

TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE NELLA POPOLAZIONE ADULTA CON COMPLICANZE E PATOLOGIE METABOLICHE CORRELATE ALL'OBESITÀ

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ AGGIORNAMENTO 2026

Associazione Medici Endocrinologi (AME)  Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) 

Associazione Italiana Donne Medico (AIDM)  ASSOCIAZIONE ITALIANA
DONNE MEDICO

Associazione Medici Diabetologi (AMD) 

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI) 

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)  Società Italiana
Endocrinologia

in collaborazione con:

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED) 

Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)  S.I.C.O.B. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità
e delle malattie metaboliche

Società Italiana di Diabetologia (SID)  Società Italiana di Diabetologia

Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare (SISDCA)  ANORESSIE
BULIMIE
OBESITÀ

Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE) 

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)  SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di Telemedicina (SIT)  SIT
Società Italiana Telemedicina

Associazione dei Pazienti con Obesità (Amici Oltre il Peso) 

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Comitato tecnico-scientifico

- Marco Chianelli (AME) – *chair*, UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Tiziana Attardo (FADOI) – Ospedale di Luino dell'ASST Sette Laghi di Varese
- Massimiliano Caprio (SIE) – Università San Raffaele Roma
- Concetta Laurentaci (AIDM) – UOSD Percorsi Riabilitativi e Protesica dell'Azienda Sanitaria di Matera
- Barbara Paolini (ADI) – Policlinico Universitario Santa Maria alle Scotte, Siena
- Dario Tuccinardi (AMD) – Università Campus Biomedico, Roma
- Roberto Vettor (AME) – IRCCS Istituto Clinico Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Panel degli estensori

- Simona Barberi – Nefrologa, AOU Sant'Andrea di Roma
- Elisabetta Camajani – Biologa nutrizionista, Università San Raffaele Roma
- Matteo Cameli – Cardiologo, Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università di Siena
- Paolo Capodaglio – Fisiatra, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
- Marilia Carabotti – Gastroenterologa, AOU Sant'Andrea, Università Sapienza, Roma
- Cristiana Cauli – Internista, SC Medicina, PO San Marcellino, Muravera – ASL 8 Cagliari
- Nicholas Chiari – Dietista, SC Diabetologia, ASST Sette Laghi, Varese
- Enrica Ciccarelli – Endocrinologa, Ospedale Koelliker, Torino
- Angelo Cignarelli – Endocrinologo, AOUC Policlinico di Bari
- Riccardo Dalle Grave – Psicologo, Dipartimento per i Disturbi dell'Alimentazione e del Peso, Ospedale Villa Garda, Garda (VR)
- Flavio D'Ascenzi – Medico dello Sport, UO Medicina dello Sport e Riabilitativa, Università degli Studi di Siena
- Valentina Espis – Infermiera, SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Cure Primarie, ASL Città di Torino
- Federica Ferrari – Endocrinologa, Ospedale S. Andrea, Massa Marittima (GR)
- Ilenia Grandone – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, SC Diabetologia, Dietologia, Nutrizione Clinica, AO S. Maria, Terni
- Marco Grasso – Endocrinologo, Diabetologia e ambulatori Obesità, Treviso
- Giovanni Gravina – Endocrinologo, Casa di Cura San Rossore, Università di Pisa
- Frida Leonetti – Endocrinologa, Università Sapienza di Roma
- Davide Masi – Endocrinologo, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma
- Gerardo Medea – MMG, ATS Brescia
- Enzo Nisoli – Farmacologo, Università degli Studi di Milano
- Marco Raffaelli – Chirurgo, UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Lia Rusca – Fisiatra, SC Medicina Riabilitativa, ASL Biella
- Iris Zani – Rappresentante pazienti, Amici oltre il Peso, ETS

Gruppo metodologico

- Michele Basile, Ilaria Valentini, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Michela Cinquini, Marien Gonzalez Lorenzo, Veronica Andrea Fittipaldo, Silvia Minozzi, Camilla Parrino, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Network GRADE Italiano
- Bernardo Sousa Pinto, Rafael José Vieira, RISE-Health, Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

Revisori

- Carmela Bagnato – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, Ospedale Madonna della Grazie, Matera
- Luigi Barrea – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, Dipartimento di Psicologia e Scienze della Salute, Università Pegaso, Napoli
- Maria Grazia Carbonelli – Specialista in Scienza dell'Alimentazione, AO San Camillo-Forlanini, Roma
- Carla Micaela Cuttica – Endocrinologa, SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova
- Maurizio De Luca – Chirurgo, Ospedale di Rovigo
- Palma Dicorato – Endocrinologa, DSS 5, Martina Franca (TA)
- Stefano Ginanni Corradini – Gastroenterologo, AOU Policlinico Umberto I, Università "Sapienza" di Roma
- Ada Maffettone – Internista, PO S. Luca, Vallo della Lucania (SA)
- Paolo Marzullo – Endocrinologo, SCDU Endocrinologia, AOU "Maggiore della Carità", Università del Piemonte Orientale, Novara
- Basilio Pintaudi – Diabetologo, Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano
- Sami Schiff – Psicologo, AOU di Padova
- Emilia Solinas – Cardiologa, AOU e AUSL Parma
- Ersilia Troiano – Dietista, Municipio Roma III Montesacro

Developer Team (Commissione AME linee guida)

- Alessandro Scoppola (coordinatore), Roma
- Agnese Persichetti (vice-coordinatrice), Roma
- Roberto Attanasio, Milano
- Irene Samperi, Novara

Segreteria organizzativa

- Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Definizione

L'obesità è una malattia complessa, cronica, multifattoriale, progressiva e recidivante. È caratterizzata da un accumulo anomalo, eccessivo e/o disfunzionale di tessuto adiposo, tale da compromettere la salute e la qualità della vita (QoL). Questo determina conseguenze psicologiche e sociali - quali ridotta autostima e sintomi depressivi - e importanti limitazioni funzionali, tra le quali ridotta agilità e mobilità, facile affaticabilità, con una condizione di disabilità, che incide sulla partecipazione alle attività quotidiane e sul benessere globale della persona. L'eccesso ponderale è inoltre associato a complicanze che incidono sfavorevolmente sull'aspettativa di vita: ipertensione, dislipidemia, DM2, sindrome delle apnee notturne (OSAS) e aumento del rischio cardio-vascolare (CV), oncologico e infettivo.

L'obesità è causata da una complessa rete di fattori interconnessi (genetici, epigenetici e biologici, neuro-ormonali, ambientali e psico-sociali, iatrogeni), che influenzano la regolazione dell'appetito, del metabolismo e dell'omeostasi energetica, con fenomeni di adattamento biologico che ostacolano la perdita di peso e il suo mantenimento. Gli stili di vita svolgono un ruolo modulante, ma non rappresentano la causa primaria della malattia: la narrativa centrata sulla responsabilità individuale contribuisce ad alimentare lo stigma verso questa patologia. Nelle definizioni cliniche più moderne viene spesso inquadrata come "malattia cronica basata sull'adiposità" (1,2,3).

La presente LG valuta il ruolo della terapia medica e chirurgica nella gestione dell'eccesso ponderale e delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. In considerazione della comune via metabolica — l'insulino-resistenza — l'attenzione è stata focalizzata sull'efficacia della terapia nell'obesità complicata da patologie metaboliche: pre-diabete, DM2, malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), dislipidemia e ipertensione. In aggiunta sono state considerate (per l'impatto metabolico) anche apnea ostruttiva del sonno (OSAS), malattia cardio-vascolare (vasculopatia periferica, infarto, ictus), scompenso cardiaco e malattia renale cronica (MRC). Non sono state, invece, dettagliatamente prese in esame le complicanze "non metaboliche", che comunque traggono vantaggio dalla perdita di peso.

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

1.2. Diagnosi

La classificazione dell'eccesso ponderale viene effettuata sulla base del peso corporeo e dell'altezza, utilizzando il **BMI**, strumento epidemiologico semplice e validato per stimare il rischio associato all'eccesso ponderale. Si parla di sovrappeso se il BMI è compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m² e di obesità se il BMI è ≥ 30.0 kg/m², a sua volta distinta in gradi: I grado (30.0-34.9 kg/m²), II grado (35.0-39.9 kg/m²), III grado (≥ 40 kg/m²). Il BMI rappresenta uno strumento di *screening* semplice, ma non distingue tra massa grassa e massa magra, né descrive la distribuzione del grasso corporeo.

Nella pratica clinica viene utilizzata anche la misurazione della **circonferenza addominale** (WC), che è un indicatore utile della distribuzione addominale/viscerale del grasso, fortemente associata al rischio cardiometabolico, oncologico e funzionale.

Per stadiare la patologia è stata proposta la classificazione EOSS (*Edmonton Obesity Staging System*), che comprende complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, limitazioni funzionali e coinvolgimento psichico (4).

Stadio	0	1	2	3	4
Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità	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)

1.3. Epidemiologia

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 prevalenza è in costante aumento in quasi tutti i paesi Europei e l'obesità è tra le principali cause di morte e disabilità nella regione Europea: provoca oltre 1.2 milioni di decessi/anno (> 13% mortalità totale) (5).

In Italia, la prevalenza dell'eccesso ponderale aumenta con l'incremento della età: riguarda un minore su quattro, ma raggiunge il 46.1% tra le persone >18 anni. La prevalenza è maggiore, in entrambi i generi, nella classe 65-74 anni (61.1%).

1.4. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità

1.4.1. Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete tipo 2)

Nei nordamericani di 19-34 anni è presente pre-diabete nel 36.9% dei soggetti con obesità (rispetto al 16.6% nei soggetti normopeso) e diabete nel 18% (6).

Il 70% dei pazienti con **pre-diabete** progredisce verso il DM2 conclamato nell'arco della vita (7). Il pre-diabete è inoltre associato allo sviluppo di retinopatia, neuropatia, nefropatia e complicanze macro-vascolari (8,9), disturbi cognitivi e cancro (7). Rispetto ai soggetti normoglicemici, nei soggetti con pre-diabete si osservano valori più elevati di pressione arteriosa (PA), trigliceridi, colesterolo totale e LDL, e più bassi di HDL (10). Infine, la prevalenza della MASLD (44-62%) non è dissimile da quella osservata nei pazienti con DM2 (11).

L'incremento della prevalenza di **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 caratterizzati da eccessivo introito di grassi saturi e carboidrati a rapido assorbimento (12,13,14). L'effetto dell'obesità sul rischio di DM2 è largamente dominante (da 6 a 14 volte) rispetto agli altri fattori di rischio esaminati, sottolineando l'importanza di intervenire sul peso corporeo per prevenire il DM2 (15).

1.4.2. Alterazioni lipidiche

L'accumulo di grasso viscerale è un fattore di rischio di malattia CV, determinando una modifica nella produzione di citochine infiammatorie. 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. Tra i **meccanismi** responsabili della dislipidemia si ritiene che l'**insulino-resistenza** abbia un ruolo principale, poiché determina riduzione della *clearance* dei trigliceridi, formazione di LDL più piccole e dense, produzione di HDL disfunzionali, riduzione della degradazione dell'apoproteina B100 (16). L'insulino-resistenza si instaura nel paziente con obesità attraverso vari meccanismi, tra cui ipertrofia e infiammazione cronica del tessuto adiposo (16). Si stima che il 35% dei pazienti con obesità sia affetto da dislipidemia.

Il **profilo lipidico** del paziente affetto da obesità si caratterizza per:

- aumento dei trigliceridi anche a digiuno, fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica. L'eccesso di trigliceridi e acidi grassi liberi derivanti dalla loro idrolisi viene trasferito al fegato (17);
- HDL disfunzionali soprattutto in presenza di insulino-resistenza, non più in grado di inibire trombosi, ossidazione e infiammazione (18,19,20). Il calo ponderale si associa ad aumento dei valori di HDL, indipendentemente dalla modifica di adiposità e di insulino-resistenza (21);
- LDL più piccole e dense, più facilmente glicosilate e ossidate e quindi altamente aterogene (22). La loro riduzione si associa direttamente a riduzione del rischio CV, indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (23).

La Lp(a) è una LDL con Apo(a), geneticamente determinata per circa il 90%, che attraverso liberamente l'endotelio e può aumentare il rischio aterosclerotico, con effetto pro-trombotico e pro-infiammatorio (24).

1.4.3. Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)

La MASLD è caratterizzata da accumulo di trigliceridi nel fegato, in associazione ad almeno un fattore di rischio cardio-metabolico e in assenza di altre cause evidenti di steatosi epatica (25). Lo spettro della MASLD comprende diverse condizioni che riflettono una progressione della malattia: dalla steatosi epatica isolata, alla steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), definita dalla presenza di infiammazione lobulare e *ballooning* epatocitario, con o senza fibrosi, che rappresenta la forma a maggior rischio di progressione (25), fino allo sviluppo di fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma.

Il principale determinante prognostico è rappresentato dal grado di **fibrosi epatica**, che correla con il rischio di mortalità epatica e globale e con lo sviluppo di complicanze, inclusi scompenso epatico ed epatocarcinoma (25). Anche la sola presenza di steatosi non è da considerarsi benigna, perché è associata a futuri esiti negativi aumentata mortalità (26,27). È stato stimato che il 38% della popolazione generale sia affetto da MASLD e il 5.3% sia affetta da MASH (25,28).

Il principale **fattore di rischio** per lo sviluppo di MASLD è l'eccessivo introito calorico, associato a stile di vita sedentario e/o ridotto dispendio energetico: il 75% di questi pazienti è affetto da sovrappeso/obesità e circa il 90-95% dei pazienti con obesità è anche affetto da MASLD (25,29).

Alla MASLD sono frequentemente associati insulino-resistenza, DM2, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica e dislipidemia (27). Le transaminasi non rappresentano un indicatore affidabile, perché possono risultare normali anche in presenza di MASH o fibrosi avanzata (25).

La **diagnosi** di MASLD si basa sull'identificazione della steatosi epatica mediante *imaging* (o istologia), in presenza di almeno un fattore di rischio cardio-metabolico (sovrappeso/obesità, DM2/pre-diabete, ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL, ipertensione arteriosa) (25). L'**ecografia** epatica è l'esame di I livello, che in caso di steatosi rileva un aspetto "brillante". L'identificazione della steatosi dovrebbe portare a valutare il rischio di fibrosi epatica, che costituisce il principale determinante prognostico (25). Il metodo più comunemente utilizzato è l'elastografia transiente (**Fibroscan®**) (30), la cui accuratezza non è ottimale nei pazienti affetti da obesità. Tecniche alternative non invasive (31,32) non sono ampiamente disponibili.

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)** permette di predire il rischio di steatosi a partire da quattro variabili (BMI, trigliceridi, gamma-GT, misurazione della WC) (29);
- il **Fibrosis 4 score (FIB-4)** stratifica il rischio di fibrosi combinando quattro parametri (età, piastrine e transaminasi) (33,34,35): < 1.30 esclude il rischio di fibrosi avanzata con VPN > 90%; tra 1.30 e 2.67 è meritevole di misurazione della rigidità epatica con le metodiche elastografiche; > 2.67 ha VPP del 60-80% per fibrosi epatica avanzata.

I pazienti con FIB-4 > 2.67 e/o con valori di elastometria ≥ 8.0 kPa vanno inviati allo specialista epatologo.

Poiché la perdita di peso è la terapia più efficace per la MASLD, nei pazienti con sovrappeso o obesità andrebbe sempre ricercata la steatosi e, se presente, i pazienti vanno fortemente motivati a perdere peso, anche se non hanno una fibrosi avanzata.

1.4.4. Ipertensione arteriosa

Il collegamento con sovrappeso e obesità è stato ampiamente dimostrato (36,37).

