci di fondo e danza) e l'attività combinata aerobica e di resistenza permettono un calo ponderale da 0 a 3%. L'effetto specifico del solo esercizio di resistenza è di difficile identificazione, poiché permette di aumentare la massa magra, ma difficilmente si associa a calo ponderale. Per questa ragione dovrebbe sempre essere associato all'esercizio aerobico in pazienti affetti da sovrappeso/obesità. Poiché la riduzione del peso corporeo del 5-10% in 6 mesi permette di ridurre il rischio CV in modo significativo (98), si dovrebbe ambire al conseguimento di tale obiettivo. La combinazione di esercizio fisico aerobico e restrizione calorica permette di ottenere un calo ponderale tra 5 e 15%, favorendo la riduzione del peso con effetto diretto sul tessuto adiposo peri-viscerale, preservando la massa magra, migliorando il metabolismo a riposo, la QoL e l'aderenza del paziente. Nonostante la restrizione calorica non associata ad attività fisica comporti un calo ponderale, è necessario sottolineare che i benefici derivanti dall'attività fisica sono additivi e indipendenti e pertanto da associare per massimizzare il calo ponderale e il beneficio CV.

Rispetto a quanto fin qui detto, gli interventi sullo stile di vita in ordine decrescente di efficacia si possono riassumere: esercizio fisico aerobico + approccio nutrizionale > solo approccio nutrizionale > solo esercizio fisico (aerobico > di resistenza) (99).

Anche nel **mantenimento del peso corporeo dopo calo ponderale** deve essere considerata l'attività fisica. In questo contesto sono considerati adeguati 200-300 min/settimana di attività fisica aerobica moderata, che equivalgono a circa 60 min/die (99).

Rapporto fra tempistica dell'attività aerobica e calo ponderale (modificata da 6)	
Minuti/settimana	Calo ponderale (kg) previsto nell'arco di 4-6 mesi
< 150	Nessuno/minimo
150-225	2-3
225-420	4-7
200-300	Mantenimento

Rapporto fra modalità dell'attività fisica e calo ponderale (modificata da 100)		
Tipo di esercizio	% attesa di calo ponderale	Probabilità di calo ponderale significativo
Solo aerobico	0-3%	Possibile ma solo con alti volumi
Solo di resistenza	0-1%	Molto improbabile
Aerobico+ Resistenza	0-3%	Possibile solo con alti volumi di esercizio aerobico
Aerobico + Restrizione calorica	5-15%	Possibile

La popolazione *target* di questa LG è quella con sovrappeso o obesità resistente ai cambiamenti dello stile di vita (definita come tale se il paziente non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati), in cui devono essere presi in considerazione altri tipi di trattamento.

1.4.2 Terapia farmacologica

Ruolo della terapia farmacologica

Nel corso degli anni è risultato sempre più evidente che la restrizione calorica, associata o meno a tecniche cognitivo-comportamentali, non è in grado di garantire, nella maggioranza dei casi, un calo ponderale adeguato e il mantenimento nel lungo periodo dei risultati raggiunti (101,102). I farmaci per il trattamento del sovrappeso/obesità sono indicati, come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con $BMI \geq 30$ kg/m^2 , oppure in soggetti

con BMI ≥ 27 kg/m² che presentino altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'eccesso ponderale.

La storia della terapia farmacologica dell'obesità è costellata di fallimenti, in quanto diverse molecole approvate dalle agenzie del farmaco sono state poi ritirate, per il rilievo successivo alla commercializzazione di effetti collaterali gravi imprevisti o per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio emerso dopo studi volti a valutarne la sicurezza nel lungo periodo:

- nel 1997 vennero ritirate dal commercio nel mondo la fenfluramina e il suo analogo destrogiro dex-fenfluramina, per il rischio di sviluppo di ipertensione polmonare e di alterazioni delle valvole cardiache;
- nel 2009 vi fu il ritiro dal commercio, dopo meno di un anno dalla commercializzazione in Europa (mai approvato negli USA) di rimonabant, un antagonista dei cannabinoidi, per lo sfavorevole rapporto rischio/beneficio, a causa di un incremento del rischio di problemi psichiatrici e suicidio;
- nel 2010, a seguito della pubblicazione dello studio SCOUT, condotto su pazienti ad alto rischio cardio-vascolare e/o diabetici, venne ritirata la sibutramina per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio a causa del rilievo di incremento di eventi cardiaci non fatali nei soggetti ad alto rischio CV;
- nel 2020 la FDA ha richiesto ed ottenuto il ritiro di lorcaserina, per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio, a causa di un osservato incremento del rischio di sviluppare tumori maligni nei soggetti trattati con il farmaco rispetto al placebo (7.7% vs 7.1%), in uno studio che aveva coinvolto 12000 pazienti ad alto rischio CV.

Oltre ai quattro farmaci presi in considerazione da queste LG (orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropione e semaglutide), altre molecole sono utilizzate al di fuori dell'Unione Europea per il trattamento dell'obesità. In particolare, negli USA sono ancora utilizzati i farmaci simpatico-mimetici fentermina, fendimetrazina e dietilpropione, che tuttora sono i farmaci più prescritti nonostante il loro uso sia indicato solo nel trattamento per breve periodo (fino a 12 settimane). Ciò è dovuto principalmente al basso costo rispetto alle nuove terapie.

Sempre negli USA la FDA ha approvato nel 2012 l'associazione di fentermina/topiramato per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Pur non essendo mai stata approvata centralmente da EMA, questa associazione è stata localmente approvata in alcuni Paesi del Nord Europa, dove viene commercializzata dal 2022.

Tre farmaci sono attualmente approvati da EMA (e AIFA) nel trattamento a lungo termine dell'obesità e sono in commercio in Europa: orlistat, l'associazione naltrexone/bupropione e liraglutide. Un quarto farmaco, la semaglutide, è approvato da AIFA ma non è ancora stato immesso in commercio alla data di pubblicazione della LG. Esistono poi evidenze preliminari molto promettenti su un altro farmaco, la tirzepatide, con un doppio meccanismo d'azione a livello del recettore di GLP-1 e di GIP (103).

Orlistat

Orlistat è un inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche (104), che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, di circa il 30% con dose piena e del 25% con metà dose, con conseguente aumento della loro escrezione fecale (105).

L'assorbimento di orlistat è minimo (< 1%) (106).

Orlistat è stato approvato dall'EMA nel luglio 1998 ed in commercio in due dosaggi (120 mg e 60 mg) da assumere durante i tre pasti (colazione, pranzo e cena). Il dosaggio di 60 mg è stato approvato dall'EMA nel 2007 come farmaco dispensabile senza obbligo di ricetta medica.

