TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ

RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

NELLA POPOLAZIONE ADULTA CON COMPLICANZE E PATOLOGIE METABOLICHE

CORRELATE ALL'OBESITÀ

Aggiornamento 2026

Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche correlate all'obesità

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 24 gennaio 2023

Aggiornamento 31 luglio 2026

LINEA GUIDA SULLA TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ

RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

NELLA POPOLAZIONE ADULTA CON COMPLICANZE E PATOLOGIE METABOLICHE

CORRELATE ALL'OBESITÀ

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)

Associazione Italiana Donne Medico (AIDM)

Associazione Medici Diabetologi (AMD)

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

in collaborazione con

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)

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

Società Italiana di Diabetologia (SID)

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

Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Società Italiana di Telemedicina (SIT)

Associazione dei Pazienti con Obesità (Amici Oltre il Peso)

INDICE DEL DOCUMENTO

LISTA ABBREVIAZIONI E ACRONIMI 8

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG 13

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI 21

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE 27

1.1 Sovrappeso e Obesità 27

1.1.1 Definizione/diagnosi 27

1.1.2 Epidemiologia 30

1.2 Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità 30

1.2.1 Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete tipo 2) 30

1.2.2 Alterazioni lipidiche 33

1.2.3 Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) 35

1.2.4 Ipertensione arteriosa 39

1.2.5 Malattie cardiovascolari 41

1.2.6 Apnea ostruttiva del sonno 46

1.2.7 Malattia renale cronica 50

1.2.8 Aspetti psicologici e qualità di vita 54

1.2.9 Altre complicanze e patologie correlate all'obesità non oggetto di questa LG 57

1.3 Inquadramento iniziale del paziente con sovrappeso e obesità 58

1.4 Trattamento 61

1.4.1 Modifiche dello stile di vita 61

1.4.2 Terapia farmacologica 73

1.4.3 Terapia chirurgica 90

1.4.4 Il ruolo della telemedicina nella gestione del paziente affetto da obesità 95

2 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDER* 100

2.1 Obiettivi generali 100

2.2 Benefici attesi 100

2.3 Popolazione *target* 100

2.4 Preferenze dei pazienti 101

2.5 Destinatari della linea guida 101

3 METODOLOGIA 102

3.1 Sviluppo dei quesiti clinici 102

3.2 Prioritizzazione degli esiti 102

3.3 Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione 102

3.4 Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura 105

3.5 Selezione degli studi ed estrazione dei dati 106

3.6 Analisi statistica dei dati 106

3.7 Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove 107

3.8 Sviluppo delle raccomandazioni 108

3.9 Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica 110

3.10 Salute planetaria 110

3.11 Bibliografia 112

4 RISULTATI DELLA RICERCA 114

4.1 Malattia metabolica 114

4.2 Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) 122

4.3 Patologia cardio-vascolare 125

4.4 Scompenso cardiaco 128

4.5 Malattia renale cronica 132

5 RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA 143

6 REVISIONE ESTERNA 158

7 APPLICABILITÀ 159

7.1 Implementazione 159

7.2 Fattori facilitanti e possibili ostacoli 159

7.3 Monitoraggio 160

8 AGGIORNAMENTO DELLA LG 161

9 INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI 162

9.1 Finanziamenti 162

9.2 *Policy* per la gestione del conflitto di interessi (CdI) 162

9.3 Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA 163

9.3.1 Utilizzo delle risorse *163*

9.3.2 Certezza delle evidenze *164*

9.3.3 Costo-efficacia *165*

9.3.4 Conclusioni *166*

10 ALLEGATI **167**

10.1 Appendice 1 – Strategie di ricerca 167

10.2 Appendice 2. Studi esclusi e motivi di esclusione 189

10.3 Appendice 3. Referenze studi inclusi 236

10.4 Appendice 4. Caratteristiche degli studi inclusi 252

10.5 Appendice 5. *Forest Plot* 271

10.5.1 Calo ponderale (kg) *271*

10.5.2 Calo ponderale (BMI) *275*

10.5.3 Circonferenza addominale *278*

10.5.4 HbA1c *282*

10.5.5 Colesterolo-LDL *286*

10.5.6 Trigliceridi *289*

10.5.7 Pressione arteriosa sistolica *293*

10.5.8 Pressione arteriosa diastolica *297*

10.5.9 Qualità della vita *301*

10.5.10 Mortalità *304*

10.5.11 Accettabilità *307*

10.5.12 Eventi avversi *309*

10.5.13 Eventi avversi gravi *312*

10.6 Appendice 6. *Evidence to Decision* (EtD) *Framework* 315

10.6.1 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattie metaboliche) *315*

10.6.2 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (OSAS) *373*

10.6.3 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia cardio-vascolare) *415*

10.6.4 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (scompenso cardiaco) *457*

10.6.5 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia renale cronica) *500*

10.6.6 Dimensione salute del pianeta *544*

10.7 Appendice 7. Riassunto dei risultati (*summary of findings,* SOF) 606

10.7.1 SOF: calo ponderale (kg) *606*

10.7.2 SOF: calo ponderale (BMI) *617*

10.7.3 SOF: riduzione circonferenza addominale *625*

10.7.4 SOF: riduzione HbA1c *634*

10.7.5 SOF: riduzione trigliceridi *643*

10.7.6 SOF: riduzione colesterolo LDL *652*

10.7.7 SOF: aumento colesterolo HDL *661*

10.7.8 SOF: riduzione pressione sistolica *669*

10.7.9 SOF: riduzione pressione diastolica *678*

10.7.10 SOF: miglioramento Apnea-Hypopnea Index (AHI) *687*

10.7.11 SOF: Riduzione MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) e vasculopatia periferica *690*

10.7.12 SOF: diminuzione ricoveri per scompenso cardiaco *693*

10.7.13 SOF: diminuzione ricoveri per scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco *696*

10.7.14 SOF: miglioramento rapporto albuminuria/creatininuria *699*

10.7.15 SOF: miglioramento filtrato glomerulare *702*

10.7.16 SOF: qualunque evento avverso *706*

10.7.17 SOF: miglioramento mortalità *713*

10.8 Appendice 8. Rischio di *bias* negli studi inclusi 720

10.9 Appendice 9. Costi e costo-efficacia 725

10.9.1 Overview dei principi di valutazione economica *725*

10.9.2 Costi italiani *726*

10.9.3 Glossario di farmaco-economia *728*

10.9.4 Metodi *729*

10.9.5 Risultati *733*

10.9.6 Bibliografia *796*

10.9.7 Appendici *800*

10.10 Appendice 10. Conflitti di interesse 831
10.11 Appendice 11. Richieste dei revisori 834
10.12 Appendice 12. Altra documentazione 840
10.12.1 Votazione 840
10.12.2 Dichiarazioni 840
10.12.3 AGREE Reporting Check-list 841

LISTA ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

2D-SWE: *two dimensional shear wave elastography*

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

AbTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi

ADI: Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

AGB: *adjustable gastric banding* (bendaggio gastrico)

AGREE*: Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ALT/GPT: alanina amino-transferasi

AMD: Associazione Medici Diabetologi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMH: *anti-mullerian hormone*

AO: azienda ospedaliera

ARD: *absolute risk difference* (differenza assoluta di rischio)

ARFI: *acoustic radiation force impulse*

ASL: azienda sanitaria locale

ASST: azienda socio-sanitaria territoriale

AST/GOT: aspartato amino-transferasi

ATS: agenzia di tutela della salute

BED: *Binge Eating Disorder*

BIA: bio-impedenziometria

BIA/BIM: *Budget Impact Analysis/Model* (analisi dell'impatto sul budget)

BMI: *body mass index* (indice di massa corporeo)

BPD: *bilio-pancreatic diversion* (diversione bilio-pancreatica)

CART: *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript*

CBA: *Cost-Benefit Analysis* (analisi costo-beneficio)

CdI: conflitto di interesse

CEA: *cost-efficacy analysis* (analisi costo-efficacia)

CHEERS: *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*

CKM: *cardiovascular-kidney-metabolic* (cardiovascolare-renale-metabolica)

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove

Cp: compresse

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CUA: *cost-utility analysis* (analisi costo-utilità)

CV: cardio-vascolare

DM: diabete mellito

DNA: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione

DRG: *Diagnosis Related Group*

DSA: *Deterministic Sensitivity Analysis* (analisi di sensibilità deterministica)

DXA: *dual energy X-ray absorptiometry*

ECG: elettrocardiogramma

ECM: educazione continua in medicina

EEG: elettroencefalogramma

eGFR: *estimated glomerular filtration rate* (filtrato glomerulare stimato)

EMA: *European Medicines Agency* (agenzia europea del farmaco)

EOSS: *Edmonton Obesity Staging System*

ERAS: *Enhanced recovery after surgery*

ERT: *Evidence Review Team* (gruppo di revisione sistematica)

ESG: *Endoscopic Sleeve Gastrectomy*

ETD: *evidence to decision*

FADOI: Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti

FGF: *fibroblast growth factor*

Fl: fiale

FLI: *Fatty Liver Index*

FSH: *follicle-stimulating hormone* (ormone stimolante il follicolo)

FT4: tiroxina libera

GammaGT: gamma-glutamil transferasi

GBP: *Gastric Bypass*

GFR: *glomerular filtration rate* (filtrato glomerulare)

GLP-1: *glucagon like peptide*-1

GLP-1 RA: GLP-1 *receptor agonist* (agonista del recettore del GLP-1)

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

GRADE RATER: GRADE *Rating Automation Through Enhanced Reasoning*

HbA1c: emoglobina glicata

HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteine ad alta densità)

HOMA: *homeostatic model assessment*

HRQoL: *health related* QoL (QoL correlata alla salute)

HTA: *Health Technology Assessment*

IC: intervallo di confidenza

ICER*: incremental cost-efficacy ratio* (rapporto costo-efficacia incrementale)

ICUR: *Incremental Cost-Utility Ratio*

IFG: *impaired fasting glucose* (alterata glicemia a digiuno)

IFSO: *International Federation for the Surgery and Other Therapies for Obesity*

IGT: *impaired glucose tolerance* (ridotta tolleranza al glucosio)

IL: interleuchina

ILI: *Intensive Lifestyle Intervention* (trattamento intensivo sullo stile di vita)

IMA: infarto miocardio acuto

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

LAGB: *laparoscopic* AGB

LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di

Nutrienti

LCD: *low calorie diet* (dieta ipocalorica)

LDL: *low density lipoprotein* (lipoproteine a bassa densità)

LEA: livelli essenziali di assistenza

LG: linea guida

LH: *luteinizing hormone* (ormone luteinizzante)

LI: liraglutide

LRYGB: *laparoscopic* RYGB

LS: *life style modifications* (modifiche dello stile di vita)

LYG: *Life Years Gained* (anni di vita guadagnati)

LSG: *laparoscopic sleeve gastrectomy*

MACE: *major adverse cardiovascular events*

MAO: mono-amino ossidasi

MASH: *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (steatoepatite associata a disfunzione metabolica)

MASLD: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica)

MC4-R: recettori della melanocortina di tipo 4

MD: *Mean difference* (differenza media)

MRC: malattia renale cronica

MESH: *Medical Subject Headings*

MMG: medico di medicina generale

MSH: *Melanocyte Stimulating Hormone* (ormone melanotropo)

NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (steatosi epatica non alcolica)

NASH: *Non-Alcoholic SteatoHepatitis* (steato-epatite non alcolica)

NB: naltrexone-bupropione

NMB: *Net Monetary Benefit* (beneficio monetario netto)

ND: non disponibile

NES: *Night eating syndrome* (sindrome da alimentazione notturna)

NHS: *National Health Service* (sistema sanitario nazionale)

NICE*: National Institute for Clinical Excellence*

NT-proBNP: frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B

OAGB: *One Anastomosis Gastric Bypass* (*bypass* gastrico con anastomosi singola)

OGTT: *oral glucose tolerance test* (test di tolleranza orale al glucosio)

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

OR: *odds ratio*

OSAS: *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (sindrome delle apnee ostruttive del sonno)

OTC: *over-the-counter* (da banco)

PCOS: *polycystic ovary syndrome* (sindrome dell'ovaio policistico)

PCR: proteina C-reattiva

PCSK1*: proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*

PDTA: percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, *Outcome* (esito)

PIL: prodotto interno lordo

PMOS: *polyendocrine metabolic ovarian syndrome* (sindrome poliendocrina metabolica ovarica)

POMC: pro-opiomelanocortina

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PRL: prolattina

PSA: *Probabilistic Sensitivity Analysis* (analisi di sensibilità probabilistica)

pSWE: *point shear wave elastography*

QALY: *quality adjusted life year* (anno di vita aggiustato per qualità)

QoL: *quality of life* (qualità della vita)

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone

RCT: *Randomized Controlled Trial* (studio clinico randomizzato controllato)

RR: Rischio relativo

RS: Revisioni sistematiche

RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass* (*bypass* gastrico Roux-en-Y)

SADI: *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (*bypass* duodeno-ileale con anastomosi singola)

SC: scompenso cardiaco

SE: semaglutide

SG: *Sleeve gastrectomy*

SHBG: *sex hormone-binding globulin*

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

SIGE: Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

SIMG: Società Italiana di Medicina Generale

SIO: Società Italiana dell'Obesità

SMD: *Standardized mean difference* (differenza media standardizzata)

SNLG: sistema nazionale delle linee guida

SoC: *Standard of Care* (cure usuali)

SoF: *Summary of Findings* (riepilogo dei risultati)

SPPS: sintesi peptidica in fase solida

SR*: slow release*

SSD: struttura semplice dipartimentale

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

TBS: *trabecular bone score*

TGF: *tumor growth factor*

TIR: tirzepatide

TNF: *tumor necrosis factor*

uACR: *urinary albumin/creatinine ratio* **(**rapporto albuminuria/creatininuria)

UOC: unità operativa complessa

UOSD: unità operativa semplice dipartimentale

VLCD: *very low-calorie diet*

VLCKD: *very low-calorie ketogenic diet*

VLEKT*: Very Low-Energy Ketogenic Therapy*

$VO_{2\ max}$: volume massimo di ossigeno consumato nell'unità di tempo

WC: *waist circumference* (circonferenza vita)

WHR: *waist/hip ratio* (rapporto vita/fianchi)

WHtR: *waist-to-height ratio* (rapporto vita/altezza)

WTP: *Willingness to pay*

Termini

***Allocation concealment*:** mascheramento della sequenza di randomizzazione

Attrition bias: descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al *follow-up* o usciti dallo studio

***Blinding*:** cecità

***Incomplete outcome data*:** *Incompletezza* dei dati sugli esiti

Other bias: altre distorsioni

Performance bias: non tutti i pazienti ricevono la stessa assistenza o vengono sottoposti agli stessi controlli

Selection bias: l'assegnazione dei soggetti al trattamento non è completamente casuale ma è scelta dagli interessati o è vincolata ad altri fattori non controllati che possono influenzare l'esito dello studio

***Selective reporting bias*:** *pubblicazione* selettiva degli esiti di uno studio sperimentale

***Sequence generation*:** generazione sequenza di randomizzazione

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG

Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG), costituito secondo criteri di multiprofessionalità e multidisciplinarietà, si è insediato il 26 maggio 2025 e ha sviluppato il quesito secondo il modello PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) in collaborazione con l'*Evidence Review Team* (ERT) dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano.

Società Proponente: Associazione Medici Endocrinologi (AME).

Società Produttrici: Associazione Medici Endocrinologi (AME), Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Associazione Italiana Donne Medico (AIDM), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Endocrinologia (SIE).

Società Collaboranti: Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED), Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare (SISDCA), Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Società Italiana di Telemedicina (SIT), Associazioni dei Pazienti con Obesità (Amici Obesi)

Comitato Tecnico-Scientifico (CTS)		
Nome	**Società rappresentata**	**Affiliazione**
Marco Chianelli	AME	Coordinatore Commissione AME Obesità e Metabolismo. UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM).
Tiziana Attardo	FADOI	Ospedale di Luino dell'ASST Sette Laghi di Varese.
Massimiliano Caprio	SIE	Ordinario di Endocrinologia, Università San Raffaele Roma, IRCCS San Raffaele, Roma.
Concetta Laurentaci	AIDM	Presidente Nazionale AIDM. Responsabile UOSD Percorsi Riabilitativi e Protesica dell'Azienda

		Sanitaria di Matera.
Barbara Paolini	ADI	Presidente ADI. Responsabile UO Dipartimentale di Nutrizione Clinica e Dietetica, Ospedale Universitario Santa Maria alle Scotte, Siena.
Dario Tuccinardi	AMD	Professore associato di endocrinologia. Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Biomedico di Roma.
Roberto Vettor	AME	Direttore Scientifico e coordinamento clinico del Centro per le malattie metaboliche e della nutrizione, IRCCS Istituto Clinico Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

***Panel* degli estensori**		
Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**
Marco Chianelli	Endocrinologo	UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM).
Simona Barberi	Nefrologa	Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma.
Elisabetta Camajani	Biologa nutrizionista, dottore di ricerca in scienze endocrinologiche, metaboliche e andrologiche. Ricercatore	Università San Raffaele di Roma.
Matteo Cameli	Cardiologo, Professore Associato di Cardiologia	Direttore della Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università di Siena.
Paolo Capodaglio	Fisiatra	Unità di riabilitazione muscolo-scheletrica e metabolica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano.
Marilia Carabotti	Gastroenterologa	Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e

		Medicina Traslazionale, Università Sapienza, Roma. Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, 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	Endocrinologia, Ospedale Koelliker, Torino.
Angelo Cignarelli	Endocrinologo. Professore associato in endocrinologia	UOC di Endocrinologia, 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, Professore associato in cardiologia	Dipartimento di Biotecnologie Mediche, UO Medicina dello Sport e Riabilitativa, Università degli Studi di Siena, Siena.
Valentina Espis	Infermiera	Gestione Percorsi Endocrinologia Territoriale, SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Cure Primarie, ASL Città di Torino. Comitato Scientifico Infermieristico – ANIED. Comitato Infermieristico – ESE.
Federica Ferrari	Endocrinologa	UOC Medicina Interna, Ospedale Sant'Andrea, Massa Marittima (GR). UOSD Endocrinologia, Centro Obesità, Grosseto.
Ilenia Grandone	Specialista in Scienza dell'Alimentazione; Consigliere nazionale SICOB; Presidente	SC Diabetologia, Dietologia, Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni.

	regionale ADI Umbria;	
Marco Grasso	Endocrinologo	Diabetologia e ambulatori Obesità, Treviso.
Giovanni Gravina	Endocrinologo	Direttore Sanitario Casa di Cura San Rossore - Pisa Dirigente Reparto Medicina - Responsabile Centro Disturbi Alimentari, Università di Pisa - Corso di Laurea Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana.
Frida Leonetti	Endocrinologa, Professore ordinario di endocrinologia	Università Sapienza di Roma. Direttore dell'Unità di Diabetologia, Polo Pontino, Latina.
Davide Masi	Endocrinologo. Coordinatore del gruppo di ricerca Diabete e Obesità di AMD.	Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienze dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Sapienza Università di Roma.
Gerardo Medea	MMG	ATS Brescia. Giunta esecutiva SIMG, come membro esperto di prevenzione e ricerca. Responsabile nazionale della macro-area metabolica (diabete, nutrizione, obesità e tiroide).
Enzo Nisoli	Farmacologo, Professore ordinario di Farmacologia	Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità. Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano.
Marco Raffaelli	Chirurgo	UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma. Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Lia Rusca	Fisiatra	Direttore SC Medicina Riabilitativa, ASL Biella.

		Direttore Dipartimento Interaziendale Funzionale Transmurale di Medicina Fisica e Riabilitativa con ASL BI, ASL NO, ASL VC, ASL VCO e AOU Novara.
Iris Zani	Rappresentante dei pazienti	Presidente di Amici oltre il Peso, ETS.

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

Revisori esterni

Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti, successivamente analizzati dai membri del *panel*.

Revisori		
Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**
Carmela Bagnato	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	UOSD Nutrizione Clinica e Dietologia, Ospedale Madonna della Grazie, Matera. Segretario Nazionale ADI.
Luigi Barrea	Specialista in Scienza dell'Alimentazione. Professore Ordinario di Scienza dell'Alimentazione e delle Tecniche Dietetiche Applicate (MEDS-08/C). Consigliere Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia (SIE); Vice Presidente della Società Italiana dell'Obesità (SIO), Regione Campania.	Dipartimento di Psicologia e Scienze della Salute, Università Pegaso, Napoli.
Maria Grazia Carbonelli	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	Unità di Dietologia e Nutrizione, AO San Camillo-Forlanini, Roma.
Carla Micaela Cuttica	Endocrinologa	SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova.
Maurizio De Luca	Chirurgo	Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale di Rovigo.
Palma Dicorato	Endocrinologa. Presidente AIDM provinciale Taranto. Vice-coordinatrice Commissione AME Medicina di Genere.	Endocrinologia, DSS 5, Martina Franca (TA).
Stefano Ginanni	Gastroenterologo	Divisione di Gastroenterologia,

Corradini		Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università “Sapienza” di Roma. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma.
Ada Maffettone	Internista	Direttore UOC Medicina Generale, PO S. Luca, Vallo della Lucania (SA).
Paolo Marzullo	Endocrinologo	SCDU Endocrinologia, AOU "Maggiore della Carità". Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara
Basilio Pintaudi	Diabetologo	Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano.
Sami Schiff	Dottore in psicologia, specialista in psico-terapia cognitivo-comportamentale, dottorato di ricerca in scienze psicologiche e psichiatriche.	Dipartimento di Medicina - DIMED; Università degli Studi di Padova. Azienda Ospedale-Università di Padova.
Emilia Solinas	Cardiologa	AOU e AUSL Parma
Ersilia Troiano	Dietista	Presidente ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione, Nutrizione e Dietetica). Direzione Socio-Educativa, Municipio Roma III Montesacro, Roma.

Developer team	
Agnese Persichetti	Commissione Scientifica AME, Roma.
Roberto Attanasio	Commissione Scientifica AME, Milano.
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara.

Segreteria organizzativa	
Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

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 nel metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) partono da un livello iniziale di certezza "alta". L'apparente discrepanza deriva dall'approccio metodologico adottato (si veda il capitolo 3 per i dettagli). 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 farmaco-economia, che concorrono al giudizio finale. Le tabelle in Appendice 6 riportano, per ogni intervento e per ciascun esito, le stime dell'effetto e la relativa certezza. 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 *panel*:		
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 *panel*:		
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/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 *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/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 *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	Raccomandazione condizionata contro l'intervento

	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 5 relativa a naltrexone-bupropione 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 *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/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 *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/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 *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/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 *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/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 *panel:*		
Qualità delle prove molto bassa	**non esprime alcuna raccomandazione** relativa alle altre forme di *gastric bypass* diverse dalla *Roux en Y* 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 *bypass*	/	/	/	/	/

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) /

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

L'obesità è una malattia cronica, multifattoriale, progressiva e recidivante, risultante dalla complessa interazione tra ambiente, stile di vita, e alterazioni metaboliche geneticamente determinate e solo parzialmente modulate dallo stile di vita e controllabili dalla volontà. L'eccesso ponderale compromette in modo significativo la qualità della vita (QoL), determinando conseguenze psicologiche e sociali - quali ridotta autostima e sintomi depressivi - e importanti limitazioni funzionali, tra le quali ridotta agilità e mobilità, facile affaticabilità. Queste alterazioni configurano 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, diabete, sindrome delle apnee notturne (OSAS) e aumento del rischio cardio-vascolare (CV), oncologico e infettivo. Queste osservazioni sono drammatiche se si considera che la prevalenza dell'obesità in Italia è in costante aumento e rappresenta una vera emergenza sociale, in quanto moltiplicatore di eventi e del rischio.

La presente LG valuta il ruolo della terapia medica e chirurgica nella gestione dell'eccesso ponderale e delle 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, diabete, malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), dislipidemia e ipertensione. In aggiunta verranno considerate (per l'impatto metabolico) anche apnea ostruttiva del sonno, malattia cardio-vascolare (vasculopatia periferica, infarto, *ictus*), scompenso cardiaco e malattia renale cronica. Non sono state, invece, dettagliatamente prese in esame le complicanze "non metaboliche" — quali, ad esempio, quelle ortopediche e oncologiche — 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.

1.1 Sovrappeso e Obesità

1.1.1 Definizione/diagnosi

L'obesità è una malattia complessa, cronica, recidivante e multifattoriale, riconosciuta come patologia non trasmissibile ad alta prevalenza e caratterizzata da un accumulo anomalo, eccessivo o disfunzionale di tessuto

adiposo, tale da compromettere la salute e il benessere generale dell'individuo. 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" (1-3).

La classificazione dell'eccesso ponderale viene effettuata sulla base del peso corporeo e dell'altezza, utilizzando l'**indice di massa corporea** (BMI = *body mass index*, secondo la definizione anglosassone), strumento epidemiologico semplice e validato per stimare il rischio associato all'eccesso ponderale. Il BMI si calcola secondo la formula:

BMI = peso (in kg)/quadrato dell'altezza (in metri)

Si parla di sovrappeso se il BMI è compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m^2 e di obesità se il BMI è pari o superiore a 30.0 kg/m^2. L'obesità viene a sua volta distinta in diversi gradi in relazione al BMI:

- primo grado se BMI = 30.0-34.9 kg/m^2;
- secondo grado se BMI = 35.0-39.9 kg/m^2;
- terzo grado se BMI ≥ 40 kg/m^2.

Il BMI rappresenta uno strumento di *screening* semplice e ampiamente utilizzato per identificare un possibile eccesso ponderale, ma non costituisce da solo un criterio diagnostico di obesità, poiché non distingue tra massa grassa e massa magra, né descrive la distribuzione del grasso corporeo.

Accanto al BMI, nella pratica clinica viene utilizzata anche la misurazione della **circonferenza addominale** (*waist circumference* = WC, secondo la definizione anglosassone), che è un indicatore utile della distribuzione addominale/viscerale del grasso, fortemente associato al rischio cardiometabolico, oncologico e funzionale. Nelle persone sotto i 19 anni, per la classificazione dello stato ponderale sono utilizzate le curve di crescita dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e i valori soglia raccomandati dall'*International Obesity Task Force*, che tengono conto dell'età e del sesso (4).

Poiché le classificazioni antropometriche (basate su BMI e WC) hanno alcune limitazioni, tra cui quella di essere poco sensibili e specifiche, l'impossibilità di determinare in modo preciso la percentuale di grasso (che può essere differente all'interno dello stesso valore di BMI) e poiché la morbilità associata all'obesità correla

con molteplici fattori, per stadiare la patologia e proporre al paziente la terapia più appropriata è stata proposta una classificazione denominata EOSS (*Edmonton Obesity Staging System*), che comprende complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, limitazioni funzionali e coinvolgimento psichico (5).

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)

Bibliografia

1. World Health Organization. Obesity and overweight – Key facts. Geneva: WHO 2025.
2. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. 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: 372–378.
3. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. Obes Facts 2019, 12: 131–136.
4. Istituto Superiore di Sanità. Ministero della Salute: Sovrappeso e Obesità (ultimo aggiornamento 2 marzo 2022).
5. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond) 2009, 33: 289–95.

1.1.2 Epidemiologia

Dal rapporto 2022 dell'OMS Europa emerge che quasi il 60% degli adulti e quasi il 30% dei soggetti in età pediatrica (29% dei maschi e 27% delle femmine) è con sovrappeso o obesità. La prevalenza dell'obesità negli adulti nella regione Europea è più alta che in qualsiasi altra regione dell'OMS, fatta eccezione per le Americhe. La situazione non sembra migliorare nel tempo e la prevalenza è in costante aumento in quasi tutti i paesi Europei, mentre nessuno dei 53 Stati membri appare in grado di frenare l'aumento dell'obesità. L'obesità è quindi tra le principali cause di morte e disabilità nella regione Europea e causa più di 1.2 milioni di decessi per anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale (1).