La prevalenza di ipertensione tra i pazienti con obesità è significativamente più elevata rispetto ai soggetti normopeso (40-60% vs 15-30%) (38) e aumenta progressivamente con il valore di BMI, soprattutto nei pazienti con obesità viscerale (del 20-30% per ogni 5% di aumento del peso corporeo) (39).

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 RAAS e attività del sistema nervoso simpatico.

La combinazione di obesità, ipertensione e altri fattori di rischio CV aumenta significativamente la probabilità di eventi CV maggiori (40) e di scompenso cardiaco (SC) a frazione di eiezione conservata. Non sempre viene riscontrata la sua evoluzione in SC a frazione di eiezione ridotta (41).

Una moderata perdita di peso induce abbassamento della PA (42) sia nei soggetti non ipertesi (43), che nella maggior parte degli ipertesi (44,45) e l'entità del calo di peso è correlata alla riduzione del rischio CV (46). La diminuzione del peso corporeo può ridurre il rischio di sviluppare ipertensione fino al livello di quei pazienti che non sono mai stati affetti da obesità (47,48), mentre il mantenimento di BMI < 25 kg/m² è efficace nella prevenzione primaria dell'ipertensione.

1.4.5. Malattie cardiovascolari

L'obesità è fortemente associata ad aumento del rischio di sviluppare malattie CV, tra cui infarto miocardico acuto, *ictus* e SC (49), ma rappresenta anche uno dei motori patogenetici della sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM) (50,51). Attraverso l'accumulo di tessuto adiposo viscerale e lo stato di infiammazione cronica di basso grado, l'obesità contribuisce allo sviluppo e alla progressione di disfunzioni cardiache, renali e metaboliche interconnesse. In particolare, favorisce insulino-resistenza, ipertensione, dislipidemia e danno d'organo subclinico, accelerando la transizione verso forme clinicamente manifeste di malattia CV e renale (50,51).

Lo SC rappresenta uno dei principali determinanti di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da sovrappeso e obesità (52). L'eccesso ponderale, in particolare l'obesità viscerale, costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di SC, a frazione di eiezione sia preservata sia ridotta (53). L'obesità aumenta il carico emodinamico del cuore attraverso diversi **meccanismi**: incremento della volemia, aumento della gittata cardiaca basale, elevazione della PA e conseguente ipertrofia ventricolare sinistra con ipertrofia, rimodellamento e dilatazione delle camere cardiache, che esitano in disfunzione diastolica. Accanto ai meccanismi emodinamici, l'obesità determina alterazioni metaboliche intrinseche del miocardio che contribuiscono alla disfunzione cardiaca indipendentemente dal sovraccarico pressorio (54,55): steatosi cardiaca, aumento dello *stress* ossidativo, infiammazione sistemica e fibrosi miocardica.

Il rischio di sviluppare SC aumenta progressivamente con il BMI, del 5-7% per ogni aumento di 1 kg/m² del BMI (52,53,56).

L'SC a frazione di eiezione preservata rappresenta la forma più frequente nei pazienti affetti da obesità (57), associato a crescente tasso di ospedalizzazione e significativo impatto sulla QoL (58).

I principali **fattori di rischio** per lo sviluppo di SC nei pazienti con obesità includono, oltre all'eccesso ponderale, ipertensione arteriosa, DM2, dislipidemia, sindrome metabolica e MASLD (56,59). La sindrome metabolica rappresenta un importante amplificatore del rischio di malattie CV nei pazienti con obesità (60,61).

È stato dimostrato che una moderata perdita di peso, anche del 5-10%, determina significativi miglioramenti della funzione e della struttura cardiaca, nonché della sintomatologia nei pazienti affetti da obesità e SC (62,63). La perdita di peso rappresenta un elemento cardine nella gestione del paziente con obesità e SC, perché comporta riduzione della volemia, miglioramento della funzione diastolica, riduzione dell'infiammazione sistemica e della steatosi cardiaca, con conseguente miglioramento della frazione di eiezione e della tolleranza all'esercizio (62,63,64).

Il paziente con obesità e sospetto o diagnosi di SC deve essere sottoposto a valutazione cardiologica completa (65), perché l'obesità risulta associata a incremento del rischio di cardiopatia ischemica e patologie cerebro-vascolari. Un ruolo rilevante è attribuito all'adiposità viscerale e allo stato infiammatorio cronico, associati a maggior rischio CV (49,66).

Infine, l'obesità è da tempo correlata alla morte cardiaca improvvisa, per la combinazione di alterazioni cardiache strutturali (rimodellamento ventricolare) ed elettriche (extrasistolia ventricolare, frammentazione del QRS), che contribuirebbero a maggiore instabilità elettrica (54).

1.4.6. Apnea ostruttiva del sonno (OSAS)

L'OSAS è un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi ricorrenti di collasso completo o parziale delle vie aeree superiori durante il sonno, con conseguente desaturazione di ossigeno, risveglio, sonno frammentato e non ristoratore e manifestazioni cliniche che vanno dal russamento abituale alle apnee notturne osservate, fino alla sonnolenza diurna e alla compromissione della QoL (67,68).

L'obesità costituisce il più importante fattore di rischio modificabile per OSAS nell'adulto (69). Studi epidemiologici hanno evidenziato che un aumento di peso del 10% si associa a un incremento del 32% dell'indice di apnea-ipopnea (AHI dato dal numero totale di episodi di apnea/ipopnea/ore di sonno), mentre una perdita di peso del 10% può ridurre l'AHI del 26% (70).

L'associazione tra obesità e OSAS non dipende dal solo incremento del BMI. Maggiore rilevanza clinica assumono la distribuzione del grasso corporeo, la circonferenza del collo, l'adiposità viscerale e la riduzione della capacità funzionale residua (70). Il rapporto fra obesità e OSAS è bidirezionale: l'eccesso adiposo favorisce la collassabilità faringea, riduce i volumi polmonari e altera il controllo neuromuscolare delle vie aeree; a sua volta, l'OSAS può contribuire al mantenimento e alla progressione dell'eccesso ponderale, alterando i meccanismi di regolazione dell'appetito, attraverso la riduzione della leptina, l'aumento della grelina e le modificazioni dei circuiti neurocognitivi coinvolti nel comportamento alimentare e nella gratificazione, favorendo il consumo di cibi ad elevata densità calorica. A ciò si aggiunge la sonnolenza diurna, che riduce l'attività fisica e il consumo energetico (70).

Per valutare la probabilità di OSAS moderata-severa può essere utilizzato come strumento di *screening* il questionario STOP-BANG (68). I questionari clinici non sono però sufficienti (67). Il *gold standard* per la diagnosi di OSAS è la **polisonnografia notturna**, in cui vengono monitorati EEG, pulsossimetria, temperature, pressione, flusso aereo nasale e orale, movimento del torace e dell'addome, ECG, contrazioni muscolari del mento, del torace e delle gambe (68). Con tale metodica si può misurare l'AHI, che definisce la gravità dell'OSAS: 5-14 lieve, 15-29 moderata, ≥ 30 grave.

La **terapia** dell'OSAS nel paziente con obesità è multimodale, ma la riduzione ponderale è parte integrante della strategia di cura e non semplice misura accessoria (71).

1.4.7. Malattia renale cronica (MRC)

Eccesso ponderale e obesità costituiscono importanti fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di insufficienza renale terminale (72). Una revisione sistematica e meta-analisi ha confermato che l'obesità costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di MRC e albuminuria (73). Studi epidemiologici e osservazionali riportano che il 4-10% dei pazienti con obesità presenta proteinuria (74) e che il rapporto vita/fianchi risulta più strettamente correlati al rischio di insufficienza renale rispetto al BMI (75,76). L'incidenza della MRC correlata all'obesità è in costante aumento: uno studio prospettico con *follow-up* medio di 11 anni ha riportato un'incidenza di MRC del 7%, con rischio maggiore nei pazienti con valori più elevati di BMI e, ancor più, del rapporto vita/fianchi (77).

La **diagnosi** di glomerulopatia correlata all'obesità si basa sull'esclusione clinica e istopatologica di altre patologie renali in soggetti con proteinuria > 0.3 g/24 ore, presenza alla microscopia ottica di glomerulomegalia, associata o meno a glomerulosclerosi focale e segmentale ed evidenza, alla microscopia elettronica, di fusione dei processi pedicellari dei podociti (78).

Meccanismi: in caso di obesità aumentano filtrato glomerulare, flusso plasmatico renale, frazione di filtrazione e riassorbimento tubulare del sodio (79). La dilatazione dell'arteriola afferente e la vasocostrizione dell'arteriola efferente, inizialmente compensatoria, nel tempo portano a ipertrofia glomerulare, glomerulosclerosi focale e segmentale (80,81), con proteinuria generalmente sub-nefrosica. Il riassorbimento tubulare del sodio aumenta per l'attivazione dei trasportatori e la conseguente ridotta concentrazione di sodio a livello del tubulo distale attiva il *feed-back* tubulo-glomerulare e stimola la secrezione di renina da parte dell'apparato iuxta-glomerulare (82). Attraverso la compressione meccanica su reni e vasi, il grasso viscerale contribuisce ulteriormente all'attivazione del RAAS, mentre il tessuto adiposo produce direttamente aldosterone e angiotensinogeno, inducendo ritenzione di sodio ed espansione del volume (83). Inoltre il tessuto adiposo rilascia adipochine e citochine, che determinano infiammazione cronica e *stress* ossidativo, mentre diminuisce la produzione di adiponectina anti-infiammatoria. L'iperleptinemia, osservata anche nei pazienti con MRC, aggrava l'infiammazione, stimola il tono simpatico, la proliferazione delle cellule mesangiali, la sintesi di TGF- β 1 e collagene di tipo IV, favorendo fibrosi e glomerulosclerosi (84,85). L'insulino-resistenza induce anch'essa iperfiltrazione glomerulare, disfunzione endoteliale, aumentata permeabilità vascolare e danno podocitario diretto (86).

L'obesità costituisce anche un fattore di rischio per **nefrolitiasi** (87).

Il paziente con obesità e MRC deve essere pertanto sottoposto a **valutazione nefrologica**, con valutazione del rapporto albuminuria/creatininuria (uACR) su campione di urine *spot*, dosaggio della proteinuria delle 24 ore, misurazione della creatininemia, della cistatina C e del filtrato glomerulare con *creatinina clearance* su raccolta urine delle 24 ore (88); il calcolo del GFR (eGFR) non risulterebbe accurato nel paziente con obesità e c'è ancora controversia su quale, tra le tante equazioni ad oggi disponibili, possa essere la più attendibile (89). È necessario, inoltre, uno studio ecografico di reni e vescica, anche al fine di stabilire l'eventuale indicazione alla biopsia renale.

Dal punto di vista **terapeutico**, il calo ponderale, la restrizione dell'introito di sale e la terapia anti-proteinurica rappresentano passi fondamentali per contrastare la progressione del danno renale e migliorare la prognosi.

1.4.8. Aspetti psicologici e qualità di vita

La gravità della disabilità fisica (es. sofferenza osteoarticolare, rachialgia, ecc) e la presenza di complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, come DM2, ipertensione arteriosa o OSAS, influenzano maggiormente la QoL percepita, indipendentemente dal grado di gravità della condizione di obesità (90). In generale, la presenza di QoL percepita peggiore è più frequente nelle donne, rispetto agli uomini, in cui la QoL peggiora solo quando l'obesità si associa a importanti complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. 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 autostima (91).

L'obesità è spesso accompagnata da sofferenza psicologica, con aumentato rischio di depressione, disturbi d'ansia e disturbo bipolare (92). Inoltre, il rischio di soffrire di depressione aumenta con il BMI, ed è quattro volte maggiore nei pazienti con obesità di III grado, rispetto alla popolazione normopeso (93). Tra i disturbi psicologici associati all'obesità un ruolo primario è riservato ai disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (94).

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 all'alimentazione (95,96), che nel tempo tenderà a rinforzare comportamenti orientati all'assunzione di cibo ad alto potere gratificante (fame edonica) e al mantenimento dell'obesità (95). Da aggiungere in questo contesto la presenza persistente di pensieri intrusivi e ricorrenti sul cibo, che interferiscono con il controllo alimentare e aumentano la salienza degli stimoli alimentari.

Il rischio di decadimento cognitivo e demenza è più elevato nei pazienti di media età, con obesità centrale e in condizione di *stress* prolungato (97).

1.4.9. Altre complicanze e patologie correlate all'obesità 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, focalizzata su quelle metaboliche.

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 (98).

I soggetti affetti da sovrappeso e obesità possono inoltre sviluppare più facilmente sintomi come dolori articolari/osteoartrosi (99), reflusso gastroesofageo (100), incontinenza urinaria (101) e limitazioni funzionali come ridotta mobilità (102).

1.5. Inquadramento iniziale del paziente con sovrappeso e obesità

Anamnesi: valutare la storia del peso nelle fasi della vita, con gli eventuali fattori scatenanti e i pregressi tentativi di calo ponderale, l'utilizzo di farmaci, lo stile di vita e l'anamnesi familiare, oltre all'eventuale necessità di valutazione psichiatrica (103).

Esame obiettivo: deve essere completo e includere sempre la misurazione della PA, la valutazione di edemi periferici (se presenti con diagnosi differenziale tra linfedema e scompenso cardiaco), la misurazione della circonferenza della vita (WC) e del collo, il calcolo del BMI, del rapporto vita/fianchi (WHR) e vita/altezza (WHtR).

Indagini strumentali: densitometria *total body* (DXA) o impedenziometria (BIA) da effettuare ove possibile.

Screening per l'inquadramento del paziente con obesità (104)		
Valutazione	I livello	II livello
Antropometrica	BMI, WC, WHR, WHtR, circonferenza collo	DXA, BIA
Metabolica	Glicemia, HbA1c, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, OGTT (se glicemia non già diagnostica per diabete), uACR	Nei casi in cui sia indicato (105): uricemia, profilo marziale, vitamina B12
Respiratoria	Clinica o questionari	Polisonnografia
Cardio-vascolare	PA, frequenza e ritmo cardiaci, edemi declivi, PCR ultrasensibile	ECG, ecocardiogramma
Epatica	ALT, AST, gamma-GT, punteggio FLI per steatosi epatica, punteggio FIB-4 di fibrosi epatica	Ecografia epatica, FibroScan o altre misure di elastometria epatica (in casi selezionati: biopsia)
Oncologica	Screening 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, PRL
Gonadica femminile	Clinica: irregolarità mestruali	LH, FSH, testosterone totale, SHBG, Δ 4-androstenedione, estradiolo, 17-OH-progesterone, PRL

	Clinica: anovulatorietà	LH, FSH, estradiolo, progesterone (in fase luteinica) e PRL
	Clinica: PCOS)/PMOS	Testosterone, Δ 4-androstenedione, SHBG, glicemia (e insulina per calcolo HOMA), AMH. Ecografia ovarica

L'integrazione delle informazioni relative alle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, ai sintomi fisici, psicologici e alle limitazioni funzionali permette di identificare lo "stadio" dell'obesità secondo la classificazione EOSS (4).

1.6. Trattamento

1.6.1. Modifiche dello stile di vita

L'approccio terapeutico deve essere integrato, multimodale e multidisciplinare, coinvolgendo diverse figure professionali che condividano la gestione complessiva, mirando alla riduzione dell'adiposità in eccesso, alla prevenzione e al trattamento delle complicanze e delle patologie metaboliche correlate all'obesità e al miglioramento della QoL.

Il trattamento dell'obesità ha lo scopo di raggiungere e mantenere i risultati a lungo termine, prevenendo il rischio di recidiva e di recupero ponderale. 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 e l'introduzione di una componente costante di attività fisica (106).