Naltrexone-Bupropione/

I singoli principi attivi che compongono questo farmaco di associazione sono in commercio da più di trent'anni con indicazioni diverse dal controllo ponderale: il bupropione, come altri anti-depressivi, è in grado di inibire la ricaptazione di dopamina e noradrenalina, mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ , utilizzato nella disassuefazione da alcool e oppiacei. Si ipotizza che l'azione di questa associazione si espliciti a livello del nucleo arcuato e del sistema dopaminergico meso-limbico. In particolare, nel nucleo arcuato, il bupropione stimolerebbe i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) a produrre l'ormone α -MSH (α -Melanocyte Stimulating Hormone), che a sua volta esplicherebbe la sua azione anoressante legandosi ai recettori MC4-R (recettori della melano-cortina di tipo 4) espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo. La concomitante secrezione di β -endorfina co-prodotta con l' α -MSH a partire dalla POMC, attraverso un meccanismo di *feed-back* negativo, contrasterebbe però l'effetto del bupropione. Il naltrexone, inibendo i recettori μ -oppiacei, neutralizzerebbe questo meccanismo, permettendo una più protratta stimolazione della via anoressante. La co-somministrazione di bupropione e naltrexone produce sostanzialmente un maggiore effetto sui neuroni POMC rispetto ai farmaci somministrati singolarmente, suggerendo che possano agire sinergicamente (107). Il circuito meso-limbico della ricompensa rappresenta un secondo meccanismo, attraverso il quale bupropione e naltrexone possono agire insieme sul comportamento alimentare.

L'associazione di naltrexone e bupropione è stata approvata dall'EMA nel marzo 2015 con l'indicazione al trattamento dell'obesità e del sovrappeso (BMI > 27 kg/m²) con comorbidità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (108).

Il farmaco è commercializzato in compresse contenenti 8 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione. La dose giornaliera approvata per il controllo del peso corporeo è, rispettivamente, di 32 e 360 mg da assumersi suddivisa in due somministrazioni a colazione e a cena.

Liraglutide

Liraglutide è un analogo del *glucagon like peptide-1* (GLP-1) umano, in commercio dal 2009 come farmaco anti-diabetico alla dose di 1.8 mg/die e dal 2015 come farmaco dimagrante in aggiunta alle modifiche dello stile di vita alla dose di 3.0 mg/die.

Liraglutide presenta un grado di omologia di sequenza aminoacidica pari al 97% rispetto al GLP-1 endogeno. A differenza degli altri farmaci della classe dei GLP-1 agonisti, liraglutide attraversa la barriera emato-encefalica (109). I recettori del GLP-1 sui quali agisce liraglutide sono presenti:

- a livello periferico, nel pancreas e nel tratto digerente, e la loro attivazione provoca nel paziente diabetico un aumento della secrezione di insulina, la riduzione dei livelli di glucagone e la riduzione dei livelli di glicemia, senza peraltro indurre ipoglicemia; inoltre rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano la rigenerazione della β -cellula e ne riducono l'apoptosi (favorendo così l'aumento della massa β -cellulare);
- a livello centrale, nel nucleo arcuato nei neuroni che esprimono POMC e *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript* (CART), dove il farmaco, attivandoli, esercita la sua azione di induzione della sazietà e riduzione dell'appetito. Recettori centrali del GLP-1 sono localizzati anche nell'area meso-limbica, nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo *accumbens*: in questo modo liraglutide influenza anche il circuito meso-limbico di gratificazione (110).

L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore, rispetto ai pochi minuti del GLP-1 nativo, e questo consente la monosomministrazione giornaliera (111).

Semaglutide

Semaglutide è un nuovo analogo GLP-1, che richiede una sola somministrazione settimanale per via sottocutanea, avendo un'emivita di circa 170 ore. Il suo utilizzo è approvato dal 2017 negli Stati Uniti (112) e dal 2019 in Europa come farmaco anti-diabetico, alla dose di 0.5-1.0 mg/settimana.

Nel 2021 è stato approvato e commercializzato negli Stati Uniti per il trattamento del sovrappeso complicato da comorbidità e dell'obesità, alla dose di 2.4 mg/settimana (112). In Europa ha ricevuto parere favorevole da EMA nel 2022 con le stesse indicazioni (113) e da AIFA il 25/3/22, ma non è ancora entrato in commercio.

Semaglutide, come liraglutide, oltre a rallentare i tempi di svuotamento gastrico è in grado di ridurre la fame e di incrementare il senso di sazietà. In uno studio di fase 2, in cui semaglutide è stata confrontata con liraglutide, la perdita di peso alla fine delle 52 settimane di trattamento era quasi raddoppiata rispetto a liraglutide (114).

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dosi di impiego	Contro-indicazioni	Effetti collaterali	Costo (€/anno)
Orlistat cp	Inibitore lipasi pancreatiche	120 mg x 3/die 60 mg x 3/die (OTC)	Gravidanza Colelitiasi Uso di ciclosporina	Feci oleose Diarrea	1263
Liraglutide fl 3.0 mg	GLP1-agonista	3.0 mg/die sc (partendo da 0.6 mg/die, da incrementare settimanalmente di 0.6 mg fino a 3.0 mg/die)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite	2072
Naltrexone/ Bupropione SR cp 8/90 mg	Antagonista oppiacei (naltrexone) Inibitore ricaptazione dopamina e noradrenalina (bupropione)	32/360 mg/die (partendo con 8/90 mg/die, da aumentare settimanalmente di una cp, fino a raggiungere la dose di 32/360 mg/die, suddivisi in due somministrazioni giornaliere)	Gravidanza Insufficienza renale moderata Insufficienza epatica moderata Epilessia Astinenza da alcool o benzodiazepine Disturbo bipolare	Nausea Vomito Diarrea Cefalea Insonnia Attacchi epilettici	1928
Semaglutide fl 2.4 mg	GLP1-agonista	2.4 mg/settimana sc (partendo dalla dose di 0.25 mg/settimana per un mese, seguito da incrementi mensili con le dosi di 0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mg, 2.4 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite	Non noto

Nonostante l'obesità genetica non sia oggetto di questa linea guida, si segnala che in Italia sono approvati due farmaci con indicazioni specifiche:

- setmelanotide (agonista recettoriale di melanocortin-4 receptor) per il trattamento dei soggetti affetti da obesità legata a difetti del gene della pro-opio-melanocortina, del recettore della leptina e della proteina *proprotein convertase subtilisin/kexin type 1* (115);
- metreleptina indicata come terapia sostitutiva per i pazienti affetti da deficit di leptina (sindrome di Berardinelli-Seip e sindrome di Lawrence) (116).

1.4.3 Terapia chirurgica

Le prime LG internazionali per il trattamento chirurgico dell'obesità furono proposte nel 1991 dalla *Consensus Conference* del *National Institutes of Health* (117,118), successivamente integrate per la gestione dell'obesità di I e II grado e delle età estreme (adolescenti, anziani).

Gli interventi chirurgici bariatrici sono molteplici e tradizionalmente classificati secondo il meccanismo d'azione in "restrittivi", "malassorbitivi" e "ad azione mista". Recenti studi suggeriscono, tuttavia, come fattori ormonali, nervosi, microbioma, sistema nervoso centrale possano influire sugli effetti della chirurgia.

I due interventi più eseguiti nel mondo, nel periodo 2014-2018, sono stati *bypass* gastrico Roux en Y (RYGB, 72 645, 38.2%) e *sleeve gastrectomy* laparoscopica (LSG, 87 467, 46.0%), con risultati confrontabili in termini di calo ponderale percentuale (in media 28.9% a un anno) e profilo di complicanze (117,119).