In Italia, la prevalenza dell'eccesso ponderale aumenta con l'incremento della età: riguarda un minore su quattro, ma la quota raggiunge il 46.1% tra le persone dai 18 anni in su. La prevalenza è maggiore, in entrambi i generi, nella classe 65-74 anni (61.1%). La maggioranza degli uomini presenta un eccesso ponderale già a partire dai 45 anni, mentre nelle donne tale fenomeno si verifica pienamente dopo i 65 anni (2).

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Obesità: il rapporto 2022 dell'OMS Europa.
2. ISTAT: sovrappeso e obesità ancora in aumento. 2022.

1.2 Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità

1.2.1 Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete tipo 2)

Nei pazienti con obesità sono frequenti le alterazioni del metabolismo glucidico. Nei giovani adulti nordamericani, di età compresa tra 19 e 34 anni, il pre-diabete era presente nel 36.9% dei soggetti con obesità (rispetto al 16.6% nei soggetti normopeso) e il diabete nel 18% (1).

Secondo le LG dell'*American Diabetes Association*, il pre-diabete è presente se (2):

- la glicemia a digiuno è compresa tra 100 e 125 mg/dL (alterata glicemia a digiuno, IFG);
- durante un carico orale di glucosio (OGTT) di 75 g la glicemia a due ore è compresa tra 140 e 199 mg/dL (ridotta tolleranza al glucosio, IGT);
- l'emoglobina glicata (HbA1c) è compresa tra 5.7 e 6.4% (39-47 mmol/mol).

Il pre-diabete è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DM2): il 70% dei pazienti con pre-

diabete progredisce verso il DM2 conclamato nell'arco della vita (3). Il pre-diabete è inoltre associato allo sviluppo di patologie normalmente associate al DM2, come la retinopatia diabetica, la neuropatia, la nefropatia e, soprattutto, le complicanze macro-vascolari (4,5). Inoltre, ci sono dati scientifici emergenti sul fatto che il pre-diabete sia associato allo sviluppo di disturbi cognitivi e cancro (3).

Lo sviluppo delle complicanze vascolari è collegato alle alterazioni metaboliche presenti nei soggetti con pre-diabete: uno studio nella popolazione americana ha infatti evidenziato che nei soggetti con pre-diabete, rispetto ai soggetti normoglicemici, si osservavano valori più elevati di pressione arteriosa, trigliceridi, colesterolo totale e LDL, associati a valori di HDL più bassi (6).

Infine, è stato riscontrato che nei soggetti con pre-diabete la MASLD era presente con una prevalenza tra il 44% e il 62% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, non dissimile da quella osservata nei pazienti diabetici (7). È stata riportata una relazione tra l'aumento dei livelli circolanti di HbA1c e la prevalenza della MASLD, persino nei soggetti privi di diabete (8). Una prevalenza simile a quella dei pazienti diabetici è stata riscontrata anche per l'ipertensione e la dislipidemia (7).

La forma più comune di DM è il tipo 2, che rappresenta circa il 90% dei casi (9).

La diagnosi di DM2 (2,10) si fonda sulla presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

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

L'incremento della prevalenza del DM2 viene associato alla sempre più diffusa presenza di sovrappeso/obesità e sedentarietà nella popolazione generale, oltre alla sempre maggior diffusione di modelli di alimentazione caratterizzati da eccessivo introito di grassi saturi e carboidrati a rapido assorbimento (9,11,12). D'altro canto, è noto che il DM2 è una patologia multifattoriale, che riconosce anche un substrato genetico molto complesso: circa il 40% dei pazienti con DM2 ha parenti di primo grado affetti dalla stessa malattia, mentre la concordanza si avvicina al 100% tra i gemelli monozigoti (13).

Sono stati recentemente analizzati l'associazione di rischio genetico, obesità e stile di vita sfavorevole con lo sviluppo di DM2, così come l'impatto di obesità e stile di vita sul rischio di sviluppare il DM2 in relazione

alla predisposizione genetica. Lo studio (13) ha evidenziato che obesità e stile di vita erano associati a maggior rischio di sviluppare il DM, in modo indipendente dal rischio genetico: l'obesità aumentava di quasi 6 volte il rischio di sviluppare DM2 rispetto ai soggetti normopeso; l'effetto della predisposizione genetica e dello stile di vita sfavorevole era relativamente modesto, con un incremento del rischio, rispettivamente, di 2 e 1.2 volte. In particolare, rispetto ai soggetti normopeso, il rischio di sviluppare DM2 era oltre 8 volte maggiore nei soggetti con obesità con stile di vita favorevole e basso rischio genetico, mentre gli individui con obesità, con stile di vita sfavorevole ed elevata predisposizione genetica avevano un rischio oltre 14 volte maggiore di sviluppare DM, rispetto ai soggetti normopeso, con bassa predisposizione genetica e stile di vita favorevole. Lo studio concludeva che l'effetto dell'obesità sul rischio di DM2 è largamente dominante rispetto agli altri fattori di rischio esaminati, sottolineando l'importanza di intervenire sul peso corporeo per prevenire il DM2 (13).

Questa LG non affronta il problema specifico della terapia del DM2, per cui si rimanda alle relative LG italiane (14).

Bibliografia

1. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, et al. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016 JAMA Pediatr 2020, 174: e194498.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022, 45 suppl 1: S17–S38.
3. Furtado de Souza C, Gross JL, Gerchman F, Piglet CB. Pre-diabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. Arq Bras Endocrinol Metab 2012, 56: 275-84.
4. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. Clin Diabetes Endocrinol 2019, 5: 5.
5. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. Diabetologia 2022, 65: 275–85.
6. Menke A, Knowler WC, Cowie CC. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes and prediabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al, Eds. Diabetes in America. 3rd edition. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD), 2018: chapter 9.

7. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, et al. Trends in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in US adults with prediabetes. J Gen Intern Med 2019, 34: 2336–8.
8. Zupo R, Castellana F, Panza F, et al. Non alcoholic fatty liver disease is positively associated with increased glycated haemoglobin levels in subjects without diabetes. J Clin Med 2021, 10: 1695.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022, 45 (suppl 1): S39–45.
10. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
11. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Diabete.
12. Ministero della Salute. Educazione alla corretta alimentazione.
13. Schnurr TM, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. Diabetologia 2020, 63: 1324-32.
14. AMD-SID. La terapia del diabete mellito di tipo 2. 2021.

1.2.2 Alterazioni lipidiche

Il tessuto adiposo è un organo attivo coinvolto nell'omeostasi lipidica attraverso la produzione di citochine (es. leptina, adiponectina, resistina, ecc) (1). L'accumulo di grasso viscerale rappresenta un fattore di rischio di malattia CV, determinando una modifica nella produzione di citochine infiammatorie, come TNF-alpha, interleukina-6 e altre.

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 (proteina C-reattiva - PCR - ultrasensibile, ecc).

Tra i **meccanismi** responsabili della dislipidemia si ritiene che l'**insulino-resistenza** abbia un ruolo principale, poiché determina (1):

- alterazione del metabolismo dei trigliceridi riducendone la *clearance*;
- formazione di LDL più piccole e dense;
- produzione di HDL disfunzionali;

- riduzione della degradazione dell'Apoproteina B100.

L'insulino-resistenza si instaura nel paziente con obesità attraverso vari meccanismi, tra cui l'ipertrofia e l'infiammazione cronica del tessuto adiposo, poiché l'eccesso di acidi grassi liberi ivi contenuto riduce il *signaling* dell'insulina (1).

Si stima che il 35% dei pazienti con obesità sia affetto da dislipidemia. Il profilo lipidico del paziente affetto da obesità si caratterizza in primo luogo per l'aumento della **trigliceridemia** anche a digiuno, fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica. L'eccesso di trigliceridi e di acidi grassi liberi derivanti dalla loro idrolisi viene trasferito al fegato, dove viene in parte conservato sotto forma di trigliceridi che si accumulano in gocciole lipidiche nel *citosol* degli epatociti (favorendo la MASLD), e in parte re-immesso in circolo (2). Non esistono specifici valori *target* di trigliceridemia, ma valori < 150 mg/dL indicano un basso rischio CV (3).

Bassi valori di **HDL** (< 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nella donna) rappresentano uno dei più potenti fattori predittivi di patologia CV nella sindrome metabolica e nell'obesità, anche se non è ancora completamente chiarita la ragione di tale diminuzione. Queste lipoproteine hanno dimostrato di inibire la trombosi, l'ossidazione e l'infiammazione (4), mentre sono disfunzionali nei soggetti con obesità, soprattutto se affetti da insulino-resistenza (5,6). Il calo ponderale si associa ad aumento dei valori di HDL, verosimilmente per l'aumento di adiponectina, indipendentemente dalla modifica di adiposità e di insulino-resistenza (2). Non sono stati definiti obiettivi specifici di HDL da raggiungere (3).

Le **LDL**, soprattutto a causa dell'eccesso di trigliceridi e della disfunzione di lipoprotein-lipasi, diventano più piccole e dense, pertanto più facilmente glicosilate e ossidate e quindi altamente aterogene (7). È stato ben definito il ruolo patogeno di queste lipoproteine sulle patologie CV e la loro riduzione si associa direttamente a riduzione del rischio, indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (8). L'obiettivo terapeutico da raggiungere non è uguale per tutti ma dipende dal rischio CV del singolo paziente (3).

Inoltre, è stata posta attenzione alla **Lp(a)**, una LDL con Apo(a) che, a causa delle esigue dimensioni, attraversa liberamente l'endotelio e, se ritenuta all'interno della parete vasale può aumentare il rischio aterosclerotico. Ha anche effetto pro-trombotico e pro-infiammatorio. Dovrebbe essere previsto il dosaggio di questa lipoproteina una volta nella vita, per escludere valori estremamente elevati (> 180 mg/dL), solitamente ereditari, che si associano a rischio molto alto di patologia aterosclerotica (9).

Bibliografia

1. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. Metabolism 2019, 92: 71-81.
2. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. Gastroenterology 2007, 132: 2181-90.
3. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021, 42: 3227-37.
4. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function: recent advances. J Am Coll Cardiol 2005, 46: 1792-8.
5. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. J Am Coll Cardiol 2010, 55: 1283-9.
6. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. Med Clin North Am 2011, 95: 893-902.
7. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. Oxid Med Cell Longev 2017, 2017: 1273042.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012, 380: 581-90.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-88.

1.2.3 Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)

La **MASLD**, precedentemente definita NAFLD, è caratterizzata dall'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 (1). La MASLD rientra nel più ampio spettro delle epatopatie steatosiche, che includono, oltre alla MASLD, le forme associate al consumo di alcool, le forme miste e le forme secondarie ad altre eziologie. Lo spettro della MASLD comprende diverse condizioni che riflettono una progressione della malattia: dalla steatosi epatica isolata (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver*, MASL) alla steatoepatite associata a disfunzione metabolica (**MASH**), fino allo sviluppo di fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma. La MASH è definita dalla presenza di infiammazione lobulare e *ballooning* epatocitario, con o senza fibrosi, e rappresenta la forma

a maggior rischio di progressione (1).

La presenza di steatosi epatica, di per sé, non è ritenuta associata a un incremento significativo del rischio di eventi epatici nella popolazione generale. 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 (1). La fibrosi epatica avanzata dei pazienti affetti da MASLD è infatti fortemente associata ad aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dalla presenza di malattia CV, sindrome metabolica o sue componenti. Questo eccesso di mortalità è dovuto non solo a cause epatiche, quali cirrosi ed epatocarcinoma, ma anche a tumori extra-epatici (prima causa) e malattia CV (2). Tuttavia, un grande studio di coorte su 10 568 pazienti con MASLD, in cui era stata eseguita la biopsia epatica, ha evidenziato come anche la sola presenza di steatosi non sia da considerare una patologia benigna. Infatti, anche se in misura minore rispetto a quando coesiste fibrosi, la steatosi epatica semplice è associata a futuri esiti negativi, come aumentata mortalità da cause sia epatiche che extra-epatiche (2,3).

È stato stimato che il 38% della popolazione generale sia affetto da MASLD e il 5.3% sia affetta da MASH (1,4).

L'eccessivo introito calorico, associato a stile di vita sedentario e/o ridotto dispendio energetico, è il principale **fattore di rischio** per lo sviluppo di MASLD: il 75% di questi pazienti è affetto da sovrappeso/obesità e circa il 90-95% dei pazienti con obesità è anche affetto da MASLD (1,5).

Nell'ambito delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, alla MASLD sono frequentemente associati insulino-resistenza, diabete tipo 2, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica e dislipidemia (3). Le transaminasi epatiche non rappresentano un indicatore affidabile della presenza o della gravità della malattia, potendo risultare normali anche in presenza di MASH o fibrosi avanzata (1).

La **diagnosi** di MASLD si basa sull'identificazione della steatosi epatica mediante metodiche di diagnostica per immagini o, meno frequentemente, mediante istologia, in presenza di almeno uno dei fattori di rischio cardio-metabolico (sovrappeso o obesità, diabete o pre-diabete, ipertrigliceridemia o terapia ipolipemizzante in corso, bassi valori di colesterolo HDL o terapia ipolipemizzante in corso, ipertensione arteriosa o terapia anti-ipertensiva in corso) (1). L'**ecografia** epatica rappresenta l'esame di primo livello. Consente di valutare l'ecogenicità del parenchima epatico: un suo aumento, rispetto all'ecogenicità della corticale del rene di destra, configura il tipico aspetto di fegato "brillante", caratteristico della steatosi. Inoltre, la valutazione della regolarità dei margini epatici, della nodularità della superficie, dell'eventuale ipertrofia del lobo caudato e di

segni ecografici compatibili con ipertensione portale, tra cui splenomegalia e alterazioni flussimetriche della vena porta e delle vene sovra-epatiche, può orientare verso la presenza di cirrosi epatica. L'identificazione della steatosi dovrebbe indurre a valutare il rischio di fibrosi epatica, che costituisce il principale determinante prognostico (1). Sebbene la biopsia epatica rappresenti il *gold standard* per la diagnosi di MASH e per la stadiazione del danno epatico, è possibile valutare il grado di fibrosi anche mediante tecniche non invasive. Il metodo più comunemente utilizzato è l'elastografia transiente (***Fibroscan®***), che esprime risultati in kilopascal (kPa): più aumenta la rigidità (*stiffness*) del parenchima epatico, più veloce è la propagazione dell'onda; dunque, nei pazienti con scarsa fibrosi e fegato di normale elasticità si registrano valori bassi in kPa, mentre nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi i valori sono più elevati (6). L'accuratezza del *Fibroscan*, però, non è ottimale nei pazienti affetti da obesità. In alternativa al *Fibroscan*, sono sempre più in uso negli ultimi anni le tecniche ARFI (*acoustic radiation force impulse*) (7), la *point shear wave elastography* (pSWE) e la *two dimensional shear wave elastography* (2D-SWE) (8), che però 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), che attraverso quattro variabili (BMI, trigliceridi, gamma-glutamil-transferasi, misurazione della WC) permette di predire il rischio di steatosi (5);
- il *Fibrosis 4 score* (FIB-4), che stratifica il rischio di fibrosi combinando quattro parametri (età, conta piastrinica e valori di alanina-transaminasi e aspartato-transaminasi) (9).

Il **FIB-4** si è dimostrato l'indice più accurato per stratificare il rischio di fibrosi MASLD-correlata e in grado di fornire valutazioni anche sull'esito clinico dei pazienti concordemente alla biopsia epatica (10,11):

- < 1.30 esclude il rischio di fibrosi avanzata con valore predittivo negativo > 90% e andrebbe ripetuto ogni 1-3 anni;
- tra 1.30 e 2.67, intervallo indeterminato per rischio di fibrosi, meritevole di approfondimento (misurazione della rigidità epatica con le metodiche elastografiche);
- > 2.67 predice il rischio di fibrosi epatica avanzata con valore predittivo positivo compreso tra 60% e 80%.

L'utilizzo di questi punteggi è utile nella pratica clinica per stabilire un adeguato *follow-up* nella prevenzione delle complicanze legate alla MASLD (1,10). In particolare, i pazienti con FIB-4 > 2.67 e quelli 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 (2.3).

Bibliografia

1. 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.
2. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut 2021, 70: 1375-82.
3. Tilg H, Targher G. NAFLD-related mortality: simple hepatic steatosis is not as 'benign' as thought. Gut 2021, 70: 1212-3.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology 2023, 77: 1335-1347.
5. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol 2006, 6: 33.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021, 75: 659-89.
7. Attia D, Bantel H, Lenzen H, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. Aliment Pharmacol Ther 2016, 44: 366-79.
8. Chimoriya R, Piya MK, et al. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Med 2020, 10: 95.
9. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006, 43: 1317-25.
10. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2021, 161: 1657-69.
11. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al, NASH Clinical Research Network. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. Clin Gastroenterol Hepatol 2019, 17:

1877-85.e5.

1.2.4 Ipertensione arteriosa

È considerata uno dei più importanti fattori di rischio CV, il cui collegamento con sovrappeso e obesità è stato ampiamente dimostrato (1-2), sia negli adulti che nei bambini (3).

La relazione tra BMI, pressione sistolica e diastolica sembra quasi lineare (4).

La prevalenza di ipertensione tra i pazienti con obesità è significativamente più elevata rispetto ai soggetti normopeso e aumenta progressivamente con il valore di BMI. Le stime epidemiologiche indicano una prevalenza di ipertensione compresa tra il 40% e il 60% nelle persone con obesità, rispetto a circa il 15–30% nelle persone non affette da obesità (5). Le stime indicano che l'aumento del rischio di ipertensione è del 20-30% per ogni 5% di aumento del peso corporeo (6). Il rischio di ipertensione arteriosa è maggiore soprattutto nei pazienti con obesità viscerale. Inoltre, è stato dimostrato che l'ipertensione del paziente con obesità è caratterizzata da un aumento della pressione differenziale (7).

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

La combinazione di obesità, ipertensione e altri fattori di rischio CV aumenta significativamente la probabilità di eventi CV maggiori (8). Come mostra il Framingham *Heart Study* (9), l'aumento di peso è associato a maggior rischio di sviluppare ipertensione anche quando compare in tarda età (10).

L'ipertensione, soprattutto nel paziente con obesità, aumenta il rischio di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, poiché determina aumento del carico pressorio e di volume al ventricolo sinistro. Questo aumento comporta ipertrofia, rimodellamento e dilatazione delle camere cardiache, che esitano in disfunzione diastolica. Questa tipologia di scompenso è sempre più comune nei pazienti affetti da obesità e non sempre viene riscontrata la sua evoluzione in scompenso a frazione di eiezione ridotta (11).

È stato dimostrato che una moderata perdita di peso induce un abbassamento della pressione arteriosa (12), sia nei pazienti ipertesi che in quelli non ipertesi (13). Inoltre, l'entità del calo di peso è correlata alla riduzione del rischio CV (14).

Sia le LG americane che europee sull'ipertensione sottolineano l'effetto della modifica dello stile di vita come primo passo da considerare in tutti i pazienti con ipertensione e, naturalmente, in pazienti con sovrappeso e obesità. L'*American Heart Association* sottolinea che, nei pazienti con obesità, la riduzione del peso corporeo può ridurre il rischio di sviluppare ipertensione fino al livello di quei pazienti che non sono mai stati affetti da obesità (15,16). Studi clinici dimostrano che il mantenimento di BMI < 25 kg/m^2 è efficace nella prevenzione primaria dell'ipertensione e che la perdita di peso riduce la pressione arteriosa nella maggior parte dei soggetti ipertesi (17,18).

Bibliografia

1. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res 2015, 116: 991–1006.
2. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res 2017, 122: 1–7.
3. Coatmellec-Taglioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003, 12: 305-8.
4. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003, 41: 625-33.
5. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. Pharmacoeconomics 2015, 33: 673-689.
6. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. Int J Obes (London) 2005, 29: 650-5.
7. De Pergola G, Nardecchia A, Guida P, Silvestris F. Arterial hypertension in obesity: relationships with hormone and anthropometric parameters. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011, 18: 240–7.
8. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, et al. Obesity and cardiovascular risk. A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity. Part B: Obesity induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. J Hypertens 2018, 36: 1441-55.
9. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. Hypertens Res 1995, 18: 181–96.
10. Shihab HM, Meoni LA, Chu AY, et al. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: The Johns Hopkins Precursors Study. Circulation 2012, 126: 2983–9.
11. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction. Novel roles of

immunometabolism in macrophage activation and inflammation. Circ Res 2020, 126: 789-806.

12. Fantin F, Giani A, Zoico E, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. Nutrients 2019, 11: 1667.
13. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: The effects of modest weight reduction. Obes Res 2000, 8: 270–8.
14. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011, 34: 1481–6.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association, Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018, 71: e127-248.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018, 39: 3021–104.
17. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. Ann Intern Med 2001, 134: 1-11.
18. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Am J Hypertens 1999, 12: 1175-80.

1.2.5 Malattie cardiovascolari

L'obesità è fortemente associata a un aumento del rischio di sviluppare malattie CV, tra cui infarto miocardico acuto, *ictus* e scompenso cardiaco (SC) (1), ma rappresenta anche uno dei motori patogenetici della sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM) (2,3). 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 (2,3).

Al fine di stratificare il rischio e favorire interventi precoci da parte del singolo medico, è stata proposta una classificazione della sindrome CKM in cinque stadi: le fasi iniziali comprendono soggetti a rischio o con

alterazioni metaboliche e danno d'organo subclinico, mentre le fasi avanzate includono disfunzione d'organo manifesta e malattia CV o renale conclamata (4).

Lo SC è una sindrome clinica caratterizzata dall'incapacità del cuore di garantire una portata cardiaca adeguata alle necessità metaboliche dell'organismo, oppure dalla capacità di farlo solo a pressioni di riempimento elevate. Rappresenta uno dei principali determinanti di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da sovrappeso e obesità (5).

La relazione tra obesità e SC è complessa e multifattoriale. L'eccesso ponderale, in particolare l'obesità viscerale, costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di SC, sia a frazione di eiezione preservata (HFpEF) sia a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) (6). L'obesità aumenta il carico emodinamico del cuore attraverso diversi **meccanismi**: incremento della volemia, aumento della gittata cardiaca basale, elevazione della pressione arteriosa e conseguente ipertrofia ventricolare sinistra. Accanto ai meccanismi emodinamici, l'obesità determina alterazioni metaboliche intrinseche del miocardio, tra cui accumulo lipidico (steatosi cardiaca), aumento dello *stress* ossidativo, infiammazione sistemica e fibrosi miocardica, che contribuiscono alla disfunzione cardiaca indipendentemente dal sovraccarico pressorio (7,8).

Il rischio di sviluppare SC aumenta progressivamente con il BMI: rispetto agli individui normopeso, è circa doppio nei pazienti con obesità (BMI 30-39.9 kg/m²) e circa quadruplo nei pazienti con obesità grave (BMI ≥ 40 kg/m²) (9). Inoltre, è stata descritta una relazione quasi lineare tra BMI e rischio di SC, con aumento di circa il 5-7% per ogni aumento di 1 kg/m² del BMI (5,6).

L'HFpEF rappresenta la forma più frequente di SC nei pazienti affetti da obesità ed è principalmente caratterizzata da disfunzione diastolica, secondaria a ipertrofia ventricolare sinistra e rimodellamento cardiaco indotto dall'ipertensione, frequentemente associata all'obesità (10). Sebbene tradizionalmente considerata a prognosi relativamente migliore, questa forma di SC è associata a un crescente tasso di ospedalizzazione e a un significativo impatto sulla QoL (11).

L'HFrEF, meno frequente nei pazienti con obesità rispetto all'HFpEF, può svilupparsi in seguito a progressivo deterioramento emodinamico o complicanze coronariche (12).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di SC nei pazienti con obesità includono, oltre all'eccesso ponderale, le complicanze e patologie metaboliche associate all'obesità, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, sindrome metabolica e MASLD (9,13). Viene correntemente proposto che anche la MASLD venga inserita all'interno della CKM, denominandola LCKM, dove L sta per *Liver*. La sindrome

metabolica, definita dalla coesistenza di obesità centrale, alterazioni glicemiche, dislipidemia e ipertensione, rappresenta un importante amplificatore del rischio di malattie CV nei pazienti con obesità, determinando un incremento significativo del rischio rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica (14,15).

È stato dimostrato che una moderata perdita di peso, anche del 5-10% del peso corporeo, determina significativi miglioramenti della funzione e della struttura cardiaca, nonchè della sintomatologia nei pazienti affetti da obesità e SC (16,17). La perdita di peso 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 (16,18).

Per queste ragioni, la perdita di peso rappresenta un elemento cardine nella gestione del paziente con obesità e SC, da perseguire attraverso un approccio integrato che combini modifiche dello stile di vita, terapia dietetica e, quando indicato, terapia farmacologica e/o chirurgica (17).

Il paziente con obesità e sospetto o diagnosi di SC deve essere sottoposto a valutazione cardiologica completa, includente anamnesi, esame obiettivo, dosaggio dei peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP), elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, al fine di stratificare il rischio e pianificare il percorso terapeutico più appropriato (19).

D'altro canto, il rischio di sviluppare malattie CV aterosclerotiche (infarto miocardico, *ictus*) è in parte mediato dalla maggiore prevalenza dei noti fattori di rischio correlati all'obesità. Tuttavia, anche in assenza di tali alterazioni metaboliche, sovrappeso e obesità risultano comunque associati a incremento del rischio di cardiopatia ischemica e patologie cerebro-vascolari, suggerendo il coinvolgimento di ulteriori meccanismi patogenetici.

Un ruolo rilevante è attribuito all'adiposità viscerale e allo stato infiammatorio cronico caratterizzato dall'aumento di marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva, associati a maggior rischio CV (1,20).

Altre evidenze mostrano inoltre un andamento apparentemente paradossale: soggetti con sovrappeso o obesità lieve possono presentare una prognosi CV migliore rispetto a individui normopeso, mentre l'obesità più severa si associa a esiti peggiori. Questo fenomeno, noto come "paradosso dell'obesità", potrebbe essere spiegato dalla presenza di maggiori riserve metaboliche o da *bias* metodologici (1).

Infine, l'obesità è da tempo correlata alla morte cardiaca improvvisa e tale rischio sembra legato alla combinazione di alterazioni cardiache strutturali (rimodellamento ventricolare) ed elettriche (extrasistolia ventricolare, frammentazione del QRS), che contribuirebbero a maggiore instabilità elettrica (21).

Bibliografia

1. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, et al; ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. Eur Heart J 2024, 45: 4063-4098. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae508.
2. Iacoviello M, Gori M, Grandaliano G, et al. A holistic approach to managing cardio-kidney metabolic syndrome: insights and recommendations from the Italian perspective. Front Cardiovasc Med 2025, 12: 1583702. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1583702.
3. Koufakis T, Vlahakos D, Vlachopoulos C, et al. Definition, classification, diagnosis, and management of an emerging threat: cardio-renal-metabolic syndrome. Am J Cardiovasc Drugs 2026, 26: 11-19. DOI: 10.1007/s40256-025-00761-w.
4. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2023, 148: 1636–1664. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001186.
5. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002, 347: 305-313. DOI: 10.1056/NEJMoa020245.
6. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, 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: 237-244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887893.
7. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2021, 143: e984-e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.
8. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol 2014, 63: 1345-1354. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
9. Khan SS, Berwanger O, Fiuzat M, et al. Prioritising the primary prevention of heart failure. Lancet 2025, 406: 1138-1153. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01393-5.
10. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction:

new insights and pathophysiological targets. Cardiovasc Res 2023, 118: 3434-3450. DOI: 10.1093/cvr/cvac120.

11. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2017, 136: 6-19. DOI: doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
12. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis. JACC: Heart Fail 2016, 4: 237-248. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
13. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971, 285: 1441-1446. DOI: 10.1056/NEJM197112232852601.
14. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, 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: 403-414. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.032.
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force, the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009, 120: 1640-1645.
16. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, 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. A randomized clinical trial. JAMA 2016, 315: 36-46. DOI: 10.1001/jama.2015.17346.
17. Tuccinardi D, Watanabe M, Masi D, et al. Rethinking weight loss treatments as cardiovascular medicine in obesity, a comprehensive review. Eur J Prevent Cardiol 2024, 31: 1260-1273. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae171.
18. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. J Am Coll Cardiol 2011, 58: 1780-1791. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2023, 44: 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

20. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? J Clin Invest 2006, 116: 33–35. https://doi.org/10.1172/JCI27280.
21. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2021, 143: e984–1010. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973.

1.2.6 Apnea ostruttiva del sonno

L'*obstructive sleep apnea syndrome* (**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 (1,2).

Negli Stati Uniti soddisfano i criteri per OSAS dal 25 al 30% degli uomini e dal 9 al 17% delle donne; la prevalenza é più elevata nelle popolazioni ispaniche, nere e asiatiche, aumenta con l'età, in particolare dopo i 50 anni ed è correlata all'aumento dei tassi di obesità, che variano tra il 14% e il 55% (2).

Il restringimento e la chiusura della faringe durante il sonno rappresentano un fenomeno complesso, influenzato da molteplici fattori (2): il tono muscolare delle vie aeree superiori, l'aumentata circonferenza del collo (> 43 cm nei maschi e 40.5 cm nelle femmine), l'"affollamento" dell'oro-faringe (retrognazia, micrognazia, ipertrofia tonsillare, palato basso, macroglossia, ipertrofia adenoidea e tonsillare) e fattori di rischio non anatomici (distribuzione centrale del grasso corporeo, obesità, età avanzata, sesso maschile, posizione supina durante il sonno, gravidanza, consumo di alcool, fumo, uso di sedativi e ipno-inducenti) (2).

L'obesità, in particolare addominale e cervico-toracica, costituisce il più importante fattore di rischio modificabile per OSAS nell'adulto (3). Studi epidemiologici hanno evidenziato che un aumento di peso del 10% si associa a un incremento di AHI (l'indice di apnea-ipopnea, il principale indicatore della gravità dell'OSAS) del 32%, mentre una perdita di peso del 10% può ridurre l'AHI del 26% (4).

L'associazione tra obesità e OSAS non può essere, però, ridotta al 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 (4). L'accumulo di tessuto adiposo para-faringeo determina restringimento anatomico del lume e aumento del carico meccanico sulle pareti delle vie aeree superiori; simultaneamente, la riduzione del volume polmonare riduce la trazione caudale sulle vie aeree, facilitandone il collasso durante il sonno (4,5). In parallelo, leptino-resistenza, alterazioni dei segnali adipocitari e stato pro-infiammatorio cronico possono modificare lo stimolo ventilatorio e la stabilità del sistema respiratorio (4).

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 (4). Questa interazione spiega perché il paziente con obesità e OSAS presenti frequentemente un fenotipo cardio-metabolico complesso, caratterizzato da ipertensione arteriosa, DM2, MASLD, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco (6,7).

La **sindrome da ipoventilazione del paziente con obesità** (OHS), definita dalla triade obesità, ipercapnia diurna (pressione arteriosa di anidride carbonica ≥ 45 mmHg) e disturbi respiratori del sonno, rappresenta un'importante area di intersezione tra obesità e disturbi respiratori del sonno (4,8). Circa il 90% dei pazienti con OHS presenta anche OSAS. La disfunzione respiratoria nell'OHS è multifattoriale e comprende i vincoli meccanici determinati dall'eccesso di tessuto adiposo, la compromissione della funzione dei muscoli respiratori e il ridotto stimolo ventilatorio centrale, che si accentua ulteriormente durante il sonno REM (4). Un aspetto particolarmente rilevante è rappresentato dalla resistenza alla leptina, frequentemente osservata nell'obesità, che potrebbe contribuire all'attenuazione dello stimolo respiratorio centrale (4). Oltre alle implicazioni respiratorie, l'OHS si associa a numerose complicanze e patologie cardio-metaboliche correlate all'obesità, tra cui ipertensione polmonare, scompenso cardiaco e DM2, che nel loro insieme aggravano la morbilità e aumentano il rischio di mortalità.

Nel soggetto con obesità, soprattutto se con russamento abituale, eccessiva sonnolenza diurna, nicturia, cefalea mattutina, ipertensione resistente, DM2 o fibrillazione atriale, deve essere mantenuta una bassa soglia di sospetto diagnostico (1,6,7). Per valutare la probabilità di OSAS moderata-severa può essere utilizzato come

strumento di *screening* il questionario STOP-BANG (tabella) (2).

Questionario STOP-BANG per lo *screening* dell'OSAS	
***S**noring*	Russa rumorosamente, più forte di una normale conversazione o tanto da essere sentito attraverso porte chiuse?
***T**ired*	Si sente spesso stanco, affaticato o assonnato durante il giorno?
***O**bserved*	Qualcuno ha osservato che smette di respirare durante il sonno?
*Blood **P**ressure*	È attualmente in trattamento per ipertensione arteriosa?
BMI	Il suo indice di massa corporea è > 35 kg/m²?
***A**ge*	Ha almeno 50 anni?
***N**eck circumference*	La circonferenza del collo è > 40 cm?
***G**ender*	È di sesso maschile?
La risposta positiva ad almeno 5 domande indica un rischio elevato, mentre se le risposte positive sono < 3 il rischio è basso.	

I questionari clinici possono orientare la probabilità pre-test, ma non sono sufficienti per porre diagnosi (1). Secondo l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM), 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 (2). Con tale metodica si possono rilevare:

- **ipopnea,** definita dalla riduzione del flusso aereo di almeno il 30% per più di 10 secondi, accompagnata da desaturazione di ossigeno di almeno il 4% (criteri Medicare) o di almeno il 3% oppure risveglio documentato all'EEG (criteri AASM);
- **apnea,** che richiede il soddisfacimento di entrambi i criteri seguenti:
    - riduzione dell'escursione di picco del segnale ≥ 90% rispetto al flusso basale pre-evento;
    - durata della riduzione del flusso ≥ 10 secondi.

Il numero totale di apnee + ipopnee/ore di sonno costituisce l'**AHI,** che definisce la gravità dell'OSAS: più alto è il valore, maggiore è il numero di eventi respiratori per ora di sonno e, conseguentemente, il relativo

impatto sulla qualità del sonno e sull'ossigenazione. Nell'adulto la classificazione della gravità dell'OSAS in base all'AHI orienta la strategia terapeutica e permette di monitorare nel tempo l'evoluzione della patologia (2):

- **lieve**: AHI 5–14;
- **moderata**: AHI 15–29;
- **grave**: AHI ≥ 30.

La **terapia** dell'OSAS nel paziente con obesità è multimodale. Ogni paziente va valutato in modo sistematico all'interno di un percorso integrato pneumologico, internistico e nutrizionale. La scelta terapeutica va poi personalizzata in base a gravità dell'OSAS, carico sintomatologico, profilo cardio-metabolico, probabilità di aderenza alla *continuous positive airway pressure* (cPAP) e fattibilità di un programma intensivo di riduzione ponderale.

La **cPAP** rimane il trattamento di prima linea per il controllo degli eventi respiratori, della sonnolenza e di una quota del rischio pressorio e CV (6).

Nel paziente con obesità, il trattamento ventilatorio non deve essere considerato esaustivo: la riduzione ponderale è parte integrante della strategia di cura e non semplice misura accessoria (9). In pazienti selezionati, soprattutto con obesità di grado elevato o fallimento degli interventi sullo stile di vita, trovano posto terapie farmacologiche antiobesità e chirurgia metabolica e bariatrica nell'ambito di un percorso multidisciplinare (3,10,11). Esistono poi terapie chirurgiche locali (avanzamento mandibolare, chirurgia delle vie aeree superiori, inclusa la stimolazione del nervo ipoglosso) che possono essere efficaci, ma rappresentano un'opzione invasiva appropriata soltanto per pazienti selezionati (11).

Bibliografia

1. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, 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: 335-343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
2. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive sleep apnea. 2025 Mar 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. PMID: 29083619.
3. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. Proc Am Thorac Soc 2008, 5: 185-192. DOI:10.1513/pats.200708-137MG.

4. Figorilli M, Velluzzi F, Redolfi S. Obesity and sleep disorders: a bidirectional relationship. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2025, 35: 104014. DOI: 10.1016/j.numecd.2025.104014.
5. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults. Pathophysiology and perioperative airway management. Anesthesiology 2009, 110: 908-921. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819c74be.
6. Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2022, 54: 882-892. DOI: 10.3724/abbs.2022084.
7. Labarca G, Vena D, Hu WH, et al. Sleep apnea physiological burdens and cardiovascular morbidity and mortality. Am J Respir Crit Care Med 2023, 208: 802-813. DOI: 10.1164/rccm.202209-1808OC.
8. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2019, 200: e6-e24. DOI: 10.1164/rccm.201905-1071ST.
9. Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. Sleep Med 2024, 121: 26-31. DOI: 10.1016/j.sleep.2024.06.014.
10. Kent D, Stanley J, Aurora RN, et al. Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2021, 17: 2499-2505. DOI: 10.5664/jcsm.9592.
11. Francis CE, Quinnell T. Mandibular advancement devices for OSA: an alternative to CPAP? Pulm Ther 2021, 7: 25-36. DOI: 10.1007/s41030-020-00137-2.

1.2.7 Malattia renale cronica

Epidemiologia. Gli effetti negativi dell'obesità sulla salute renale sono ormai ben documentati. Uno studio statunitense su un ampio gruppo di soggetti (1) ha documentato che eccesso ponderale e obesità costituiscono importanti fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di insufficienza renale terminale. Risultati simili sono stati riportati in una coorte giapponese (2). Una revisione sistematica (RS) e meta-analisi ha confermato che l'obesità costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia renale cronica (MRC) e albuminuria (3). Studi epidemiologici e osservazionali riportano che il 4-10% dei pazienti con obesità presenta proteinuria (4) e che gli indici che misurano la distribuzione del grasso corporeo centrale, come il rapporto vita/fianchi, risultano più strettamente correlati al rischio di insufficienza terminale rispetto al BMI (5,6). Il

BMI, infatti, sebbene più utilizzato nella pratica clinica, non è in grado di differenziare la composizione corporea, cosa fondamentale anche in ragione della ritenzione di fluidi spesso presente nella MRC. Nei pazienti in emodialisi, ad esempio, un BMI elevato risulterebbe avere, paradossalmente, effetto protettivo sulla sopravvivenza (7). L'incidenza della MRC correlata all'obesità è in costante aumento. Un recente studio prospettico su 2711 pazienti coreani con obesità con funzione renale normale e con *follow-up* medio di 11 anni ha riportato un'incidenza di MRC del 7%. Il rischio è maggiore nei pazienti con valori più elevati di BMI e, ancor più, del rapporto vita/fianchi (8).

La **diagnosi** di glomerulopatia correlata all'obesità si basa sull'esclusione clinica e istopatologica di altre patologie renali in soggetti con (9):

- BMI ≥ 30 kg/m^2 e circonferenza vita > 90 cm negli uomini e > 85 cm nelle donne;
- 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.

Fisiopatologia. Il danno renale associato all'obesità è il risultato di effetti diretti del tessuto adiposo sui reni e di complicanze legate a complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, quali diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia e aterosclerosi. Schematicamente distinguiamo alterazioni emodinamiche, attivazione del sistema renina-angiotensina (RAAS), iperinsulinemia e resistenza all'insulina, infiammazione. In caso di obesità aumentano il filtrato glomerulare, il flusso plasmatico renale, la frazione di filtrazione e il riassorbimento tubulare del sodio (10). La dilatazione dell'arteriola afferente e la vasocostrizione dell'arteriola efferente, inizialmente compensatoria, nel tempo portano a ipertrofia glomerulare, glomerulosclerosi focale e segmentale (11,12), 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, con un meccanismo simile a quanto accade nella nefropatia diabetica (13). Il grasso viscerale esercita una compressione meccanica su reni e vasi e contribuisce ulteriormente all'attivazione del RAAS, mentre il tessuto adiposo produce direttamente componenti del RAAS (aldosterone, angiotensinogeno), inducendo ritenzione di sodio ed espansione del volume (14). Inoltre il tessuto adiposo rilascia adipochine (IL-6, TNF-α, FGF-2) e citochine, che determinano stato di infiammazione cronico e *stress* ossidativo, mentre diminuisce la produzione di adiponectina, nota per le proprietà anti-infiammatorie. L'iperleptinemia, osservata

anche nei pazienti con MRC, aggrava l'infiammazione, stimola il tono simpatico, la proliferazione delle cellule mesangiali (attraverso l'aumentata espressione della metalloproteinasi-2), la sintesi di TGF-β1 e collagene di tipo IV, favorendo fibrosi e glomerulosclerosi (15,16). L'insulino-resistenza induce anch'essa iperfiltrazione glomerulare, disfunzione endoteliale, aumentata permeabilità vascolare e danno podocitario diretto (17).

L'obesità costituisce anche un fattore di rischio per la **nefrolitiasi**. Nel 2005 (18) è stata dimostrata l'associazione tra obesità e formazione di calcoli renali e del tratto urinario, osservando tre grandi coorti per circa 46 anni. Lo studio di Powell et al. (19) ha raccolto dati di circa 6000 pazienti da un laboratorio di calcolosi renale, valutando le differenze nell'escrezione urinaria di metaboliti nei soggetti con obesità. L'escrezione di calcio, ossalato e acido urico risulta aumentata e il pH acido delle urine, unito ai livelli non elevati di citraturia, favorisce la precipitazione dei metaboliti urinari; inoltre sono aumentati i valori di solfato e sodio urinario, verosimilmente correlati all'elevato introito di sodio e proteine di origine animale. Inoltre l'aumentata assunzione di fruttosio, frequente nel soggetto con obesità, predispone alla calcolosi uratica e ossalica, poiché favorisce l'aumentata escrezione urinaria di calcio e l'aumentata produzione di acido urico sierico.

Il paziente con obesità e MRC deve essere pertanto sottoposto a **valutazione nefrologica**, includente anamnesi, esame obiettivo, esame delle urine con sedimento, valutazione del rapporto albuminuria/creatininuria (uACR) su campione 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 (20); 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 (21). 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.

Bibliografia

1. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med 2006, 144: 21-28. DOI: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
2. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. Kidney Int 2004, 65: 1870-1876. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x.

3. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. Kidney Int 2016, 91: 1224–1235. DOI: 10.1016/J.KINT.2016.12.013.
4. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, et al. Obesity and chronic kidney disease: a current review. Obes Sci Pract 2022, 9: 61-74. DOI: 10.1002/osp4.629.
5. Kotsis V, Martinez F, Trakatelli C, Redon J. Impact of obesity in kidney diseases. Nutrients 2021, 13: 4482. DOI: 10.3390/nu13124482.
6. Yun HR, Kim H, Park JT, et al; KNOW-CKD Investigators. Obesity, metabolic abnormalities, and progression of CKD. Am J Kidney Dis 2018, 72: 400-410. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.362.
7. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. Am J Clin Nutr 2004, 80: 324-332. DOI: 10.1093/ajcn/80.2.324.
8. Song SH, Oh TR, Suh SH, et al. Obesity is associated with incident chronic kidney disease in individuals with normal renal function. Korean J Intern Med 2024, 39: 813-822. DOI: 10.3904/kjim.2023.491.
9. Wei L, Li Y, Yu Y, et al. Obesity-related glomerulopathy: from mechanism to therapeutic target. Diabetes Metab Syndr Obes 2021, 14: 4371-4380. DOI: 10.2147/DMSO.S334199.
10. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristic and pathogenesis. Nat Rev Nephrol 2016, 12: 453-471. DOI: 10.1038/nrneph.2016.75.
11. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. Am J Physiol Renal Physiol 2000, 278: F817-F822. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.5.F817.
12. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. Kidney Int 1996, 49: 1774-1777. DOI: 10.1038/ki.1996.265.
13. Zhang X, Lerman LO. Obesity and renovascular disease. Am J Physiol Renal Physiol 2015, 309: F273-F279. DOI: 10.1152/ajprenal.00547.2014.
14. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue, and vascular dysfunction. Circ Res 2021, 128: 951-968. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
15. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. Am J Kidney Dis 2002, 39: 1-11. DOI: 10.1053/ajkd.2002.29865.
16. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-ß expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. Kidney Int 1999, 56: 860-872. DOI:

10.1046/j.1523-1755.1999.00626.x.

17. Groop PH, Forsblom C, Thomas MC. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005, 1: 100-110. DOI: 10.1038/ncpendmet0046.
18. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005, 293: 455-462. DOI: 10.1001/jama.293.4.455.
19. Powell CR, Soller ML, Schwartz BF, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. Urology 2000, 55: 825-830. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00617-2.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2024, 105: S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
21. Annunziata G, Caprio M, Verde L, et al. Nutritional assessment and medical dietary therapy for management of obesity in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a practical guide for endocrinologist, nutritionists and nephrologist. A consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), working group of the club society of nutraceuticals; the Italian Society of Nutraceuticals (SINut), club ketodiets and nutraceuticals "JKetoNut-SINut"; and the Italian Society of Nephrology (SIN). J Endocrinol Invest 2024, 47: 2889-2913. DOI: 10.1007/s40618-024-02446-8.

1.2.8 Aspetti psicologici e qualità di vita

Anche se la QoL dei pazienti affetti da obesità è compromessa, il legame con il BMI non è del tutto chiaro (1). La letteratura suggerisce che 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, possano essere fattori in grado di influenzare maggiormente la QoL percepita, indipendentemente dal grado di gravità della condizione di obesità (1). Al contrario, la componente mentale sembra rilevante nella definizione della QoL percepita solo per l'obesità di III grado (2).

In generale, la presenza di QoL percepita peggiore è più frequente nelle persone di sesso femminile, rispetto ai pazienti maschi, in cui la QoL peggiora solo quando l'obesità si associa a importanti 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 (3).

L'obesità è spesso accompagnata da sofferenza psicologica. Nella popolazione americana la condizione di obesità si associa ad aumentato rischio di depressione (*odds ratio* - OR = 1.21), disturbi d'ansia (OR = 1.28) e disturbo bipolare (OR = 1.47) (4). Inoltre, il rischio di soffrire di depressione nel paziente con obesità aumenta con l'indice di massa corporea, ed è quattro volte maggiore nei pazienti con obesità di III grado, rispetto alla popolazione normopeso (5). Ovviamente, tra i disturbi psicologici associati all'obesità un ruolo primario è riservato ai disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA, in passato definiti DCA, disturbi del comportamento alimentare), in particolare *Binge Eating Disorder* (BED, condizione distinta ma con un importante grado di sovrapposizione con l'obesità) e *Night eating syndrome* (NES). Gli individui con BED, che si abbuffano frequentemente e dichiarano perdita di controllo, hanno un rischio aumentato da 3 a 6 volte di sviluppare un quadro di obesità rispetto alle persone senza BED. Nei pazienti con obesità e BED vi è un rischio aumentato di sviluppare depressione maggiore (OR = 5.4), ansia generalizzata (OR = 5.3), attacchi di panico (OR = 4.9), tentativi di suicidio (OR = 3.7), rispetto alla popolazione normopeso, significativamente maggiore rispetto al rischio osservato negli individui con obesità senza BED (6).

La NES è caratterizzata dalla presenza di ricorrenti episodi di alimentazione dopo la cena o durante i risvegli notturni (7,8). Nella popolazione con obesità il rischio di soffrire di NES è circa 2.5 volte maggiore che nella popolazione normopeso (7,8). La presenza di NES si associa spesso con altri disturbi psichiatrici e circa il 15% dei pazienti con NES soffre anche di BED. Inoltre, i pazienti con NES mostrano più frequentemente difficoltà di controllo metabolico e circa il 9% dei pazienti con DM2 soffrono anche di NES (9).

Sul piano cognitivo il profilo tipico del paziente con obesità mostra riduzione delle capacità di controllo cognitivo, *bias* dell'attenzione verso il cibo e impulsività specifica verso gratificazioni immediate associate al cibo (10,11). Questo sbilanciamento tra controllo e ipersensibilità per il valore gratificante del cibo, nel tempo tenderà a rinforzare comportamenti orientati all'assunzione di cibo ad alto potere gratificante (fame edonica) e al mantenimento dell'obesità (10). Da aggiungere in questo contesto il fenomeno del "*food noise*", inteso come presenza persistente di pensieri intrusivi e ricorrenti sul cibo, che interferiscono con il controllo alimentare e aumentano la salienza degli stimoli alimentari. Dal punto di vista neuro-cognitivo, sono state descritte, in associazione all'obesità, alterazioni nei circuiti dopaminergici meso-cortico-limbici (12), suggerendo, in passato, possibili analogie con i meccanismi neurobiologici delle dipendenze da sostanze.

Tuttavia, le evidenze più recenti indicano che tali alterazioni non sono sovrapponibili a quelle osservate nelle *addiction* e non supportano il concetto di *food addiction* come modello esplicativo valido; i comportamenti alimentari disfunzionali risultano, infatti, più adeguatamente inquadrati nei disturbi della regolazione dell'appetito e nei disturbi del comportamento alimentare (13-15).

Alcuni studi suggeriscono che nel paziente di mezza età, l'obesità grave sia associata a maggior rischio di decadimento cognitivo di natura vascolare o allo sviluppo di demenza di Alzheimer rispetto alla popolazione normopeso (16). Morys e colleghi (17) hanno trovato un legame tra BMI, circonferenza vita e percentuale di grasso corporeo con gli elevati valori di PCR, dislipidemia, ipertensione arteriosa e DM2. A loro volta ipertensione e DM2 sono risultati associati a problematiche cerebro-vascolari, riduzione dello spessore della corteccia cerebrale, aumento del volume dei nuclei sotto-corticali e presenza di segni di decadimento cognitivo. In generale, il rischio di decadimento cognitivo e demenza è più elevato nei pazienti di media età, con obesità centrale e in condizione di *stress* prolungato (16). I domini cognitivi maggiormente interessati sembrano quelli legati alle funzioni esecutive pre-frontali e ai meccanismi di memoria che dipendono dall'ippocampo; tuttavia, vista l'eterogeneità degli effetti prodotti dalla condizione di obesità sul piano metabolico e vascolare, la letteratura non è sempre concorde, probabilmente a causa della grande variabilità inter-individuale delle manifestazioni neuropsicologiche nei diversi pazienti (16).

Bibliografia

1. Kushner RF, Foster GD. Obesity and quality of life. Nutrition 2000, 16: 947–52.
2. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes 2017, 7: 273-89.
3. Park S. Pathways linking obesity to health-related quality of life. Qual Life Res 2017, 26: 2209–18.
4. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. Arch Gen Psychiatry 2006, 63: 824-30.
5. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, et al. Is obesity associated with major depression? Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2003, 158: 1139–47.
6. Grucza RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. Compr Psychiatry 2007, 48: 124-31.
7. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. Int

J Eat Disord 2010, 43: 241–7.

8. de Zwaan M, Marschollek M, Allison KC. The night eating syndrome (NES) in bariatric surgery patients. Eur Eat Disord Rev 2015, 23: 426–34.
9. McCuen-Wurst C, Ruggeri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. Ann NY Acad Sci 2018, 1411: 96-105.
10. Jansen A, Houben K, Roefs A. A cognitive profile of obesity and its translation into new interventions. Front Psychol 2015, 6: 1807.
11. Schiff S, Amodio P, Testa G, et al. Impulsivity toward food reward is related to BMI: evidence from intertemporal choice in obese and normal-weight individuals. Brain Cogn 2015, 110: 112-9.
12. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. Lancet 2001, 357: 354–7.
13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008, 363: 3191–200.
14. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, et al. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. Neurosci Biobehav Rev 2014, 47: 295-306.
15. Fletcher PC, Kenny PJ. Food addiction: a valid concept? Neuropsychopharmacology 2018, 43: 2506-2513.
16. Dye L, Boyle ND, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. Proc Nutr Soc 2017, 76: 443-54.
17. Morys F, Dadar M, Dagher A. Association between midlife obesity and its metabolic consequences, cerebrovascular disease, and cognitive decline. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4260–74.

1.2.9 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, che si è voluta concentrare su quelle di tipo metabolico.

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 (1).

I soggetti affetti da sovrappeso e obesità possono inoltre sviluppare più facilmente sintomi come dolori articolari/osteoartrosi (2), reflusso gastroesofageo (3), incontinenza urinaria (4) e limitazioni funzionali come ridotta mobilità (5).

Bibliografia

1. 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.
2. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2010, 18: 24-33.
3. Chang P, Freidenberg F. Obesity & GERD. Gastroenterol Clin North Am 2014, 43: 161-73.
4. Wing RR, West DS, Grady D, et al. Effect of weight loss on urinary incontinence in overweight and obese women: results at 12 and 18 months. J Urol 2010, 184: 1005-10.
5. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 2583-9.

1.3 Inquadramento iniziale del paziente con sovrappeso e obesità

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

L'**anamnesi** risulta, come sempre in ambito medico, di principale importanza. L'incremento ponderale può non essere lineare nel tempo, pertanto è importante valutare la storia del peso (nascita, infanzia, età adolescenziale, eventuali gravidanze, vita adulta), identificando eventuali fattori scatenanti (p.e. trasferimento, cambio lavorativo, gravidanza, sospensione dell'abitudine tabagica); i tentativi pregressi di calo ponderale; l'anamnesi farmacologica generale e specifica per il calo ponderale; lo stile di vita; l'anamnesi familiare (1).

Dal colloquio con il paziente sarebbe ideale, inoltre, identificare chi necessita di una valutazione psichiatrica specialistica (1).

L'**esame obiettivo** completo deve sempre includere la misurazione della pressione arteriosa e la valutazione di edemi periferici (se presenti con diagnosi differenziale tra linfedema e scompenso cardiaco). Il calcolo del BMI, alla base della diagnosi di obesità, da solo non permette di identificare la distribuzione del grasso corporeo, per cui è dirimente la misurazione della circonferenza vita (WC). Altre misurazioni, come il rapporto

vita/fianchi (WHR), il rapporto vita/altezza (WHtR) e la circonferenza del collo, e **indagini strumentali,** come densitometria *total body* (DXA) o impedenzometria (BIA), possono essere effettuate laddove sia possibile, soprattutto nell'ambito di studi clinici.

Poiché alcuni fattori possono causare **danni sistemici**, è necessario escluderne la presenza sin dalla prima valutazione tramite esami biochimici e strumentali: alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e della funzione renale, patologia epatica, colelitiasi, sindrome delle apnee notturne, stato infiammatorio, osteoartrosi (cfr. paragrafi dedicati) (2). Dal punto di vista endocrino dovrebbe essere escluso l'ipotiroidismo tramite il dosaggio del TSH (utilizzando come *range* di normalità quello della popolazione normopeso), e solo successivamente di FT4 nel caso in cui si rendesse necessario. In entrambi i sessi è necessario valutare segni e sintomi di ipogonadismo e solo nei pazienti sintomatici sono consigliati esami ormonali specifici (tabella). Solo in specifici contesti clinici devono essere effettuati altri esami ormonali per il sospetto di ipercortisolismo, ipertensione arteriosa secondaria, ipopituitarismo, deficit di ormone della crescita, pseudo-ipoparatiroidismo tipo 1A, ecc. (3).