Dieta

La terapia dietetica rappresenta il primo strumento terapeutico fondamentale da associare a ogni altra forma di trattamento. L'approccio dietetico va individualizzato, attraverso una corretta valutazione dello stato nutrizionale e della composizione corporea. Devono inoltre essere considerate l'eventuale presenza di complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, il livello di attività fisica, l'anamnesi ponderale e alimentare, i pregressi tentativi dietetici (106). Il trattamento dietetico-nutrizionale dovrebbe essere prescritto da un'*équipe* dedicata ed esperta.

Obiettivo primario della terapia dietetica è ottenere una riduzione del peso corporeo, tale da determinare benefici clinicamente significativi sul profilo metabolico e sullo stato di salute generale (107). Una perdita di almeno il 5% del peso corporeo in circa 3–6 mesi è generalmente associata a miglioramento dei principali parametri metabolici; in presenza di specifiche complicanze possono essere necessari obiettivi di perdita di peso più elevati. Raggiungere l'obiettivo numerico è solo una parte del percorso, perché la vera sfida è evitare il recupero del peso perso (si verifica in metà dei casi se non vi sono cambiamenti stabili nello stile di vita). Per questo motivo, un mantenimento del calo ponderale "di successo" è definito come una perdita intenzionale di almeno il 10% del peso corporeo che viene mantenuta per almeno un anno (108,109).

L'intervento dietetico è efficace se comprende un approccio strutturato, personalizzato e supportato da strategie comportamentali e di educazione nutrizionale, che promuova un'alleanza terapeutica, favorisca la gestione dello *stress* e garantisca una maggiore aderenza a lungo termine.

Durante la fase attiva di perdita di peso, è dimostrata l'efficacia di una **dieta ipocalorica bilanciata, personalizzata** sulle caratteristiche del paziente (110,111,112,113). Il determinante principale è la restrizione energetica complessiva, di circa 500–750 kcal/die o di circa il 30% del fabbisogno calorico stimato (114). Il piano alimentare deve essere equilibrato, vario e orientato alla qualità degli alimenti, oltre che culturalmente appropriato e personalizzato in base alle preferenze, alle abitudini e alle esigenze del paziente.

Non è attualmente chiara la **distribuzione ottimale dei macronutrienti** applicabile a tutti gli individui, ma le evidenze supportano l'impiego di un regime individualizzato: apporto proteico moderatamente aumentato (circa 15–20% dell'energia totale o 1.0–1.5 g/kg/die) per favorire il mantenimento della massa magra e migliorare la composizione corporea; apporto lipidico moderato (25–30% dell'energia totale), ponendo attenzione alla qualità (acidi grassi saturi < 10% dell'energia e acidi grassi trans < 1%) (115) e privilegiando fonti di grassi insaturi, in particolare mono-insaturi e poli-insaturi essenziali (4–10% dell'energia da acidi grassi omega-6 e 0.5–2% dagli omega-3); introito di carboidrati prevalentemente da alimenti ricchi di fibra alimentare, quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura (45–60% dell'energia totale). Le attuali raccomandazioni convergono verso un modello alimentare ispirato alla dieta mediterranea, caratterizzato da elevato consumo di vegetali, legumi, cereali integrali, frutta secca e olio extra-vergine di oliva (EVO), associato a ridotto consumo di alimenti ultra-processati, zuccheri aggiunti e grassi saturi. Tale approccio si è dimostrato efficace non solo per il controllo del peso corporeo, ma anche per la prevenzione delle malattie CV, metaboliche e di numerose patologie croniche. L'alcool è ora considerato un elemento facoltativo, il cui consumo dovrebbe essere limitato o, preferibilmente, evitato (115,116).

Dieta mediterranea è un termine generico, caratterizzato da un'ampia varietà di alimenti vegetali (verdura, frutta, legumi, frutta secca e cereali integrali), dall'uso di olio EVO come principale fonte di grassi e dal consumo moderato di proteine e grassi animali (preferendo pesce, uova e latticini a basso contenuto di grassi), prediligendo prodotti locali, stagionali e minimamente trasformati e un'assunzione limitata di dolci. L'apporto energetico è fornito per il 55–60% da carboidrati non raffinati, per il 30–35% da grassi e per circa il 15–20% da proteine, privilegiando le fonti vegetali (circa il 50–70%, principalmente legumi, cereali integrali, frutta secca e semi) rispetto a quelle animali (il restante 30–50%, soprattutto pesce, latticini fermentati e uova). Questo equilibrio nutrizionale rappresenta uno degli elementi chiave alla base dei

benefici documentati sulla salute CV e metabolica e sulla longevità (117). Al di là degli aspetti nutrizionali, la dieta mediterranea rappresenta uno stile di vita caratterizzato da attività fisica moderata e regolare, giusti tempi di riposo, convivialità e abitudini alimentari consapevoli, in linea con i principi di biodiversità, sostenibilità e rispetto della produzione locale. La dieta mediterranea rappresenta uno dei modelli alimentari con maggior livello di evidenza per la prevenzione e la gestione delle patologie metaboliche, grazie ai suoi effetti favorevoli su glicemia, profilo lipidico, PA, infiammazione e composizione corporea (con riduzione del tessuto adiposo viscerale). È raccomandata come modello nutrizionale di riferimento per la prevenzione CV, la gestione del diabete, della sindrome metabolica e della steatosi epatica (117,118,119).

Le **diete a basso contenuto calorico** (LCD), con apporto energetico compreso tra circa 800 e 1500 kcal/die, vengono utilizzate per indurre una riduzione ponderale progressiva e sostenibile, mantenendo solitamente una composizione della dieta relativamente equilibrata, nella maggior parte dei casi metabolicamente non chetogenica.

Le **diete a bassissimo contenuto calorico** (VLCD), con apporto energetico compreso tra 400 e 800 kcal/die, sono utilizzate per la gestione dell'obesità severa o in preparazione a interventi bariatrici, al fine di ottenere una rapida riduzione del peso corporeo e del volume epatico, facilitando l'approccio chirurgico e riducendo il rischio peri-operatorio. Sono spesso formulate mediante sostituti del pasto a composizione controllata, in grado di garantire un adeguato apporto proteico e micronutrizionale nonostante l'estrema restrizione calorica. Dal punto di vista metabolico, le VLCD possono indurre chetosi lieve o moderata.

LCD e VLCD vanno distinte dalle **diete chetogeniche ipocaloriche**, VLCKD, recentemente rinominate *Very Low-Energy Ketogenic Therapy* – (VLEKT), nelle quali la riduzione dei carboidrati (generalmente < 50 g/die) rappresenta un elemento strutturale e intenzionalmente finalizzato al mantenimento dello stato di chetosi. La VLEKT (120) è caratterizzata da apporto energetico molto basso (generalmente 650-800 kcal/die), marcata restrizione glucidica (< 30-50 g/die di carboidrati, pari a circa il 10-13% dell'introito energetico totale, prevalentemente provenienti da verdure a basso indice glicemico) e contenuto normoproteico (circa 1.0-1.5 g/kg di peso corporeo ideale), costituito da proteine ad alto valore biologico. L'apporto lipidico è moderato e deriva prevalentemente da fonti ricche di acidi grassi insaturi, come olio EVO, frutta secca, semi e avocado. La severa restrizione dei carboidrati induce uno stato di chetosi nutrizionale (generalmente β -idrossibutirrato ≥ 0.5 mmol/L). Nella pratica clinica, la VLEKT prevede l'impiego di sostituti dei pasti formulati con nutrienti ad elevato valore biologico, associati a supplementazione vitaminico-minerale ed elettrolitica per prevenire le carenze. Tale approccio può essere utilizzato continuativamente fino a 12 settimane, esclusivamente sotto stretto controllo medico e nutrizionale (121,122). Dopo la fase intensiva è necessaria una graduale reintroduzione dei carboidrati e un successivo programma di mantenimento per consolidare i risultati (112).

Esistono precise **controindicazioni all'utilizzo di VLCD/VLEKT**: gravidanza e allattamento, disturbi psichici e comportamentali, abuso di alcool e altre sostanze, DM1, DM2 con importante scompenso glicometabolico, trattamento con SGLT-2 inibitori, insufficienza epatica e/o cirrosi epatica, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, angina instabile, aritmie, infarto miocardico o *ictus* nei tre mesi precedenti.

Nel **mantenimento del peso** la composizione dei macronutrienti assume maggiore rilevanza: un apporto proteico leggermente più elevato e un minore carico glicemico possono favorire la prevenzione del recupero ponderale.

Attività fisica

L'attività fisica riduce la mortalità da tutte le cause (123) 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 a intensità del 40-60% della $VO_{2\max}$) o 75 minuti/settimana se intensa (corrispondente a intensità del 60-80% della $VO_{2\max}$), suddivisa in 3-4 giorni, per l'effetto favorevole CV indipendente da altri fattori (124). Ai pazienti sedentari è richiesto di effettuare almeno 10 000 passi al giorno o di incrementare la quota giornaliera per 2000-4000 passi (125). 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 (124).

Modalità. Non è sufficiente la tempistica, 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. L'obiettivo dovrebbe essere la riduzione del peso corporeo del 5-10% in 6 mesi, perché permette di ridurre il rischio CV in modo significativo (126). 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.

Rapporto fra tempistica dell'attività aerobica e calo ponderale (modificata da ref 127)	
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

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 (128).

Rapporto fra modalità dell'attività fisica e calo ponderale (modificata da ref 127)		
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

1.6.2. 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, nella maggioranza dei casi, di garantire un calo ponderale adeguato e il mantenimento nel lungo periodo dei risultati raggiunti (114,129). 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 ≥ 30 kg/m², oppure in soggetti con BMI ≥ 27 kg/m² che presentino altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'eccesso ponderale. La riduzione ponderale intenzionale è associata a benefici clinici trasversali alle principali condizioni correlate all'obesità; tuttavia, l'entità del beneficio dipende non solo dalla perdita di peso ottenuta, ma anche dal meccanismo d'azione dell'intervento farmacologico e dalle caratteristiche cliniche del soggetto (130).

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. L'evoluzione recente ha invece portato allo sviluppo di farmaci in grado di determinare riduzioni di peso dell'ordine del 15-20% o superiori negli RCT, con effetti concomitanti su parametri metabolici, PA, steatosi epatica, esiti CV e QoL (130).

Orlistat

Meccanismo d'azione: inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche (131), che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari (di circa il 30% con dose piena e del 25% con metà dose), con conseguente aumento della loro escrezione fecale (132). Orlistat è stato approvato dall'EMA nel luglio 1998 ed è in commercio in due **dosaggi** (120 mg e 60 mg) da assumere per bocca 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.

Effetti avversi. Gli effetti gastro-intestinali (i più frequenti) sono direttamente legati al meccanismo d'azione e aumentano quando orlistat viene assunto con una dieta ricca di grassi: feci poltacee e oleose, flatulenza, aumento della frequenza di defecazione, dolore addominale, nausea, vomito, incontinenza fecale (rara). Effetti rari ma clinicamente rilevanti: epato-tossicità e nefropatia da ossalato.

Naltrexone-Bupropione

Meccanismo d'azione: nel nucleo arcuato, il bupropione stimola i neuroni che esprimono POMC a produrre l' α -MSH, che a sua volta esercita la sua azione anoressante legandosi ai recettori MC4-R espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo. La concomitante secrezione di β -endorfina coprodotta 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, neutralizza questo meccanismo, consentendo una stimolazione più prolungata della via anoressante. La cosomministrazione di bupropione e naltrexone produce un effetto più marcato sui neuroni POMC rispetto ai farmaci somministrati singolarmente, suggerendo un'azione sinergica (133). Il circuito mesolimbico della ricompensa costituisce un secondo meccanismo attraverso cui 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 con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (134).

Formulazioni: 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 assumere in due somministrazioni, a colazione e a cena.

Effetti avversi. Sono molto comuni nausea, vomito, diarrea, cefalea; sono comuni capogiro, tremore, ansia, bocca asciutta, palpitazioni, aumento frequenza cardiaca, aumento PA, vampate di calore.

Liraglutide

Meccanismo d'azione: analogo del GLP-1 umano, in commercio dal 2009 come farmaco per il trattamento del DM2 e dal 2015 alla dose di 3.0 mg/die come farmaco per il trattamento dell'obesità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita. Rispetto agli altri GLP-1 RA, la liraglutide attraversa la barriera emato-encefalica (135). I recettori del GLP-1 sono presenti:

- a livello periferico, nel pancreas e nel tratto digerente, e la loro attivazione provoca nel paziente con diabete aumento della secrezione di insulina, riduzione dei livelli di glucagone e glicemia, senza 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 (dove il farmaco induce sazietà e riduce l'appetito), nell'area mesolimbica, nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo *accumbens* (dove liraglutide influenza anche il circuito mesolimbico di gratificazione) (136).

L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore, rispetto ai pochi minuti del GLP-1 nativo, e questo consente la monosomministrazione giornaliera (137).

La **formulazione** approvata per la gestione del peso è disponibile come penna pre-riempita per somministrazione sc. Va somministrata una volta al giorno, in qualunque momento della giornata e indipendentemente dall'assunzione di cibo, per via sc nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. È possibile variare sia il sito di iniezione sia l'orario della somministrazione, ma deve essere mantenuta una certa regolarità quotidiana nell'orario di somministrazione. Per minimizzare il rischio di formazione di depositi amiloidi a livello sottocutaneo, è fondamentale ruotare sistematicamente i siti di iniezione. Il dosaggio richiede una **titolazione settimanale** fino alla dose *target* di 3.0 mg/die o alla dose massima tollerata. Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali.

Effetti avversi. I più comuni sono gastrointestinali, soprattutto nelle prime settimane di trattamento (nausea, diarrea, stipsi, vomito, dolore addominale, dispepsia). Effetti meno comuni includono pancreatite acuta, coledoclitasi e colecistite, ipoglicemia, disidratazione con possibile compromissione della funzionalità renale e insufficienza renale acuta; vi era il sospetto che liraglutide potesse indurre proliferazione delle cellule C tiroidee e carcinoma midollare della tiroide (MTC), ma l'evidenza clinica ha smentito tale ipotesi.

Semaglutide

Meccanismo d'azione: analogo di GLP-1 con emivita di circa 170 ore, che richiede una sola somministrazione settimanale per via sc. 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. Il suo utilizzo è approvato dal 2019 in Europa come farmaco per il trattamento del DM2 al dosaggio massimo di 1mg (138) e dal 2022 per il trattamento del sovrappeso associato a complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, alla dose di 2.4 mg/settimana (139,140).

La **formulazione** approvata è disponibile come penna pre-riempita per somministrazione sottocutanea monosettimanale a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti. Il sito di iniezione può essere variato. Se necessario, il giorno della somministrazione settimanale può essere modificato, purché l'intervallo di tempo trascorso tra due dosi sia > 72 ore. Il dosaggio richiede una **titolazione mensile** fino al raggiungimento di 2.4 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata. Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali. Un nuovo dosaggio da 7.2 mg ha ricevuto l'approvazione da parte di EMA ed FDA. Non è al momento disponibile in Italia un dispositivo specifico, ma è possibile somministrare contemporaneamente tre dosi da 2.4 mg nella stessa seduta.

Una **formulazione orale** di semaglutide è stata approvata per il trattamento del DM2 in Europa nel 2020. I dosaggi disponibili con tale indicazione sono 1.5 mg, 4 mg e 9 mg (o, secondo la precedente formulazione con minor biodisponibilità, 3 mg, 7 mg e 14 mg), a somministrazione giornaliera e titolazione mensile. Semaglutide orale al dosaggio da 25 mg è stata valutata nello studio randomizzato controllato (RCT) OASIS 4 di fase 3 verso *placebo* (141) in adulti con obesità o sovrappeso associato a complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, a seguito del quale ha ricevuto recente approvazione di FDA e di EMA per questa indicazione.