La LSG consiste nella creazione di un tubulo gastrico ottenuto dopo resezione verticale dello stomaco.

RYGB prevede la creazione di una "piccola tasca gastrica" (volume di 15-20 mL), alla quale viene anastomizzata un'ansa alimentare di circa 100-150 cm e confezionata una ricostruzione RY con ansa bilio-pancreatica di 50-150 cm.

Negli ultimi anni sta diffondendosi una variante del RYGB, denominata *One Anastomosis Gastric Bypass* (OAGB), che consiste nella creazione di una tasca gastrica lunga (confezionata a partire da una sezione orizzontale dello stomaco sulla piccola curvatura due cm a valle dell'incisura *angularis*), anastomizzata a un'ansa ad omega, a distanza di almeno 150-200 cm dalla prima ansa digiunale. Tale intervento sembra determinare un calo ponderale comparabile a quello di RYGB e maggiore di quello indotto da LSG (120).

Il bendaggio gastrico regolabile (AGB) è stato l'intervento bariatrico più diffuso nei primi anni 2000. Prevede il posizionamento di un anello in silicone attorno alla giunzione esofago-gastrica, connesso a un *port* sotto-cutaneo che ne consentiva la calibrazione. È attualmente meno diffuso, considerato il calo ponderale maggiore indotto dalle nuove tecniche chirurgiche e le complicanze, come scivolamento, erosione, intolleranza del dispositivo (121).

L'intervento malassorbitivo più noto e storicamente utilizzato, soprattutto nelle gravi obesità, è stata la diversione bilio-pancreatica (DBP) (122). L'intervento prevedeva una resezione gastrica distale, colecistectomia, con ricostruzione su ansa ad Y secondo Roux, con un'ansa alimentare di 200 cm e un'ansa comune di 50-70 cm (ultimo tratto ileale prima della valvola ileo-cecale) e tutto il restante intestino rappresentante l'ansa biliare. Negli anni tale procedura ha subito modifiche tecniche che hanno dato origine a procedure malassorbitive oggi più utilizzate, come la diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale (BPD-DS) — caratterizzata da una resezione gastrica verticale (*sleeve gastrectomy*), successiva sezione del primo duodeno, tre cm a valle del piloro, e successiva ricostruzione della continuità intestinale, con ansa comune di 100 cm e ansa alimentare di 150 cm — e più recentemente il *bypass* duodeno-ileale o *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (SADI) (123) — caratterizzato da una resezione gastrica verticale (*sleeve gastrectomy*), sezione del primo duodeno e ricostruzione della continuità intestinale con anastomosi duodeno-ileale a 250-300 cm dalla valvola ileo-cecale.

La preparazione del paziente e il *follow-up* post-operatorio

Il paziente candidato a intervento di chirurgia bariatrica viene sottoposto a una valutazione di idoneità a carattere multidisciplinare (87,124-126). L'aderenza a un percorso dietetico pre-operatorio e un calo ponderale di almeno il 5-10% del peso corporeo migliorano l'esito chirurgico, riducendo la comparsa di complicanze post-operatorie. Il calo ponderale può essere raggiunto e potenziato anche attraverso l'utilizzo di diete a basso e bassissimo contenuto calorico o chetogeniche (LCD-VLCD-VLCKD), che favoriscono la riduzione del tessuto adiposo viscerale, agevolando le procedure laparoscopiche. I pazienti affetti da comorbidità metaboliche, polmonari o endocrine (diabete, ipotiroidismo, ipertensione, OSAS, ecc) devono ricevere un'ottimizzazione terapeutica prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre la possibile insorgenza di complicanze peri-operatorie. In letteratura è stata dimostrata la valenza dell'utilizzo, anche nell'ambito della chirurgia bariatrica, di programmi di *Enhanced recovery after surgery* (ERAS), che includono misure di prevenzione e terapia standardizzate al fine di migliorare l'esito, ridurre i tempi e i costi di degenza e accelerare il recupero post-operatorio del paziente affetto da obesità patologica.

La gestione del paziente che si sottopone a intervento chirurgico bariatrico prevede un *follow-up* a distanza, potenzialmente a vita, al fine di prevenire, monitorare e trattare le possibili complicanze cliniche e nutrizionali che possono manifestarsi nel breve e nel lungo termine (127). Il programma di *follow-up* deve coinvolgere tutto il *team* multidisciplinare, è strutturato in visite a cadenza determinata dal tipo di intervento chirurgico, ma dipende soprattutto dalle caratteristiche cliniche del singolo paziente e dalla risposta al trattamento. Alla dimissione è necessario istruire il paziente

al percorso dieto-terapico, strutturato in più fasi, specifico per l'intervento chirurgico effettuato; inoltre, è di fondamentale importanza l'adeguamento delle eventuali terapie farmacologiche pre-intervento, nonché la prescrizione di integrazioni nutrizionali e/o supplementazioni proteiche specifiche. La tempistica del *follow-up* è generalmente di 1 mese nell'immediato post-operatorio e a seguire ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi a partire dal secondo anno e annualmente a partire dal terzo anno; le visite di controllo comprendono la valutazione clinica e antropometrica, gli esami ematochimici ed eventuali esami strumentali a giudizio del personale sanitario dedicato. L'aderenza al *follow-up* programmato è indispensabile per garantire la corretta riuscita dell'intervento stesso, in termini di monitoraggio delle complicanze e dell'evoluzione delle comorbidità pre-esistenti, della prevenzione e del trattamento delle possibili carenze nutrizionali, nonché della valutazione dell'adeguatezza del calo ponderale e della comparsa eventuale di recupero ponderale. Inoltre, un programma di controllo strutturato e multi-disciplinare migliora significativamente la QoL del paziente e la percezione delle cure.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Ministero della Salute: Sovrappeso e Obesità ([ultimo aggiornamento 2 marzo 2022](#)).
2. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* [2009](#); **33**: 289–95.
3. Istituto Superiore di Sanità. Obesità: [il rapporto 2022](#) dell'OMS Europa.
4. ISTAT: sovrappeso e obesità ancora in aumento. [2022](#).
5. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, et al. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005–2016 *JAMA Pediatr* [2020](#); **174**: e194498.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [2022](#); **45** (suppl 1): S17–S38.
7. Furtado de Souza C, Gross JL, Gerchman F, Piglet CB. Pre-diabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* [2012](#); **56**: 275–84.
8. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol* [2019](#); **5**: 5.
9. Schlesinger S, Neuwander M, Barbaresco J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* [2022](#); **65**: 275–85.
10. Menke A, Knowler WC, Cowie CC. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes and prediabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al, Eds. *Diabetes in America*. 3rd edition. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD), [2018](#): chapter 9.
11. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, et al. Trends in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in US adults with prediabetes. *J Gen Intern Med* [2019](#); **34**: 2336–8.
12. Zupo R, Castellana F, Panza F, et al. Non alcoholic fatty liver disease is positively associated with increased glycated haemoglobin levels in subjects without diabetes. *J Clin Med* [2021](#); **10**: 1695.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [2022](#); **45** (suppl 1): S39–45.
14. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
15. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. [Diabete](#).
16. Ministero della Salute. [Educazione alla corretta alimentazione](#).
17. Schnurr TM, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia* [2020](#); **63**: 1324–32.
18. AMD-SID. La terapia del diabete mellito di tipo 2. [2021](#).
19. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [2019](#); **92**: 71–81.
20. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology* [2007](#); **132**: 2181–90.
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [2021](#); **42**: 3227–37.
22. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol* [2005](#); **46**: 1792–8.
23. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* [2010](#); **55**: 1283–9.
24. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* [2011](#); **95**: 893–902.
25. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* [2017](#); **2017**: 1273042.
26. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* [2012](#); **380**: 581–90.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020](#); **41**: 111–88.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [2016](#); **64**: 1388–402.
29. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology* [2020](#); **158**: 1851–64.
30. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* [2006](#); **6**: 33.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* [2021](#); **75**: 659–89.
32. Attia D, Bantel H, Lenzen H, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* [2016](#); **44**: 366–79.
33. Chimoriya R, Piya MK, et al. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med* [2020](#); **10**: 95.
34. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [2006](#); **43**: 1317–25.
35. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [2021](#); **161**: 1657–69.
36. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al, NASH Clinical Research Network. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect

- change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* [2019, 17: 1877-85.e5](#).
37. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* [2021, 70: 1375-82](#).
 38. Tilg H, Targher G. NAFLD-related mortality: simple hepatic steatosis is not as 'benign' as thought. *Gut* [2021, 70: 1212-3](#).
 39. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* [2015, 116: 991-1006](#).
 40. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* [2017, 122: 1-7](#).
 41. Coattmellec-Tagliioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [2003, 12: 305-8](#).
 42. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* [2003, 41: 625-33](#).
 43. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* [2004, 17: 904-10](#).
 44. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (London)* [2005, 29: 650-5](#).
 45. De Pergola G, Nardecchia A, Guida P, Silvestris F. Arterial hypertension in obesity: relationships with hormone and anthropometric parameters. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [2011, 18: 240-7](#).
 46. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, et al. Obesity and cardiovascular risk. A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity. Part B: Obesity induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens* [2018, 36: 1441-55](#).
 47. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res* [1995, 18: 181-96](#).
 48. Shihab HM, Meoni LA, Chu AY, et al. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: The Johns Hopkins Precursors Study. *Circulation* [2012, 126: 2983-9](#).
 49. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction. Novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res* [2020, 126: 789-806](#).
 50. Fantin F, Giani A, Zoico E, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients* [2019, 11: 1667](#).
 51. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: The effects of modest weight reduction. *Obes Res* [2000, 8: 270-8](#).
 52. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2011, 34: 1481-6](#).
 53. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association, Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [2018, 71: e127-248](#).
 54. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [2018, 39: 3021-104](#).
 55. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* [2001, 134: 1-11](#).
 56. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* [1999, 12: 1175-80](#).
 57. Kushner RF, Foster GD. Obesity and quality of life. *Nutrition* [2000, 16: 947-52](#).
 58. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes* [2017, 7: 273-89](#).
 59. Park S. Pathways linking obesity to health-related quality of life. *Qual Life Res* [2017, 26: 2209-18](#).
 60. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* [2006, 63: 824-30](#).
 61. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, et al. Is obesity associated with major depression? Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* [2003, 158: 1139-47](#).
 62. Gruca RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry* [2007, 48: 124-31](#).
 63. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int J Eat Disord* [2010, 43: 241-7](#).
 64. de Zwaan M, Marschollek M, Allison KC. The night eating syndrome (NES) in bariatric surgery patients. *Eur Eat Disord Rev* [2015, 23: 426-34](#).
 65. McCuen-Wurst C, Ruggeri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann NY Acad Sci* [2018, 1411: 96-105](#).
 66. Jansen A, Houben K, Roefs A. A cognitive profile of obesity and its translation into new interventions. *Front Psychol* [2015, 6: 1807](#).
 67. Schiff S, Amodio P, Testa G, et al. Impulsivity toward food reward is related to BMI: evidence from intertemporal choice in obese and normal-weight individuals. *Brain Cogn* [2015, 110: 112-9](#).
 68. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* [2001, 357: 354-7](#).
 69. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [2008, 363: 3191-200](#).
 70. Dye L, Boyle ND, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc* [2017, 76: 443-54](#).
 71. Morys F, Dadar M, Dagher A. Association between midlife obesity and its metabolic consequences, cerebrovascular disease, and cognitive decline. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e4260-74](#).
 72. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* [2000, 284: 3015-21](#).
 73. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* [2002, 162: 1867-72](#).
 74. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* [2002, 347: 305-13](#).
 75. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, [2007](#).
 76. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* [2010, 18: 24-33](#).
 77. Chang P, Freidenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol Clin North Am* [2014, 43: 161-73](#).
 78. Wing RR, West DS, Grady D, et al. Effect of weight loss on urinary incontinence in overweight and obese women: results at 12 and 18 months. *J Urol* [2010, 184: 1005-10](#).
 79. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 2583-9](#).
 80. Bessell E, Markovic TP, Fuller NR. How to provide a structured clinical assessment of a patient with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab* [2021, 23 suppl 1: 36-49](#).
 81. Busetto L, Carbonelli MG, Caretto A, et al. Updating obesity management strategies: an audit of Italian specialists. *Eat Weight Disord* [2022, 27: 2653-63](#).

82. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline: endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* [2020, 182: G1-32](#).
83. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* [2020, 192: E875-91](#).
84. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol* [2022, 18: 623-37](#).
85. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* [2015, 8: 402-24](#).
86. Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". Le raccomandazioni nutrizionali [2013-2014](#).
87. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. [2016-2017](#).
88. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* [2010, 153: 147-57](#).
89. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* [2008, 359: 229-41](#).
90. Yancy WS, Mayer SB, Coffman CJ, et al. Effect of allowing choice of diet on weight loss. A randomized trial. *Ann Intern Med* [2015, 162: 805-14](#).
91. Fidanza F. La dieta di Nicotera nel 1960. Dieta mediterranea italiana di riferimento. In: De Lorenzo A, Fidanza F. Dieta mediterranea italiana di riferimento. EMSI, Roma, [2006](#).
92. Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* [2020, 21: 315-27](#).
93. Kastorini CM, et al. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* [2011, 57: 1299-313](#).
94. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al. European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* [2021, 14: 222-45](#).
95. Borrell LN, Samuel L. Body mass index categories and mortality risk in US adults: the effect of overweight and obesity on advancing death. *Am J Public Health* [2014, 104: 512-9](#).
96. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* [2018, 320: 2020-8](#).
97. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health. A systematic review. *JAMA* [2007, 298: 2296-304](#).
98. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. Effects of clinically significant weight loss with exercise training on insulin resistance and cardiometabolic adaptations. *Obesity* [2016, 24: 812-9](#).
99. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. *Curr Obes Rep* [2020, 9: 571-81](#).
100. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* [2018, 61: 206-13](#).
101. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF. Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. *CMAJ* [1999, 160: 513-25](#).
102. Jensen MD, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. *Circulation* [2014, 129: S102-38](#).
103. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* [2022, 387: 205-16](#).
104. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* [1997, 21: S12-23](#).
105. Zhi J, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* [1994, 56: 82-5](#).
106. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers. *J Clin Pharmacol* [1995, 35: 1103-8](#).
107. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* [2009, 17: 30-9](#).
108. EMA. European Medicines Agency starts review of orlistat-containing medicines. Evidence relating to very rare cases of liver injury to be considered in depth. [EMA/CHMP/771335/2011](#).
109. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* [2014, 155: 1280-90](#).
110. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* [2014, 124: 4473-88](#).
111. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* [2012, 97: 27-42](#).
112. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. [June 4, 2021](#).
113. EMA. Wegovy. [10/3/2022](#).
114. O'Neil PM, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* [2018, 392: 637-49](#).
115. Clément K, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 960-70](#).
116. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1511-9](#).
117. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA* [2020, 324: 879-87](#).
118. Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* [1991, 115: 956-61](#).
119. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global registry report 2018. *Obes Surg* [2019, 29: 782-95](#).
120. De Luca M, Piatto G, Merola G, et al. IFSO update position statement on one anastomosis gastric bypass (OAGB). *Obes Surg* [2021, 31: 3251-78](#).
121. Furbetta N, Cervelli R, Furbetta F. Laparoscopic adjustable gastric banding, the past, the present and the future. *Ann Transl Med* [2020, 8: S4](#).
122. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* [1998, 22: 936-46](#).
123. Surve A, Cottam D, Medlin W, et al. Long-term outcomes of primary single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). *Surg Obes Relat Dis* [2020, 16: 1638-46](#).
124. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità. Linee Guida di Chirurgia dell'Obesità. [2016](#).
125. Yumuk V, et al; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* [2015, 8: 402-24](#).
126. Fried M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* [2013, 6: 449-68](#).
127. Busetto L, et al. Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts* [2017, 10: 597-632](#).

2 CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, aprile 2019) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG, dall'essere autore o coautore di un lavoro inserito nella bibliografia e nella metanalisi, all'aver ricevuto rimborsi o compensi o finanziamenti per la ricerca da una azienda farmaceutica del campo, all'essere componente del *board* o del comitato scientifico di un'azienda del campo. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata presa dalla Segreteria Scientifica.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo e sono riportati [nell'Appendice 11](#).

3 FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto interamente dall'AME, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stake-holder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4 IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

Sulla base dei costi ricavati dai diversi nomenclatori tariffari, è stata eseguita una stima del costo di gestione individuale del paziente affetto da obesità nelle diverse fasi: inquadramento iniziale del paziente, percorso farmacologico (con i diversi momenti del *follow-up*) e percorso chirurgico con i diversi momenti (pre-operatorio, operatorio e *follow-up*, distinto secondo le tipologie senza complicanze, oppure con complicanze acute o croniche).

Sono stati analizzati separatamente i costi delle procedure per l'inquadramento diagnostico, della terapia farmacologica e del trattamento chirurgico.

Le voci considerate (esami di laboratorio, esami strumentali e visite specialistiche) e la relativa frequenza di impiego nelle diverse fasi sopra descritte sono state identificate per consenso fra i membri del *panel*. Per calcolare le relative spese, è stata eseguita una somma ponderata delle diverse voci su base annuale: per esempio, una procedura utilizzata due volte in un anno vedeva raddoppiata la sua "tariffa" da nomenclatore, mentre una procedura ritenuta essere impiegata in un solo paziente su 10, vedeva utilizzata la frazione di un decimo della sua "tariffa" da nomenclatore. Per le voci relative a prestazioni specifiche per sesso (per esempio dosaggi degli ormoni sessuali), è stato considerato che la distribuzione dei pazienti per sesso sia equivalente (50% uomini e 50% donne).

La spesa per i farmaci è stata calcolata come prezzo individuale in farmacia, così come effettivo al 31 ottobre 2022, distinguendo fra la spesa per il primo anno di terapia (in cui per alcuni farmaci esiste una fase standardizzata di titolazione del dosaggio) e gli anni successivi al primo (considerati a dose stabilizzata come da indicazioni) (tabella 1). Per la semaglutide, approvata ma non ancora commercializzata in Italia al momento della pubblicazione di questa LG, è stato arbitrariamente utilizzato lo stesso prezzo della molecola della stessa classe liraglutide.

Tabella 1		
Costo annuale al pubblico in farmacia dei farmaci anti-obesità		
Molecola	1° anno*	Per ogni anno successivo
Orlistat 120 mg	€ 1263	€ 1263
Liraglutide 3 mg	€ 2595	€ 2072
Naltrexone-bupropione 32/360 mg	€ 1861	€ 1928
Semaglutide 2.4 mg**	€ 2595	€ 2072
*Tenendo conto della fase di titolazione del dosaggio secondo foglio illustrativo		
**Prezzo presunto (vedi testo)		

Per la spesa degli interventi chirurgici sono state utilizzate le tariffe del rimborso SSN da DRG (tabella 2).

Tabella 2	
Tariffe del rimborso SSN per gli interventi di chirurgia bariatrica secondo DRG	
Intervento	Rimborso
Intervento di chirurgia bariatrica	€ 5732,73
Addomino-plastica	€ 2537,00
Chirurgia plastica agli arti o mastopessi	€ 2537,00

Si è voluto poi calcolare la spesa totale individuale nel corso di 5 anni, secondo i diversi percorsi.

Nel percorso farmacologico si sono sommati (tabella 3):

- la spesa per l'inquadramento iniziale (*una tantum*);
- la spesa per il farmaco (stimando, sulla base del consenso fra i componenti del *panel*, che il 6% utilizzi orlistat, il 61% utilizzi liraglutide, il 16% naltrexone-bupropione e il 17% semaglutide), moltiplicata per 5 (gli anni considerati);
- la spesa per il *follow-up* (considerato sovrapponibile per i 4 farmaci), moltiplicata per 5.

Tabella 3	
Costo totale del trattamento farmacologico	
Inquadramento iniziale	€ 560,46
Farmaco per 5 anni	€ 10.393,43
<i>Follow-up</i> per 5 anni	€ 1186,86
Totale a 5 anni	€ 11.580,28

Nel percorso chirurgico si sono sommati (tabella 4):

- la spesa per l'inquadramento iniziale (*una tantum*);
- la spesa per gli interventi;
- la spesa per il *follow-up* (considerato sovrapponibile per i 4 tipi di intervento). Si è stimato che circa l'1% dei pazienti vada incontro a complicanze acute (sanguinamenti e fistole), il cui costo è comunque ricompreso nel DRG dell'intervento, il 95% dei pazienti segue un *follow-up standard* (distinto in *follow-up* nel corso del primo anno e negli anni successivi al primo), che il 60% degli operati richieda un intervento di addomino-plastica e il 30% richieda altri interventi di chirurgia plastica correttiva (a livello degli arti e/o mammario) e il 4% abbia complicanze croniche. È stato in particolare considerato il costo dei farmaci per l'osteoporosi, stimando che il 22% richieda trattamento (1) e che fra questi il 50% venga trattato con denosumab (60 mg im ogni 6 mesi), e il 50% con bisfosfonati (nel 20% dei casi alendronato orale 70 mg/settimana e nell'80% dei casi infusione annuale di acido zoledronico 5 mg). Anche in questo caso il *follow-up* è stato calcolato su 5 anni.