***Screening* per l'inquadramento del paziente con obesità**		
Valutazione	**I livello**	**II livello**
Antropometrica	BMI WC WHR WHtR Circonferenza collo	DXA BIA
Metabolica	Glicemia HbA1c Colesterolo totale Colesterolo HDL Trigliceridi OGTT (se glicemia non già diagnostica per diabete)	Nei casi in cui sia indicato (4): • uricemia • profilo marziale • vitamina B12

	Rapporto albuminuria/ creatininuria	
Respiratoria	Clinica o questionari	Polisonnografia
Cardio-vascolare	Pressione arteriosa Frequenza e ritmo cardiaci Edemi declivi PCR ultrasensibile	Elettrocardiogramma 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 epatica
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, Δ4-androstenedione, estradiolo, 17-idrossi-progesterone, PRL
	Clinica: anovulatorietà	LH, FSH, estradiolo, progesterone (in fase luteinica) e PRL
	Clinica: sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)/ sindrome poliendocrina metabolica ovarica (PMOS)	Testosterone, Δ4-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 (*vedi definizione*) (5).

Nella valutazione iniziale del paziente deve essere inoltre escluso il sospetto di una **condizione genetica**, pur essendo molto più rara delle forme essenziali, che storicamente si distingue in forme sindromiche, monogeniche e poligeniche. Quest'ultima è la forma più frequente, multifattoriale, determinata dall'interazione di molteplici geni in un contesto ambientale permissivo (6). Le forme sindromiche e monogeniche sono caratterizzate da alterazioni dello sviluppo neuronale, dismorfismi corporei e dall'insorgenza precoce di obesità nell'età infantile (7).

Bibliografia

1. 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.
2. Busetto L, Carbonelli MG, Caretto A, et al. Updating obesity management strategies: an audit of Italian specialists. Eat Weight Disord 2022, DOI: 10.1007/S40519-022-01402-W.
3. 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.
4. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020, 192: E875–91.
5. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond) 2009, 33: 289–95.
6. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: assessment, diagnosis, and management. Obes Pillars 2024, 11: 100110.
7. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. Nat Rev Endocrinol 2022, DOI: 10.1038/S41574-022-00716-0.

1.4 Trattamento

1.4.1 Modifiche dello stile di vita

Il trattamento del sovrappeso e dell'obesità si fonda su un approccio integrato e multimodale, che integri

l'intervento clinico con quello comportamentale ed eventualmente psicologico, e contempli anche la valutazione e modifica dello stile di vita, per riequilibrare introito calorico e dispendio energetico. Pertanto, l'approccio terapeutico deve essere di tipo multidisciplinare, coinvolgendo diverse figure professionali che condividano la gestione complessiva della patologia, mirando alla riduzione dell'adiposità in eccesso, alla prevenzione e al trattamento delle complicanze e delle patologie metaboliche correlate all'obesità.

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 (1). Il trattamento dell'obesità deve essere parallelo alla terapia delle eventuali complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, riflettendosi in un miglioramento della QoL, e ha come scopo il mantenimento dei risultati a lungo termine e la prevenzione del rischio di recidiva e di recupero ponderale.

Dieta

La terapia dietetica rappresenta il primo approccio alla terapia del sovrappeso e dell'obesità e relative complicanze e patologie metaboliche correlate, nonché lo strumento terapeutico fondamentale da associare a ogni altra forma di trattamento. L'approccio dietetico va individualizzato in base alle caratteristiche cliniche e metaboliche del singolo paziente, attraverso una corretta valutazione dello stato nutrizionale, comprensiva di un'accurata analisi 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, nonchè i pregressi tentativi dietetici, mediante specifiche valutazioni dietetico-nutrizionali (1). Il trattamento dietetico-nutrizionale dovrebbe essere prescritto da un'*equipe* dedicata ed esperta, comprendente medici (endocrinologi, specialisti in scienza dell'alimentazione, internisti), biologi nutrizionisti specialisti in scienza dell'alimentazione e dietisti.

Obiettivo primario della terapia dietetica è ottenere una riduzione clinicamente significativa del peso corporeo, tale da determinare benefici clinicamente significativi sul profilo metabolico e sullo stato di salute generale (2). 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 (ad esempio MASLD/MASH, OSAS, artrosi) possono essere necessari obiettivi di perdita di peso più elevati. Raggiungere l'obiettivo numerico è, tuttavia, solo una parte del percorso. La vera sfida è evitare il recupero del peso perso, che si

verifica in circa il 50% 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 (3,4).

L'efficacia dell'intervento dietetico nel trattamento dell'obesità non risiede nella semplice prescrizione di uno schema alimentare, ma in 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, indipendentemente dalla percentuale di nutrienti (a basso contenuto di carboidrati o grassi o a maggior percentuale di proteine), personalizzata sulle caratteristiche del paziente (5-8). Il determinante principale dell'efficacia è la restrizione energetica complessiva, definita e attentamente monitorata nel contesto di un approccio multidisciplinare. Numerosi studi clinici dimostrano che modelli dietetici anche molto differenti tra loro producono un calo ponderale sovrapponibile quando garantiscono un adeguato *deficit* energetico. La pianificazione nutrizionale nel trattamento di sovrappeso e obesità dovrebbe considerare prioritariamente il carico glicemico complessivo della dieta, in quanto rappresentativo dell'impatto metabolico globale (9). In linea generale, la terapia nutrizionale dovrebbe basarsi sulla valutazione del fabbisogno energetico individuale e sulla prescrizione di un *deficit* energetico di circa 500–750 kcal/die o, alternativamente, di una riduzione dell'introito energetico pari a circa il 30% del fabbisogno calorico stimato (10). Indipendentemente dalla distribuzione dei macronutrienti, 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.

Nella gestione dietetica del sovrappeso e dell'obesità non è attualmente chiara la distribuzione ottimale universale dei macronutrienti applicabile a tutti gli individui. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili supportano piuttosto l'impiego di un **regime alimentare ipocalorico individualizzato**, adattato alle caratteristiche cliniche, metaboliche e comportamentali della persona. In questo contesto, un **apporto proteico** moderatamente aumentato (circa 15–20% dell'energia totale o 1.0–1.5 g/kg di peso corporeo al giorno) può favorire il mantenimento della massa magra durante la perdita di peso, contribuendo al controllo dell'appetito e al miglioramento della composizione corporea. L'**apporto lipidico** dovrebbe essere mantenuto in un *range* moderato, generalmente compreso tra il 25 e il 30% dell'energia totale, ponendo particolare attenzione alla

qualità dei grassi consumati. In accordo con le raccomandazioni internazionali e con i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) (11), l'introito totale di lipidi nella popolazione adulta può variare tra il 20 e il 35% dell'energia totale, con un apporto di acidi grassi saturi < 10% dell'energia e di acidi grassi trans < 1%. È inoltre raccomandato di privilegiare fonti di grassi insaturi, in particolare gli acidi grassi mono-insaturi, che rappresentano la principale componente lipidica del modello alimentare mediterraneo, e garantire un adeguato apporto di acidi grassi poli-insaturi essenziali, con circa il 4–10% dell'energia proveniente dagli acidi grassi omega-6 e lo 0.5–2% dagli omega-3. Per quanto riguarda i **carboidrati**, l'introito dovrebbe derivare prevalentemente da alimenti ad elevata densità nutrizionale e naturalmente ricchi di fibra alimentare, quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Le più recenti evidenze indicano che la qualità dei carboidrati assunti riveste un ruolo più rilevante rispetto alla loro quantità assoluta. Un'alimentazione basata su fonti glucidiche poco raffinate, caratterizzate da elevato contenuto di fibre e ridotto impatto metabolico, è associata a miglior controllo glicemico, maggior sazietà, riduzione del rischio cardio-metabolico e migliore aderenza a lungo termine. In linea con i LARN 2024, nella popolazione adulta sana i carboidrati dovrebbero fornire complessivamente il 45–60% dell'energia totale, mentre le proteine dovrebbero rappresentare il 12–20% dell'energia, all'interno di un modello dietetico caratterizzato da una prevalenza di alimenti di origine vegetale, ricchi di fibre e nutrienti protettivi. Nel complesso, 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, 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.

Un ulteriore aspetto rilevante riguarda il consumo di **bevande alcoliche**. Le più recenti LG internazionali, incluse quelle dell'OMS, delle società scientifiche europee per la prevenzione CV e i LARN 2024, concordano nel considerare l'alcool una sostanza non essenziale per l'organismo e potenzialmente dannosa anche a bassi livelli di consumo. Le evidenze disponibili indicano, infatti, che non esiste una soglia di assunzione completamente priva di rischio per la salute, essendo documentata un'associazione dose-dipendente con diverse patologie oncologiche, CV ed epatiche. Di conseguenza, nelle moderne interpretazioni del modello alimentare mediterraneo l'alcool non è più considerato una componente funzionale o raccomandata del modello dietetico, ma un elemento facoltativo, il cui consumo dovrebbe essere limitato o, preferibilmente,

evitato (11,12).

Nonostante la necessità di personalizzare la cura e coinvolgere il paziente nelle scelte terapeutiche, è interessante lo studio in cui è descritto come la randomizzazione del paziente a una dieta scelta autonomamente rispetto a una imposta dal curante non abbia modificato l'esito del calo ponderale (13).

Dieta mediterranea è un termine generico, che si riferisce a modelli alimentari basati sulle abitudini alimentari tradizionali dei paesi che si affacciano sul mar Mediterraneo. Tale dieta è caratterizzata da un'ampia varietà di alimenti vegetali (verdura, frutta, legumi, frutta secca e cereali integrali), dall'uso di olio extra-vergine di oliva come principale fonte di grassi e dal consumo moderato di proteine e grassi animali (preferendo pesce, uova e latticini a basso contenuto di grassi). Riflette scelte alimentari che prediligono prodotti locali, stagionali e minimamente trasformati, nonché un'assunzione limitata di dolci. Di conseguenza, la dieta mediterranea fornisce uno specifico profilo nutrizionale, a cui sono stati attribuiti effetti pleiotropici sulla salute umana. Più in dettaglio, 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. Per quanto riguarda la qualità dei grassi, gli acidi grassi mono-insaturi (10-15%) sono superiori agli acidi grassi saturi (SFA < 10%) e agli acidi grassi poli-insaturi (5-10%). L'assunzione di zucchero è < 10% limitando i dolci e le bevande zuccherate e preferendo la frutta fresca di stagione. Per quanto riguarda la componente proteica, la dieta mediterranea moderna privilegia le fonti vegetali rispetto a quelle animali. Le proteine derivano principalmente da legumi, cereali integrali, frutta secca e semi, mentre le fonti animali sono rappresentate soprattutto da pesce, latticini fermentati e uova, con un consumo più occasionale di carni bianche e particolarmente contenuto di carni rosse e lavorate. Sebbene non esista un rapporto ufficiale universalmente definito tra proteine vegetali e animali, le analisi dei modelli mediterranei tradizionali e delle più recenti raccomandazioni per la salute e la sostenibilità suggeriscono che circa il 50–70% delle proteine totali dovrebbe provenire da fonti vegetali, mentre il restante 30–50% da fonti animali. Tale distribuzione è stata associata a miglior qualità nutrizionale della dieta, riduzione del rischio cardio-metabolico e maggior sostenibilità ambientale. Nel complesso, la dieta mediterranea si configura come un modello alimentare prevalentemente basato sui vegetali, ricco di carboidrati complessi e fibre, caratterizzato da una quota lipidica dominata da grassi insaturi e da una moderata assunzione di proteine, con prevalenza delle fonti vegetali. Questo equilibrio nutrizionale rappresenta uno degli elementi chiave alla base dei benefici documentati sulla salute CV e metabolica e sulla longevità (14). Al di là dei suoi 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. È in linea con i principi di biodiversità, sostenibilità e rispetto della produzione locale e incarna, inoltre, un patrimonio culturale che promuove la connessione sociale e intergenerazionale, attraverso pasti condivisi e pratiche comunitarie. Questo approccio globale contribuisce al suo riconoscimento come modello di vita sostenibile in grado di promuovere la salute. 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, pressione arteriosa, 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 (14-16).

Le **diete a basso o bassissimo contenuto calorico e le diete chetogeniche ipocaloriche** (LCD, VLCD, VLCKD) possono rappresentare un'opzione terapeutica in specifici fenotipi di obesità associati a comorbilità metaboliche, quali DM2, sindrome metabolica, MASLD e OSAS, nonché nei pazienti che non abbiano ottenuto un adeguato calo ponderale mediante precedenti interventi dietetici ipocalorici convenzionali associati a modificazioni dello stile di vita. Inoltre, le *Very Low-Energy Ketogenic Therapy* (VLEKT) possono essere impiegate nel periodo pre-operatorio in soggetti con obesità candidati a chirurgia metabolica e bariatrica, al fine di ottenere una rapida riduzione del peso corporeo e del volume epatico, facilitando l'approccio chirurgico e riducendo il rischio peri-operatorio. In tali contesti, le diete a basso o bassissimo contenuto calorico e le VLEKT possono essere utilizzate come intervento nutrizionale intensivo e temporaneo, nell'ambito di un percorso terapeutico strutturato e sotto supervisione specialistica medica e del professionista della nutrizione (biologo nutrizionista specialista in scienza dell'alimentazione/dietista), con l'obiettivo di ottenere una più rapida riduzione del peso corporeo, e delle complicanze associate all'obesità e rimodulazione della composizione corporea. Poiché le diete a basso o bassissimo contenuto calorico e le VLEKT possono determinare un ridotto apporto di alcuni nutrienti, è raccomandata un'attenta valutazione dello stato nutrizionale e una supplementazione mirata di macro- e micronutrienti, per prevenire le eventuali carenze. In particolare, può essere indicata l'integrazione con preparati multivitaminici e multiminerali completi, soprattutto nei pazienti sottoposti a protocolli chetogenici protratti nel tempo, nei soggetti con elevato rischio nutrizionale e nei candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica, nei quali l'ottimizzazione dello stato nutrizionale rappresenta un obiettivo fondamentale del percorso pre-operatorio. La scelta di tale approccio deve comunque essere individualizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, delle comorbilità

presenti, della storia ponderale e della capacità di mantenere nel lungo termine le modifiche alimentari necessarie.

Le diete a basso contenuto calorico (*Low-Calorie Diets, LCD*) e le diete a bassissimo contenuto calorico (*Very-Low-Calorie Diets, VLCD*) rappresentano due differenti livelli di restrizione energetica impiegati nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità, caratterizzati, rispettivamente, da un *deficit* calorico moderato e severo. La distinzione tra queste due categorie è definita esclusivamente dall'apporto energetico giornaliero e non dalla distribuzione dei macronutrienti; pertanto, esse non devono essere automaticamente assimilate a regimi chetogenici.

- Le LCD sono generalmente caratterizzate da un apporto energetico compreso tra circa 800 e 1500 kcal/die, variabile in funzione delle caratteristiche individuali (sesso, età e livello di attività fisica). Tali regimi sono finalizzati a indurre una riduzione ponderale progressiva e sostenibile, mantenendo solitamente una composizione della dieta relativamente equilibrata. In questo contesto, l'introito glucidico non è necessariamente ridotto al di sotto delle soglie tipicamente richieste per l'induzione della chetosi nutrizionale (generalmente < 50 g/die o comunque fortemente ridotto), motivo per cui le LCD risultano, nella maggior parte dei casi, metabolicamente non chetogeniche.
- Analogamente, le VLCD, con apporto energetico generalmente compreso tra 400 e 800 kcal/die, sono utilizzate in ambito clinico per la gestione dell'obesità severa o in preparazione a interventi bariatrici. Tali diete 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. Anche in questo caso, la caratteristica definente rimane il *deficit* energetico e non la composizione in macronutrienti: l'apporto di carboidrati può infatti variare e non è necessariamente inferiore alla soglia critica (< 50 g/die) richiesta per l'attivazione stabile della chetosi nutrizionale.

Dal punto di vista metabolico, le VLCD possono indurre una chetosi lieve o moderata come conseguenza secondaria della riduzione dell'introito energetico complessivo e, in alcuni protocolli, anche glucidico; tuttavia, tale risposta non rappresenta un criterio definitorio della dieta. La chetogenesi, infatti, dipende primariamente dalla restrizione dei carboidrati piuttosto che dal solo *deficit* calorico. Ne consegue che LCD e VLCD non sono, per definizione, diete chetogeniche, poiché non implicano necessariamente una restrizione dei carboidrati al di sotto delle soglie tipicamente richieste per l'induzione della chetosi nutrizionale. Esse vanno pertanto distinte dalle diete chetogeniche ipocaloriche - *Very-Low-Calorie Ketogenic Diets* (VLCKD)

o come 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.

Controindicazioni all'uso di VLCD/VLCKD
Gravidanza e allattamento
Disturbi psichici e comportamentali
Abuso di alcool e altre sostanze
Diabete mellito tipo 1
Diabete tipo 2 con importante scompenso glicometabolico
Soggetti in trattamento con SGLT-2 inibitori
Insufficienza epatica e/o cirrosi epatica
Insufficienza renale
Infarto miocardico nei tre mesi precedenti la terapia dietetica
Insufficienza cardiaca, angina instabile, aritmie
Ictus nei tre mesi precedenti la terapia dietetica
Porfiria
Disordini elettrolitici

La modifica terminologica in VLEKT, secondo il nuovo nomenclatore proposto dal panel "KetoNut" della Società Italiana di Nutraceutica (SINut) e dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) (17), sottolinea il carattere terapeutico di questo approccio nutrizionale e riduce l'ambiguità legata al termine "calorie", evidenziando invece il concetto di "energia" e di terapia nutrizionale medicalmente supervisionata. La VLEKT è caratterizzata da apporto energetico molto basso (< 800 kcal/die, generalmente compreso tra 650 e 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, pari a 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 extra-vergine d'oliva, frutta secca, semi e avocado. Contrariamente a quanto spesso riportato, la VLEKT non deve

essere considerata una dieta iperproteica, poiché un eccesso di proteine potrebbe aumentare la gluconeogenesi e ostacolare il raggiungimento della chetosi nutrizionale. La severa restrizione dei carboidrati induce uno stato di chetosi nutrizionale, generalmente definito da livelli di β-idrossibutirrato ≥ 0.5 mmol/L, indipendentemente dalla sola restrizione calorica (diete chetogeniche isocaloriche). Nella pratica clinica, la VLEKT viene frequentemente attuata mediante protocolli *multi-step*, che prevedono l'impiego di sostituti dei pasti o prodotti sostitutivi formulati con nutrienti ad elevato valore biologico, associati a supplementazione vitaminico-minerale ed elettrolitica. Secondo le LG e i documenti di consenso internazionali, tale approccio può essere utilizzato continuativamente fino a 12 settimane, esclusivamente sotto stretto controllo medico e nutrizionale (18,19). Dopo la fase intensiva è necessaria una graduale reintroduzione dei carboidrati e un successivo programma di mantenimento per consolidare i risultati (7).

Per i pazienti con MASLD è inoltre indicata una dieta con restrizione dell'introito di fruttosio e di cibi ultra-processati (20).

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. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per chiarire i determinanti della ripresa del peso e i meccanismi che consentono il mantenimento del calo ponderale nel lungo termine.

Bibliografia

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. Obes Facts 2015, 8: 402-24.
2. Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". Le raccomandazioni nutrizionali 2013-2014.
3. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract 2016, 22 suppl 3: 1-203.
4. Verde L, Muscogiuri G, Colao A, et al. Strategie di mantenimento del calo ponderale nel paziente con obesità. L'Endocrinologo 2023, 24: 369–377.
5. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. 2016-2017.
6. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 2010, 153: 147-57.

7. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008, 359: 229-41.
8. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009, 360: 859-873.
9. Vega-Lopez S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. Nutrients 2018, 10: 1361. DOI: 10.3390/nu10101361.
10. Jensen MD, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014, 129: S102–38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
11. SINU. LARN, V Revisione. 2024.
12. Von Philipsborn, Bahlke M, Breidenassel C, et al. Prevention of obesity among adults: evidence- and consensus-based guideline. Obes Facts 2025, 18: 656-674. DOI: 10.1159/000546415.
13. Yancy WS, Mayer SB, Coffman CJ, et al. Effect of allowing choice of diet on weight loss. A randomized trial. Ann Intern Med 2015, 162: 805-14.
14. La dieta mediterranea. Linea Guida SNLG. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2025.
15. 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.
16. 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.
17. Barrea L, Caprio M, Grassi D, et al. A new nomenclature for the Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD): Very Low-Energy Ketogenic Therapy (VLEKT). Ketodiets and Nutraceuticals Expert Panels: "KetoNut", Italian Society of Nutraceuticals (SINut) and the Italian Association of Dietetics and Clinical Nutrition (ADI). Curr Nutr Rep 2024, 13: 552-556. DOI: 10.1007/s13668-024-00560-w.
18. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al. European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. Obes Facts 2021, 14: 222-45.
19. Barrea L, Caprio M, Camajani E, 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 from the working group of the Club of the Italian Society of Endocrinology (SIE)-diet therapies in endocrinology and metabolism. J Endocrinol Invest 2024, 47: 487-500. DOI: 10.1007/s40618-023-02258-2.

20. Xiang M, Tian X, Wang H, et al. Inappropriate diet exacerbates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease via abdominal obesity. Nutrients 2024, 16: 4208. DOI: 10.3390/nu16234208.

Attività fisica

L'attività fisica riduce la mortalità da tutte le cause (1) ed è considerata un elemento di fondamentale importanza nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità e relative complicanze, nel raggiungimento e nel mantenimento a lungo termine degli obiettivi di calo ponderale.

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

Tempistica. Nella popolazione generale è consigliata attività fisica aerobica alattacida, per almeno 150 minuti/settimana se moderata (corrispondente ad una intensità del 40-60% della $VO_{2\ max}$) o 75 minuti/settimana se intensa (corrispondente ad una intensità del 60-80% della $VO_{2\ max}$), suddivisa in 3-4 giorni per l'effetto favorevole CV indipendente da altri fattori (2). Ai pazienti sedentari è richiesto di effettuare almeno 10 000 passi al giorno o di incrementare la quota giornaliera per 2000-4000 passi (3). 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 (2).

Modalità. Non è sufficiente identificare la tempistica adeguata, ma è necessario consigliare anche la tipologia di attività fisica in base alle caratteristiche e necessità del paziente. La sola attività aerobica (nuoto, marcia, ginnastica, podismo, ciclismo, sci di fondo e danza) e l'attività combinata aerobica e di resistenza permettono un calo ponderale da 0 a 3%. L'effetto specifico del solo esercizio di resistenza è di difficile identificazione, poiché permette di aumentare la massa magra, ma difficilmente si associa a calo ponderale. Per questa ragione dovrebbe sempre essere associato all'esercizio aerobico in pazienti affetti da sovrappeso/obesità. Poichè la riduzione del peso corporeo del 5-10% in 6 mesi permette di ridurre il rischio CV in modo significativo (4), si dovrebbe ambire al conseguimento di tale obiettivo. La combinazione di esercizio fisico aerobico e restrizione calorica permette di ottenere un calo ponderale tra 5 e 15%, favorendo la riduzione del peso con effetto diretto

sul tessuto adiposo peri-viscerale, preservando la massa magra, migliorando il metabolismo a riposo, la QoL e l'aderenza del paziente. Nonostante la restrizione calorica non associata ad attività fisica comporti un calo ponderale, è necessario sottolineare che i benefici derivanti dall'attività fisica sono additivi e indipendenti e pertanto da associare per massimizzare il calo ponderale e il beneficio CV.

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

Rispetto a quanto fin qui detto, gli interventi sullo stile di vita in ordine decrescente di efficacia si possono riassumere: esercizio fisico aerobico + approccio nutrizionale > solo approccio nutrizionale > solo esercizio fisico (aerobico > di resistenza) (5).

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 (5).

Rapporto fra modalità dell'attività fisica e calo ponderale (modificata da ref 6)		
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

Bibliografia

1. 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.

2. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. JAMA 2018, 320: 2020-8.
3. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health. A systematic review. JAMA 2007, 298: 2296-304.
4. 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.
5. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. Curr Obes Rep 2020, 9: 571-81.
6. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. Prog Cardiovasc Dis 2018, 61: 206-13.

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

1.4.2 Terapia farmacologica

Ruolo della terapia farmacologica

Nel corso degli anni è risultato sempre più evidente che la restrizione calorica, associata o meno a tecniche cognitivo-comportamentali, non è in grado, nella maggioranza dei casi, di garantire un calo ponderale adeguato e il mantenimento nel lungo periodo dei risultati raggiunti (1,2). I farmaci per il trattamento del sovrappeso/obesità sono indicati, come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI $\geq$ 30 kg/m^2, oppure in soggetti con BMI $\geq$ 27 kg/m^2 che presentino altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'eccesso ponderale. L'obesità è una malattia cronica, complessa, recidivante e progressiva, associata allo sviluppo di complicanze metaboliche, meccaniche e mentali (3). 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 (4). La valutazione terapeutica integra la relazione tra l'intervento e la specifica complicanza, la soglia di perdita di peso necessaria a modificarne il decorso e la possibile presenza di effetti indipendenti dal peso (4).

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

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

L'evoluzione recente ha portato allo sviluppo di farmaci in grado di determinare riduzioni di peso dell'ordine del 15–20% o superiori negli studi randomizzati controllati, con effetti concomitanti su parametri metabolici, pressione arteriosa, steatosi epatica, esiti cardio-vascolari e qualità di vita (4).

Oltre ai cinque farmaci presi in considerazione da queste LG (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide), altre molecole sono utilizzate al di fuori dell'Unione Europea per il trattamento dell'obesità. In particolare, negli USA sono ancora utilizzati i farmaci simpaticomimetici fentermina, fendimetrazina e dietilpropione, che tuttora sono i farmaci più prescritti per il basso costo, nonostante il loro impiego sia indicato solo per un breve periodo (fino a 12 settimane). Sempre negli USA, la FDA ha approvato nel 2012 l'associazione di fentermina e topiramato per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Pur non essendo mai stata approvata centralmente dall'EMA, questa associazione è stata approvata localmente in alcuni

Paesi del Nord Europa, dove viene commercializzata dal 2022.

Orlistat

Meccanismo d'azione: orlistat è un inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche (6), che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, di circa il 30% con dose piena e del 25% con metà dose, con conseguente aumento della loro escrezione fecale (7).

L'assorbimento di orlistat è minimo (< 1%) (8).

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

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: i singoli principi attivi che compongono questo farmaco di associazione sono in commercio da più di trent'anni con indicazioni diverse dal controllo ponderale: il bupropione, come altri anti-depressivi, è in grado di inibire la ricaptazione di dopamina e noradrenalina, mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ, utilizzato nella disassuefazione da alcool e oppiacei. Si ipotizza che l'azione di questa associazione si esplichi a livello del nucleo arcuato e del sistema dopaminergico mesolimbico. In particolare, nel nucleo arcuato, il bupropione stimolerebbe i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) a produrre l'ormone α-MSH (α-*Melanocyte Stimulating Hormone*), che a sua volta eserciterebbe la sua azione anoressante legandosi ai recettori MC4-R (recettori della melanocortina di tipo 4) espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo. La concomitante secrezione di ß-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, neutralizzerebbe 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 (9). 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 (BMI > 27 kg/m^2) con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (10).

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. Molto comuni sono: nausea, vomito, diarrea, cefalea. Comuni sono capogiro, tremore, ansia, bocca asciutta, palpitazioni, aumento frequenza cardiaca, aumento pressione arteriosa, vampate di calore.

Liraglutide

Meccanismo d'azione: liraglutide è un analogo del *glucagon like peptide*-1 (GLP-1) umano, in commercio dal 2009 come farmaco per il trattamento del diabete tipo 2 alla dose di 1.8 mg/die e dal 2015 come farmaco per il trattamento dell'obesità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita alla dose di 3.0 mg/die.