Effetti avversi. I più comuni sono prevalentemente di tipo gastrointestinale e ne condizionano in parte la tollerabilità. Nausea, vomito, diarrea e costipazione sono gli effetti più frequentemente riportati e tendono a manifestarsi soprattutto nella fase iniziale del trattamento, sono generalmente transitori e di gravità lieve o moderata, ma rappresentano una delle principali cause di interruzione della terapia. L'incidenza di ipoglicemia è risultata superiore nei pazienti che non seguivano interventi sullo stile di vita associati alla terapia farmacologica. Sono stati inoltre segnalati eventi avversi meno comuni, come pancreatite, prevalentemente nei pazienti con MRC, sebbene le meta-analisi più recenti non confermino un rischio significativamente aumentato rispetto ad altri GLP-1 RA.

Tirzepatide

Meccanismo d'azione. È un agonista duale dei recettori delle incretine, capace di attivare sia il GIP-R sia il GLP-1R (142). Entrambi i recettori sono presenti nelle cellule endocrine α e β del pancreas, nel cuore, nel sistema vascolare, nelle

cellule immunitarie (leucociti), nell'intestino e nei reni; i recettori del GIP sono presenti anche sugli adipociti. Inoltre, entrambi i recettori GIP e GLP-1 sono espressi nelle aree del cervello importanti per la regolazione dell'appetito, come il nucleo arcuato e il nucleo para-ventricolare, oltre che in aree del tronco encefalico come il nucleo del tratto solitario e l'area postrema. Tirzepatide ha dimostrato di ridurre significativamente il peso corporeo e la massa grassa totale, con la perdita di peso dovuta principalmente alla riduzione del tessuto adiposo (143,144). Questo effetto è attribuito, in primo luogo, a diminuzione dell'assunzione di cibo, mediata dalla regolazione centrale dell'appetito. La molecola potrebbe inoltre influenzare il metabolismo lipidico e l'ossidazione dei grassi (143,144,145). Tirzepatide stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, migliorando sia la prima che la seconda fase del rilascio insulinico da parte delle β -cellule pancreatiche. Inoltre, potenzia la sensibilità all'insulina, favorendo l'assorbimento del glucosio nei tessuti. Questo effetto è supportato anche dalla riduzione del peso corporeo, osservata sia nei pazienti con DM2 che in quelli con sovrappeso o obesità, contribuendo ulteriormente al miglioramento del profilo metabolico. Riduce inoltre le concentrazioni di glucagone a digiuno e dopo i pasti, sempre in modo glucosio-dipendente, contribuendo così a un miglior controllo glicemico. Infine, il farmaco ritarda lo svuotamento gastrico, rallentando l'assorbimento del glucosio dopo i pasti e migliorando la glicemia post-prandiale. Questo effetto tende a diminuire nel tempo con la prosecuzione del trattamento.

Indicazioni e dosaggio. È disponibile come soluzione iniettabile, per somministrazioni settimanali per via sottocutanea. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. I siti di iniezione devono essere ruotati ad ogni dose. La dose iniziale è 2.5 mg una volta a settimana, da aumentare dopo 4 settimane a 5 mg una volta a settimana. Se necessario, è possibile aumentare la dose con incrementi di 2.5 mg dopo un minimo di 4 settimane con la dose in uso. Le dosi di mantenimento raccomandate sono 5 mg, 10 mg e 15 mg. La dose massima è 15 mg una volta a settimana. Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali.

Effetti avversi. I più comuni sono di tipo gastrointestinale, quali nausea, vomito, diarrea e costipazione, spesso in forma lieve o moderata, ma con incidenza sufficientemente alta da causare l'interruzione del trattamento in circa il 10% dei casi. Dai dati di farmacovigilanza post-marketing emergono segnalazioni di eventi avversi correlati a pancreatite e a patologie della colecisti, come colelitiasi e colecistite (146), con incidenza bassa, ma possibile evoluzione in forme gravi. Sono stati inoltre riportati rari casi di retinopatia diabetica, anche in soggetti senza diabete. Anche se non sono stati confermati casi di MTC negli studi clinici, il potenziale rischio teorico rimane, in particolare nei soggetti con predisposizione familiare a neoplasie endocrine.

Indicati per forme genetiche di obesità, non oggetto di questa LG:

- setmelanotide: agonista selettivo del recettore melanocortinico di tipo 4;
- metreleptina: analogo ricombinante della leptina umana.

Sono in corso di sviluppo altri agonisti doppi e tripli dei recettori di GLP-1, GIP, glucagone, amilina.

1.6.3. Terapia chirurgica

Gli interventi chirurgici bariatrici sono molteplici e tradizionalmente classificati secondo il meccanismo d'azione in "restrittivi", "malassorbitivi" e "ad azione mista". Successive evidenze, tuttavia, hanno dimostrato come altri fattori (i.e. ormonali, nervosi, microbioma) possano influire sugli effetti della chirurgia.

Il **bendaggio gastrico regolabile** (AGB) prevede il posizionamento di un anello in silicone attorno alla giunzione esofago-gastrica, connesso a un *port* sottocutaneo che ne consente la calibrazione. È attualmente meno impiegato, considerato il calo ponderale maggiore indotto dalle nuove tecniche chirurgiche e le complicanze, come scivolamento, erosione, intolleranza del dispositivo (147).

La **sleeve gastrectomy** (LSG) consiste nella creazione di un tubulo gastrico ottenuto dopo resezione verticale dello stomaco ed è la procedura bariatrica più eseguita a livello globale (nel 2021 351 689 interventi su un totale di 604 099, 58.2%) (148).

Il **bypass gastrico Roux-en-Y** (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. Ha costituito, nello stesso periodo di osservazione, la seconda procedura più eseguita (159 543 – 26.4%) (148).

Entrambe le procedure sono efficaci per il controllo del peso e delle complicanze, ma nel lungo termine (10 anni), il RYGB ottiene maggior calo ponderale rispetto alla SG (149,150).

Una variante del RYGB, denominata **One Anastomosis Gastric Bypass** (OAGB) 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. Sembra determinare un calo ponderale comparabile a quello di RYGB e maggiore di quello indotto da LSG (151).

La **diversione bilio-pancreatica** (DBP) è l'intervento malassorbitivo più noto: prevede 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 (151). La procedura è efficace sul calo ponderale e la risoluzione delle complicanze, ma è associata a tassi elevati di mortalità e morbidità conseguenti alle carenze nutrizionali ed è stata attualmente abbandonata (152).

Come alternativa, per superare gli effetti nutrizionali negativi della DBP, sono state proposte varianti, quali la diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale e il *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (SADI) (153), entrambe procedure molto efficaci nel controllo del peso e delle complicanze, specialmente nei pazienti con superobesità (154). Sono poi in corso di valutazione altre procedure, chirurgiche (*sleeve gastrectomy* con bipartizione del transito) (155) ed endoscopiche (gastroplastica verticale endoscopica) (156).

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

Il paziente candidato a intervento di chirurgia metabolica e bariatrica viene sottoposto a una valutazione di idoneità a carattere multidisciplinare. 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 (LCD-VLCD-VLEKT), che favoriscono la riduzione del tessuto adiposo viscerale, agevolando le procedure laparoscopiche. I pazienti affetti da complicanze e patologie correlate all'obesità devono ricevere un'ottimizzazione terapeutica prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre la possibile insorgenza di complicanze peri-operatorie.

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. 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 dietetico, 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, sotto la supervisione di professionisti sanitari qualificati. La tempistica del *follow-up* è generalmente di 1 mese nell'immediato post-operatorio (più ravvicinato dal punto di vista dietetico nutrizionale) 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, antropometrica, gli esami ematochimici ed eventuali esami strumentali a giudizio del personale sanitario dedicato. L'aderenza è indispensabile per garantire la corretta riuscita dell'intervento, il monitoraggio delle complicanze chirurgiche e dell'evoluzione delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, la prevenzione e il trattamento delle possibili carenze nutrizionali, la valutazione dell'adeguatezza del calo ponderale e la comparsa eventuale di recupero ponderale.

1.6.4. Il ruolo della telemedicina nella gestione del paziente affetto da obesità

La gestione del paziente affetto da obesità potrebbe beneficiare del supporto della tecnologia per implementare un percorso di cura incentrato sul paziente, attraverso un processo decisionale condiviso, un approccio in *team* multidisciplinare, l'educazione e l'*empowerment* del paziente.

Glossario delle prestazioni erogabili in telemedicina (157,158)

Televisita	Il professionista interagisce a distanza in tempo reale con il paziente e il <i>care-giver</i> (159).
Teleconsulto	Il professionista interagisce a distanza con uno o più medici condividendo dati clinici, referti, immagini e audiovideo.
Teleassistenza	Interazione a distanza con una videochiamata tra professionista (infermiere/fisioterapista/ecc) e paziente/ <i>care-giver</i> , con eventuale condivisione di dati, referti o immagini.
Telecontrollo	Monitorare a distanza di una condizione clinica perlopiù stabile.
Telemonitoraggio	Trasmissione e gestione in tempo reale di dati, per patologie a rischio di evoluzione rapida, allo scopo di erogare a distanza risposte terapeutiche e assistenziali accurate e tempestive (160).

La telemedicina può consentire di raggiungere e mantenere una perdita di peso a livelli almeno paragonabili agli interventi tradizionali in presenza, migliorando l'aderenza comportamentale, attraverso il *feed-back* in tempo reale, il monitoraggio continuo e il rinforzo educativo (161,162,163,164). L'efficacia degli interventi aumenta quando gli approcci digitali sono combinati con quelli tradizionali in presenza (165). L'approccio combinato consentirebbe di ridurre il numero delle visite in presenza, migliorando l'accessibilità alle cure di pazienti con limitazioni funzionali, residenti in zone prive di centri specializzati e pertanto costretti a spostamenti dispendiosi; inoltre, il paziente si troverebbe nella comodità della propria casa, dove si sente al sicuro, rilassato e senza il timore dello stigma legato al peso, e il professionista sanitario potrebbe ottenere informazioni utili sulla vita del paziente: tramite video si può verificare il contenuto del frigorifero e della dispensa, e la disponibilità di attrezzature per cucinare (166).

Il monitoraggio dietetico-nutrizionale dei pazienti con obesità può essere efficacemente supportato tramite telemedicina, con un modello ibrido che combina visite in presenza e televisite. Il *follow-up* strutturato e frequente migliora l'aderenza e gli esiti clinici, garantendo continuità assistenziale all'interno del *team* multidisciplinare. L'intervento è supportato da strumenti digitali (*app* e piattaforme *eHealth*) per l'automonitoraggio di peso, alimentazione e attività fisica, che migliorano l'aderenza e gli esiti clinici. La terapia nutrizionale a distanza deve essere personalizzata e culturalmente appropriata, promuovendo un modello alimentare equilibrato e sostenibile (167).

Alcune di queste tecnologie possono essere utilizzate anche per il monitoraggio degli interventi farmacologici (168) e per la valutazione pre-operatoria e il *follow-up* post-operatorio dei pazienti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica

(169,170,171). Infine il teleconsulto consentirebbe di ridurre le distanze tra gli specialisti dei centri *spoke* e centri *hub* con maggiore *expertise*, garantendo anche ai pazienti residenti in aree prive di un Centro di Riferimento per la cura dell'obesità di ricevere una valutazione multispecialistica di II livello; il telecontrollo/telemonitoraggio permetterebbero non solo un *report* costante di parametri antropometrici e metabolici, ma anche una più efficace presa in carico di pazienti con obesità affetti da complicanze e patologie metaboliche correlate, quali scompenso cardiaco (172) o OSAS (173).

Le sfide: superare le disparità in termini di alfabetizzazione digitale, garantire un accesso valido alle tecnologie, formare in maniera adeguata operatori sanitari e pazienti, garantire il rispetto della *privacy* e della relativa normativa, formulare programmi personalizzati per i diversi fenotipi clinici/culturali/sociali dei pazienti affetti da obesità, al fine di migliorare l'aderenza e il mantenimento degli esiti a lungo termine.

1.7. Bibliografia

- World Health Organization. Obesity and overweight – Key facts. Geneva: WHO [2025](#).
- Mechanick JI, et al. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract* [2017; 23: 372–8](#).
- Frühbeck G, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts* [2019; 12: 131–6](#).
- Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* [2009; 33: 289–95](#).
- Istituto Superiore di Sanità. Obesità: [il rapporto 2022](#) dell'OMS Europa.
- Andes LJ, et al. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005–2016 *JAMA Pediatr* [2020; 174: e194498](#).
- Furtado de Souza C, et al. Pre-diabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* [2012; 56: 275–84](#).
- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol* [2019; 5: 5](#).
- Schlesinger S, 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](#).
- Menke A, et al. 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](#).
- Le P, et al. Trends in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in US adults with prediabetes. *J Gen Intern Med* [2019; 34: 2336–8](#).
- ADA 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](#).
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. [Diabete](#).
- Ministero della Salute. [Educazione alla corretta alimentazione](#).
- Schnurr TM, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia* [2020; 63: 1324–32](#).
- Vekic J, et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [2019; 92: 71–81](#).
- Visseren FLJ, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [2021; 42: 3227–37](#).
- Ansell BJ, et al. High-density lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol* [2005; 46: 1792–8](#).
- Natarajan P, et al. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* [2010; 55: 1283–9](#).
- Franssen R, et al. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* [2011; 95: 893–902](#).
- Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology* [2007; 132: 2181–90](#).
- Ivanova EA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* [2017; 2017: 1273042](#).
- Mihaylova B, 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](#).
- Mach F, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020; 41: 111–88](#).
- EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* [2024; 81: 492–542](#). DOI: [10.1016/j.jhep.2024.04.031](#).
- Simon TG, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* [2021; 70: 1375–82](#).
- Tilg H, Targher G. NAFLD-related mortality: simple hepatic steatosis is not as 'benign' as thought. *Gut* [2021; 70: 1212–3](#).
- Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* [2023; 77: 1335–47](#).
- Bedogni G, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* [2006; 6: 33](#).
- EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* [2021; 75: 659–89](#).
- Attia D, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* [2016; 44: 366–79](#).
- Chimoriya R, 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](#).
- Sterling RK, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [2006; 43: 1317–25](#).
- Kanwal F, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [2021; 161: 1657–69](#).
- Siddiqui MS, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* [2019; 17: 1877–85.e5](#).
- Hall JE, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* [2015; 116: 991–1006](#).
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* [2017; 122: 1–7](#).
- Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* [2015; 33: 673–89](#).
- Drooyd WB, et al. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)* [2005; 29: 650–5](#).
- Kotsis V, et al. Obesity and cardiovascular risk. A call for action. *J Hypertens* [2018; 36: 1441–55](#).
- Mouton AJ, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction. Novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res* [2020; 126: 789–806](#).
- Fantin F, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients* [2019; 11: 1667](#).
- Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: The effects of modest weight reduction. *Obes Res* [2000; 8: 270–8](#).
- Stevens VJ, 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](#).