Tabella 4		
Costo totale intervento chirurgia bariatrica		
	1° anno	Per ogni anno successivo (2-5)
Inquadramento iniziale	€ 560,46	-
Intervento	€ 5732,73	-
<i>Follow-up standard</i>	€ 815,18	€ 443,26
Complicanze croniche	€ 3,31	€ 95,43
Chirurgia plastica	€ 2283,30	
Totale a 5 anni	€ 13.142,48	

La differenza di costo “grezzo” tra il “percorso” chirurgico e quello farmacologico dopo 5 anni di *follow-up* è quindi attualmente di € 1562,20. È opportuno segnalare che questa differenza non include i costi indiretti che non sono stati qui considerati. Esistono infatti costi indiretti legati sia alla terapia farmacologica che a quella chirurgica (giorni di lavoro persi per il paziente e l'eventuale *care-giver*), sia costi indiretti legati alla possibile diversa evoluzione delle complicanze/comorbidità legate alla diversa efficacia dei due percorsi: per esempio, interventi di artro-protesi, insorgenza/regressione di diabete, epatopatia, *sleep-apnea*, ecc, ognuno dei quali comporta spese dirette (di diagnostica e terapia) e spese indirette (di giorni lavorativi persi, disabilità e QoL).

La distribuzione dei pazienti fra i due percorsi non sempre rispecchia criteri clinico-scientifici, come sarebbe sempre opportuno, visto che l'attuale sistema prevede il rimborso SSN per il percorso chirurgico e il costo totalmente a carico del paziente della voce relativa al farmaco per il percorso farmacologico.

Infine, non è stato considerato il costo aggiuntivo dei pazienti che lasciano il percorso inizialmente scelto, farmacologico o chirurgico, per inefficacia o recidiva: alcuni pazienti trattati farmacologicamente, infatti, vengono avviati successivamente a chirurgia se il risultato non viene considerato soddisfacente e altri trattati chirurgicamente (magari dopo un periodo iniziale di terapia farmacologica) nel *follow-up* a lungo termine sono costretti a ricorrere nuovamente ai farmaci.

Costi attuali per la gestione del paziente con obesità

L'obesità rappresenta un problema di salute pubblica in tutto il mondo e si stima che in Italia coinvolga l'11.7% della popolazione adulta (12.9% dei maschi e 10.7% delle femmine) (2). Si tratta quindi di una popolazione di circa 6.900.000 persone. Di questi si può stimare che il 90% sia compreso nella categoria di BMI fino a 40 kg/m² e all'interno di questa categoria il 95% sia resistente alle terapie comportamentali. La popolazione *target* di questa LG sarebbe quindi di circa 5.900.000 persone.

Sono disponibili dati ufficiali sul numero di interventi di chirurgia bariatrica eseguiti in Italia. È stato utilizzato l'anno 2019, in maniera che i dati non vengano inficiati dal carico della pandemia COVID-19. Secondo i dati SICOB (che a quell'anno raccoglievano i risultati di 152 centri, distribuiti su tutto il territorio nazionale e rappresentativi della stragrande maggioranza dei chirurghi che praticano questo tipo di chirurgia) in quell'anno sono stati praticati in totale 16.880 interventi di chirurgia bariatrica, distinti in 1065 (6%) di bendaggio gastrico, 10.291 (61%) di *sleeve gastrectomy*, 2205 (13%) di RYGBP e 3319 (20%) di altro tipo (3). Non tutti gli interventi vengono eseguiti nell'ambito del SSN. Si può poi stimare che circa il 10% dei pazienti operati venga sottoposto negli anni successivi a un secondo intervento di chirurgia bariatrica per fallimento del primo.

Al contrario, non sono disponibili dati ufficiali sul consumo di farmaci per l'eccesso ponderale. Abbiamo ipotizzato di cercare i dati aziendali sulle vendite, ma tale strada è stata ritenuta poco proficua perché la mancanza di correlazione con le singole prescrizioni avrebbe reso inutilizzabile il dato. È qui da segnalare che, oltre ai farmaci considerati in questa linea guida, c'è un ampio uso *off-label* di metformina in questa popolazione.

Questa LG si concentra sulla terapia delle persone obesità che sviluppano comorbidità metaboliche, in particolare ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattia metabolica non alcolica del fegato (NAFLD), pre-diabete, diabete. Ognuna di queste comorbidità produce un aumento del rischio cardio-vascolare. È stato dimostrato con dati molto solidi (4) che il soggetto obeso senza altre patologie ha un rischio a 5 anni aumentato del 49% di coronaropatia, del 7% di cerebrovasculopatia e del 96% di scompenso cardiaco. Negli Stati Uniti è stato calcolato che i costi diretti per l'assistenza dei pazienti con obesità (a causa dello sviluppo di patologie provocate dalle complicanze dell'obesità, quali ipertensione, dislipidemia e diabete) siano maggiori del 60% rispetto ai soggetti normopeso.

Dati economici a livello mondiale (5) dimostrano che il peso economico dell'obesità ha un impatto del 2.46% del PIL nei paesi ad alto reddito (tra cui rientra l'Italia) e del 2.66% del PIL nella regione europea.

Per l'Italia è stato calcolato (6) che il costo annuale *pro capite* di impiego delle risorse sanitarie (sommando costi diretti e indiretti per numero di visite, accessi in pronto soccorso e ricoveri) aumenta del 38% fra il soggetto normopeso e quello con BMI di 35-40 kg/m² (da € 4500,19 a € 6218,48).

Il dato nazionale più attendibile ad oggi disponibile (7) stima che l'eccesso ponderale sia responsabile del 4% della spesa sanitaria nazionale, per un totale di circa € 4,5 miliardi (nel 2012) (8).

Stima dell'impatto dell'applicazione della presente linea guida sulle spese sostenute dal SSN

Proiettando tali costi su 5 anni, si arriva a cifre dell'ordine di € 23-25 miliardi. Tale cifra è verosimilmente sotto-stimata, sia per l'aumento delle spese negli ultimi 10 anni, sia per l'aumento della popolazione affetta da obesità.

Se ipotizziamo che con l'applicazione di questa LG almeno il 10% dei 5.900.000 soggetti con obesità venga trattato (percentuale di gran lunga superiore all'attuale, in cui, oltre a quelli sottoposti a chirurgia bariatrica, si stima che non più del 2% venga trattato con i farmaci anti-obesità oggetto di questa LG), di cui il 20% chirurgicamente e l'80% con farmaci, abbiamo una spesa proiettata sui 5 anni di circa € 7 miliardi (tabella 5).