Liraglutide presenta un grado di omologia di sequenza aminoacidica pari al 97% rispetto al GLP-1 endogeno. Rispetto agli altri agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1 RA), la liraglutide presenta evidenze di attraversamento della barriera emato-encefalica (11). I recettori del GLP-1 sui quali agisce liraglutide sono presenti:

- a livello periferico, nel pancreas e nel tratto digerente, e la loro attivazione provoca nel paziente con diabete un aumento della secrezione di insulina, la riduzione dei livelli di glucagone e la riduzione dei livelli di glicemia, senza peraltro indurre ipoglicemia; inoltre rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano la rigenerazione della β-cellula e ne riducono l'apoptosi (favorendo così l'aumento della massa β-cellulare);
- a livello centrale, nel nucleo arcuato nei neuroni che esprimono POMC e *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript* (CART), dove il farmaco, attivandoli, esercita la sua azione di induzione della sazietà e riduzione dell'appetito. Recettori centrali del GLP-1 sono localizzati anche nell'area mesolimbica, nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo *accumbens*: in questo modo liraglutide influenza anche il circuito mesolimbico di gratificazione (12).

L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore, rispetto ai pochi minuti del GLP-1 nativo, e questo consente la

monosomministrazione giornaliera (13).

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:

- 1° settimana: 0.6 mg/die;
- 2° settimana: 1.2 mg/die;
- 3° settimana: 1.8 mg/die;
- 4° settimana: 2.4 mg/die;
- dalla 5° settimana: 3.0 mg/die.

Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali o se questi si siano già manifestati.

Effetti avversi. I più comuni sono gastrointestinali, soprattutto nelle prime settimane di trattamento:

- nausea, diarrea, stipsi, vomito;
- dolore addominale, dispepsia.

Effetti meno comuni ma clinicamente rilevanti includono:

- pancreatite acuta: rari casi riportati, da monitorare con attenzione clinica;
- colelitiasi e colecistite;
- ipoglicemia;
- disidratazione con possibile compromissione della funzionalità renale e insufficienza renale acuta;
- patologie tiroidee: 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: semaglutide è un analogo di GLP-1, che richiede una sola somministrazione

settimanale per via sottocutanea, con un'emivita di circa 170 ore. Il suo utilizzo è approvato dal 2017 negli Stati Uniti (14) e dal 2019 in Europa come farmaco per il trattamento del diabete tipo 2, alla dose di 0.5-1.0 mg/settimana.

Nel 2021 è stato approvato e commercializzato negli Stati Uniti per il trattamento del sovrappeso complicato da complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, alla dose di 2.4 mg/settimana (15). In Europa ha ricevuto parere favorevole da EMA nel 2022 con le stesse indicazioni (16) ed è commercializzata in Italia dal 2024.

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.

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 almeno di 3 giorni (> 72 ore). Il dosaggio richiede una **titolazione mensile** fino al raggiungimento di 2.4 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata:

- 1°-4° settimana: 0.25 mg;
- 5°-8° settimana: 0.5 mg;
- 9°-12° settimana: 1 mg;
- 13°-16° settimana: 1.7 mg;
- dose di mantenimento: 2.4 mg.

Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali o se questi si siano già manifestati.

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 diabete mellito negli USA nel 2019 e 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* (17) in adulti con obesità o sovrappeso associato a

complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, a seguito del quale ha ricevuto l'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 malattia renale cronica, 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, seppure con attività differenti: l'attività sul recettore del GIP è simile all'ormone GIP nativo, mentre quella sul recettore del GLP-1 è inferiore rispetto all'ormone GLP-1 nativo (18). Tirzepatide rappresenta un esempio di progettazione razionale che combina elementi strutturali di GIP e GLP-1, ottimizzando selettivamente attività farmacodinamica e farmacocinetica. 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 (19,20). Questo effetto è attribuito, in primo luogo, a una diminuzione dell'assunzione di cibo, mediata dalla regolazione centrale dell'appetito. Sebbene i meccanismi centrali alla base di questi effetti nell'uomo non siano ancora del tutto chiariti, l'evidenza pre-clinica suggerisce che la sinergia tra GIP-R e GLP-1R nel SNC giochi un ruolo chiave. La molecola potrebbe inoltre influenzare il metabolismo lipidico e l'ossidazione dei grassi, come suggerito da dati pre-clinici che indicano un aumento dell'attività del tessuto adiposo bruno e una maggiore *clearance* sistemica degli aminoacidi a catena ramificata, eventi associati alla termogenesi e alla mobilizzazione dei

grassi (19-21). 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. Tirzepatide è approvato per la gestione del peso corporeo come medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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 o se questi si siano già manifestati.

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 (22). Sebbene l'incidenza complessiva di questi eventi sia bassa, possono evolvere in forme clinicamente gravi. Sono stati inoltre riportati, anche se con frequenza limitata, casi di retinopatia diabetica in pazienti trattati con tirzepatide, inclusi soggetti senza diabete. Un ulteriore elemento di attenzione riguarda il MTC. Anche se non sono stati confermati casi negli studi clinici, il potenziale rischio teorico rimane rilevante, in particolare nei soggetti con predisposizione familiare a neoplasie endocrine.

Farmaci per l'obesità						
Farmaco	**Anno approvazione**	**Meccanismo d'azione**	**Dosi di impiego**	**Controindicazioni**	**Effetti collaterali**	**Costo** (€/anno)
Approvati EMA/FDA per l'uso a lungo termine						
Orlistat cp	1999	Inibitore lipasi pancreatiche	120 mg x 3/die 60 mg x 3/die (OTC)	Gravidanza Colelitiasi Uso di ciclosporina	Feci oleose Diarrea	1263 (120 mg x 3/die)
Liraglutide fl 3.0 mg	2015	GLP1-agonista	3.0 mg/die sc (partendo da 0.6 mg/die, da incrementare settimanalmente di 0.6 mg fino a 3.0 mg/die)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite	2072 (3 mg/ settimana)
Naltrexone/ Bupropione SR cp 8/90 mg	2017	Antagonista oppiacei (naltrexone) Inibitore	32/360 mg/die (partendo con 8/90 mg/die, da aumentare settimanalmente di una cp,	Gravidanza Insufficienza renale moderata Insufficienza epatica moderata Epilessia	Nausea Vomito Diarrea Cefalea	1928 (32/360 mg/die)

		ricaptazione dopamina e noradrenalina (bupropione)	fino a raggiungere la dose di 32/360 mg/die, suddivisi in due somministrazioni giornaliere)	Astinenza da alcool o benzodiazepine Disturbo bipolare	Insonnia Attacchi epilettici	
Semaglutide fl 2.4 mg	2021 (FDA) 2022 (EMA)	GLP-1 agonista	2.4 mg/settimana sc (partendo dalla dose di 0.25 mg/settimana per un mese, seguito da incrementi mensili con le dosi di 0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mg, 2.4 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite acuta	4029 (2.4 mg/settimana)
Tirzepatide	2023 (FDA) 2024 (EMA)	Duplice agonista GIP GLP-1	15 mg/settimana sc (partendo dalla dose di 2.5 mg/settimana per 4 settimane, seguito da incrementi di 2.5 mg ogni 4 settimane fino a 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite acuta	4158/6650 (5/15 mg/ settimana)

Approvati FDA e non EMA per uso a breve termine (fino a 12 settimane)					
Fentermina cp	1959	Simpatico-mimetico	8 mg, 15 mg, 30 mg, 37.5 mg	Gravidanza Pregresse malattie CV Glaucoma Ipertensione non controllata Ipertiroidismo Uso MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti	Insonnia Tachicardia Incremento pressorio Agitazione psichica
Fendimetrazina cp	1960	Simpatico-mimetico	35-210 mg/die		
Approvati FDA e non EMA per uso a lungo termine					
Fentermina/ Topiramato cp	2012	Simpatico-mimetico (fentermina) GABAergico (topiramato)	3.75 mg/23 mg 7.5 mg/46 mg 11.25 mg/ 69 mg 15 mg/92 mg in monosomministrazione, partendo dalla dose più bassa che può essere aumentata	Gravidanza o possibilità di gravidanza Glaucoma Ipertensione non controllata Ipertiroidismo MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti Depressione Storia di abuso droghe o alcool	Insonnia Tachicardia Agitazione psichica Torpore Parestesie Acidosi metabolica

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

Setmelanotide

Meccanismo d'azione. È **un** agonista selettivo del MC4-R, espresso a livello del SNC, in particolare nell'ipotalamo, dove svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi energetica, integrando i segnali di leptina e α-MSH per modulare fame, sazietà e dispendio energetico. In individui con mutazioni bi-alleliche inattivanti a carico di geni coinvolti nella via di **segnalazione** melanocortinica (es. *POMC*, *PCSK1*, LEP-R), si verifica un'inefficace attivazione del MC4-R, con conseguente iperfagia e grave obesità precoce. In tali contesti genetici, setmelanotide agisce ripristinando la segnalazione melanocortinica a valle, determinando significativa riduzione dell'appetito e perdita di peso, mediata da riduzione dell'introito calorico e da incremento del dispendio energetico. L'efficacia clinica è stata dimostrata in studi registrativi su pazienti con obesità sindromica da *deficit* di POMC, PCSK1 o LEP-R, con cali ponderali medi intorno al 25% del peso corporeo a un anno e riduzioni dei punteggi di fame ≥ 25% nel 50% dei pazienti (23).

Indicazioni e dosaggio. Setmelanotide è disponibile in forma di soluzione iniettabile per somministrazione sottocutanea. Il prodotto è soggetto a monitoraggio addizionale. Va somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. La posologia varia da 0.25 a 3 mg/die, in funzione dell'età, del peso corporeo e della risposta clinica individuale. Negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, è indicato per il trattamento dell'obesità e del controllo della fame associati a *deficit* di POMC, incluso PCSK1, o a *deficit* del recettore della leptina (LEP-R) con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata. Nei soggetti con sindrome di Bardet-Biedl, l'indicazione è estesa agli adolescenti a partire dai 16 anni di età. La dose iniziale raccomandata è di 1 mg una volta al giorno per via sottocutanea, con possibilità di incremento a 2 mg/die dopo due settimane se ben tollerata. In caso di risposta clinica insufficiente e buona tollerabilità, si può proseguire con incrementi fino a una dose massima di 3 mg/die. In Italia, AIFA ne ha approvato (2/2024) l'uso e la rimborsabilità (9/2024) per il trattamento dell'obesità ipotalamica acquisita nei pazienti con craniofaringioma di età > 6 anni e fino a un limite massimo di 24 anni di età (è in approvazione l'uso fino ai 42 anni).

Effetti avversi. Gli eventi avversi più frequenti includono: iperpigmentazione cutanea (56%), correlata all'attività sul recettore MC1, reazioni in sede di iniezione (45%), nausea (31%) e cefalea (20%). Altri eventi riportati includono vomito, astenia, erezione spontanea del pene (fino al 20% dei maschi trattati), disturbi

dell'umore (inclusa depressione), alterazioni dermatologiche, e disturbi gastrointestinali lievi e transitori.

Metreleptina

Meccanismo d'azione. È un analogo ricombinante della leptina umana, progettato per compensare il *deficit* di leptina che caratterizza le forme congenite e acquisite di lipodistrofia generalizzata o parziale. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'attivazione del recettore della leptina (LEP-R). Tale attivazione consente di ripristinare i meccanismi regolatori dell'omeostasi energetica, migliorando il controllo glicemico, la sensibilità insulinica e i profili lipidici nei pazienti affetti da lipodistrofia con *deficit* funzionale di leptina.

Indicazioni e dosaggio. Metreleptina è disponibile come polvere per soluzione iniettabile, da ricostituire immediatamente prima della somministrazione con acqua per preparazioni iniettabili. La somministrazione deve avvenire quotidianamente per via sottocutanea. La posologia deve essere individualizzata in funzione del peso corporeo e della risposta metabolica. Metreleptina è indicata negli adolescenti > 12 anni affetti da lipodistrofia parziale familiare o acquisita (sindrome di Barraquer-Simons), nei casi in cui le terapie *standard* non abbiano consentito un adeguato controllo metabolico. Inoltre, può essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti (dai 2 anni in su) con lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o acquisita (sindrome di Lawrence), per il trattamento delle complicanze da *deficit* di leptina, sempre in aggiunta alla dieta. Nei pazienti pediatrici, inclusi gli adolescenti, l'aggiustamento della dose deve tenere conto delle variazioni ponderali, della tollerabilità e della risposta metabolica, con particolare attenzione all'eventuale insorgenza di ipoglicemia o calo ponderale eccessivo (24).

Effetti avversi. Le reazioni avverse più comuni includono ipoglicemia (14.2%), soprattutto in soggetti con lipodistrofia associata a diabete mellito, generalmente lieve e gestibile mediante riduzione della dose di insulina o altri anti-diabetici. Frequenti sono anche le reazioni in sede di iniezione (eritema, dolore, prurito, ecchimosi), tutte di entità lieve o moderata. Tra gli eventi di rilievo clinico si segnalano casi di pancreatite acuta, spesso associati alla sospensione improvvisa della terapia in pazienti con ipertrigliceridemia grave, e infezioni gravi (sepsi, polmoniti, appendiciti), alcune delle quali associate alla presenza di anticorpi neutralizzanti ad alta attività verso metreleptina. È stato inoltre osservato un alto tasso di formazione di anticorpi anti-farmaco (88% dei pazienti), con possibile impatto sull'efficacia terapeutica. In rari casi, durante il trattamento sono stati segnalati linfomi a cellule T, principalmente in pazienti con lipodistrofia generalizzata acquisita e anomalie ematologiche pre-esistenti. Altri effetti segnalati includono cefalea, dolore addominale,

nausea, alopecia, artralgia e menorragia. La sicurezza è risultata complessivamente comparabile tra adulti e bambini, con alcune segnalazioni di reazioni gravi isolate anche in età pediatrica (ad esempio un caso di linfoma anaplastico a grandi cellule).

Farmaci in fase avanzata di sviluppo

Retatrutide (LY3437943) **(fase 3)**

Retatrutide è un agonista triplo dei recettori di GIP, GLP-1 e glucagone, coniugato a un acido grasso per prolungarne l'emivita plasmatica. Questo triplice agonismo sfrutta in maniera sinergica tre assi incretinici/metabolici, per modulare in modo coordinato il metabolismo glucidico, lipidico ed energetico. È 8.9 volte più potente dell'agonista endogeno sul recettore GIP, mentre mostra una potenza ridotta (0.3–0.4 volte) rispetto ai ligandi nativi per i recettori GLP-1 e glucagone. A livello centrale e periferico, l'attivazione di questi recettori produce aumento della secrezione insulinica, soppressione del glucagone in condizioni post-prandiali, ritardo dello svuotamento gastrico, riduzione dell'assunzione calorica, e, grazie al coinvolgimento del recettore del glucagone, incremento della spesa energetica. Il farmaco è progettato per la somministrazione sottocutanea settimanale.

Combinazione fissa semaglutide/cagrilintide (fase 3)

Si basa sulla cosomministrazione di due principi attivi: semaglutide e cagrilintide, analogo a lunga durata d'azione dell'amilina, ormone cosecreto con l'insulina, che agisce centralmente sui recettori dell'amilina e della calcitonina, riducendo l'assunzione calorica tramite induzione della sazietà e modulazione della motilità gastrointestinale. Entrambi i composti sono peptidi a lunga durata d'azione, progettati per garantire un'esposizione sistemica stabile con somministrazione settimanale. La formulazione prevede l'associazione in un'unica iniezione di semaglutide 2.4 mg e cagrilintide 2.4 mg. Il trattamento segue un regime di titolazione progressiva fino al raggiungimento della dose piena dopo 16 settimane.

Orforglipron (LY3502970) **(fase 3)**

È un agonista orale non peptidico del GLP-1R, che riduce l'appetito, rallenta lo svuotamento gastrico e migliora l'equilibrio energetico. Il profilo farmacodinamico potrebbe ridurre la desensibilizzazione del recettore rispetto agli agonisti completi. Orforglipron è stato valutato in uno studio di fase 2 randomizzato,

controllato con *placebo*, condotto su adulti con obesità o sovrappeso associato a complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, che hanno ricevuto 12, 24, 36 o 45 mg una volta al giorno per 36 settimane, senza restrizioni rispetto ai pasti. I risultati hanno mostrato una riduzione media del peso corporeo tra il 9.4% e il 14.7% nei gruppi trattati, rispetto a 2.3% nel gruppo *placebo*, con il 46–75% dei partecipanti che ha perso almeno il 10% del peso corporeo. Miglioramenti sono stati osservati in tutti i parametri cardio-metabolici pre-definiti. Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli agonisti GLP-1 iniettabili. Gli studi di fase 3 sono stati completati (ATTAIN 1 e 2) e il farmaco è stato approvato da FDA, ma non ancora da EMA.

Survodutide (BI 456906) **(fase 3)**

È un agonista duale dei recettori del GLP-1 e del glucagone, sviluppato come trattamento anti-obesità ad azione settimanale, che integra meccanismi di regolazione dell'appetito e del bilancio energetico. L'agonismo del GLP-1R contribuisce alla riduzione dell'assunzione alimentare, al rallentamento dello svuotamento gastrico e alla migliorata tolleranza glucidica, mentre l'attivazione del recettore glucagonico stimola gluconeogenesi, lipolisi e termogenesi, incrementando la spesa energetica. Il regime terapeutico prevede una titolazione graduale della dose nell'arco di 20 settimane, con aumenti ogni 2–4 settimane fino a raggiungere la dose *target* (fino a 4.8 mg/settimana), seguita da una fase di mantenimento di 26 settimane. Gli effetti avversi più frequentemente osservati sono stati di natura gastrointestinale, in particolare nausea, vomito e diarrea, con frequenza che aumenta in maniera dose-dipendente, prevalentemente durante la fase di titolazione della dose.

Maridebart Cafraglutide (MariTide) (fase 3)

È un anticorpo monoclonale anti-GIP-R coniugato a due peptidi GLP-1 RA, che agisce come agonista del recettore del GLP-1 e come antagonista del recettore del GIP. Ha emivita di circa 21 giorni, che ne determina una lunga durata d'azione e ne rende possibile la somministrazione mensile. Sono stati testati 3 dosaggi per via sottocutanea (140 mg, 280 mg, 420 mg ogni 4 o 8 settimane). Il profilo di tollerabilità evidenzia eventi avversi gastrointestinali, generalmente di intensità lieve-moderata e più frequenti nelle fasi iniziali del trattamento. avversi, data la limitata reversibilità degli effetti farmacologici legata alla somministrazione mensile.

Bibliografia

1. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF. Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. CMAJ 1999, 160: 513-25.
2. Jensen MD, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014, 129: S102–38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev 2017, 18: 715-723. DOI: 10.1111/obr.12551.
4. Tuccinardi D, Masi D, Watanabe M, et al. Precision obesity medicine: a phenotype-guided framework for pharmacologic therapy across the lifespan. J Endocrinol Invest 2025, 48: 2761-2798. DOI: 10.1007/s40618-025-02700-7.
5. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022, 387: 205-16.
6. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997, 21: S12-23.
7. 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.
8. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers. J Clin Pharmacol 1995, 35: 1103-8.
9. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring) 2009, 17: 30-9.
10. 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.
11. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology 2014, 155: 1280-90.
12. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest 2014, 124: 4473-88.
13. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabetes Res Clin Pract

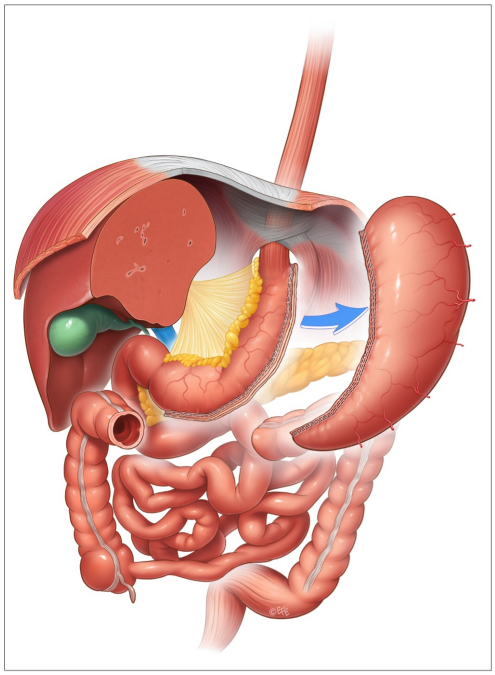
2012, 97: 27-42.

14. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. June 4, 2021.
15. EMA. Wegowy. 10/3/2022.
16. 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.
17. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, et al; OASIS 4 study group. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2025, 393: 1077-1087. DOI: 10.1056/NEJMoa2500969.
18. Sun B, Willard FS, Feng D, et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. Proc Natl Acad Sci U S A 2022, 119: e2116506119. DOI: 10.1073/pnas.2116506119.
19. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2021, 385: 503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
20. Samms RJ, Zhang GF, He W, et al. Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue. Mol Metab 2022, 64: 101550. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101550.
21. Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest 2021, 131: e146353. DOI: 10.1172/JCI146353.
22. Liu L. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. Front Pharmacol 2024, 15: 1397029. DOI: 10.3389/fphar.2024.1397029.
23. Clément K, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020, 8: 960-70.
24. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102: 1511-9.

1.4.3 Terapia chirurgica

Le prime LG internazionali per il trattamento chirurgico dell'obesità furono proposte nel 1991 dalla *Consensus Conference* del *National Institutes of Health* (1,2), successivamente integrate per la gestione dell'obesità di I e II grado e delle età estreme (adolescenti, anziani).

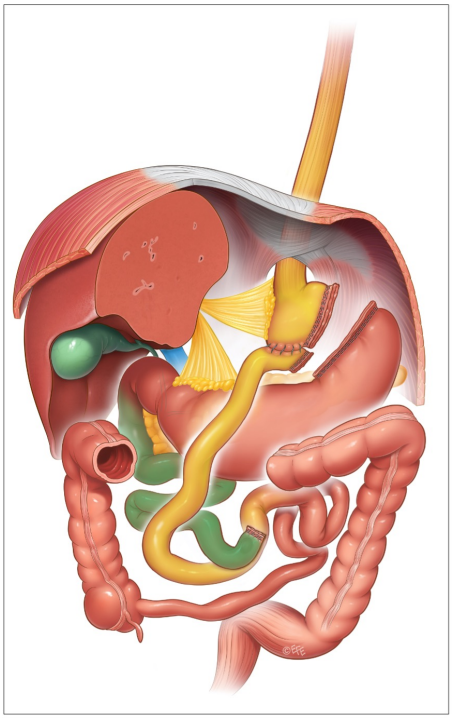
Gli interventi chirurgici bariatrici sono molteplici e tradizionalmente classificati secondo il meccanismo d'azione in "restrittivi", "malassorbitivi" e "ad azione mista". Successive evidenze, tuttavia, hanno dimostrato come altri fattori (i.e. ormonali, nervosi, microbioma) possano influire sugli effetti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



Sleeve gastrectomy

La procedura bariatrica più eseguita a livello globale nel periodo è la ***sleeve gastrectomy*** (LSG), con 351 689 interventi su un totale di 604 099 nel 2021 (58.2%) (3). Il *Bypass gastrico Roux-en-Y* (RYGB) ha costituito, nello stesso periodo di osservazione, la seconda procedura più eseguita (159 543 – 26.4%) (3).

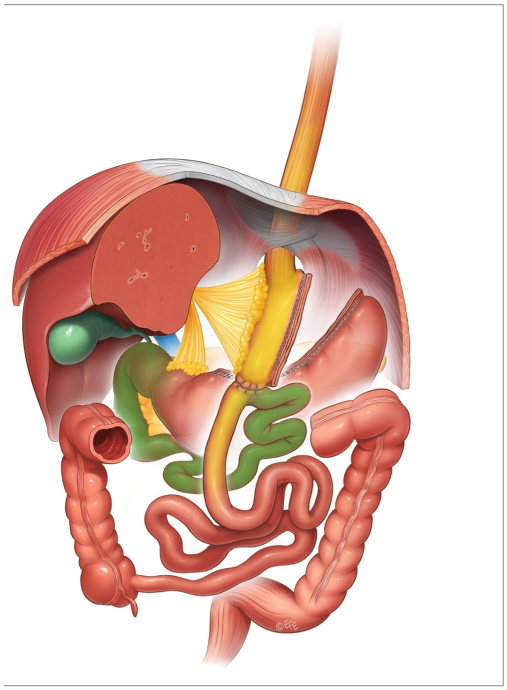
La LSG consiste nella creazione di un tubulo gastrico ottenuto dopo resezione verticale dello stomaco.



Bypass gastrico Roux en Y

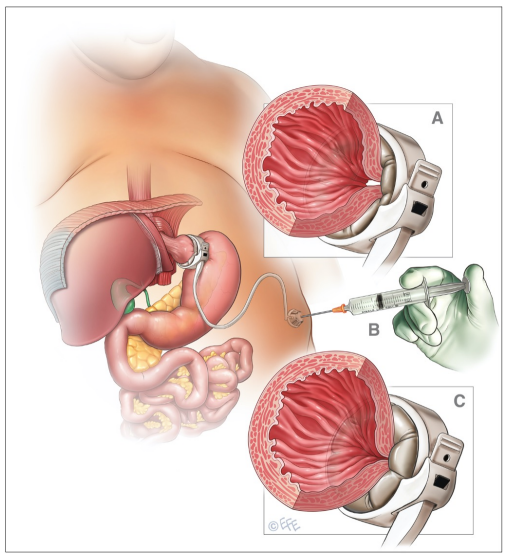
RYGB prevede la creazione di una "piccola tasca gastrica" (volume di 15-20 mL), alla quale viene anastomizzata un'ansa alimentare di circa 100-150 cm e confezionata una ricostruzione RY con ansa bilio-pancreatica di 50-150 cm. Studi comparativi randomizzati hanno dimostrato come, nel lungo termine (10 anni), il RYGB abbia un maggiore effetto in termini di calo ponderale rispetto alla SG, sebbene entrambe le procedure siano efficaci nel determinare il controllo del peso e delle complicanze (4,5).

Negli ultimi anni si è diffusa una variante del RYGB, denominata *One Anastomosis Gastric Bypass* (**OAGB**), che consiste nella creazione di una tasca gastrica lunga (confezionata a partire da una sezione orizzontale dello stomaco sulla piccola curvatura due cm a valle dell'incisura *angularis*), anastomizzata a un'ansa ad omega, a distanza di almeno 150-200 cm dalla prima ansa digiunale. Tale intervento sembra determinare, in uno studio, un calo ponderale comparabile a quello di RYGB e maggiore di quello indotto da LSG (6).



One Anastomosis Gastric Bypass

Il **bendaggio gastrico** regolabile (AGB) è stato l'intervento bariatrico più diffuso nei primi anni 2000. Prevede il posizionamento di un anello in silicone attorno alla giunzione esofago-gastrica, connesso a un *port* sottocutaneo che ne consentiva la calibrazione. È attualmente meno diffuso, considerato il calo ponderale maggiore indotto dalle nuove tecniche chirurgiche e le complicanze, come scivolamento, erosione, intolleranza del dispositivo (7).