45. Jones DW, 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](#).
46. Wing RR, 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](#).
47. Whelton PK, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the ACC/AHA, Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [2018, 71: e127-248](#).
48. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [2018, 39: 3021-104](#).
49. Koskinas KC, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J* [2024, 45: 4063-98](#).
50. Iacoviello M, et al. A holistic approach to managing cardio-kidney metabolic syndrome: insights and recommendations from the Italian perspective. *Front Cardiovasc Med* [2025, 12: 1583702](#).
51. Koufakis T, et al. Definition, classification, diagnosis, and management of an emerging threat: cardio-renal-metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* [2026, 26: 11-9](#).
52. Kenchaiah S, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* [2002, 347: 305-13](#).
53. Hu G, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation* [2010, 121: 237-44](#).
54. Powell-Wiley TM, et al. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [2021, 143: e984-e1010](#).
55. Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* [2014, 63: 1345-54](#).
56. Khan SS, et al. Prioritising the primary prevention of heart failure. *Lancet* [2025, 406: 1138-53](#).
57. Borlaug BA, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res* [2023, 118: 3434-50](#).
58. Obokata M, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* [2017, 136: 6-19](#).
59. McKee PA, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971, 285: 1441-1446. DOI: [10.1056/NEJM197112232852601](#).
60. Gami AS, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* [2007, 49: 403-14](#).
61. Alberti KGMM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF Task Force, the AHA/NHLB Institute, the WHF, the IAS, and the IASO. *Circulation* [2009, 120: 1640-5](#).
62. Kitzman DW, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* [2016, 315: 36-46](#).
63. Tuccinardi D, et al. Rethinking weight loss treatments as cardiovascular medicine in obesity, a comprehensive review. *Eur J Prevent Cardiol* [2024, 31: 1260-73](#).
64. Edelmann F, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF pilot study. *J Am Coll Cardiol* [2011, 58: 1780-91](#).
65. McDonagh TA, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [2023, 44: 3627-39](#).
66. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* [2006, 116: 33-5](#).
67. Patil SP, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* [2019, 15: 335-43](#).
68. Slowik JM, et al. Obstructive sleep apnea. 2025 Mar 4. In: *StatPearls* [2026](#).
69. Schwartz AR, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* [2008, 5: 185-92](#).
70. Figorilli M, et al. Obesity and sleep disorders: a bidirectional relationship. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2025, 35: 104014](#).
71. Malhotra A, et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Med* [2024, 121: 26-31](#).
72. Hsu CY, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* [2006, 144: 21-8](#).
73. Garofalo C, et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int* [2016, 91: 1224-35](#).
74. Nawaz S, et al. Obesity and chronic kidney disease: a current review. *Obes Sci Pract* [2022, 9: 61-74](#).
75. Kotsis V, et al. Impact of obesity in kidney diseases. *Nutrients* [2021, 13: 4482](#).
76. Yun HR, et al. Obesity, metabolic abnormalities, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis* [2018, 72: 400-10](#).
77. Song SH, et al. Obesity is associated with incident chronic kidney disease in individuals with normal renal function. *Korean J Intern Med* [2024, 39: 813-22](#).
78. Wei L, et al. Obesity-related glomerulopathy: from mechanism to therapeutic target. *Diabetes Metab Syndr Obes* [2021, 14: 4371-80](#).
79. D'Agati VD, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristic and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* [2016, 12: 453-71](#).
80. Chagnac A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* [2000, 278: F817-22](#).
81. Brenner BM, et al. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* [1996, 49: 1774-7](#).
82. Zhang X, Lerman LO. Obesity and renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* [2015, 309: F273-9](#).
83. Koenen M, et al. Obesity, adipose tissue, and vascular dysfunction. *Circ Res* [2021, 128: 951-68](#).
84. Wolf G, et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* [2002, 39: 1-11](#).
85. Wolf G, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* [1999, 56: 860-72](#).
86. Groop PH, et al. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [2005, 1: 100-10](#).
87. Taylor EN, et al. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* [2005, 293: 455-62](#).
88. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* [2024, 105: S117-314](#).
89. Annunziata G, et al. Nutritional assessment and medical dietary therapy for management of obesity in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Endocrinol Invest* [2024, 47: 2889-913](#).
90. Kushner RF, Foster GD. Obesity and quality of life. *Nutrition* [2000, 16: 947-52](#).
91. Park S. Pathways linking obesity to health-related quality of life. *Qual Life Res* [2017, 26: 2209-18](#).
92. Simon GE, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* [2006, 63: 824-30](#).
93. Onyike CU, 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](#).
94. Grucza RA, et al. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry* [2007, 48: 124-31](#).
95. Jansen A, et al. A cognitive profile of obesity and its translation into new interventions. *Front Psychol* [2015, 6: 1807](#).
96. Schiff S, 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](#).
97. Dye L, et al. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc* [2017, 76: 443-54](#).

98. 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](#).
99. Blagojevic M, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* [2010, 18: 24-33](#).
100. Chang P, Freidenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol Clin North Am* [2014, 43: 161-73](#).
101. Wing RR, 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](#).
102. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 2583-9](#).
103. 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](#).
104. 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](#).
105. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* [2020, 192: E875-91](#).
106. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* [2015, 8: 402-24](#).
107. Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". Le raccomandazioni nutrizionali [2013-2014](#).
108. Garvey WT, et al. AACE and ACE comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 3: 1-203](#).
109. Verde L, et al. Strategie di mantenimento del calo ponderale nel paziente con obesità. *L'Endocrinologo* [2023, 24: 369-77](#).
110. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. [2016-2017](#).
111. Foster GD, 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](#).
112. Shai I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* [2008, 359: 229-41](#).
113. Sacks FM, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* [2009, 360: 859-73](#).
114. Jensen MD, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation* [2014, 129: S102-38](#).
115. SINU. LARN, V Revisione. [2024](#).
116. Von Philipsborn, et al. Prevention of obesity among adults: evidence- and consensus-based guideline. *Obes Facts* [2025, 18: 656-74](#).
117. La dieta mediterranea. Linea Guida SNLG. Roma: Istituto Superiore di Sanità [2025](#).
118. 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](#).
119. 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](#).
120. Barrea L, et al. A new nomenclature for the Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD): Very Low-Energy Ketogenic Therapy (VLEKT). *Curr Nutr Rep* [2024, 13: 552-6](#).
121. Muscogiuri G, 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](#).
122. Barrea L, et al. Ketogenic nutritional therapy (KeNuT) - a multi-step dietary model with meal replacements for the management of obesity and its related metabolic disorders: a consensus statement. *J Endocrinol Invest* [2024, 47: 487-500](#).
123. 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](#).
124. Piercy KL, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* [2018, 320: 2020-8](#).
125. Bravata DM, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health. A systematic review. *JAMA* [2007, 298: 2296-304](#).
126. 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](#).
127. Swift DL, et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* [2018, 61: 206-13](#).
128. Elagizi A, et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. *Curr Obes Rep* [2020, 9: 571-81](#).
129. Douketis JD, et al. Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. *CMAJ* [1999, 160: 513-25](#).
130. Tuccinardi D, et al. Precision obesity medicine: a phenotype-guided framework for pharmacologic therapy across the lifespan. *J Endocrinol Invest* [2025, 48: 2761-98](#).
131. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* [1997, 21: S12-23](#).
132. 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](#).
133. Greenway FL, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* [2009, 17: 30-9](#).
134. 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](#).
135. Pyke C, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* [2014, 155: 1280-90](#).
136. Secher A, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* [2014, 124: 4473-88](#).
137. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* [2012, 97: 27-42](#).
138. FDA. FDA Approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014. [June 4, 2021](#).
139. EMA. Wegovy. [10/3/2022](#).
140. 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](#).
141. Wharton S, et al. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* [2025, 393: 1077-87](#).
142. Sun B, et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. *Proc Natl Acad Sci USA* [2022, 119: e2116506119](#).
143. Frias JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2021, 385: 503-15](#).
144. Samms RJ, et al. Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue. *Mol Metab* [2022, 64: 101550](#).
145. Samms RJ, et al. GLPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest* [2021, 131: e146353](#).
146. Liu L. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Front Pharmacol* [2024, 15: 1397029](#).
147. Furbetta N, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding, the past, the present and the future. *Ann Transl Med* [2020, 8: S4](#).
148. Angrisani L, et al. IFSO worldwide survey 2020-2021: current trends for bariatric and metabolic procedures. *Obes Surg* [2024, 34: 1075-85](#).
149. Salminen P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity. The SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2022, 157: 656-66](#).
150. Kraljevic M, et al. Long-term outcomes of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2025, 160: 369-77](#).
151. De Luca M, et al. IFSO update position statement on one anastomosis gastric bypass (OAGB). *Obes Surg* [2021, 31: 3251-78](#).
152. Papadia FS, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: a 50-year cohort study on survival, weight loss, control of metabolic comorbidities, nutritional morbidity, and late revisions. *Ann Surg* [2026, DOI: 10.1097/SLA.0000000000007087](#).
153. Palmieri L, et al. SADI-S, state of the art. Indications and results in 2024: a systematic review of literature. *Updates Surg* [2025, 77: 2037-50](#).

154. Galvao Goncalves G, et al. Five-year outcomes of two duodenal switch variants: BPD/DS vs. SADI-S. *Surg Endosc* [2026, 40: 6222-31](#).
155. Zhao S, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a review of the literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [2023, 17: 451-9](#).
156. Marincola G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus endoscopic sleeve gastroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* [2021, 9: E87-95](#).
157. AGENAS. Telemedicina. [2025](#).
158. Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina. Accordo Stato-Regioni del [17 dicembre 2020](#).
159. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Documento analitico sul modello orientativo di erogazione della televisita. [Aggiornamento 5.3](#).
160. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Documento analitico sul modello orientativo di erogazione del telemonitoraggio e del telecontrollo. [Aggiornamento 5.2](#).
161. Tchang BG, et al. Weight loss outcomes with telemedicine during COVID-19. *Front Endocrinol* [2022, 13: 793290](#).
162. Bertoli S, et al. Effectiveness of a digital therapy on 6-month weight loss in people with obesity: the digital therapy to promote weight loss in patients with obesity by increasing their adherence to treatment (DEMETRA) randomized clinical trial. *J Med Internet Res* [2025, 27: e72054](#).
163. Hoerster KD, et al. Effect of a remotely delivered self-directed behavioral intervention on body weight and physical health status among adults with obesity. The D-ELITE randomized clinical trial. *JAMA* [2022, 328: 2230-41](#).
164. Baer HJ, et al. Effect of an online weight management program integrated with population health management on weight change. A randomized clinical trial. *JAMA* [2020, 324: 1737-46](#).
165. Kupila SKE, et al. The effectiveness of eHealth interventions for weight loss and weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: a systematic review of systematic reviews. *Curr Obes Rep* [2023, 12: 371-94](#).
166. Hinchliffe N, et al. The potential role of digital health in obesity care. *Adv Ther* [2022, 39: 4397-412](#).
167. Bayram F, et al. Expert opinion on the utility of telemedicine in obesity care: recommendations on a hybrid multidisciplinary integrated care follow-up algorithm. *Curr Obes Rep* [2024, 13: 167-82](#).
168. Overweight and obesity management. NICE guidelines [NG 246, 2026](#).
169. Chao GF, Ehlers AP. Improving obesity treatment through telemedicine: increasing access to bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* [2021, 17: 9-11](#).
170. Cassin SE, et al. A randomized-controlled trial examining telephone-based cognitive behavioral therapy for patients after metabolic and bariatric surgery: 18-month follow-up results. *Obes Surg* [2025, 35: 4103-13](#).
171. Jassil FC, et al. Exploring the acceptability of post-bariatric nutritional-behavioral and supervised exercise intervention (BARI-LIFESTYLE): a mixed methods evaluation. *Obes Surg* [2025, 35: 2471-9](#).
172. Choi DJ. The role and prospects of telemedicine in the treatment of heart failure patients: a narrative review. *Ewha Med J* [2025, 48: e26](#).
173. Spicuzza L, et al. Telemedicine in the management of patients with obstructive sleep apnea: evidence from the literature and practical issues. A consensus document from the task force for telemedicine in respiratory diseases, part of the Italian Society of Telemedicine. *Telemed J E Health* [2025, 31: 1196-207](#).

2. SCOPO E 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 complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, CV, renali, e OSAS), 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 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.

Il **beneficio atteso** da questa LG è il miglioramento della qualità e l'omogeneizzazione delle cure su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target: pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m², resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita e con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (pre-diabete, diabete, MASLD, dislipidemia, ipertensione arteriosa, malattie CV, OSAS, malattia renale cronica). Il paziente 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, compatibilmente con la condizione clinica.

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.

3. METODI

3.1. Sviluppo del quesito clinico

I quesiti sono stati formulati secondo l'acronimo PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione degli studi.

3.2. Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione dei quesiti clinici è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti per ogni PICO. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti,

- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

3.3. Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione

P. Popolazione: adulti (≥ 18 anni) con BMI > 27 kg/m² e complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, patologia cardio-vascolare – vasculopatia periferica, IMA e ictus non fatale –, OSAS, malattia renale cronica), resistenti alle modifiche dello stile di vita (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, compatibilmente con la condizione clinica).

Criteri di esclusione: studi che includano solo pazienti con BMI > 40 kg/m², 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.

I. Interventi: in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica, che costituiscono il confronto):

1. farmaci:
 - a. orlistat
 - b. bupropione + naltrexone
 - c. liraglutide ad alto dosaggio (3 mg/die)
 - d. semaglutide ad alto dosaggio (2.4 mg/die)
 - e. tirzepatide
2. chirurgia bariatrica/metabolica:
 - a. bendaggio gastrico (AGB, *adjustable gastric banding*)
 - b. *sleeve gastrectomy* (SG)
 - c. *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGBP)/ *one anastomosis gastric bypass* (OAGB)
 - d. *biliopancreatic diversion* (BPD)/ *single anastomosis duodenal ileal bypass* (SADI)

O. Outcome (esiti dell'intervento terapeutico):

- **Tutti i pazienti:**
 1. qualità della vita;
 2. riduzione della mortalità;
 3. calo ponderale (espresso come diminuzione percentuale di kg o BMI, riduzione della circonferenza vita in cm);
 4. Complicanze peri-procedurali chirurgiche maggiori.
 5. Complicanze post-chirurgiche maggiori.
 6. Effetti avversi di grado G1-G2.
 7. Effetti avversi di grado G3-G4.
- **Pazienti con complicanze metaboliche:**
 8. Miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità:
 - compenso glicometabolico: riduzione HbA1c nei pazienti diabetici; riduzione diabete incidente in pazienti con pre-diabete o senza diabete;
 - epatopatia cronica metabolica (MASLD/MASH): risoluzione della MASH (NAS 0-1) senza peggioramento della fibrosi; miglioramento della fibrosi epatica (≥ 1 grado) senza peggioramento della MASH;
 - assetto lipidico: riduzione trigliceridi; riduzione colesterolo LDL; incremento colesterolo HDL;
 - ipertensione arteriosa: riduzione pressione sistolica; riduzione pressione diastolica;
- **Pazienti con OSAS:**
 9. miglioramento *apnea-hypopnea index* (AHI)
- **Pazienti con patologia cardio-vascolare e scompenso:**
 10. riduzione MACE (morte CV, IMA e ictus non fatale) e vasculopatia periferica;
 11. ospedalizzazione per scompenso cardiaco;
- **Pazienti con malattia renale cronica:**
 12. prolungamento del tempo di raddoppio della creatininemia o della riduzione di eGFR $> 50\%$;
 13. riduzione proteinuria (rapporto albuminuria/ creatininuria - uACR).

Tipo di studi: RCT che confrontavano i trattamenti considerati in aggiunta allo stile di vita vs modifiche dello stile di vita.

3.4. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *Medline/PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library* dalla data della creazione delle rispettive banche dati, senza limitazioni di lingua, limitata agli RCT, per individuare prove relative all'efficacia e sicurezza dei trattamenti oggetto della LG.

3.5. Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Quattro componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo *screening* di tutte le pubblicazioni ottenute con la ricerca bibliografica a partire da titoli e *abstract*. I componenti dell'ERT hanno valutato in modo indipendente il testo

completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi confermata o meno dal CTS. Il disaccordo è stato risolto per confronto tra ERT e CTS.