Tabella 5			
Proiezione costi a 5 anni a livello popolazione			
	Percentuali	Numeri assoluti	Costi
Popolazione <i>target</i>	100%	5.900.000	-
Percentuale avviata a trattamento	10%	590.000	-
trattati chirurgicamente	20%	118.000	€ 1.550.812.640
trattati farmacologicamente	80%	472.000	€ 5.465.892.160
Totale			€ 7.016.704.800

Il risparmio a livello di popolazione si potrebbe quindi aggirare intorno a € 16 miliardi nell'arco di 5 anni.

Sono infine da segnalare alcuni **limiti** di questa valutazione economica:

- la percentuale di pazienti affetti da obesità sul totale della popolazione è stata mantenuta come costante, mentre in realtà sappiamo che è in continua crescita;
- la cifra indicata come costo annuale dell'obesità in Italia è stata ricavata nel 2012, quindi è presumibilmente aumentata sensibilmente;
- non sono stati considerati i costi delle visite di inquadramento iniziale, di *follow-up* o del trattamento di eventuali complicanze delle persone con obesità a livello territoriale, in quanto ricompresi nella quota capitaria del MMG o sostenuti da altri servizi territoriali;
- non è stato considerato il costo degli interventi dietetici avanzati (dieta chetogenica e altre) totalmente a carico del paziente;
- il prezzo della semaglutide a dosaggio per l'obesità (2.4 mg) non è stato ancora fissato ufficialmente e i dati qui usati per il calcolo sono puramente presuntivi;
- il prezzo di tutti i farmaci potrebbe essere soggetto a variazioni (anche ampie) nei prossimi anni, soprattutto se dovesse cambiare il regime di rimborsabilità;
- è stato ipotizzato in maniera forse troppo rigida che il paziente trattato farmacologicamente continui con lo stesso farmaco senza interruzioni per il periodo considerato di 5 anni, mentre è più verosimile che vengano praticati cicli successivi di trattamento (non obbligatoriamente con lo stesso farmaco);
- l'utilizzo delle tariffe del rimborso DRG per la chirurgia (come per le altre patologie), per quanto ufficiale, spesso non riflette accuratamente i costi effettivi;
- non è stato calcolato il costo per potenziare le strutture di chirurgia bariatrica, in maniera da far fronte a un importante aumento dell'afflusso di pazienti candidati a chirurgia;
- il costo inserito relativo agli integratori utilizzati nel *follow-up* post-chirurgico è un'approssimazione grossolana, che non tiene conto delle diverse esigenze correlate alle diverse tipologie di intervento, né delle possibili e verosimili variazioni di prezzo nel futuro;
- non è stato calcolato e inserito il costo relativo allo sviluppo di calcoli della colecisti in corso di dimagrimento rapido, né per quanto riguarda la prevenzione con acido urso-desossicolico né per le colecistectomie da eseguire nei pazienti che sviluppano calcoli sintomatici durante il dimagrimento (9-12);
- non sono stati considerati i costi indiretti (come più sopra evidenziato e dettagliato);
- non è stato considerato il *cross-over* tra i diversi percorsi (paziente che ha iniziato terapia farmacologica e viene poi avviato a terapia chirurgica);
- non è stato quantificato il costo relativo al paziente che deve essere sottoposto a un secondo intervento di chirurgia bariatrica, né quello relativo al paziente operato che poi recidiva e viene trattato con farmaci.

Impatto delle comorbidità oggetto della presente LG sullo sviluppo di eventi morbosi e successivi ricoveri

L'ipertensione è un fattore di rischio molto diffuso e altamente significativo per lo sviluppo di tutte le varie manifestazioni della malattia CV, quali coronaropatia, *ictus*, insufficienza cardiaca e aortica, arteriopatia periferica e valvulopatia. È stimato che almeno il 75% dei casi di ipertensione arteriosa essenziale possa essere attribuibile al fenotipo sovrappeso/obesità. L'ipertensione è presente nel 42% dei pazienti con obesità (13).

La dislipidemia è probabilmente la causa più importante di malattie CV, in particolare dell'infarto del miocardio; si stima che il 35% dei pazienti obesi sia affetto da dislipidemia.

La NAFLD determina un aumento del rischio CV del 45%, fino al 150% se presente fibrosi (14) ed è oggi il primo fattore di rischio per cirrosi e cancro-cirrosi. La NAFLD si osserva nel 54-90% dei casi nei pazienti con obesità (15,16).

Diabete e pre-diabete determinano entrambi, con percentuali simili, un aumento del rischio CV. È stimato che la cardiopatia ischemica sia presente nel 20% dei soggetti con diabete e obesità e nel 18% di quelli con pre-diabete e obesità. Il pre-diabete è molto frequente nei pazienti con obesità, e arriva a oltre il 30% in Nord America e in Cina. Si ritiene che il 70% dei pazienti pre-diabetici sia destinato a diventare diabetico nel corso della vita. È stimato che il 18% dei pazienti obesi sia affetto anche da diabete di tipo 2.

L'ipertensione e le altre complicanze metaboliche dell'obesità sono tutte un importante problema di salute pubblica, e dato che la prevalenza di obesità aumenta la prevalenza di questi importanti fattori di rischio, l'obesità aumenta di conseguenza anche il rischio CV associato.

La perdita di peso induce miglioramento delle comorbidità direttamente correlato alla percentuale di peso persa. I risultati della letteratura riportati in questa LG dimostrano che gli interventi farmacologici e quelli chirurgici considerati sono in grado di indurre una perdita di peso significativa, in grado di controllare, prevenire o far regredire lo sviluppo di complicanze. Come risultato del controllo del peso e delle comorbidità indotto dall'intervento terapeutico, si può stimare una riduzione dei ricoveri per le patologie ad esse collegate e in particolare i ricoveri per:

- malattie ischemiche del cuore (ICD-9-CM 410-414);
- infarto miocardico acuto (ICD-9-CM 410), separatamente e insieme ad altre forme acute e subacute di ischemia cardiaca (ICD-9-CM 410-411);
- insufficienza cardiaca (ICD-9-CM 428),
- fibrillazione atriale (ICD-9-CM 427.3);
- malattie cerebro-vascolari compressive (ICD-9-CM 430-438), *ictus* emorragico (ICD-9-CM 430-432) e *ictus* ischemico, più altre malattie cerebro-vascolari incluso l'attacco ischemico transitorio (ICD-9-CM 434-437).

Oltre alle complicanze di tipo metabolico, oggetto di questa LG, l'obesità aumenta il rischio di sviluppare complicanze non metaboliche, quali sindrome delle apnee notturne, gonartrosi e coxartrosi, tumori e infezioni. La riduzione del peso indotta dagli interventi terapeutici descritti in questa LG determina un miglioramento anche delle complicanze non metaboliche associate all'obesità, per cui è ragionevole prevedere una riduzione dei ricoveri ad esse collegate, per insufficienza respiratoria, malattie infettive, interventi di artroprotesi (anca e ginocchio), interventi chirurgici oncologici, spese per radioterapia e terapie farmacologiche oncologiche.