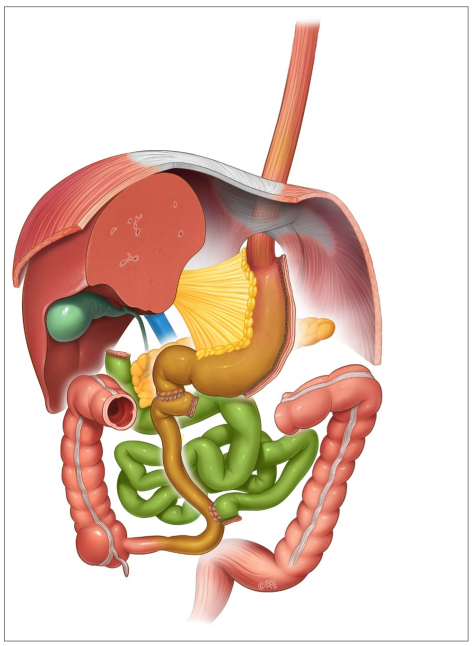


Bendaggio gastrico regolabile

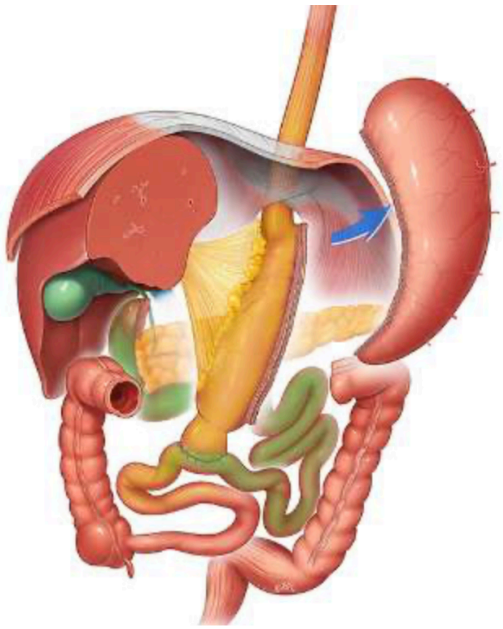
L'intervento malassorbitivo più noto e storicamente utilizzato, soprattutto nelle superobesità, è stata la **diversione bilio-pancreatica** (DBP) (6). L'intervento prevedeva una resezione gastrica distale, colecistectomia, con ricostruzione su ansa ad Y secondo Roux, con un'ansa alimentare di 200 cm e un'ansa comune di 50-70 cm (ultimo tratto ileale prima della valvola ileo-cecale) e tutto il restante intestino rappresentante l'ansa biliare. La procedura si è dimostrata efficace nel garantire il calo ponderale e la risoluzione delle complicanze nel lungo termine, ma è associata a tassi elevati di mortalità e morbilità conseguenti alle carenze nutrizionali e, pertanto, è stata attualmente abbandonata (9).

Come alternativa, per superare gli effetti nutrizionali negativi della DBP, nel corso degli anni sono state proposte varianti, quali la diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale (BPD-DS) — caratterizzata da una *sleeve gastrectomy*, successiva sezione del primo duodeno, tre cm a valle del piloro, e successiva

ricostruzione della continuità intestinale, con ansa comune di 100 cm e ansa alimentare di 150 cm — e più recentemente il *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (SADI) (10) — caratterizzato da una *sleeve gastrectomy*, sezione del primo duodeno e ricostruzione della continuità intestinale con anastomosi duodeno-ileale a 250-300 cm dalla valvola ileo-cecale. Entrambe le procedure sono molto efficaci nel controllo del peso e delle complicanze, specialmente nei pazienti superobesi, anche se la SADI è associata a un profilo inferiore di complicanze, soprattutto nutrizionali (11).



Diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale



Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass

Insieme alle procedure bariatriche validate, sono in corso di valutazione altre procedure, quale ad esempio la *sleeve gastrectomy* con bipartizione del transito (SG-TBP), che consiste in una *sleeve gastrectomy* associata ad anastomosi gastro-ileale su ansa alla Roux o su ansa ad omega, con conseguente "bipartizione" del transito alimentare. Tale intervento sembrerebbe garantire buoni risultati in termini di calo ponderale e di controllo delle complicanze (12).

Accanto alle procedure propriamente chirurgiche, si stanno recentemente diffondendo delle procedure endoscopiche (in modo particolare la gastroplastica verticale endoscopica - ESG) che, sebbene siano associate a risultati inferiori in termini di calo ponderale rispetto alle procedure chirurgiche, possono avere una buona efficacia, soprattutto nei pazienti con obesità di I e II grado (13).

Bibliografia

1. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. JAMA 2020, 324: 879-887. DOI: 10.1001/jama.2020.12567.
2. Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. Ann Intern Med 1991, 115: 956-61. PMID: 1952493.
3. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al; Collaborative Study Group for the IFSO Worldwide Survey. IFSO worldwide survey 2020-2021: current trends for bariatric and metabolic procedures. Obes Surg 2024, 34: 1075-1085. DOI: 10.1007/s11695-024-07118-3.
4. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, 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: 656-666. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2229.
5. Kraljevic M, Süsstrunk J, Wölnerhanssen BK, 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: 369-377. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.7052.
6. De Luca M, Piatto G, Merola G, et al. IFSO update position statement on one anastomosis gastric bypass (OAGB). Obes Surg 2021, 31: 3251-3278. DOI: 10.1007/s11695-021-05413-x.
7. Furbetta N, Cervelli R, Furbetta F. Laparoscopic adjustable gastric banding, the past, the present and the future. Ann Transl Med 2020, 8: S4. DOI: 10.21037/atm.2019.09.17.
8. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998, 22: 936-946. DOI: 10.1007/s002689900497.
9. Papadia FS, Adami GF, Roscelli C, 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.
10. Palmieri L, Pennestrì F, Raffaelli M. SADI-S, state of the art. Indications and results in 2024: a systematic review of literature. Updates Surg 2025, 77: 2037-2050. DOI: 10.1007/s13304-024-02041-9.
11. Galvao Goncalves G, El Ghazal N, Jodicke GM, et al. Five-year outcomes of two duodenal switch variants: BPD/DS vs. SADI-S. Surg Endosc 2026, 40: 6222-6231. DOI: 10.1007/s00464-026-12952-w.
12. Zhao S, Li R, Zhou J, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a review of the literature. Expert

Rev Gastroenterol Hepatol 2023, 17: 451-459. DOI: 10.1080/17474124.2023.2206563.

13. Marincola G, Gallo C, Hassan C, Raffaelli M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus endoscopic sleeve gastroplasty: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2021, 9: E87-E95. DOI: 10.1055/a-1300-1085.

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 a basso e bassissimo contenuto calorico o chetogeniche ipocaloriche (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 metaboliche, polmonari o endocrine (diabete, ipotiroidismo, ipertensione, OSAS, ecc) devono ricevere un'ottimizzazione terapeutica prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre la possibile insorgenza di complicanze peri-operatorie. In letteratura è stata dimostrata la valenza dell'utilizzo, anche nell'ambito della chirurgia metabolica e bariatrica, di programmi di *Enhanced recovery after surgery* (ERAS), che includono misure di prevenzione e terapia standardizzate al fine di migliorare l'esito, ridurre i tempi e i costi di degenza e accelerare il recupero post-operatorio del paziente affetto da obesità patologica.

La gestione del paziente che si sottopone a intervento chirurgico bariatrico prevede un *follow-up* a distanza, potenzialmente a vita, al fine di prevenire, monitorare e trattare le possibili complicanze cliniche e nutrizionali che possono manifestarsi nel breve e nel lungo termine. 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 dietoterapico, 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 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. Per il *follow-up* dietetico nutrizionale dovrebbe essere garantito un programma di controlli più intensivo, da definire non solo sulla base del tipo di intervento ma anche dell'aderenza e del percorso individuale di ogni paziente. L'aderenza al *follow-up* programmato è indispensabile per garantire la corretta riuscita dell'intervento stesso, in termini di monitoraggio delle complicanze e dell'evoluzione delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità pre-esistenti, della prevenzione e del trattamento delle possibili carenze nutrizionali, nonché della valutazione dell'adeguatezza del calo ponderale e della comparsa eventuale di recupero ponderale. Inoltre, un programma di controllo strutturato e multidisciplinare migliora significativamente la QoL del paziente e la percezione delle cure.

Bibliografia

1. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'obesità. 2016-2017.
2. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità. Linee Guida di Chirurgia dell'Obesità. 2016.
3. Yumuk V, et al; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. Obes Facts 2015, 8: 402–24.
4. Fried M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obes Facts 2013, 6: 449–68.
5. Busetto L, et al. Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. Obes Facts 2017, 10: 597–632.

1.4.4 Il ruolo della telemedicina nella gestione del paziente affetto da obesità

La telemedicina è quella componente della scienza medica che, attraverso l'utilizzo delle tecnologie più avanzate viene applicata sistematicamente in tempo reale e nella vita reale per affrontare e soddisfare i bisogni reali e percepiti di pazienti, operatori sanitari e cittadini. Mira, inoltre, a promuovere la ricerca per migliorare l'utilità e l'efficacia della medicina in ambito preventivo, predittivo, terapeutico e riabilitativo, sia da una prospettiva clinica a livello individuale che in termini di salute pubblica per la comunità. La telemedicina si

impegna a superare le difficoltà legate alla distanza e a ottimizzare ulteriormente i processi di cura in termini di efficienza, appropriatezza ed efficacia (1).

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 (2,3)	
Televisita	Atto medico in cui il professionista interagisce a distanza in tempo reale con il paziente, anche con il supporto di un *care-giver* (4).
Teleconsulto	Atto medico in cui il professionista interagisce a distanza con uno o più medici per dialogare, anche tramite una videochiamata, riguardo la situazione clinica di un paziente, basandosi sulla condivisione di dati clinici, referti, le immagini e audiovideo.
Teleassistenza	Atto professionale di pertinenza di professionisti sanitari (infermiere/ fisioterapista/ logopedista/ ecc) che si basa sull'interazione a distanza tra professionista e paziente/*care-giver* per mezzo di una videochiamata, alla quale si può all'occorrenza aggiungere la condivisione di dati, referti o immagini.
Telecontrollo	È utilizzato per monitorare a distanza l'andamento di una condizione clinica perlopiù stabile come le patologie croniche.
Telemonitoraggio	Destinato a patologie a rischio di evoluzione rapida, consente di trasmettere e gestire dati in tempo reale, per erogare a distanza conseguenti risposte terapeutiche e assistenziali accurate e tempestive (5).

I dati riportati in letteratura (che derivano da studi caratterizzati nella maggior parte dei casi da bassa numerosità del campione, breve *follow-up* e grande eterogeneità) suggeriscono come la telemedicina possa consentire di raggiungere e mantenere una perdita di peso a livelli almeno paragonabili agli interventi tradizionali in presenza (6-9). Questi approcci migliorano inoltre l'aderenza comportamentale, attraverso il *feed-back* in tempo reale, il monitoraggio continuo e il rinforzo educazionale: in questo senso è fondamentale il ruolo educativo e d'intervento dell'infermiere, attuabile con la teleassistenza (10). Gli studi dimostrano come l'efficacia degli interventi aumenta quando gli approcci digitali sono combinati con quelli tradizionali in

presenza (11). 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 in termini di costi diretti e indiretti; 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: ad esempio, tramite video, un paziente può invitare uno specialista in Scienza dell'Alimentazione o un dietista a dare un'occhiata al suo frigorifero o alla sua dispensa, e lo specialista può vedere quali attrezzature sono disponibili per cucinare (12).

Il monitoraggio dietetico-nutrizionale dei pazienti con obesità può essere efficacemente supportato tramite telemedicina, integrata in un modello ibrido che combina visite in presenza e televisite. Il dietista svolge un ruolo centrale nel monitoraggio nutrizionale, nell'educazione alimentare e nel supporto comportamentale, avvalendosi di strumenti digitali per l'automonitoraggio. 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 (13).

Per quanto in letteratura gli studi riguardino principalmente le terapie comportamentali, alcune di queste tecnologie possono essere utilizzate per il monitoraggio degli interventi farmacologici (14) e per la valutazione pre-operatoria e il *follow-up* post-operatorio dei pazienti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica (15-17). 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 (18) o OSAS (19).

D'altro canto, tante sono le sfide da attuare: 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 normativa relativa al trattamento dei dati personali, formulare programmi

personalizzati per i diversi fenotipi clinici/culturali/sociali della popolazione estremamente eterogenea dei pazienti affetti da obesità, al fine di migliorare l'aderenza e il mantenimento degli esiti a lungo termine, validare questi approcci in studi metodologicamente rigorosi per numerosità del campione, durata del *follow-up* ed esiti.

Bibliografia

1. Gaddi AV, Lugaresi ML. Telemedicine: a unique, univocal, and shared definition for everyone. Art Int Surg 2024, 4: 37-43. DOI: 10.20517/ais.2024.03.
2. AGENAS. Telemedicina. 2025. https://www.agenas.gov.it/agenzia-per-la-sanità-digitale/progetti-strategici/telemedicina.
3. Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina. Accordo Stato-Regioni del 17 dicembre 2020.
4. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Documento analitico sul modello orientativo di erogazione della televisita. Aggiornamento 5.3.
5. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Documento analitico sul modello orientativo di erogazione del telemonitoraggio e del telecontrollo. Aggiornamento 5.2.
6. Tchang BG, Morrison C, Kim JT, et al. Weight loss outcomes with telemedicine during COVID-19. Front Endocrinol 2022, 13: 793290. DOI: 10.3389/fendo.2022.793290.
7. Bertoli S, Capodaglio P, Colosimo 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. DOI: 10.2196/72054.
8. Hoerster KD, Hunter-Merrill R, Nguyen T, 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: 2230-2241. DOI: 10.1001/jama.2022.21177.
9. Baer HJ, Rozenblum R, De La Cruz BA, et al. Effect of an online weight management program integrated with population health management on weight change. A randomized clinical trial. JAMA 2020, 324: 1737-1746. DOI: 10.1001/jama.2020.18977.
10. Colaone E, Belluzzi E, Pozzuoli A, et al. Effectiveness of telemedicine nursing interventions in the

management of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. Curr Obes Rep 2025, 14: 63. DOI: 10.1007/s13679-025-00655-7.

11. Kupila SKE, Joki A, Suojanen LU, 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: 371-394. DOI: 10.1007/s13679-023-00515-2.
12. Hinchliffe N, Capehorn MS, Bewick M, et al. The potential role of digital health in obesity care. Adv Ther 2022, 39: 4397-4412. DOI: 10.1007/s12325-022-02265-4.
13. Bayram F, Sonmez A, Kiyici S, 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: 167-182.
14. Overweight and obesity management. NICE guidelines NG 246, 2026.
15. Chao GF, Ehlers AP. Improving obesity treatment through telemedicine: increasing access to bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2021, 17: 9-11. DOI: 0.1016/j.soard.2020.09.012.
16. Cassin SE, Park KE, Leung 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: 4103-4113. DOI: 10.1007/s11695-025-08163-2.
17. Jassil FC, Hamelmann R, Brown A, et al. Exploring the acceptability of post-bariatric nutritional-behavioral and supervised exercise intervention (BARI-LIFESTYLE): a mixed methods evaluation. Obes Surg 2025, 35: 2471-2479. DOI: 10.1007/s11695-025-07927-0.
18. Choi DJ. The role and prospects of telemedicine in the treatment of heart failure patients: a narrative review. Ewha Med J 2025, 48: e26. DOI: 10.12771/emj.2025.00360.
19. Spicuzza L, Attinà A, Bignamini E, 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: 1196-1207. DOI: 10.1089/tmj.2024.0573.

2 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDER*

2.1 Obiettivi generali

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m^2 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 Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

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

2.2 Benefici attesi

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

2.3 Popolazione *target*

La popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m^2 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) è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica.

Il paziente con sovrappeso o 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.

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

L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente. L'obesità in particolare determina la comparsa di numerose complicanze metaboliche, epatiche, cardiocircolatorie, respiratorie, ortopediche e motorie, oncologiche e psicologiche, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni e

un peggioramento della qualità di vita. È un problema sanitario e sociale importante, senza disponibilità di opzioni terapeutiche farmacologiche valide per anni.

2.4 Preferenze dei pazienti

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

2.5 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.

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

3 METODOLOGIA

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere ai quesiti clinici identificati dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, dicembre 2024 (1). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla *checklist* AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) *Reporting* (2).

3.1 Sviluppo dei quesiti clinici

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico (CTS), il *panel* ha elaborato una prima versione del quesito clinico relativo alla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie metaboliche correlate. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *panel*, il CTS e il gruppo ERT, si è deciso di formulare quesiti clinici distinti per cinque sottogruppi di pazienti in base al tipo di complicanza, mentre i tipi di interventi a confronto sono gli stessi per tutti i quesiti. I quesiti sono stati formulati secondo il modello PICO e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione degli studi (Appendice 1).

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 ciascun quesito (tipo di complicanza). 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

QUESITI CLINICI

1. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con complicanze e patologie

metaboliche correlate all'obesità (MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) e resistenti alle modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle complicanze e patologie metaboliche correlate?

2. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con scompenso cardiaco e resistenti alle modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle complicanze e patologie correlate?
3. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con patologia cardio-vascolare (vasculopatia periferica, IMA e *ictus* non fatale) e resistenti alle modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle complicanze e patologie correlate?
4. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con sindrome dell'apnea ostruttiva (OSAS), e resistenti alle modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle complicanze e patologie correlate?
5. Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con malattia renale cronica e resistenti alle modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle complicanze e patologie correlate?

PICO

P. Popolazione: adulti (≥ 18 anni) con BMI > 27 kg/m^2 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 (dieta e attività fisica); vengono esclusi studi che includano solo pazienti con BMI > 40 kg/m^2, pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità. Il 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.

I. Intervento: 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)

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. Studi controllati randomizzati che confrontavano i trattamenti considerati in aggiunta allo stile di vita verso modifiche dello stile di vita.

3.4 Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

Ricerca bibliografica delle prove relative a efficacia e sicurezza

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 fino alle date riportate in Appendice 1, 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* (*GRADE Rating Automation Through Enhanced Reasoning*). Si tratta di un prototipo sviluppato dai membri del GRADE *Working Group* nell'ambito di un progetto volto a realizzare un modulo ufficiale in grado di fornire suggerimenti automatici sui giudizi GRADE relativi al livello di certezza delle prove per meta-analisi *pairwise* e *network* meta-analisi. Il sistema esegue *pairwise* meta-analisi o *network* meta-analisi e suggerisce giudizi GRADE per ciascun dominio GRADE. Gli strumenti disponibili sono in fase di *test*, pertanto abbiamo verificato manualmente tutti i risultati.

Le tecniche chirurgiche riportate in maniera eterogenea all'interno degli studi inclusi sono state raggruppate come segue:

- RYGBP = Roux-en-Y *gastric bypass*/*laparoscopic* Roux-en-Y *gastric bypass*;
- GBP = *metabolic gastric bypass*/*single anastomosis gastric bypass* o *mini-gastric bypass*;
- SG = *sleeve gastrectomy/laparoscopic sleeve gastrectomy*;
- GB = *gastric banding/laparoscopic adjustable gastric banding.*

Per quanto riguarda i farmaci, sono stati considerati liraglutide 3 mg/die e semaglutide 2.4 mg/settimana,

tirzepatide, orlistat e naltrexone/bupropione a qualsiasi dosaggio.

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 l'incertezza nei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza (IC) al 95%. I dati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media standardizzata (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 RS degli interventi (4).

Sono stati valutati i seguenti domini: *sequence generation*; *allocation concealment*; *blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor; incomplete outcome data; selective reporting*. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro. Nelle *network* meta-analisi, per poter valutare la certezza dell'evidenza con i *software* dedicati è necessario formulare un giudizio di *bias* "*overall*", o 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 *(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (5,6).

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. Sono state utilizzate le seguenti soglie:

- soglia che distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo;
- soglia che distingue fra effetto piccolo ed effetto moderato;

- soglia che distingue fra effetto moderato ed effetto grande.

Per gli esiti continui misurati con la SMD, sono stati utilizzati i seguenti valori soglia (7):

- 0.20, che distingue fra dimensione dell'effetto irrilevante ed effetto piccolo;
- 0.50, che distingue fra effetto piccolo ed effetto moderato;
- 0.80 che distingue fra effetto moderato ed effetto grande.

Per gli esiti dicotomici è stato seguito l'approccio basato sugli *utilities values* (HSUV), come indicato nella GRADE *guidance* n 42 (8). Gli HSUV sono un indice sintetico della qualità della vita correlata alla salute utilizzato nell'analisi economica, solitamente ottenuto mediante sondaggi tra persone affette da una patologia, alle quali viene chiesto di assegnare un valore agli stati di salute su una scala in cui 1 equivale a piena salute e 0 è considerato equivalente alla morte. 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.

I dati sintetizzati per ogni esito sono stati presentati nelle tabelle "*Summary of Findings*" (SoF), come raccomandato dalla Cochrane. Nelle tabelle SoF sono presentati: il grafico della NMA, l'effetto relativo, l'effetto assoluto, la certezza nelle prove.

3.8 Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ERT e l'esperto di analisi economiche hanno presentato al *Panel*:

- la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;
- l'*Evidence to Decision* (EtD) *framework*, strumenti utili per la formulazione delle raccomandazioni, in cui per ogni confronto sono state riportate delle tabelle di sintesi (SOF) con i risultati delle metanalisi e la valutazione della qualità delle prove e i risultati della ricerca della letteratura per accettabilità, fattibilità ed equità e valori;
- il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dal paziente durante le riunioni e dell'uso delle risorse, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità del trattamento, il *Panel* ha proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza (forte o condizionata) e la direzione (in favore o contro il trattamento, di equivalenza fra i due trattamenti) delle raccomandazioni tramite votazione (Appendice 12.1), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca.

Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

La tabella di seguito illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	**Forte**	**Condizionata (debole)**
Per i clinici*	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti*	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della "condizionalità" della

	raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	raccomandazione.
Ogni raccomandazione riguardante una scelta terapeutica, soprattutto se condizionata, deve necessariamente prevedere una discussione tra medico e paziente dei potenziali benefici e dei limiti delle diverse scelte, inclusi meccanismo d'azione, effetti collaterali e potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso.		

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 alla 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.

Nel corso delle riunioni si sono definiti gli argomenti da approfondire ed è stata concordata e modulata la formulazione di tali indicazioni sviluppate in conformità a quanto previsto dal capitolo 4.8 "Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statements"* del MM-LG_v2.0_dic_2024 (1), alle evidenze disponibili, all'esperienza dei componenti del *panel* e alla valutazione da parte della rappresentante dei pazienti.

Le indicazioni di buona pratica clinica sono state poi approvate dal *panel* degli estensori e dal CTS, riviste dal *panel* dei revisori e la versione definitiva è stata approvata all'unanimità da CTS e panel degli estensori.

3.10 Salute planetaria

È stato deciso di inserire un ulteriore dominio, riguardante la salute planetaria. I membri del CTS e del *panel* hanno ritenuto questo argomento particolarmente rilevante e necessario per valutare l'impatto sul pianeta delle raccomandazioni prodotte, e valutare se questo potesse modificarne la forza o la direzione. Infatti, ogni azione deve essere pienamente consapevole, in un contesto in cui il progresso tecnologico e terapeutico si associa a conseguenze inevitabili come acidificazioni 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" (9). 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 (10), 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 (11). I sistemi alimentari producono circa 17.2 miliardi di tonnellate di CO_2 equivalente (CO_2e) all'anno, pari a circa il 35% delle emissioni globali di gas serra (12). Si stima che gli individui con obesità emettano 1.149 tonnellate aggiuntive di CO_2e all'anno rispetto agli individui non affetti da obesità, a causa del maggior consumo di cibo, del maggior fabbisogno metabolico e dei trasporti (13).

L'integrazione della salute planetaria nelle LG sanitarie è stata formalmente affrontata (14-16) e sono state individuate cinque sfide chiave:

- la volontà di affrontare la salute planetaria;
- come considerarla metodologicamente;
- competenze e risorse;
- il calcolo pesato degli esiti relativi alla salute umana, animale e planetaria;
- la gestione delle disuguaglianze globali in materia di salute planetaria.

Il gruppo di lavoro GRADE ha sviluppato LG formali sull'integrazione delle considerazioni relative alla salute planetaria nello sviluppo delle LG, riconoscendo la necessità di un approccio sistematico e riproducibile a questo ambito emergente (15). Seguendo questo quadro metodologico in evoluzione, il gruppo di esperti che ha redatto le LG si è impegnato a incorporare la salute planetaria come criterio esplicito nel processo *Evidence-to-Decision* (EtD).

È stata condotta una ricerca bibliografica su *PubMed* e *Google Scholar* per identificare le evidenze sull'impatto ambientale di ciascun intervento. I termini di ricerca combinavano parole chiave ambientali standardizzate ("Ambiente", "Rifiuti", "Emissioni di carbonio", "Salute planetaria") con la nomenclatura specifica dell'intervento per ciascun PICO. Inoltre, sono state consultate fonti specializzate sulle evidenze ambientali,

in particolare *HealthcareLCA*, un archivio di studi di valutazione del ciclo di vita (LCA) applicati agli interventi sanitari. Sono stati inoltre esaminati, ove disponibili, i rapporti di valutazione del LCA forniti 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 in forma narrativa, data l'eterogeneità dei disegni di studio, delle metriche ambientali e degli *standard* di presentazione nella letteratura recuperata. Seguendo le LG GRADE sull'integrazione delle considerazioni relative alla salute planetaria nelle LG sanitarie (17), queste evidenze sono state inserite in una tredicesima dimensione del quadro EtD, denominata "Impatto sui limiti planetari". Al *panel* sono state presentate le evidenze sintetizzate per ciascun PICO ed è stato espresso un giudizio sulla direzione e l'entità dell'impatto dell'intervento sui limiti planetari rispetto al comparatore. Al *panel* è stata quindi data la possibilità di rivedere la direzione e/o la forza della propria raccomandazione finale alla luce di questa valutazione della salute planetaria.

3.11 Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Dicembre 2024 (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf).
2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation. (https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf).
3. GRADErater [Computer program]. Testing version. Accessed 2026-04-30. GRADE Working Group. Porto, Portugal. Available at: gradeai.med.up.pt.
4. Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011.
5. The GRADE Book version 1.0 (*updated August* 2025). The GRADE Working Group. *Available from*: https://book.gradepro.org.
6. Sousa-Pinto B, Marques-Cruz M, Vieira RJ, , et al. AI-enabled GRADE: How the GRADE Working Group will use automation to rate the certainty of evidence of intervention effects. *Under review.*
7. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1988. ISBN: 0-8058-0283-5.

8. Wiercioch W, Morgano GP, Piggott T, et al. GRADE guidance: using thresholds for judgments on health benefits and harms in decision making (GRADE guidance 42). Ann Int Med 2025, 178: 1644-1652. DOI: 10.7326/ANNALS-24-02013.
9. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation - Lancet Commission on planetary health. Lancet 2015, 386: 1973-2028. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60901-1.
10. Planetary Health Check. A scientific assessment of the state of the planet. 2024. https://www.planetaryhealthcheck.org/wp-content/uploads/PHC_Report_2024_online_version.pdf.
11. Eckelman MJ, Sherman JD, MacNeill AJ. Life cycle environmental emissions and health damages from the Canadian healthcare system: an economic-environmental-epidemiological analysis. PLoS Med 2018, 15: e1002623. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002623.
12. Springmann M, Clark M, Mason-D'Croz D, et al. Options for keeping the food system within environmental limits. Nature 2018, 562: 519-525. DOI: 10.1038/s41586-018-0594-0.
13. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. The environmental foodprint of obesity. Obesity (Silver Spring) 2020, 28: 73-79. DOI: 10.1002/oby.22657.
14. Piggott T, Leontiadis GI, Herrmann A, et al. We're living through a planetary health crisis: health guidelines must consider planetary health. Lancet Planet Health 2024, 8: e979-e980. DOI: 10.1016/s2542-5196(24)00300-0.
15. Vieira RJ, Sousa-Pinto B, Herrmann A, et al. A novel approach to consider planetary health in guideline development: a GRADE approach using the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2024-2025 guidelines as a case study. J Allergy Clin Immunol In Practice. 2025, 13: 2600-2607. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.04.060.
16. Cecconi Ebm C, Herrmann A, Bognanni A, et al. A primer to planetary health in evidence-based medicine and clinical decision-making. BMJ Evid Based Med 2025, DOI: 10.1136/bmjebm-2025-113904.
17. Piggott T, Saadat P, Herrmann A, et al. Integrating planetary heaslth in health guyidelines (GRADE guidance 46). Ann Intern Med 2026, DOI:10.7326/ANNALS-25-04761.

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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). L'Appendice 1 mostra il *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) con il processo di selezione e l'Appendice 2 la tabella degli studi esclusi.

Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza correlata al peso presente nei pazienti.