Quattro componenti dell'ERT hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo strutturato di estrazione dei dati, per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (autore principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti allo studio (numero, fascia di età, complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità), dettagli dell'intervento (intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio, tipo di intervento chirurgico, tipo di dieta o di intervento psicologico), durata del *follow-up* e misure degli esiti di interesse.

3.6. Analisi statistica dei dati

È stata eseguita una *network* meta-analisi (NMA), utilizzando un approccio frequentista e a effetti casuali, utilizzando l'approccio della teoria dei grafi per ogni esito (*Networkplot*). I dati sono stati analizzati utilizzando il *software* GRADE *RATER*. Si tratta di un prototipo che esegue *pairwise* meta-analisi o *network* meta-analisi e suggerisce giudizi per ciascun dominio. Poiché gli strumenti disponibili sono in fase di *test*, tutti i risultati sono stati verificati manualmente.

Come braccio di confronto è stato considerato quanto riportato nei singoli studi: modifiche dello stile di vita, terapia comportamentale, *placebo*, trattamento abituale delle complicanze, gestione medica intensiva del peso, dieta, attività fisica.

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e la variabilità dei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la *standardized mean difference* (SMD) con i relativi IC al 95%.

3.7. Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Quattro componenti dell'ERT hanno valutato indipendentemente il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi, utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi. Nelle *network* meta-analisi, per poter valutare la certezza dell'evidenza con i *software* dedicati è necessario formulare un giudizio di *bias* complessivo. Abbiamo definito uno studio ad alto rischio di *bias* se almeno uno dei seguenti domini era ad alto rischio: rischio di *selection bias* per inappropriato *allocation concealment*, rischio di *attrition bias*.

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro GRADE.

La fiducia nelle stime degli effetti è stata valutata considerando i limiti degli studi (rischio di distorsione), l'eterogeneità dei risultati dei singoli studi, la diretta applicabilità di quanto trovato in letteratura al PICO di interesse (*indirectness*), il rischio di distorsioni legate alla pubblicazione e l'imprecisione della stima complessiva. La fiducia delle stime è stata valutata sugli effetti assoluti del trattamento (SMD per esiti continui e differenza assoluta di rischio (ARD) per gli esiti dicotomici) e la considerazione delle soglie di effetto. Per gli esiti continui misurati con la SMD, sono stati utilizzati i seguenti valori soglia: 0.20, che distingue fra dimensione dell'effetto irrilevante e piccola; 0.50, fra effetto piccolo e moderato; 0.80 fra effetto moderato e grande. Per gli esiti dicotomici è stato seguito l'approccio basato sugli *utilities values* (HSUV), un indice sintetico in cui viene chiesto di assegnare un valore agli stati di salute, su una scala da 0 (considerato equivalente alla morte) a 1 (piena salute). La media dei valori di HSUV espressa dai membri del *panel* è stata combinata con coefficienti generici per generare le soglie specifiche per ogni esito.

In accordo con l'approccio GRADE, basato sulla considerazione delle soglie di effetto, la certezza delle prove è stata abbassata di uno, due o tre livelli per ogni dominio, e sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso. Due autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici e/o importanti dal *panel* della LG.

3.8. Sviluppo delle raccomandazioni

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dai pazienti, dell'uso delle risorse, dell'accettabilità, fattibilità ed equità, il *Panel* ha proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione, integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Le raccomandazioni formulate si distinguono in "forte" o "condizionata", e la direzione può essere in favore o contro l'intervento.

3.9. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

A latere delle raccomandazioni sviluppate con il metodo GRADE, il *panel* ha deciso di indagare argomenti inerenti la gestione dell'obesità sui quali le prove a supporto sono indirette, ma per i quali gli effetti desiderabili di un intervento superino gli effetti indesiderabili. La formulazione di tali indicazioni è stata sviluppata in conformità a quanto previsto dal *Good Practice Statements* del MM-LG_v2.0_dic_2024.

3.10. Salute planetaria

È stato deciso di inserire un ulteriore dominio, riguardante la salute planetaria, per valutare se questo potesse modificare la forza o la direzione delle raccomandazioni. Infatti, ogni azione deve essere pienamente consapevole, in un contesto in cui il progresso tecnologico e terapeutico si associa a conseguenze inevitabili come acidificazione delle acque, riduzione delle foreste, cambiamento climatico e inquinamento. Sono stati coinvolti degli esperti del settore per effettuare un'analisi specifica per ogni PICO della LG.

La salute planetaria è definita come "la salute della civiltà umana e lo stato dei sistemi naturali da cui essa dipende". Questo quadro di riferimento riconosce che la salute umana è inseparabile dalla stabilità del sistema Terra, governata da nove limiti planetari, soglie biofisiche il cui superamento rischia di destabilizzare le funzioni del sistema Terra fondamentali per il benessere umano. Nel 2024, sei dei nove limiti valutati erano stati superati, sottolineando l'urgenza di applicare una prospettiva di salute planetaria a tutti i settori, compreso lo sviluppo di LG sanitarie.

I sistemi sanitari contribuiscono in modo significativo a questo onere. Il settore sanitario e dell'assistenza sociale genera circa il 6% delle emissioni nazionali di gas serra nei paesi ad alto reddito, attraverso il consumo di energia, la produzione farmaceutica, i dispositivi medici e le catene di approvvigionamento. I sistemi alimentari producono circa il 35% delle emissioni globali di gas serra. Si stima che gli individui con obesità emettano 1.149 tonnellate aggiuntive di CO₂e all'anno rispetto agli individui senza obesità, a causa del maggior consumo di cibo, del maggior fabbisogno metabolico e dei trasporti. È stata condotta una ricerca bibliografica per identificare le evidenze sull'impatto ambientale di ciascun intervento. Sono stati inoltre esaminati, ove disponibili, i rapporti di valutazione del ciclo di vita emessi dai produttori. Sono state acquisite solo le evidenze relative direttamente ai sei limiti planetari considerati violati al momento della ricerca: cambiamento climatico, nuove entità, integrità della biosfera, utilizzo e inquinamento delle acque dolci, cambiamento del sistema terrestre e immissione di aerosol atmosferico. Le evidenze sono state sintetizzate solo in forma narrativa, data l'eterogeneità. Queste evidenze sono state inserite in un tredicesimo criterio del quadro EtD, denominato "Impatto sui limiti planetari".

4. RISULTATI DELLA RICERCA

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline (*PubMed, Embase, Cochrane Library*) fino al 25/9/2025. Sono state fatte due ricerche separate, una per terapia farmacologica e una per chirurgia metabolica e bariatrica, limitata agli RCT. Alla fine sono stati inclusi:

- per malattia metabolica 39 studi (in 42 lavori) su farmacoterapia (1-42) e 18 (in 35 lavori) su chirurgia metabolica e bariatrica (43-77);
- per OSAS due studi (5,35);
- per patologia cardio-vascolare un RCT (31);
- per scompenso cardiaco 5 RCT (3,7,29,30,39);
- per malattia renale cronica 3 RCT (1,46,47,64).

Bibliografia

1. Apperloo EM, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nat Med* [2025, 31: 278-85](#).
2. Bakris G, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* [2002, 20: 2257-67](#).
3. Beck-da-Silva L, et al. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. *Congest Heart Fail* [2005, 11: 118-23](#).
4. Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* [2005, 22: 612-8](#).
5. Blackman A, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* [2016, 40: 1310-9](#).
6. Bloch KV, et al. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. *J Hypertens* [2003, 21: 2159-65](#).
7. Cocco G, et al. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. *Heart Drug* [2005, 5: 68-74](#).
8. Davies M, et al. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [2021, 397: 971-84](#).
9. Davies MJ, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* [2015, 314: 687-99](#).
10. Derosa G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* [2003, 25: 1107-22](#).
11. Dixon AN, et al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract* [2008, 62: 1124-9](#).
12. Erdmann J, et al. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. *Aliment Pharmacol Ther* [2004, 19: 1173-9](#).
13. Frias JP, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* [2018, 392: 2180-93](#).
14. Garvey WT, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [2023, 402: 613-26](#).
15. Garvey WT, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized clinical trial. *Diabetes Care* [2020, 43: 1085-93](#).
16. Guy-Grand B, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* [2004, 6: 375-83](#).
17. Halpern A, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* [2003, 5: 180-8](#).
18. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* [2002, 4: 415-23](#).
19. Harrison S, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* [2009, 49: 80-6](#).
20. Heise T, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2023, 46: 998-1004](#).
21. Hollander P, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2013, 36: 4022-9](#).
22. Hollander P, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*

[1998, 21: 1288-94.](#)

23. Kadowaki T, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide in Japanese patients with obesity disease (SURMOUNT-J): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2025, 13: 384-96.](#)
24. Kadowaki T, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2022, 10: 193-206.](#)
25. Kolotkin RL, et al. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. *Clin Obes* [2023, 13: e12589.](#)
26. Kelley DE, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2002, 25: 1033-41.](#)
27. Khoo J, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* [2019, 39: 941-9.](#)
28. Kopelman P, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity* [2010, 18: 108-15.](#)
29. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2024, 390: 1394-407.](#)
30. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* [2023, 389: 1069-84.](#)
31. Lincoff AM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* [2023, 389: 2221-32.](#)
32. Lingvay I, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity* [2023, 31: 111-22.](#)
33. Ryan DH, et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* [2020, 229: 61-9.](#)
34. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish multimorbidity study. *J Intern Med* [2000, 248: 245-54.](#)
35. Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* [2024, 391: 1193-205.](#)
36. McGowan BM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2024, 12: 631-42.](#)
37. Miles JM, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* [2002, 25: 1123-8.](#)
38. Muls E, et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes* [2001, 25: 1713-21.](#)
39. Packer M, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* [2025, 392: 427-37.](#)
40. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* [2021, 398: 143-55.](#)
41. Shi YF, et al. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* [2005, 22: 1737-43.](#)
42. Zhao L, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. *JAMA* [2024, 332: 551-60.](#)
43. Casajoana A, et al. Role of gastrointestinal hormones as a predictive factor for long-term diabetes remission: randomized trial comparing metabolic gastric bypass, sleeve gastrectomy, and greater curvature plication. *Obes Surg* [2021, 31: 1733-44.](#)
44. Casajoana A, et al. Predictive value of gut peptides in T2D remission: randomized controlled trial comparing metabolic gastric bypass, sleeve gastrectomy and greater curvature plication. *Obes Surg* [2017, 27: 2235-45.](#)
45. Cheng A, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus best medical treatment for type 2 diabetes mellitus in adults with body mass index between 27 and 32 kg/m²: a 5-year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* [2022, 188: 109900.](#)
46. Cohen RV, et al. Gastric bypass versus best medical treatment for diabetic kidney disease: 5 years follow up of a single-centre open label randomised controlled trial. *EClinicalMedicine* [2022, 53: 101725.](#)
47. Cohen RV, et al. Effect of gastric bypass vs best medical treatment on early-stage chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and obesity. A randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2020, 155: e200420.](#)
48. Courcoulas A, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 866-76.](#)
49. Courcoulas A, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs. lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2015, 150: 931-40.](#)
50. Courcoulas AP, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2014, 149: 707-15.](#)
51. Cummings D, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia* [2016, 59: 945-53.](#)
52. Dixon JB, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* [2008, 299: 316-23.](#)
53. Halperin F, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg* [2014, 149: 716-26.](#)
54. Ikramuddin S, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA* [2018, 319: 266-78.](#)
55. Ikramuddin S, et al. Durability of addition of Roux-en-Y gastric bypass to lifestyle intervention and medical management in achieving primary treatment goals for uncontrolled type 2 diabetes in mild to moderate obesity: a randomized control trial. *Diabetes Care* [2016, 39: 1510-8.](#)
56. Ikramuddin S, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 413-22.](#)
57. Ikramuddin S, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA* [2013, 309: 2240-9.](#)
58. Nguyen KT, et al. Preserved insulin secretory capacity and weight loss are the predominant predictors of glycemic control in patients with type 2 diabetes randomized to Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes* [2015, 64: 3104-10.](#)
59. Katsogiannis P, et al. Quality of life after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes: patients' experiences during 2 years of follow-up. *Diabetol Metab Syndr* [2020, 12: 90.](#)
60. Katsogiannis P, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Endocrine* [2020, 67: 344-53.](#)
61. Katsogiannis P, et al. Early changes in adipose tissue morphology, gene expression, and metabolism after RYGB in patients with obesity and T2D. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 2601-13.](#)
62. Lau E, et al. Gut microbiota changes after metabolic surgery in adult diabetic patients with mild obesity: a randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* [2021, 13: 56.](#)
63. Liang Z, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* [2013, 101: 50-6.](#)
64. MacLaughlin HL, et al. Weight loss, adipokines, and quality of life after sleeve gastrectomy in obese patients with stages 3-4 CKD: a randomized controlled pilot study. *Am J Kidney Dis* [2014, 64: 660-3.](#)

65. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. *N Engl J Med* [2017, 376: 641-51](#).
66. Maghrabi A, et al. Two-year outcomes on bone density and fracture incidence in patients with T2DM randomized to bariatric surgery vs. intensive medical therapy. *Obesity* [2015, 23: 2344-8](#).
67. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes. *N Engl J Med* [2014, 370: 2002-13](#).
68. Malin SK, et al. Improved acylated ghrelin suppression at 2 years in obese patients with type 2 diabetes: effects of bariatric surgery vs standard medical therapy. *Int J Obes* [2014, 38: 364-70](#).
69. Kashyap SR, et al. Obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care* [2013, 36: 2175-82](#).
70. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* [2012, 366: 1567-76](#).
71. Kashyap S, et al. Bariatric surgery vs. advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes Obes Metab* [2010, 12: 452-4](#).
72. Schiavon CA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* [2020, 173: 685-93](#).
73. Simonson DC, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes and obesity: three-year results of a randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* [2019, 15: 2052-9](#).
74. Ding SA, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2546-56](#).
75. Tang Q, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. *Medicine* [2016, 95: 1-9](#).
76. Wallenius V, et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes. Two-year results from a Swedish multicenter randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis* [2020, 16: 1035-44](#).
77. Wentworth JM, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2014, 2: 545-52](#).

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 delle Società Scientifiche partecipanti e collaboranti. 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.

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. Anche se il Parlamento Italiano ha riconosciuto dal 2019 l'obesità come malattia cronica, e ha approvato nel 2025 la Legge 741 "Disposizioni per la prevenzione e la cura dell'obesità", ma 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 dei farmaci anti-obesità e delle supplementazioni post-chirurgia metabolica e 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, 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, territorio, 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.

6. INDIPENDENZA EDITORIALE

Finanziamenti: la LG non ha ricevuto alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento al gruppo metodologico per la revisione sistematica, la metanalisi e la produzione delle tabelle EtD è stato condiviso fra le società produttrici (AME, ADI, AIDM, AMD, FADOI, SIE). La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

Conflitti di interesse: 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. 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 hanno compilato e firmato il relativo modulo.

Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA

I risultati della presente revisione evidenziano differenze sostanziali tra trattamenti farmacologici e chirurgia metabolica e bariatrica in termini di utilizzo delle risorse, certezza delle evidenze e rapporto costo-efficacia.