Bibliografia

1. Vilarrasa N, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* [2013, 23: 2086-91](#).
2. Osservatorio Mondiale sull'Obesità. 2019.
3. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità. Indagine conoscitiva. Anno 2019.
4. Caleyachetty R, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* [2017, 70: 1429-37](#).
5. Okunogbe A, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Global Health* [2022, 7: e009773](#).
6. Di Bonaventura M, Nicolucci A, Meincke H, et al. Obesity in Germany and Italy: prevalence, comorbidities, and associations with patient outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res* [2018, 10: 457-75](#).
7. Sbraccia P, Ed. 2nd Italian Obesity Barometer Report. Obesity Monitor 2020.
8. Atella V, et al. Excess body weight increases the burden of age associated chronic diseases and their associated health care expenditures. *Aging*, [2015, 7: 882-92](#).
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* [2016, 65: 146-81](#).
10. Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* [2022, 57: 529-39](#).
11. Choi JH, Lee SH, Cho IR, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [2021, 28: 409-18](#).
12. Adams LB, Chang C, Pope J, et al. Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* [2016, 26: 990-4](#).
13. Sarzani R, Castellano M, Cuspidi C, et al. L'ipertensione arteriosa nel paziente obeso. Raccomandazioni congiunte 2014 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO). *Ipertensione e prevenzione cardiovascolare* [2014, 21: 47-105](#).
14. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [2021, 6: 903-13](#).
15. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography. Genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int* [2018, 38: 2060-8](#).
16. Soresi M, Noto D, Cefalu AB, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis Society. *Acta Diabetol* [2013, 50: 241-9](#).

5 IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di diverse Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito dell'AME e delle altre Società Scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che il principale fattore facilitante possa essere la sempre più diffusa consapevolezza, almeno al livello della classe medica, del fatto che l'obesità è una malattia cronica con il conseguente carico di comorbidità, disabilità e costi per la società. Il Parlamento ha riconosciuto dal 2019 l'obesità come malattia cronica, anche se questo non si è tradotto finora in un riconoscimento di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria dei soggetti affetti.

Di conseguenza, l'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG relativamente alla sua applicazione è il totale carico sul paziente del costo delle indagini diagnostiche, dei farmaci anti-obesità e delle supplementazioni post-chirurgia bariatrica. Altro fattore limitante potrà essere la diffusione sul territorio nazionale di un sufficiente numero di centri qualificati, in grado di offrire l'intero ventaglio delle opzioni chirurgiche, in maniera che ogni paziente possa essere sottoposto al tipo specifico di intervento ritenuto per lui/lei necessario.

L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria, di corsi di formazione a livello territoriale e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG.

Indicatori di processo per l'aderenza alle LG saranno l'entrata nei PDTA nei vari *setting* assistenziali (MMG, ecc) e l'auspicabile partenza del tracciamento della filiera di prescrizione farmacologica.

Indicatori di esito: a tale proposito è da sottolineare che i percorsi chirurgici sono perfettamente tracciabili, mentre quelli farmacologici attualmente non lo sono. Nell'attesa (e nell'auspicio) che lo diventino, si potrà fare riferimento alla riduzione della prevalenza delle comorbidità oggetto di questa LG nella popolazione considerata, attraverso la consultazione dei registri della medicina generale e degli annuali AMD.

Il DRG sotto osservazione sarà il 288.

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Quesito clinico: terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche correlate al peso: pre-diabete, diabete, malattia metabolica del fegato, dislipidemia e ipertensione. Il paziente obeso può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati.

Qualità delle prove	Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Bassa	1. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m ² e < 40 kg/m ² con comorbidità metaboliche correlate al peso, resistente alle modificazioni dello stile di vita, il <i>panel</i> suggerisce di implementare ulteriori interventi in aggiunta a dieta e attività fisica	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Moderata	1.1. Nei pazienti diabetici e pre-diabetici il <i>panel</i> raccomanda di utilizzare Semaglutide 2.4 mg/settimana.	Forte a favore dell'intervento
Bassa	1.2. Nei pazienti diabetici e pre-diabetici il <i>panel</i> suggerisce di utilizzare Liraglutide 3 mg/die.	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Moderata	1.3. Nei pazienti con NAFLD il <i>panel</i> raccomanda di utilizzare Semaglutide 2.4 mg/ settimana.	Forte a favore dell'intervento
Moderata	1.4. Nei pazienti in cui la riduzione delle comorbidità renda necessaria una maggior perdita di peso, tra le terapie farmacologiche il <i>panel</i> raccomanda di utilizzare Semaglutide 2.4 mg/ settimana.	Forte a favore dell'intervento
Bassa	1.5. Nei pazienti dislipidemici con ipertrigliceridemia e con alimentazione ipercalorica e iperlipidica il <i>panel</i> suggerisce di utilizzare Orlistat.	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Bassa	1.6. Nei pazienti con alimentazione emotiva il <i>panel</i> suggerisce di utilizzare Naltrexone/Bupropione.	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Bassa	1.7. Nei pazienti con BMI ≥ 35 kg/m ² con indicazione a chirurgia metabolica il <i>panel</i> raccomanda di utilizzare la Gastrectomia Sleeve oppure il Roux-en-Y Gastric Bypass oppure il Bypass Gastrico Metabolico/ Bypass Gastrico con Singola Anastomosi/ Mini Bypass Gastrico.	Forte a favore dell'intervento
Bassa	1.8. Come possibile alternativa chirurgica, il <i>panel</i> suggerisce di utilizzare il Bendaggio Gastrico , sebbene di minore efficacia.	Condizionata (debole) a favore dell'intervento

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni, complementari alle raccomandazioni sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità, sono basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale.

1. Il paziente deve essere informato che l'obesità è una patologia cronica che richiede un trattamento continuo nel tempo.
2. Nel paziente con sovrappeso o obesità resistente alla terapia comportamentale, l'anamnesi clinica deve mirare a individuare la presenza di turbe del comportamento alimentare, di comportamenti a rischio potenzialmente correggibili e di circostanze ambientali modificabili.
3. Devono essere condotti un accurato inquadramento del quadro psicologico del paziente, ove necessario integrato con consulto specialistico psicologico, e una valutazione delle esperienze e del quadro ambientale in cui il paziente è inserito.
4. Deve essere valutata la malnutrizione per eccesso con le relative carenze nutrizionali e la presenza di comorbidità metaboliche, cardio-vascolari, respiratorie e osteo-muscolari, con le appropriate valutazioni cliniche, biochimiche e strumentali.
5. L'obiettivo ponderale da raggiungere deve essere realistico, condiviso con il paziente e basato sulle sue condizioni demografiche, cliniche e ambientali.
6. L'intensità dell'intervento terapeutico (se e cosa aggiungere alle modifiche dello stile di vita che non devono mai essere trascurate) deve essere modulata fin dall'inizio sulla stadiazione della malattia come risultante della gravità dell'eccesso ponderale, della presenza di comorbidità e dello stato psicologico del paziente.
7. Quando si prescrive un trattamento farmacologico o si pone indicazione a chirurgia bariatrica per la gestione dell'eccesso ponderale, il medico deve fornire informazioni, supporto e *counseling* su dieta, attività fisica e strategie comportamentali da adottare, nonché sul *follow-up* da attuare.
8. In caso di insuccesso terapeutico, deve essere valutata l'intensificazione del supporto psicologico, della terapia farmacologica o la terapia chirurgica, quando indicata.