4.1 Malattia metabolica

Per gli esiti specifici relativi alle complicanze metaboliche sono stati considerati studi che includevano pazienti con malattia metabolica.

Le caratteristiche degli studi inclusi si trovano nell'Appendice 4.

In Appendice 6 si trova l'EtD di malattia metabolica (paragrafo 10.6.1).

Effetti desiderabili

Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato e grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti desiderabili come piccola per orlistat, naltrexone-bupropione e liraglutide; moderata per tirzepatide e grande per semaglutide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici.

Considerazioni aggiuntive: le procedure chirurgiche sono gli unici interventi che hanno effetto dimostrato sulla mortalità, solo lo studio SELECT (su semaglutide) ha dati per i farmaci. Per il resto, gli effetti desiderabili sono stati definiti dal *panel*:

- per **orlistat** "piccoli"; il giudizio complessivo è dato da un compromesso dei vari esiti, guidati maggiormente da HbA1c, risultato "moderato", nonostante ve ne fossero altri con esito "irrilevante", visto il noto impatto indiretto su mortalità e esito delle altre patologie;
- per **naltrexone-bupropione** "piccoli", vista l'assenza di dati su molti degli esiti definiti critici;
- per **liraglutide** "piccoli", in accordo con questa valutazione per molti dei singoli effetti, anche se la maggior parte degli studi indicava la riduzione dei lipidi ma senza che venissero riportate le deviazioni *standard*, cosa che non ne ha consentito la valutazione nella metanalisi;
- per **semaglutide**, anche se non sono utilizzabili in questa analisi le riduzioni dei lipidi (riportate nella maggior parte degli studi senza le indicazioni delle deviazioni *standard*), la valutazione "grande" è guidata dal fatto che vi sono dati su mortalità (seppur derivati da un solo studio) e che gli effetti indesiderabili sono minori rispetto al comparatore;
- per **tirzepatide** "grandi" sulla maggior parte degli effetti desiderabili, ma l'assenza di dati relativi alla mortalità ha portato alla valutazione complessiva di "moderati", al fine anche di differenziare la valutazione rispetto a semaglutide su cui esistono dati di mortalità;
- per **bendaggio gastrico** si è voluto sottolineare l'effetto minore sul controllo delle complicanze metaboliche rispetto agli altri interventi chirurgici

Si veda Appendice 7 per le SoF.

Effetti indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti indesiderabili come grande per orlistat e bendaggio gastrico; moderata per naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, *sleeve gastrectomy* e RYGBP.

Considerazioni aggiuntive:

- per **naltrexone-bupropione** esistono importanti controindicazioni all'utilizzo di tale farmaco;
- per **liraglutide** gli effetti "grandi" sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla grandezza dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente

determinano la sospensione del farmaco;

- per gli **interventi chirurgici** si segnala che nei lavori selezionati sono raramente descritte le complicanze/eventi avversi.

Si veda Appendice 7 per le SoF.

Bilancio netto

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato il bilancio complessivo tra effetti desiderabili e indesiderabili come lievemente favorevole all'intervento per semaglutide, *sleeve gastrectomy* e RYGBP; neutrale per tirzepatide, bendaggio gastrico e altri *bypass* gastrici; lievemente sfavorevole all'intervento per naltrexone-bupropione e liraglutide; moderatamente sfavorevole all'intervento per orlistat.

Certezza globale delle prove

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, è stata giudicata molto bassa la certezza delle prove per orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici.

Valori

La ricerca della letteratura relativa alla dimensione "valori" è stata condotta considerando complessivamente tutte le complicanze incluse nel presente documento.

Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015).

Per quanto riguarda la farmacoterapia, gli studi mostrano che i pazienti attribuiscono grande importanza all'efficacia del trattamento, in particolare alla perdita di peso sostenuta nel tempo e al miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, la scelta terapeutica è fortemente influenzata anche dai timori relativi agli effetti collaterali, dai costi, dalle modalità di somministrazione e dalla fiducia nei farmaci. Molti pazienti riportano la necessità di maggiori informazioni e di un adeguato *counseling* medico. Inoltre, l'esperienza di precedenti

fallimenti terapeutici aumenta la disponibilità a considerare trattamenti più intensivi, inclusa la chirurgia metabolica e bariatrica.

Per quanto riguarda la chirurgia metabolica e bariatrica, gli studi evidenziano che le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'entità della perdita di peso attesa, dalla risoluzione delle complicanze e dalla qualità di vita post-intervento. Molti pazienti descrivono la chirurgia come un cambiamento radicale e positivo della propria vita ("nuova normalità"), con benefici su mobilità, autonomia, benessere psicologico e relazione con il cibo. Tuttavia, alcuni riportano complicanze o nuovi problemi di salute dopo l'intervento.

Diversi studi mostrano inoltre che i pazienti sono spesso disposti ad accettare rischi anche rilevanti pur di ottenere una perdita di peso significativa, sebbene vi sia ampia variabilità individuale nella tolleranza al rischio. La scelta tra diverse procedure bariatriche dipende soprattutto dal bilancio percepito tra efficacia e sicurezza: procedure considerate più efficaci vengono preferite da chi accetta maggiori rischi, mentre altri privilegiano interventi percepiti come più sicuri.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono che le decisioni terapeutiche nell'obesità siano fortemente influenzate da valori e preferenze individuali, legati non solo agli esiti clinici, ma anche alla qualità di vita, al funzionamento sociale, alla percezione del rischio, ai costi e all'accessibilità delle cure.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che possa esserci una possibile importante incertezza o variabilità nei valori attribuiti agli esiti per orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide e tirzepatide, mentre probabilmente non vi sono importanti incertezze o variabilità nei valori per bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che il bilancio complessivo degli effetti probabilmente favorisca il comparatore per orlistat, naltrexone-bupropione e liraglutide, mentre probabilmente favorisca l'intervento per semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGB e altri *bypass* gastrici.

Risorse necessarie

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che orlistat, naltrexone-bupropione liraglutide, semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici

richiedano costi elevati.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Certezza delle evidenze sulle risorse necessarie

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha giudicato moderata la certezza delle prove relative alle risorse necessarie per orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici.

Costo-efficacia

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che naltrexone-bupropione e liraglutide probabilmente favoriscano il comparatore in termini di costo-efficacia; che orlistat, semaglutide e tirzepatide probabilmente favoriscano l'intervento; mentre bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici favoriscano l'intervento.

Equità

Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010).

Nel complesso, le evidenze disponibili mostrano che l'accesso ai trattamenti per l'obesità, sia farmacologici sia chirurgici, è influenzato non solo dal bisogno clinico ma anche da fattori socioeconomici, culturali e organizzativi. Diversi studi hanno evidenziato che soggetti con basso reddito, minor livello di istruzione, assenza di assicurazione sanitaria, appartenenza a minoranze etniche o ridotto accesso ai servizi sanitari presentano minore probabilità di ricevere trattamenti anti-obesità, nonostante una pari o maggiore eleggibilità clinica.

Per quanto riguarda la farmacoterapia, lo studio di Lu 2022 ha mostrato che circa metà della popolazione adulta statunitense sarebbe eleggibile al trattamento con semaglutide, ma solo una minima quota utilizza

effettivamente farmaci per la perdita di peso. L'accesso risultava inferiore nei soggetti economicamente svantaggiati, privi di assicurazione o appartenenti ad alcune minoranze etniche.

Per la chirurgia metabolica e bariatrica, numerosi studi (Ahmad 2014, Desogus 2019, Fysekidis 2016, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010) hanno documentato importanti disparità tra popolazione eleggibile e pazienti effettivamente operati. In particolare, donne, soggetti con reddito più elevato, assicurazione privata e maggior livello di istruzione risultavano sovrarappresentati tra i pazienti operati, mentre gruppi socioeconomicamente svantaggiati e alcune minoranze etniche risultavano sottotrattati.

Infine, gli studi qualitativi e sulle preferenze dei pazienti hanno evidenziato che stigma, scarsa informazione, percezione di limitato supporto sanitario e criteri organizzativi di accesso rappresentano ulteriori barriere all'equità delle cure.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide e tirzepatide possano ridurre l'equità, mentre bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici probabilmente possano aumentarla. In particolare, tutti i farmaci per il calo ponderale sono attualmente a totale carico del paziente (tirzepatide è rimborsabile nei pazienti con diabete mellito), con possibili limitazioni nell'accesso per le fasce socioeconomiche più svantaggiate; al contrario, gli interventi di chirurgia metabolica e bariatrica sono rimborsati dal SSN, sebbene il rimborso non copra completamente alcune spese post-operatorie, come esami di *follow-up* e integratori nutrizionali.

Accettabilità

Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022).

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, gli studi mostrano che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come efficaci e accettabili, ma la persistenza terapeutica nella pratica clinica reale risulta frequentemente limitata. Le principali barriere riportate includono costi, copertura assicurativa, effetti collaterali gastrointestinali, modalità di somministrazione e difficoltà organizzative. Gli studi su agonisti GLP-1 hanno evidenziato elevati tassi di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, spesso correlati a problemi economici o effetti avversi. L'aderenza appare migliore quando i trattamenti sono inseriti in programmi strutturati con *counselling*, supporto comportamentale e *follow-up* regolare.

Per la chirurgia metabolica e bariatrica, gli studi qualitativi e osservazionali indicano che l'accettabilità è generalmente elevata tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. I principali fattori che favoriscono accettabilità e aderenza includono informazione chiara, processo decisionale condiviso, supporto familiare e continuità assistenziale. Tuttavia, timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, difficoltà logistiche, costi e disuguaglianze di accesso possono limitare la partecipazione e il mantenimento del *follow-up*.

Gli studi sulla soddisfazione dei pazienti mostrano che questa dipende non solo dalla perdita di peso, ma anche dal miglioramento dei sintomi, della qualità di vita, dell'accessibilità ai servizi e del supporto ricevuto. Persistenza dei sintomi, complicanze e barriere organizzative risultano invece associate a minore soddisfazione e maggiore rischio di abbandono del percorso terapeutico.

Dal punto di vista dei professionisti sanitari, emerge che chirurgia metabolica e bariatrica e farmaci anti-obesità sono generalmente riconosciuti come efficaci, ma risultano ancora sotto-utilizzati nella pratica clinica. Molti medici riportano scarsa familiarità con LG, criteri di eleggibilità e gestione del *follow-up*, oltre a timori riguardo complicanze e difficoltà organizzative. L'accettabilità e il ricorso ai trattamenti aumentano con maggiore formazione, esperienza clinica e integrazione in percorsi multidisciplinari strutturati.

Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili. Negli studi inclusi nel gruppo di farmacoterapia, è stato osservato un aumento dei *drop-out* dovuti a eventi avversi rispetto alla modifica dello stile di vita. In particolare, la semaglutide ha mostrato circa 74 interruzioni in più ogni 1000 partecipanti (RR 2.04; IC 95% 1.88–2.22), il naltrexone-bupropione 65 in più ogni 1000 (RR 1.91; IC 95% 1.29–2.83), la tirzepatide 50 in più ogni 1000 (RR 1.70; IC 95% 1.08–2.67), l'orlistat 46 in più ogni 1000 (RR 1.64; IC 95% 1.29–2.10) e la liraglutide 26 in più ogni 1000 partecipanti (RR 1.37; IC 95% 0.96–1.95). Nel complesso, gli effetti osservati sono stati interpretati come

piccoli per orlistat, naltrexone-bupropione, semaglutide e tirzepatide, e trascurabili per liraglutide.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici siano probabilmente accettabili per pazienti e professionisti sanitari.

Fattibilità

Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010).

Per quanto riguarda la farmacoterapia, lo studio qualitativo di Donnan 2022 ha esplorato i fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide e semaglutide) in pazienti con obesità severa. Le principali barriere identificate erano costi elevati, assenza di copertura da parte del sistema sanitario, effetti collaterali e modalità di somministrazione, suggerendo che la fattibilità dell'intervento farmacologico dipende fortemente dall'accessibilità economica e organizzativa.

Per la chirurgia metabolica e bariatrica, gli studi inclusi hanno mostrato che modelli organizzativi strutturati e multidisciplinari possono migliorare significativamente l'accesso e la continuità assistenziale, soprattutto nelle aree rurali. Lo studio di Chan 2016 ha evidenziato che un modello "decentrato", con *follow-up* locale e intervento eseguito in un centro specialistico, consentiva esiti clinici comparabili al modello tradizionale, con maggiore soddisfazione dei pazienti, migliore aderenza ai controlli e riduzione delle barriere geografiche e logistiche.

Lo studio internazionale di Haddad 2021 ha mostrato che la gestione della chirurgia metabolica e bariatrica richiede elevata esperienza specialistica e competenze avanzate per affrontare complicanze acute e tardive, sottolineando l'importanza della formazione e della disponibilità di *team* esperti.

Infine, lo studio di DeNino 2010 ha suggerito che, in presenza di protocolli strutturati, *reminder* e supporto multidisciplinare, anche pazienti residenti lontano dal centro chirurgico possono mantenere una buona adesione ai *follow-up* post-operatori, indicando che la distanza geografica da sola non rappresenta necessariamente una barriera decisiva.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità dipende principalmente da fattori organizzativi, economici, logistici e dalla disponibilità di percorsi multidisciplinari strutturati, più che dall'efficacia clinica degli interventi stessi.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che orlistat, naltrexone-bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy*, RYGBP e altri *bypass* gastrici siano probabilmente fattibili nella pratica clinica.

4.2 Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)

Per gli esiti specifici relativi alla complicanza OSAS sono stati considerati solo i due studi che includevano pazienti con OSAS. Uno studio è stato individuato con la ricerca bibliografica (Blackman 2016), il secondo è stato suggerito dagli esperti (Malhotra 2024; SURMOUNT-OSA).

Blackman 2016: include 359 partecipanti (età media 48.5 anni, maschi 71.9%), con obesità (peso medio 117.6 kg, BMI medio 39.1 kg/m^2), senza diabete ma con apnea notturna ostruttiva moderata (AHI 15–29.9 eventi/h) o severa (AHI ≥ 30 eventi/h). I partecipanti avevano AHI basale di 49.2 eventi/h, il 67.1% aveva OSAS severa; il 63.2% aveva pre-diabete (HbA1c media 5.7%), il 33% dislipidemia, il 42% ipertensione. I partecipanti sono stati randomizzati a liraglutide 3 mg/die o *placebo* per 32 settimane, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico.

Malhotra 2024 (SURMOUNT-OSA): include 469 pazienti (età media 50 anni, maschi 70%), con obesità (peso medio 115 kg, BMI medio 38.9 kg/m^2), senza diabete ma con OSAS moderata o severa (AHI ≥ 15 eventi/h). I partecipanti avevano AHI al basale di 50.5 eventi/h, il 65.5% OSAS severa; il 61% pre-diabete (HbA1c media 5.65%), l'83% dislipidemia, il 77.5% ipertensione. I partecipanti sono stati randomizzati a tirzepatide 10 o 15 mg/settimana o *placebo* per 52 settimane, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico.

In Appendice 6 si trova l'EtD di OSAS (paragrafo 10.6.2).

Effetti desiderabili

Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto piccolo o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato e grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i membri del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state

utilizzate per calcolare le soglie di effetto.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti desiderabili della liraglutide come piccola, mentre ha giudicato grande l'importanza degli effetti desiderabili della tirzepatide.

Si veda Appendice 7 per le SoF (in particolare il paragrafo 10.7.10)

Effetti indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato grande l'importanza degli effetti indesiderabili della liraglutide e della tirzepatide.

Si veda Appendice 7 per le SoF (in particolare il paragrafo 10.7.10)

Bilancio netto

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato il bilancio complessivo degli effetti della tirzepatide come neutro, mentre ha ritenuto che la liraglutide presenta un moderato bilancio netto di effetti indesiderabili.

Certezza globale delle prove

Dopo la valutazione dei risultati presentati, la certezza delle prove per liraglutide e tirzepatide è stata giudicata come molto bassa.

Valori

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Valori", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che, per quanto riguarda i trattamenti valutati per questa popolazione, vi sia una possibile importante incertezza o variabilità nei valori attribuiti agli esiti sia per la liraglutide sia per la tirzepatide.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che la liraglutide probabilmente favorisca il comparatore, mentre per la tirzepatide l'intervento probabilmente favorisca l'intervento stesso; per gli altri

confronti non sono emerse differenze rilevanti a favore dell'intervento o del comparatore.

Risorse necessarie

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che sia la liraglutide sia la tirzepatide richiedano costi elevati.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Certezza delle evidenze sulle risorse necessarie

Il *panel* ha giudicato moderata la certezza delle evidenze relative alle risorse necessarie sia per la liraglutide sia per la tirzepatide.

Costo-efficacia

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la liraglutide probabilmente favorisca il comparatore in termini di costo-efficacia, mentre la tirzepatide probabilmente favorisca l'intervento.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Equità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Equità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che sia la liraglutide sia la tirzepatide potrebbero ridurre l'equità, in quanto l'accesso a tali trattamenti può essere influenzato da fattori socioeconomici, dalla disponibilità dei servizi e dalla copertura economica, con un potenziale impatto maggiore sulle popolazioni più svantaggiate.

Accettabilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Accettabilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

I dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi mostrano che per la tirzepatide è stato osservato un piccolo aumento delle interruzioni del trattamento rispetto al comparatore (RR 1.70; IC 95% 1.08–2.67), corrispondente a circa 50 eventi in più ogni 1000 partecipanti, mentre per la liraglutide l'aumento dei *drop-out* appare trascurabile (RR 1.37; IC 95% 0.96–1.95), pari a circa 26 eventi in più ogni 1000 partecipanti.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che sia la liraglutide sia la tirzepatide siano probabilmente accettabili per i pazienti.

Fattibilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Fattibilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che sia la liraglutide sia la tirzepatide siano probabilmente fattibili nella pratica clinica

4.3 Patologia cardio-vascolare

Un RCT incluso: Lincoff 2023.

Lincoff 2023: include 17 604 partecipanti (di almeno 45 anni, età media 61.6 anni, maschi 72%), con sovrappeso/obesità (BMI ≥ 27, peso medio 96.5 kg e BMI medio 33.3 kg/m^2), senza storia precedente di diabete, con malattia cardio-vascolare. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*.

In Appendice 6 si trova l'EtD di Malattie cardio-vascolari (paragrafo 10.6.3).

Effetti desiderabili

Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato e grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i membri del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti desiderabili della semaglutide come piccola.

Considerazioni aggiuntive: è da sottolineare che l'unico dato è ricavato da un unico studio interrotto precocemente a 4 anni per il raggiungimento della significatività. È da rilevare che anche se il giudizio non può essere formalmente più alto di questo, perché si guarda alla riduzione assoluta del rischio (e non a quella relativa che è clinicamente molto importante), si tratta di risultati ottenuti in prevenzione secondaria, quindi in una popolazione ad altissimo rischio cardio-vascolare residuo, nonostante l'ottimizzazione di tutta la restante terapia anti-ipertensiva, anti-aggregante e ipolipemizzante.

Si veda Appendice 7 per le SoF (in particolare i paragrafi 10.7.11 e 10.7.12)

Effetti indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti indesiderabili della semaglutide come grande.

Considerazioni aggiuntive: gli effetti "grandi" sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla *magnitudo* dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione del farmaco.

Si veda Appendice 7 per le SoF (in particolare i paragrafi 10.7.11 e 10.7.12)

Bilancio netto

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato il bilancio complessivo tra effetti desiderabili e indesiderabili della semaglutide come moderatamente sfavorevole all'intervento.

Certezza globale delle prove

Dopo la valutazione dei risultati presentati, la certezza delle prove per semaglutide è stata giudicata come molto bassa.

Valori

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Valori", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che, per quanto riguarda il trattamento valutato per questa popolazione, possa esserci una possibile importante incertezza o variabilità nei valori attribuiti agli esiti associati alla semaglutide.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide probabilmente favorisca l'intervento stesso.

Risorse necessarie

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che l'intervento con semaglutide richieda costi elevati.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Certezza delle evidenze sulle risorse necessarie

Il *panel* ha giudicato moderata la certezza delle evidenze relative alle risorse necessarie per l'implementazione della semaglutide.

Costo-efficacia

Nonostante i costi elevati, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide probabilmente favorisca l'intervento in termini di costo-efficacia.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Equità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Equità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide potrebbe ridurre l'equità.

Accettabilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Accettabilità", si rimanda ai risultati

riportati per Malattia metabolica.

Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Per la semaglutide è stato osservato un piccolo aumento dei *drop-out* dovuti a eventi avversi rispetto alla modifica dello stile di vita, con un rischio relativo (RR) pari a 2.04 (IC 95% 1.88–2.22), corrispondente a circa 74 interruzioni in più ogni 1000 partecipanti (IC 95% 62-86).

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide sia probabilmente accettabile per i pazienti.

Fattibilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Fattibilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide sia probabilmente fattibile nella pratica clinica.

4.4 Scompenso cardiaco

Per gli esiti specifici relativi alla complicanza legata alla malattia CV sono stati individuati 5 RCT (Beck da Silva 2005; Cocco 2005; Kosiborod 2023; Kosiborod 2024; Packer 2025).

Beck da Silva 2005: include 21 partecipanti (età media 49.5 anni, maschi 80%), con obesità (BMI > 30 kg/m^2, peso medio 125 kg, BMI 42 kg/m^2 ed evidenza di stabilità del peso nei tre mesi precedenti), con insufficienza cardiaca sintomatica dovuta a disfunzione sistolica (frazione di eiezione ≤ 40%). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta alle cure *standard* (dieta e *counseling*) o solo cure *standard*.

Cocco 2005: include 90 partecipanti (almeno 35 anni, tutti caucasici, maschi 50%), con obesità BMI 31-40 kg/m^2, peso medio 106 kg, BMI medio 36 kg/m^2), con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ipertensione, con FE 42-50%. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 28 settimane orlistat 120 mg x 3/die o *placebo*, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico.

Kosiborod 2023: include 529 partecipanti (≥ 18 anni, media 69 anni, maschi 44%) con BMI ≥ 30 km/m^2 (medio 37) senza diabete, con insufficienza cardiaca documentata, con FE ≥ 45% e classe funzionale AHA II, III o IV). Il punteggio del Kansas City *Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-CSS) era < 90 punti (punteggi da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano meno sintomi e limitazioni fisiche); distanza percorsa in 6 minuti ≥ 100 m. Il 52% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale, l'82% da ipertensione, il 18.5% da coronaropatia. I partecipanti sono stati randomizzati per 52 settimane a semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*.

Kosiborod 2024: include 616 partecipanti (età media 70 anni, maschi 55%), con obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2, BMI medio 36.9 kg/m^2), diabete di tipo 2 (con HbA1c < 10%) e insufficienza cardiaca documentata (FE ≥ 45%). Il 40% dei partecipanti è affetto da fibrillazione atriale, l'85% da ipertensione, il 25% da coronaropatia e il 9% da OSAS. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 52 settimane semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*, in aggiunta ai farmaci ipoglicemizzanti di base (qualsiasi classe diversa dagli agonisti del recettore GLP-1).

Packer 2025: include 731 partecipanti (età media 65 anni, maschi 45%), con obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2, peso medio 103 kg, BMI medio 38 kg/m^2), con insufficienza cardiaca cronica (FE ≥ 50%). Il 25% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale e il 48% da DM2. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 12 mesi tirzepatide (iniziando da 2.5 mg alla settimana, titolando in relazione alla tollerabilità fino a 15 mg) o *placebo*, in aggiunta alla terapia usuale.

In appendice 6 si trova l'EtD di Scompenso cardiaco (paragrafo 10.6.4).

Effetti desiderabili

Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato e grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i membri del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti desiderabili come piccola per semaglutide e tirzepatide.

Si veda Appendice 7 per le SoF (paragrafi 10.7.12 e 10.7.13).

Effetti indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti indesiderabili come grande per semaglutide e tirzepatide. Gli effetti "grandi" sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla *magnitudo* dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione della terapia.

Si veda Appendice 7 per le SoF (paragrafi 10.7.12 e 10.7.13.

Bilancio netto

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato il bilancio complessivo tra effetti desiderabili e indesiderabili per semaglutide e tirzepatide come moderatamente sfavorevole all'intervento.

Certezza globale delle prove

Dopo la valutazione dei risultati presentati, la certezza delle prove per semaglutide e tirzepatide è stata giudicata come molto bassa.

Valori

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Valori", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che possa esserci una possibile importante incertezza o variabilità nei valori attribuiti agli esiti per semaglutide e tirzepatide.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che semaglutide e tirzepatide probabilmente favoriscano l'intervento.

Risorse necessarie

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che l'intervento con semaglutide e tirzepatide richiede costi elevati.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Certezza delle evidenze sulle risorse necessarie

Il *panel* ha giudicato moderata la certezza delle evidenze relative alle risorse necessarie per l'implementazione, sia per la semaglutide sia per la tirzepatide.

Costo-efficacia

Nonostante i costi elevati, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide e la tirzepatide probabilmente favoriscano l'intervento in termini di costo-efficacia.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Equità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Equità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide e la tirzepatide potrebbero ridurre l'equità.

Accettabilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Accettabilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Negli studi inclusi, sia la semaglutide sia la tirzepatide hanno mostrato un aumento dei *drop-out* dovuti a eventi avversi rispetto alla modifica dello stile di vita. In particolare, per la semaglutide sono stati osservati circa 74 *drop-out* in più ogni 1000 partecipanti (RR 2.04; IC 95% 1.88–2.22), mentre per la tirzepatide circa 50 *drop-out* in più ogni 1000 partecipanti (RR 1.70; IC 95% 1.08–2.67). In entrambi i casi, l'effetto è stato interpretato come piccolo.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide e la tirzepatide siano probabilmente accettabili per i pazienti e i professionisti sanitari.

Fattibilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Fattibilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide e la tirzepatide sono probabilmente fattibili nella pratica clinica.

4.5 Malattia renale cronica

Per gli esiti specifici relativi alla complicanza legata alla malattia renale cronica sono stati considerati tre RCT che includevano pazienti con malattia renale cronica: Apperloo 2025, Cohen 2020 e 2022, MacLaughlin 2014.

Apperloo 2025: include 101 partecipanti (età media 55.8 anni, maschi 60%), con obesità (BMI ≥ 27, peso medio 105 kg, BMI medio 36.2 kg/m^2), senza diabete, con malattia renale cronica (filtrato glomerulare medio ≥ 25 mL/min/1.73 m^2 e rapporto albumina/creatinina urinario (uACR) ≥ 30 e < 3500 mg/g). I partecipanti avevano al basale eGFR mediano 65 mL/min/1.73 m^2, uACR mediana 251 mg/g; HbA1c media 5.6%, colesterolo LDL medio 104.4 mg/dL, PA media sistolica 131.7 mm Hg e diastolica 81 mm Hg. I partecipanti sono stati randomizzati a semaglutide 2.4 mg/settimana o *placebo* per 24 settimane.

Cohen 2020 (+ 2022): include 100 partecipanti (età media 51 anni, maschi 55%), con obesità (BMI 30-35), diabetici e con malattia renale cronica in stadio iniziale. I partecipanti avevano al basale BMI medio 32.5 kg/m^2, creatininemia mediana 0.79 mg/dL, creatininuria mediana 0.95 mg/dL, uACR mediana 72.5 mg/g, GFR medio 95 mL/min/1.73 m^2, HbA1c media 9%, colesterolo totale medio 187 mg/dL, colesterolo HDL medio 40 mg/dL, PAS media 139 mm Hg e PAD 87 mm Hg. I partecipanti sono stati randomizzati a Roux-en-Y *gastric bypass* (RYGB) in aggiunta al miglior trattamento medico o solo miglior trattamento medico (metformina, glitazoni, incretine - inibitori DPP-4 o analoghi GLP-1 - e insulina, se necessario). Inoltre, le altre eventuali complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, come ipertensione e dislipidemia, venivano trattate con terapia specifica. Nel braccio di trattamento medico sono stati continuati i farmaci con un effetto benefico sugli esiti micro- e macrovascolari (ACE-inibitori, sartani, gliflozine, liraglutide e statine). Nel braccio RYGB sono stati continuati ACE-inibitori, sartani e statine anche se l'albuminuria era regredita, e nei rari casi di ripresa di peso o recidiva della remissione del diabete sono stati aggiunti gliflozine e GLP-1 RA. Gli ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, sono stati titolati in base al controllo glicemico. La metformina

è stata mantenuta in tutti i pazienti; tuttavia, le dosi sono state ridotte o interrotte quando l'HbA1c era < 5.7%, la glicemia a digiuno era < 100 mg/dL e/o la metformina causava effetti collaterali gastrointestinali. Lo studio è durato 5 anni.