Per quanto concerne l'**utilizzo delle risorse**, i trattamenti farmacologici per l'obesità sono caratterizzati da un impiego di risorse prevalentemente continuativo nel tempo, strettamente dipendente dai costi di acquisizione del principio attivo e dalla necessità di trattamenti prolungati o ripetuti. A differenza della chirurgia metabolica e bariatrica, i costi non sono concentrati in una fase iniziale, ma si accumulano lungo l'intero orizzonte temporale, rendendo il profilo economico fortemente sensibile alla durata del trattamento, all'aderenza terapeutica e, soprattutto, al prezzo del farmaco. I farmaci di più recente introduzione, come semaglutide e tirzepatide, mostrano un assorbimento di risorse nettamente superiore rispetto a terapie più datate quali orlistat. Sebbene diversi modelli suggeriscano che una parte di tali costi possa essere compensata dalla riduzione delle complicanze metaboliche e CV nel medio-lungo periodo, nella maggior parte delle valutazioni i risparmi a valle risultano parziali e raramente sufficienti a determinare una vera dominanza economica, soprattutto ai prezzi di listino attualmente applicati.

Farmaco	Costo (€/anno)
Orlistat cp	1263 (120 mg x 3/die)
Liraglutide fl	2072 (3 mg/ settimana)
Naltrexone/ Bupropione SR cp	1928 (32/360 mg/die)
Semaglutide fl	4029 (2.4 mg/settimana)
Tirzepatide fl	4158/6650 (5/15 mg/settimana)

Al contrario, la chirurgia metabolica e bariatrica, nelle sue diverse declinazioni tecniche, è associata a un utilizzo di risorse iniziale rilevante, prevalentemente concentrato nella fase peri-operatoria e nel *follow-up* precoce. Tuttavia, in quasi tutti i contesti analizzati, tali costi iniziali risultano progressivamente compensati da una riduzione marcata e duratura dei costi a valle, legati alla gestione delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, in particolare del DM2, delle complicanze CV e, in specifici sottogruppi, della malattia epatica avanzata. Tra le procedure, la SG emerge come l'intervento con il profilo di consumo di risorse più contenuto a fronte di benefici clinici rilevanti, mentre il *bypass* gastrico presenta costi iniziali più elevati ma benefici sanitari più pronunciati nei pazienti ad alto rischio. Il bendaggio gastrico regolabile, pur mostrando un impatto iniziale inferiore, è caratterizzato da una maggiore variabilità dei costi nel lungo periodo, principalmente legata alla necessità di revisioni e reinterventi.

Intervento	Costo SSN
Chirurgia bariatrica metabolica	€ 5732.33
Intervento di chirurgia plastica addominale	€ 2537.00
Intervento di chirurgia plastica agli arti o di mastopessi	€ 2537.00

In relazione alla **certezza delle evidenze**, il livello complessivo può essere considerato moderato, sebbene con un gradiente di solidità differente tra interventi farmacologici e chirurgici. Gli studi su orlistat, pur essendo tra le prime valutazioni economiche farmacologiche pubblicate, si basano su evidenze cliniche consolidate e su ipotesi modellistiche relativamente stabili, mostrando risultati coerenti in diversi contesti sanitari. Al contrario, le valutazioni economiche di semaglutide e tirzepatide si fondano su studi clinici recenti con *follow-up* limitato e su modelli che estrapolano nel lungo periodo gli effetti osservati su esiti surrogati, quali peso corporeo, HbA1c e profili lipidici. L'assenza di dati osservazionali di lungo termine sulla persistenza dell'efficacia, sull'aderenza e sui tassi di interruzione terapeutica rappresenta una fonte rilevante di incertezza, ulteriormente amplificata dalla variabilità dei prezzi e delle politiche di rimborso tra sistemi sanitari. Per quanto riguarda la chirurgia metabolica e bariatrica, la certezza delle evidenze appare complessivamente più solida in termini di efficacia clinica di lungo periodo, grazie alla disponibilità di dati osservazionali estesi e a una maggiore coerenza dei risultati tra studi e contesti geografici. Tuttavia, anche in questo ambito permangono elementi di incertezza legati all'uso di modelli previsionali, alla variabilità delle tecniche chirurgiche, all'esperienza dei centri e alle ipotesi sulla durata dei benefici nel lungo periodo. Nel complesso, l'elevata qualità di *reporting* secondo la *check-list* CHEERS 2022 e l'ampio ricorso ad analisi di sensibilità deterministiche e probabilistiche supportano la robustezza interna dei risultati, ma giustificano comunque una valutazione prudente della certezza complessiva.

Per quanto concerne il dominio della **costo-efficacia**, i risultati appaiono eterogenei ma interpretabili in

funzione del contesto e del segmento di popolazione. Tra i trattamenti farmacologici, orlistat mostra un profilo costo-efficace soprattutto quando utilizzato in sottogruppi ad alto rischio, quali pazienti con pre-diabete o DM2, mentre risulta meno favorevole nella popolazione obesa in generale. Semaglutide 2.4 mg emerge come costo-efficace rispetto allo *standard* di cura in diversi contesti ad alto reddito, con ICER generalmente inferiori alle soglie di *Willingness to pay* adottate, ma con una marcata dipendenza dal prezzo del farmaco e dalle assunzioni sulla durata del trattamento. Tirzepatide, pur mostrando i maggiori guadagni in termini di QALY, presenta un rapporto costo-efficacia altamente sensibile al costo di acquisizione e alle ipotesi di mantenimento dell'effetto nel tempo, limitando la generalizzabilità dei risultati favorevoli ai contesti con politiche di prezzo più vantaggiose. Al contrario, le evidenze sulla chirurgia metabolica e bariatrica convergono in modo consistente nel favorire l'intervento rispetto alla gestione non chirurgica dell'obesità severa. In numerosi studi, la chirurgia risulta ampiamente costo-efficace rispetto alle soglie di riferimento e, in diversi contesti, addirittura dominante, generando maggiori QALY a costi inferiori. Tra le procedure, la SG appare frequentemente come l'opzione con il miglior equilibrio tra costi ed efficacia, mentre il *bypass* gastrico offre benefici clinici più marcati in sottogruppi selezionati, a fronte di un maggiore utilizzo di risorse iniziali. Nel complesso, il rapporto costo-efficacia della chirurgia metabolica e bariatrica può essere considerato chiaramente a favore dell'intervento, soprattutto nei pazienti con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e su orizzonti temporali medio-lunghi.

In **conclusione**, il profilo dei trattamenti farmacologici è caratterizzato da utilizzo rilevante e continuativo di risorse, certezza delle evidenze moderata e costo-efficacia a favore dell'intervento nei sottogruppi ad alto rischio e nei contesti in cui il prezzo del farmaco è contenuto o soggetto a sconti negoziali. Al contrario, il profilo della chirurgia metabolica e bariatrica si caratterizza per benefici sanitari elevati e duraturi (uso iniziale di risorse significativo ma giustificato dalla riduzione delle complicanze nel medio/lungo termine), certezza delle evidenze complessivamente moderata e costo-efficacia favorevole dell'intervento. Alla luce di questi elementi, i risultati della revisione supportano l'inclusione e il rafforzamento della chirurgia metabolica e bariatrica all'interno di strategie di gestione dell'obesità basate su criteri di valore, pur sottolineando il ruolo complementare dei trattamenti farmacologici in popolazioni selezionate. Rimane tuttavia essenziale la conduzione di studi osservazionali prospettici e di lungo periodo, in particolare per i farmaci di più recente introduzione, al fine di consolidare la base di evidenza e ridurre le residue incertezze che caratterizzano le attuali valutazioni economiche.

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 complicanze e patologie metaboliche correlate al peso: pre-diabete, diabete, MASLD, dislipidemia, ipertensione, OSAS, malattia cardio-vascolare (vasculopatia periferica, IMA e ictus non fatale), scompenso cardiaco, malattia renale cronica. Il/la paziente con obesità 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, compatibilmente con la condizione clinica.

Considerazione preliminare metodologica: le raccomandazioni che seguono sono tutte condizionate e si basano su evidenze con certezza complessivamente molto bassa. Questo può sorprendere, dato che per la LG sono stati inclusi solo studi clinici randomizzati, che in GRADE partono da un livello iniziale di certezza "alta". L'apparente discrepanza deriva dall'approccio metodologico adottato. Per ciascun intervento non è stato valutato solo l'effetto sul peso, ma anche numerosi altri esiti legati alle complicanze considerate in questa LG. In coerenza con GRADE, la certezza dell'evidenza è stata giudicata separatamente per ogni esito. Pur attribuendo pari rilevanza clinica agli esiti inclusi, non tutti hanno mostrato la stessa certezza né la stessa entità di beneficio. Nella sintesi dell'evidenza, il giudizio complessivo sull'intervento è stato guidato dagli esiti critici e, quando presenti esiti con certezza più bassa, la valutazione globale ne ha risentito. La LG ha il merito di considerare simultaneamente molti esiti, integrando evidenze dirette e, tramite *network* metanalisi, anche indirette. Tuttavia, questo tipo di analisi include talvolta esiti sostenuti da evidenze di certezza bassa o molto bassa; tali giudizi per esito contribuiscono a determinare la certezza complessiva riportata nelle singole raccomandazioni. La certezza dell'evidenza influenza la forza della raccomandazione: quando la certezza è molto bassa, GRADE tende a supportare raccomandazioni condizionate piuttosto che forti, soprattutto in presenza di incertezza sui benefici o sui danni. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati considerati anche elementi non strettamente legati alla certezza, quali valori e preferenze del paziente, equità, accettabilità, fattibilità, uso delle risorse e valutazioni di farmacoeconomia, che concorrono al giudizio finale. Queste informazioni permettono al clinico di orientare la scelta dell'intervento più appropriato in rapporto alle caratteristiche e ai valori del singolo paziente, interpretando correttamente la natura condizionata delle raccomandazioni.

Raccomandazione 1 relativa a semaglutide 2.4 mg		
Nel/la paziente in età adulta con sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m ²) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m ²) con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il <i>panel</i> :		
Qualità delle prove molto bassa	R 1a: suggerisce l'utilizzo di semaglutide 2.4 mg per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 1b: suggerisce l'utilizzo di semaglutide 2.4 mg per favorire la perdita di peso e diminuire i MACE (morte CV, IMA e ictus non fatale) e la vasculopatia periferica nel paziente con malattia cardio-vascolare.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 1c: suggerisce l'utilizzo di semaglutide 2.4 mg per favorire la perdita di peso e diminuire i ricoveri per scompenso cardiaco.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 1d: suggerisce l'utilizzo di semaglutide 2.4 mg per favorire la perdita di peso e rallentare/invertire la progressione della nefropatia nel paziente con malattia renale cronica.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

Raccomandazione 2 relativa a liraglutide 3 mg		
Nel/la paziente in età adulta con sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m ²) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m ²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il <i>panel</i> :		
Qualità delle prove molto bassa	R 2a: non si esprime né a favore né contro l'utilizzo di liraglutide 3 mg per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Il trattamento potrà essere eventualmente considerato in caso di mancata efficacia o intolleranza per i farmaci suggeriti da questa LG.	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto
Qualità delle prove molto bassa	R 2b: non si esprime né a favore né contro l'utilizzo di liraglutide 3 mg per favorire la perdita di peso e migliorare la funzione respiratoria nel paziente con OSAS.	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto

Raccomandazione 3 relativa a tirzepatide

Nel/la paziente in età adulta con sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m²) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	R 3a: suggerisce l'utilizzo di tirzepatide per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 3b: suggerisce l'utilizzo di tirzepatide per favorire la perdita di peso e migliorare la funzione respiratoria nel paziente con OSAS.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 3c: suggerisce l'utilizzo di tirzepatide per favorire la perdita di peso e diminuire i ricoveri per scompenso cardiaco.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

Raccomandazione 4 relativa a orlistat

Nel/la paziente in età adulta con sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m²) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	non suggerisce l'utilizzo di orlistat per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Tale trattamento può essere considerato in pazienti non candidati alla chirurgia o che la rifiutano, in caso di impossibilità nel sostenere il costo dei farmaci per il calo di peso suggeriti da questa LG o in caso di timore degli effetti collaterali o intolleranza agli stessi e/o mancata aderenza alla via di somministrazione sottocutanea.	Raccomandazione condizionata contro l'intervento
---------------------------------	---	--

Raccomandazione 5 relativa a naltrexone-bupropione

Nel/la paziente in età adulta con sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m²) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	non suggerisce l'utilizzo di naltrexone-bupropione per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Tale trattamento può essere considerato nei pazienti affetti da alimentazione emotiva.	Raccomandazione condizionata contro l'intervento
---------------------------------	--	--

Raccomandazione 6 relativa a sleeve gastrectomy

Nel/la paziente in età adulta con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia*, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	suggerisce l'utilizzo di sleeve gastrectomy per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
---------------------------------	--	---

*La SG, a differenza della chirurgia bariatrica malassorbitiva, non riduce il colesterolo LDL, mentre, come anche la chirurgia malassorbitiva, aumenta il colesterolo HDL e riduce la trigliceridemia [Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, et al. Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis. Am J Med 2016, 129: 952-959. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.004. Benaiges D, Calzada M, Casajoana A, et al. Bariatric conversion surgery impact on LDL cholesterol in patients previously treated with sleeve gastrectomy. J Clin Med 2025, 14: 4901. DOI: 10.3390/jcm14144901.]. La SG non deve quindi essere scelta a motivo di alti valori di colesterolo LDL come unica complicanza.

Raccomandazione 7 relativa a Roux en Y Gastric Bypass

Nel/la paziente in età adulta con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m²) con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	R 7a: suggerisce l'utilizzo di Roux en Y Gastric Bypass per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento
Qualità delle prove molto bassa	R 7b: non si esprime né a favore né contro l'utilizzo di Roux en Y Gastric Bypass per rallentare/invertire la progressione della nefropatia nel paziente con malattia renale cronica.	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto

Raccomandazione 8 relativa a bendaggio gastrico

Nel/la paziente in età adulta con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	non si esprime né a favore né contro l'utilizzo di bendaggio gastrico per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto
---------------------------------	---	--

Raccomandazione 9 relativa alle altre forme di *bypass* gastrico diverse dalla *Roux en Y*

Nel/la paziente in età adulta con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m²), con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel*:

Qualità delle prove molto bassa	non esprime alcuna raccomandazione relativa alle altre forme di <i>gastric bypass</i> diverse dalla <i>Roux en Y</i> per favorire la perdita di peso e migliorare il compenso delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	
---------------------------------	---	--

Quadro sinottico per l'efficacia sulle complicanze in aggiunta al calo ponderale

Intervento	Complicanze metaboliche (MASLD, pre-diabete/DM2, dislipidemia, ipertensione)	OSAS	MACE+ vasculopatia periferica	Ricoveri per scompenso	CKD
Semaglutide	+	/	+	+	+
Liraglutide	◇	◇	/	/	/
Tirzepatide	+	+	/	+	/
Orlistat	-	/	/	/	/
Naltrexone-Bupropione	-	/	/	/	/
AGB	◇	/	/	/	/
SG	+	/	/	/	/
RYGBP	+	/	/	/	◇
Altri <i>bypass</i>	/	/	/	/	/

Legenda

MASLD: malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica; OSAS: apnea ostruttiva del sonno; MACE: eventi CV maggiori (morte CV, IMA e ictus non fatale); CKD: malattia renale cronica
AGB: bendaggio gastrico; SG: *sleeve gastrectomy*; RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass*

Raccomandazione a favore: forte ++; condizionata +

Raccomandazione contro: forte --; condizionata -

Raccomandazione né a favore né contro ◇

Non raccomandazione (assenza di dati/evidenza) /

INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Le seguenti indicazioni sono messaggi o dichiarazioni operative che il *panel* della LG ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica, ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Vengono formulate quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili, ma le prove a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE rappresenterebbe un uso non appropriato del tempo e delle risorse del *panel*. Hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG e vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale per il/la paziente con sovrappeso/obesità.

Aspetti relazionali, educazionali e organizzativi

- Nella comunicazione con il/la paziente va usato un linguaggio incentrato sulla persona, come *standard* per rivolgersi in modo rispettoso a chi vive con malattie croniche, evitando di "etichettare" le persone in base alla loro malattia (ad esempio, dire "persona con obesità" o "che vive con l'obesità", non "persona obesa") (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
- Il/la paziente deve essere informato/a correttamente (e non terrorizzato/a) che (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - l'obesità è una patologia cronica, progressiva e recidivante, che richiede un trattamento continuo nel tempo;
 - l'obesità aumenta il rischio di numerose malattie, di problemi psicologici e di disabilità;
 - la perdita di peso (anche del 5-10%) riduce i rischi associati all'obesità.
- Al/la paziente vanno fornite informazioni sull'obesità e sui benefici del calo ponderale (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

4. È auspicabile che l'obesità caratterizzata da segni e sintomi di disfunzione d'organo e/o da ridotta capacità di svolgere le attività quotidiane venga inserita nei livelli essenziali di assistenza (LEA), con il rimborso da parte del SSN dei percorsi nutrizionali, di prescrizione dell'esercizio fisico e dei farmaci di comprovata efficacia, per affrontare il problema della grave disuguaglianza. I costi non sono, infatti, sostenibili per la parte della popolazione più svantaggiata economicamente e socialmente, che è, peraltro, quella in cui il problema dell'obesità ha maggiore prevalenza. Il vantaggio non sarebbe solo per le persone con obesità, ma anche per il SSN che non dovrebbe più sostenere la spesa per esami, terapie e ricoveri per le complicanze ad essa correlati (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
5. È auspicabile un'armonica cooperazione di tutte le Società Scientifiche coinvolte nella gestione del/la paziente con obesità, per sensibilizzare le persone più colpite dalle disuguaglianze sociali ed economiche e realizzare il nuovo paradigma di salute Preventivo, Personalizzato, Partecipativo e Predittivo, basato su scienza ed etica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

Diagnosi

6. L'anamnesi clinica deve mirare a un'adeguata fenotipizzazione per definire (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - il comportamento alimentare (porzioni di cibo, scelta del cibo, frequenza dei pasti);
 - i livelli di attività fisica e di capacità funzionale (compresa la funzione sessuale);
 - la qualità e quantità del sonno;
 - la storia delle variazioni del peso nei diversi periodi della vita;
 - i precedenti trattamenti per l'obesità;
 - gli obiettivi di perdita di peso condivisi con il/la paziente.
7. L'anamnesi clinica deve mirare altresì a individuare la presenza di (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (in passato definiti del comportamento alimentare), tramite per esempio il questionario SCOFF¹;
 - comportamenti a rischio potenzialmente correggibili, in particolare alcool, fumo, droghe d'abuso;
 - circostanze ambientali modificabili e comorbidità psicosociali;
 - fattori di rischio, anche iatrogeni;
 - forme di obesità secondarie a patologie endocrine, genetiche o di altro tipo, che possano interferire con il processo clinico-terapeutico (ma che comunque non sono considerate in questa LG);
 - malnutrizione/sarcopenia;
 - presenza di complicanze e patologie correlate all'obesità con le appropriate valutazioni cliniche, biochimiche e strumentali.
8. È opportuno un accurato inquadramento del quadro psicologico del/la paziente, compresa la motivazione a perdere peso (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
9. È opportuno fare un'accurata valutazione degli ostacoli alla perdita di peso (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
10. Durante l'inquadramento iniziale e l'esame obiettivo è opportuno valutare (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - familiarità per altre malattie croniche;
 - presenza di ipertensione, edemi e dispnea;
 - distribuzione del grasso corporeo, con la misurazione della circonferenza della vita, dei fianchi, del bicipite, del polpaccio e del collo, del rapporto vita/fianchi e vita/altezza (con riferimento agli appropriati *standard* di riferimento).
11. È buona pratica clinica eseguire alla diagnosi una valutazione biochimica finalizzata a stratificare il rischio cardio-metabolico, identificare comorbidità associate ed escludere condizioni secondarie (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - assetto glicometabolico: glicemia a digiuno, HbA1c, eventuale OGTT (in assenza di diagnosi nota di DM2);
 - profilo lipidico completo con valutazione del rischio CV e di modificatori del rischio: colesterolo totale, HDL-C, trigliceridi (con il calcolo del LDL-C o del colesterolo non-HDL in caso di ipertrigliceridemia), omocisteina e (una volta nella vita) Lp(a);
 - funzionalità epatica: AST, ALT, γGT, emocromo per il calcolo del FIB4; in casi selezionati altri indici di colestasi e di protido-sintesi nonché esami atti a escludere, in accordo con LG specifiche, altre cause di epatopatia (virali, autoimmuni e da accumulo);
 - funzionalità renale ed equilibrio idro-elettrolitico: creatininemia (preferibilmente con creatinina *clearance*), eGFR, sodio, potassio, esame urine e rapporto albuminuria/creatininuria;
 - uricemia;

¹Questionario costituito da 5 domande che mirano a mettere in evidenza la presenza di un generico alterato comportamento alimentare. La risposta "sì" ad almeno due domande suggerisce una valutazione più completa (dettagli).

- PCR ad alta sensibilità;
 - indagini mirate ad approfondire una diagnosi di PCOS/PMOS nel caso vi siano sospetti su base anamnestica o obiettiva;
 - in base al contesto clinico, la valutazione può essere integrata con indagini volte a esplorare l'assetto marziale, i livelli di vitamina D/B12/folati e con eventuali ulteriori approfondimenti endocrinologici mirati nel caso di sospetto di forme secondarie a endocrinopatie, in particolare tiroidee e surrenaliche.
12. In fase di inquadramento iniziale può essere utile una valutazione della composizione corporea mediante BIA (o DXA), soprattutto negli anziani e nelle donne, e della forza muscolare mediante dinamometro nel caso di alto sospetto di sarcopenia (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
 13. In base all'anamnesi, all'esame obiettivo e ai risultati degli esami biochimici, potrà essere utile esplorare con gli appropriati esami le complicanze, inviando nel caso il/la paziente allo specialista di competenza (che collabora o fa parte del *panel* multidisciplinare che si prende carico del/la paziente affetto da obesità) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
 14. Dal punto vista cardio-vascolare è opportuno eseguire (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - in tutti i pazienti: ECG a riposo;
 - altre indagini cardiologiche, in particolare ecocardiogramma ed ecodoppler dei tronchi sovra-aortici, in relazione alla fenotipizzazione e alla valutazione del rischio individuale.
 15. Dal punto vista pneumologico è buona pratica clinica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - mantenere una bassa soglia di sospetto diagnostico per OSAS;
 - utilizzare il questionario STOP-BANG come strumento di *screening* iniziale dell'OSAS. I questionari clinici orientano la probabilità pre-test ma non sono sufficienti per porre la diagnosi, che deve essere suffragata con polsi-ossimetria notturna o polisinnografia completa;
 - informare in modo corretto sui rischi correlati all'OSAS, in particolare di incidenti stradali e lavorativi correlati alla sonnolenza diurna.
 16. È opportuno eseguire ecografia dell'addome superiore per la valutazione di fegato (con eventuale elastosonografia), colecisti, vie biliari, pancreas, reni e vie urinarie (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
 17. È opportuno, nei soggetti sintomatici, eseguire radiografie dei distretti clinicamente interessati, in particolare del ginocchio con e senza carico; DXA lombare e femorale con TBS nei soggetti a rischio di osteopenia/osteoporosi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
 18. Eseguire lo *screening* oncologico in base a familiarità, sesso ed età, come raccomandato dalle LG oncologiche.

Terapia

19. Al/la paziente deve essere spiegato che il trattamento offerto deve essere sempre associato a terapia dietetico-nutrizionale e attività fisica progressiva, prescritte sulla base delle condizioni cliniche (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
20. Al/la paziente deve essere spiegato che la terapia dell'eccesso ponderale può variare nel tempo e dipende dalle comorbidità e dalla risposta clinica, dagli effetti avversi dei trattamenti e dalle loro controindicazioni (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
21. È opportuno tenere conto delle differenze correlate al sesso e all'età per la prescrizione della terapia, in particolare in relazione alla velocità del dimagrimento e all'esercizio fisico per la prevenzione della sarcopenia. Rispetto agli uomini, a parità di età e BMI le donne tendono a perdere più peso, partono da una quantità inferiore di massa muscolare, con perdita percentuale maggiore durante il calo ponderale. Negli anziani la massa muscolare è fisiologicamente ridotta e, durante il calo ponderale, viene persa a un ritmo molto più elevato e recuperata molto più lentamente rispetto ai giovani adulti. In questi casi il calo ponderale deve avvenire lentamente, con una titolazione della dose lenta e prudente, associata a dieta iperproteica (1.2 – 1.5 g/kg di peso corporeo ideale/die) e attività fisica isometrica, con controlli frequenti per verificare l'andamento (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
22. L'obiettivo ponderale da raggiungere deve essere realistico, condiviso con il/la paziente e basato sulle sue condizioni anagrafiche, cliniche e ambientali (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
23. L'intensità dell'intervento terapeutico deve essere modulata fin dall'inizio sulla stadiazione della malattia, risultante dalla gravità dell'eccesso ponderale, dalla presenza di complicanze e dallo stato psicosociale (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
24. È buona pratica clinica che la gestione del/la paziente con obesità, almeno per le forme con complicanze, sia condotta in un ambito multidisciplinare, prevedendo la possibilità di interazione e confronto delle differenti figure professionali necessarie per trattare in maniera integrata l'obesità e le patologie ad essa correlate, personalizzando il trattamento sulla base delle esigenze individuali (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
25. È necessario che il/la paziente segua un percorso nutrizionale personalizzato e culturalmente appropriato (dieta mediterranea, dieta chetogenica ipocalorica o diete a basso contenuto di carboidrati) in base al trattamento e alle

complicanze, con le appropriate valutazioni cliniche, biochimiche e strumentali (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

26. È buona pratica clinica prescrivere esercizio fisico personalizzato. La pianificazione del percorso di esercizio fisico strutturato deve essere preceduta, ove necessario, da una valutazione dell'efficienza cardio-respiratoria. Devono essere preparati programmi di allenamento adeguati alle esigenze individuali (per frequenza, intensità, tipo, durata, volume e progressione), mirando al recupero delle capacità motorie e funzionali (se compromesse) e alla prevenzione della sarcopenia. In caso di limitazioni motorie clinicamente evidenti, è indicata la valutazione fisiologica per un eventuale programma di rieducazione fisioterapica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
27. È necessario informare il/la paziente che nella maggioranza dei casi l'effetto della terapia farmacologica per l'eccesso ponderale viene perso alla sua sospensione. Al momento le evidenze scientifiche indicano la necessità di un trattamento cronico, con una dose di mantenimento personalizzata. Non è possibile escludere, tuttavia, che l'aderenza a lungo termine alla terapia farmacologica, nutrizionale e fisica possa, almeno in alcuni pazienti, restaurare i fisiologici meccanismi di regolazione del peso corporeo (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
28. Quando si prescrive un trattamento farmacologico o si pone indicazione alla chirurgia metabolica e bariatrica per la gestione dell'obesità, il medico deve fornire informazioni scritte sull'uso dei farmaci, supporto e *counseling* su dieta, attività fisica e strategie comportamentali da adottare, anche per minimizzare i possibili effetti collaterali dei farmaci (in particolare per la fase di titolazione del dosaggio) e dell'intervento chirurgico, nonché indicazioni sul *follow-up* da attuare (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
29. È opportuno che l'intervento di chirurgia metabolica e bariatrica venga eseguito in un centro che garantisca la presenza di un'*équipe* multidisciplinare, che comprenda almeno un internista/endocrinologo, uno specialista in scienza dell'alimentazione/dietista e uno psicologo, oltre al chirurgo, e che garantisca l'inserimento del paziente in un percorso preparatorio e in un *follow-up* a lungo termine, anche con l'accesso ad altre figure professionali richieste dal caso individuale. Queste caratteristiche sono garantite dall'accreditamento del centro di chirurgia metabolica e bariatrica da parte di società scientifiche di riferimento (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
30. La scelta del tipo di intervento di chirurgia metabolica e bariatrica è di competenza del chirurgo, in accordo con l'*équipe* multidisciplinare, e deve necessariamente tenere conto delle caratteristiche individuali del/la paziente (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

Follow-up

31. È opportuno che il/la paziente con obesità venga monitorato strettamente (nei primi 6 mesi almeno ogni 6-8 settimane) per valutarne l'aderenza e gli ostacoli al trattamento, i progressi, la necessità di integrare o intensificare il supporto psicologico e l'opportunità di modificare la strategia terapeutica in caso di insuccesso (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
32. In corso di terapia per il calo ponderale è prudente prendere in considerazione l'associazione di terapia con acido ursodesossilico per ridurre l'aumentato rischio di coledoliti associato alla rapida perdita di peso, soprattutto in pazienti con obesità grave (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*). Questa considerazione diventa più stringente fin dall'inizio in presenza di coledoliti o sabbia biliare alla valutazione iniziale e dopo la chirurgia metabolica e bariatrica (si rimanda, per questo, alle relative LG).
33. Nel *follow-up* del/la paziente con obesità è opportuno che vengano monitorati i seguenti parametri (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
 - antropometrici: peso, circonferenza vita, rapporto vita/altezza, rapporto vita/fianchi, composizione corporea (valutazione sarcopenia);
 - nutrizionali: soprattutto dopo chirurgia metabolica e bariatrica, sideremia, ferritina, transferrina, vitamina B12, acido folico, Ca, P, Mg, vitamina D;
 - endocrino-metabolici: glicemia, HbA1c (nei pazienti con DM2 e pre-diabete), lipidi, emocromo, indici di danno e di funzione epatica, albumina, uricemia, PCR, TSH, DXA lombare (con calcolo del TBS) e femorale (nei soggetti a rischio).
34. Nel *follow-up* del/la paziente con obesità è opportuno che vengano monitorati i parametri in relazione alla clinica e ai risultati degli esami eseguiti alla valutazione iniziale, sempre in contatto con lo specialista di competenza (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
35. È opportuno che la paziente con obesità venga informata che il calo ponderale può portare al ripristino dell'ovulazione. I farmaci per il calo ponderale non sono autorizzati in gravidanza ed è necessario un congruo periodo di tempo tra l'intervento chirurgico e la successiva gravidanza. Qualora necessario, è utile adottare le opportune misure contraccettive. A tale riguardo, è opportuno considerare una possibile riduzione dell'efficacia della contraccezione orale per alterazioni del transito e dell'assorbimento intestinale con l'uso dei farmaci attivi sul sistema delle incretine, valutando l'eventuale adozione temporanea di metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi, soprattutto all'avvio del trattamento e nella fase di titolazione. È necessario inoltre informare la paziente della necessità della programmazione della gravidanza con il curante di riferimento (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

36. Dopo chirurgia metabolica e bariatrica è opportuno che il/la paziente venga rivisto entro un mese dall'intervento 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, con la rivalutazione delle complicanze (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*). Per ulteriori indicazioni sulla gestione post-operatoria si rimanda alle LG di chirurgia metabolica e bariatrica.
37. È buona pratica clinica la rivalutazione di tutte le terapie in corso per l'eventuale rimodulazione durante la perdita di peso e in corso di mantenimento (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*), in particolare di:
- anti-ipertensivi per evitare crisi lipotimiche da eccessivo abbassamento della pressione arteriosa;
 - L-tiroxina per evitare il rischio di tachicardia e aritmie derivanti da dosi diventate sovralfisiologiche;
 - ipouricemizzanti perché valori di uricemia inferiori alla norma aumentano il rischio CV;
 - ipoglicemizzanti nei pazienti con DM2 per evitare il rischio di ipoglicemie.