MacLaughlin 2014: include 11 partecipanti (età media 52 anni, maschi 18%) con obesità (peso medio 108 kg, BMI medio 39 kg/m^2), con malattia renale cronica di fase III-IV, con sindrome metabolica, che assumono farmaci anti-ipertensivi. Il 45% era affetto da diabete e il 64% utilizzava statine. I partecipanti sono stati randomizzati a sottoporsi a *sleeve gastrectomy* laparoscopica o a migliore assistenza medica, con prescrizione personalizzata di dieta e attività fisica, oltre a prescrizione di orlistat per sei mesi.

In appendice 6 si trova l'EtD di Malattia renale cronica (paragrafo 10.6.5).

Effetti desiderabili

Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 fra effetto moderato e grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i membri del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto.

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti desiderabili come moderata per semaglutide e RYGBP, mentre non è stato possibile definire con certezza l'importanza degli effetti desiderabili per la *sleeve gastrectomy*.

Si veda appendice 7 per le SoF (paragrafi 10.7.14 e 10.7.15)

Effetti indesiderabili

Dopo la valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato l'importanza degli effetti indesiderabili come grande per semaglutide e RYGBP, mentre non è stato possibile definire con certezza l'importanza degli effetti indesiderabili per la *sleeve gastrectomy*.

Si veda appendice 7 per le SoF (paragrafi 10.7.14 e 10.7.15)

Bilancio netto

Dopo valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha giudicato il bilancio complessivo tra effetti desiderabili e

indesiderabili come lievemente sfavorevole all'intervento per semaglutide e RYGBP.

Certezza globale delle prove

Dopo valutazione dei risultati presentati, la certezza delle prove per semaglutide e RYGBP è stata giudicata come molto bassa.

Valori

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Valori", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che possa esserci una possibile importante incertezza o variabilità nei valori attribuiti agli esiti per la semaglutide, mentre probabilmente non vi sono importanti incertezze o variabilità per la RYGBP.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Dopo valutazione dei risultati presentati, il *panel* ha ritenuto che il bilancio complessivo degli effetti probabilmente favorisca il comparatore per la RYGBP, mentre probabilmente favorisca l'intervento per la semaglutide.

Risorse necessarie

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che gli interventi con semaglutide e RYGBP richiedano costi elevati.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Certezza delle evidenze sulle risorse necessarie

Il *panel* ha giudicato moderata la certezza delle evidenze relative alle risorse necessarie per l'implementazione sia per la semaglutide sia per RYGBP.

Costo-efficacia

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide probabilmente favorisca

l'intervento in termini di costo-efficacia, mentre la RYGBP favorisce l'intervento.

Si veda l'analisi economica (Appendice 9).

Equità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Equità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che la semaglutide possa ridurre l'equità, mentre la RYGBP probabilmente possa aumentarla.

Accettabilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Accettabilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *drop-out* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Negli studi inclusi, la semaglutide ha mostrato un aumento dei *drop-out* dovuti a eventi avversi rispetto alla modifica dello stile di vita, con circa 74 interruzioni in più ogni 1000 partecipanti (RR 2.04; IC 95% 1.88–2.22). L'effetto osservato è stato interpretato come piccolo.

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che semaglutide e RYGBP siano probabilmente accettabili per i pazienti e i professionisti sanitari.

Fattibilità

Per quanto riguarda la ricerca della letteratura relativa alla dimensione "Fattibilità", si rimanda ai risultati riportati per Malattia metabolica.

Dopo valutazione delle evidenze disponibili, il *panel* ha ritenuto che semaglutide e RYGBP siano probabilmente fattibili nella pratica clinica.

Bibliografia

- Abdel-Bary M, Brody A, Schmitt J, et al. Treating class 2-3 obesity with glucagon-like peptide-1 agonists:

a 2-year real-world cohort study. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 3195-3200. DOI: 10.1111/dom.16331.

- Agarwal M, Nadolsky K. Attitudes, perceptions, and practices among endocrinologists managing obesity. Endocr Pract 2022, 28: 179-184. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.10.006.
- Ahmad A, Laverty AA, Aasheim E, et al. Eligibility for bariatric surgery among adults in England: analysis of a national cross-sectional survey. JRSM Open 2014, 5: 2042533313512479. DOI: 10.1177/2042533313512479.
- Apovian CM, Huskey KW, Chiodi S, et al. Patient factors associated with undergoing laparoscopic adjustable gastric banding vs Roux-en-Y gastric bypass for weight loss. J Am Coll surg 2013, 217: 1118-1125. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.004.
- Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278-285. DOI: 10.1038/s41591-024-03327-6.
- Arterburn D, Flum DR, Westbrook EO, et al. A population-based, shared decision-making approach to recruit for a randomized trial of bariatric surgery versus lifestyle for type 2 diabetes. Surg Obes Relat Dis 2013, 9: 837-844. DOI: 10.1016/J.SOARD.2013.05.006.
- Auspitz J, Cleghorn MC, Azin A, et al. Knowledge and perception of bariatric surgery among primary care physicians: a survey of family doctors in Ontario. Obes Surg 2016, 26: 2022-2028. DOI: 10.1007/s11695-016-2055-x.
- Avenell A, Robertson C, Skea Z, et al. Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018, 22: 1-246. DOI: 10.3310/hta22680. Erratum in: Health Technol Assess 2020, 22: 247-250. DOI: 10.3310/hta22680-c202005.
- Avidor Y, Still CD, Brunner M, et al. Primary care and subspecialty management of morbid obesity: referral patterns for bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2007, 3: 392-407. DOI: 10.1016/j.soard.2006.12.003.
- Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. Congest Heart Fail 2005, 11: 118-123. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2005.03827.x.
- Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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 (Lond) 2016, 40: 1310-1319. DOI: 10.1038/ijo.2016.52.

- Bloom K, Adler J, Bridges C, et al. Examining patient perspectives on weight management support in the primary care setting. J Prim Prev 2018, 39: 387-399. DOI: 10.1007/s10935-018-0516-9.
- Chan AW, Hopkins J, Gagnon I, Birch DW. Improving access to bariatric surgery: early surgical and patient-focused outcomes of a rural obesity clinic. Am J Surg 2016, 211: 938-942.e2. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.014.
- Chevallier JM, Paita M, Rodde-Dunet MH, et al. Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior. Ann Surg 2007, 246: 1034-1039. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31813e8a56.
- Choi CW, Cunha D, Helfrich C, Gill SV. Factors contributing to whether or not people with obesity undergo bariatric surgery. Obes Res Clin Pract 2023, 17: 511-518. DOI: 10.1016/j.orcp.2023.11.003.
- Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes (diet and exercise). Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI: 10.1159/000083662.
- Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
- Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
- Colangeli L, Russo B, Capristo E, et al. Attitudes, weight stigma and misperceptions of weight loss strategies among patients living with obesity in the Lazio Region, Italy. Front Endocrinol (Lausanne) 2024, 15: 1434360. DOI: 10.3389/fendo.2024.1434360.
- Conaty EA, Denham W, Haggerty SP, et al. Primary care physicians' perceptions of bariatric surgery and major barriers to referral. Obes Surg 2020, 30: 521-526. DOI: 10.1007/s11695-019-04204-9.
- Coulman KD, MacKichan F, Blazeby JM, et al. Patients' experiences of life after bariatric surgery and follow-up care: a qualitative study. BMJ Open 2020, 10: e035013. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2019-

035013.

- Craig HC, Alsaeed D, Norris S, et al. Patient perspectives about treatment preferences for obesity with complications. Obes Sci Pract 2023, 10: e720. DOI: 10.1002/osp4.720.
- da Silva SS, da Costa Maia Â. Patients' experiences after bariatric surgery: a qualitative study at 12-month follow-up. Clin Obes 2013, 3: 185-193. DOI: 10.1111/cob.12032.
- DeNino WF, Osler T, Evans EG, Forgione PM. Travel distance as factor in follow-up visit compliance in postlaparoscopic adjustable gastric banding population. Surg Obes Relat Dis 2010, 6: 597-600. DOI: 10.1016/j.soard.2010.09.008.
- Desogus D, Menon V, Singhal R, Oyebode O. An examination of who is eligible and who is receiving bariatric surgery in England: secondary analysis of the Health Survey for England Dataset. Obes Surg 2019, 29: 3246-3251. DOI: 10.1007/s11695-019-03977-3.
- Donnan JR. Prioritization for bariatric surgery: capturing Canadian patient preference weights using a discrete choice experiment. Surg Obes Relat Dis 2020, 16: 751-759. DOI: 10.1016/J.SOARD.2020.01.036.
- Donnan J, Huang R, Twells L. Patient preferences for attributes of health Canada approved weight loss medications among adults living with obesity in Canada: a qualitative study. Patient Prefer Adherence 2022, 16: 911–923. DOI: 10.2147/PPA.S350411.
- Engström Å, Forsberg A. Patients' perceptions of short-term recovery after a gastric bypass. J Perianesth Nurs 2018, 33: 681–688. DOI: 10.1016/J.JOPAN.2017.05.008.
- Fysekidis M, Catheline JM, Kouacou N, et al. Socioeconomic deprivation remains a significant barrier in the choice of bariatric surgery even when full medical expense coverage is present. Surg Obes Relat Dis 2016, 12: 1403-1409. DOI: 10.1016/j.soard.2016.01.028.
- Gasoyan H, Butsch WS, Casacchia NJ, et al. Reasons for discontinuation of obesity pharmacotherapy with semaglutide or tirzepatide in clinical practice. Obesity (Silver Spring) 2025, 33: 2296-2303. DOI: 10.1002/oby.70058.
- Goldenshluger A, Elazary R, Cohen MJ, et al. Predictors for adherence to multidisciplinary follow-up care after sleeve gastrectomy. Obes Surg 2018, 28: 3054-3061. DOI: 10.1007/s11695-018-3296-7.
- Gupta S, Wang Z. Treatment satisfaction with different weight loss methods among respondents with

obesity. Clin Obes 2016, 6: 161-170. DOI: 10.1111/cob.12140.

- Haddad A, Bashir A, Fobi M, et al. The IFSO worldwide one anastomosis gastric bypass survey: techniques and outcomes? Obes Surg 2021, 31: 1411–1421. DOI: 10.1007/S11695-021-05249-5.
- Hegland PA, Aasprang A, Kolotkin RL, et al. Overall treatment satisfaction 5 years after bariatric surgery. Obes Surg 2020, 30: 206-213. DOI: 10.1007/s11695-019-04141-7.
- Ho MP, Gonzalez JM, Lerner HP, et al. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making. Surg Endosc 2015, 29: 2984-2993. DOI: 10.1007/s00464-014-4044-2.
- Hoffman AB, Myneni AA, Orom H, et al. Disparity in access to bariatric surgery among African-American men. Surg Endosc 2020, 34: 2630-2637. DOI: 10.1007/s00464-019-07034-z.
- Korda RJ, Joshy G, Jorm LR, et al. Inequalities in bariatric surgery in Australia: findings from 49,364 obese participants in a prospective cohort study. Med J Aust 2012, 197: 631-636. DOI: 10.5694/MJA12.1103.
- Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
- Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
- Le Roux CW, Koroleva A, Larsen S, Foot E. Anti-obesity treatment preferences of healthcare providers and people living with obesity: a survey-based study. Clin Obes 2025, 15: e12704. DOI: 10.1111/cob.12704.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
- Livingston EH, Ko CY. Socioeconomic characteristics of the population eligible for obesity surgery. Surgery 2004, 135: 288-296. DOI: 10.1016/j.surg.2003.07.008.
- Lu Y, Liu Y, Krumholz HM. Racial and ethnic disparities in financial barriers among overweight and obese adults eligible for semaglutide in the United States. J Am Heart Assoc 2022, 11: e025545. DOI:

10.1161/JAHA.121.025545. Erratum in: J Am Heart Assoc 2023, 12: e027630. DOI: 10.1161/JAHA.121.027630.

- MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.011.
- Mainous AG 3rd, Johnson SP, Saxena SK, Wright RU. Inpatient bariatric surgery among eligible black and white men and women in the United States, 1999-2010. Am J Gastroenterol 2013, 108: 1218-1223. DOI: 10.1038/ajg.2012.365.
- Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881.
- Martin M, Beekley A, Kjorstad R, Sebesta J. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: a national population-based analysis. Surg Obes Relat Dis 2010, 6: 8-15. DOI: 10.1016/j.soard.2009.07.003.
- Martini F, Lazzati A, Fritsch S, et al. General practitioners and bariatric surgery in France: are they ready to face the challenge? Obes Surg 2018, 28: 1754-1759. DOI: 10.1007/s11695-017-3090-y.
- McGlone ER, Wingfield LR, Munasinghe A, et al. A pilot study of primary care physicians' attitude to weight loss surgery in England: are the young more prejudiced? Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 376-380. DOI: 10.1016/j.soard.2017.11.013.
- Memarian E, Carrasco D, Thulesius H, Calling S. Primary care physicians' knowledge, attitudes and concerns about bariatric surgery and the association with referral patterns: a Swedish survey study. BMC Endocr Disord 2021, 21: 62. DOI: 10.1186/s12902-021-00723-8.
- Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.
- Plenn E, Amin D, Henry J, et al. A qualitative analysis of patient experiences using semaglutide 2.4 mg for weight loss. Obes Sci Pract 2025, 11: e70085. DOI: 10.1002/osp4.70085.
- Roh SY, Park YH, Lee WK, Kim SM. Patient preferences regarding bariatric/metabolic procedures: a

survey of Korean obese candidates for surgery. Ann Surg Treat Res 2020, 98: 82–88. DOI: org/10.4174/astr.2020.98.2.82.

- Rozier MD, Ghaferi AA, Rose A, et al. Patient preferences for bariatric surgery: findings from a survey using discrete choice experiment methodology. JAMA Surg 2019, 154: e184375. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.4375.
- Rubino F, Logue J, Bøgelund M, et al. Attitudes about the treatment of obesity among healthcare providers involved in the care of obesity-related diseases: a survey across medical specialties in multiple European countries. Obes Sci Pract 2021, 7: 659-668. DOI: 10.1002/osp4.518.
- Sarwer DB, Ritter S, Wadden T, et al. Physicians' attitudes about referring their type 2 diabetes patients for bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2012, 8: 381-386. DOI: 10.1016/j.soard.2011.12.013.
- Tang S, Yu S, Wang C, et al. Factors influence the acceptance of surgical treatment in Chinese bariatric surgery candidates. Obes Surg 2018, 28: 2767-2773. DOI: 10.1007/s11695-018-3237-5.
- Ternovits CA, Tichansky DS, Madan AK. Band versus bypass: randomization and patients' choices and perceptions. Surg Obes Relat Dis 2006, 2: 6-10. DOI: 10.1016/j.soard.2005.10.002.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004, 27: 155-161. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155. Erratum in: Diabetes Care 2004, 27: 856.
- Van Wieren IA, Thumma JR, Obeid NR, et al. The influence of gastroesophageal reflux symptoms on patient satisfaction after sleeve gastrectomy. Surgery 2019, 166: 873-878. DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.003.
- Wee CC, Davis RB, Huskey KW, et al. Quality of life among obese patients seeking weight loss surgery: the importance of obesity-related social stigma and functional status. J Gen Intern Med 2012, 27: 231-238. DOI: 10.1007/s11606-012-2188-0.
- Whitty JA, Ratcliffe J, Kendall E, et al. Prioritising patients for bariatric surgery: building public preferences from a discrete choice experiment into public policy. BMJ Open 2015, 5: e008919. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008919.
- Yates N, Carbone A, Gohel D, et al. Patients' perceptions following laparoscopic sleeve gastrectomy:

sorry or satisfied? Aust J Gen Pract 2020, 49: 208–214. DOI: 10.31128/AJGP-05-19-4942.

- Zacharoulis D, Bakalis V, Zachari E, et al. Current knowledge and perception of bariatric surgery among Greek doctors living in Thessaly. Asian J Endosc Surg 2018, 11: 138-145. DOI: 10.1111/ases.12436.
- Zawadzka K, Więckowski K, Stefura T, et al. Current knowledge and perceptions of bariatric surgery among diabetologists and internists in Poland. J Clin Med 2022, 11: 2028. DOI: 10.3390/jcm11072028.

5 RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni, che devono comunque essere condivise con il paziente, come tutte le scelte cliniche, tenendo conto della sua volontà dopo adeguata informazione.

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 (si veda il capitolo 3 per i dettagli). 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. Le tabelle in Appendice 6 riportano, per ogni intervento

e per ciascun esito, le stime dell'effetto e la relativa certezza. 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 *panel*:		
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 *panel*:		
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/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 *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/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 *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/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 *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/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 *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/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 *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/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 *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/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 *panel:*		
Qualità delle prove molto bassa	**non esprime alcuna raccomandazione** relativa alle altre forme di *gastric bypass* diverse dalla *Roux en Y* 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 *bypass*	/	/	/	/	/

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

1. 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*).
2. 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.
3. 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 diseguaglianze 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 SCOFF[1];
    - comportamenti a rischio potenzialmente correggibili, in particolare alcool, fumo, droghe d'abuso;
    - circostanze ambientali modificabili e comorbilità 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;

[1]Questionario 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).

- 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 comorbilità 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;
    - 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 pulsi-ossimetria notturna o polisonnografia 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 comorbilità 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 dimagramento 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 fisiatrica 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 ursodesossicolico per ridurre l'aumentato rischio di colelitiasi 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 colelitiasi 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 sovrafisiologiche;
    - ipouricemizzanti perché valori di uricemia inferiori alla norma aumentano il rischio CV;
    - ipoglicemizzanti nei pazienti con DM2 per evitare il rischio di ipoglicemie.

6 REVISIONE ESTERNA

Il documento prodotto da CTS e *Panel* relativo alla LG è stato inviato a un gruppo multidisciplinare di esperti per un'approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni degli esperti sono state integrate nel testo finale, se ritenute opportune. L'Appendice 11 elenca le richieste dei revisori che sono state respinte, con le relative motivazioni.

7 APPLICABILITÀ

7.1 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.

7.2 Fattori facilitanti e possibili ostacoli

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 complicanze e patologie metaboliche, disabilità e costi per la società. 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", anche se questo non si è tradotto finora in un riconoscimento di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria dei soggetti affetti.

Di conseguenza, l'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG relativamente alla sua applicazione è il totale carico sul paziente del costo 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.

7.3 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.

8 AGGIORNAMENTO DELLA LG

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una RS della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità del CTS dell'AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

9 INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

9.1 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 RS, 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.

9.2 *Policy* per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

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

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

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

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

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

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo e sono riportati nell'Appendice 10.

9.3 Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA

(Vedi *report* economico all'Appendice 9).

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, consentendo una lettura integrata secondo i principali domini del *framework* GRADE/EtD.

9.3.1 Utilizzo delle risorse

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.

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.

9.3.2 Certezza delle evidenze

In relazione alla certezza delle evidenze, il livello complessivo del corpo di letteratura 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 (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) 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.

9.3.3 Costo-efficacia

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 (rapporto costo-efficacia incrementale) generalmente inferiori alle soglie di *Willingness to pay* (WTP) 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 *quality adjusted life year* (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.

9.3.4 Conclusioni

In conclusione, il profilo EtD dei trattamenti farmacologici è caratterizzato da un utilizzo rilevante e continuativo di risorse, una certezza delle evidenze moderata e una 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 EtD 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.

10 ALLEGATI

10.1 Appendice 1 – Strategie di ricerca

Dimensioni Efficacia e Sicurezza

MEDLINE (Pubmed) (dal 1946 al 25 settembre 2025)

Farmacoterapia

((((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR "T2DM" OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR Syndrome X)) OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR visceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR "NASH" OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR "MAFLD")) OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol"))) OR ((("Hypertension"[Mesh]) OR ("High Blood Pressure" OR Hypertension)) OR ((((systolic[Title/Abstract] OR diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract]) AND pressur*[Title/Abstract])))))) OR (("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh]) OR ("Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR "OSA"[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract]))) OR (("Heart Failure"[Mesh]) OR ("heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac

Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Right Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract] OR "Left Sided"[Title/Abstract]) AND ("heart failure"[Title/Abstract])) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]))) OR (("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR ("Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]))) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "MASLD"[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR "CPAP"[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract] OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR "uACR"[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])) NOT ((((("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility"[Mesh])) OR (Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Weight Loss/drug effects"[Mesh] OR "Weight Loss/drug therapy"[Mesh])) OR ("weight-lowering drugs"[Title/Abstract])) OR ("lowering weight"[Title/Abstract])) OR ((("Weight-Loss"[Title/Abstract] OR "Weight Loss"[Title/Abstract])))))) AND ((((((((((("Bupropion"[Mesh] OR Bupropion[Title/Abstract] OR Amfebutamone[Title/Abstract] OR Wellbutrin[Title/Abstract] OR Zyban (Anti-Smoking[Title/Abstract]) OR Zyban (Bupropion[Title/Abstract]) OR "Bupropion Hydrochloride"[Title/Abstract] OR quammen[Title/Abstract] OR Zyntabac[Title/Abstract])) AND ((("Naltrexone"[Mesh]) OR (Naltrexone [Title/Abstract] OR antaxone[Title/Abstract] OR trehan[Title/Abstract] OR nalorex[Title/Abstract])))))) OR ((("Orlistat"[Mesh]) OR (Orlistat[Title/Abstract]

OR Tetrahydrolipstatin[Title/Abstract] OR THLP[Title/Abstract] OR tetrahydrolipstatin[Title/Abstract] OR Alli[Title/Abstract] OR xenical[Title/Abstract])))))) OR ((("Liraglutide"[Mesh]) OR (Victoza[Title/Abstract] OR saxena[Title/Abstract])))))) OR ((("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract])))))))) OR ("Tirzepatide"[Mesh] OR Tirzepatide OR mhungaro OR zpbound))))) AND (((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))

MEDLINE (Pubmed) (dal 1946 al 25 settembre 2025)

Chirurgia

((((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR "T2DM" OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR Syndrome X)) OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR viceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR "NASH" OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR "MAFLD")) OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol"))) OR ((("Hypertension"[Mesh]) OR ("High Blood Pressure" OR Hypertension)) OR ((((systolic[Title/Abstract] OR

diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract]) AND pressur*[Title/Abstract])))))) OR (("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh]) OR ("Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR "OSA"[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract])) OR (("Heart Failure"[Mesh]) OR ("heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Right Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract] OR "Left Sided"[Title/Abstract]) AND ("heart failure"[Title/Abstract])) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]))) OR (("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR ("Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]))) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "MASLD"[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR "CPAP"[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract] OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR "uACR"[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])) NOT ((((("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility"[Mesh])) OR (Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract])))))) AND (((((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR (((Metabolic[Title/Abstract] AND Bariatric[Title/Abstract] AND Surger*[Title/Abstract]) OR (Metabolic[Title/Abstract] OR Bariatric[Title/Abstract]) AND (Surger*[Title/Abstract] OR Procedure[Title/Abstract])))) OR (("Stomach

Stapling"[Title/Abstract] OR "adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ("laparoscopic adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ((("sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)"[Title/Abstract]) OR ("Vertical sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR Gastrojejunostom*[Title/Abstract])))) OR (("Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGBP"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)"[Title/Abstract] OR "LAP-BAND"[Title/Abstract]) OR ((((("one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomoses Gastric Bypass"[Title/Abstract]) OR ("LAP-BAND"[Title/Abstract])) OR (((Minigastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))) OR (((mini gastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract]))))) OR (("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract]) OR ((((("Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR (((Biliopancreatic[Title/Abstract] OR "Bilio-Pancreatic"[Title/Abstract] OR "Bilio Pancreatic"[Title/Abstract]) AND (Diversion*[Title/Abstract] OR Bypass*[Title/Abstract])))) OR "Biliopancreatic diversion with duodenal switch"[Title/Abstract] OR "Duodenal switch"[Title/Abstract])) OR ((((single anastomos*[Title/Abstract]) AND ("duodenal ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodenal- ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno- ileal bypass"[Title/Abstract]))) OR ("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])))) AND (((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))

Embase (dal 1974 al 25 settembre 2025)

#1 'diabetes mellitus'/exp/mj

#2 'diabetes mellitus' OR diabet*:ti,ab

#3 (('diabetes mellitus' OR diabetes) NEXT/2 ('type 1' OR 'type 2')):ti,ab

#4 't2dm' OR 'wolfram syndrome' OR 'donohue syndrome' OR 'prediabetic state' OR prediabet*:ti,ab

#5 'glucose intolerance'/exp/mj

#6 'hyperglycemia'/exp/mj

#7 hyperglycemia* OR 'intermediate hyperglycaemia':ti,ab

#8 'insulin resistance'/exp/mj

#9 insulin AND (resistance:ti,ab OR sensitivity:ti,ab)

#10 ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR 'metabolic cardiovascular' OR 'insulin resistance') NEAR/2 (syndrome* OR 'syndrome x')):ti,ab

#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 'fatty liver'/exp/mj OR 'nonalcoholic fatty liver'/exp/mj

#13 'fatty liver' OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos*:ti,ab

#14 ((liver OR viceral) NEXT/2 steatos*):ti,ab

#15 (('non alcoholic' OR nonalcoholic) NEXT/2 ('fatty liver*' OR steatohepatiti*)):ti,ab

#16 'nash' OR 'metabolic associated fatty liver disease' OR 'mafld':ti,ab

#17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18 'dyslipidemia'/exp/mj

#19 'hypertriglyceridemia'/exp/mj OR 'triacylglycerol'/exp/mj OR 'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'high density lipoprotein cholesterol'/exp/mj

#20 dyslipidemia* OR dyslipoproteinemia* OR hypercholesterolemia* OR hypercholesteremia* OR 'elevated cholesterol*' OR 'high level cholesterol*':ti,ab

#21 hypertriglyceridemia* OR 'elevated triglycerides':ti,ab

#22 triglyceride* OR triacylglycerol*:ti,ab

#23 'low density lipoprotein cholesterol' OR 'beta-lipoprotein cholesterol' OR 'beta lipoprotein cholesterol' OR 'ldl cholesterol' OR 'ldl cholesteryl linoleate':ti,ab

#24 'hdl cholesterol' OR 'high density lipoprotein cholesterol' OR 'alpha-lipoprotein cholesterol*' OR 'alpha lipoprotein cholesterol' OR 'hdl2 cholesterol' OR 'hdl3 cholesterol':ti,ab

#25 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24

#26 'hypertension'/exp/mj

#27 'high blood pressure' OR hypertension:ti,ab

#28 ((systolic OR diastolic OR arterial) NEXT/2 pressur*):ti,ab

#29 #26 OR #27 OR #28

#30 'obstructive sleep apnea'/exp/mj

#31 'obstructive sleep apnea*' OR 'osa' OR 'sleep apnea hypopnea syndrome' OR 'obstructive sleep apnea syndrome' OR 'upper airway resistance sleep apnea syndrome':ti,ab

#32 #30 OR #31

#33 'heart failure'/exp/mj

#34 'heart failure' OR 'cardiac failure' OR 'heart decompensation' OR 'myocardial failure':ti,ab

#35 (congestive OR 'right-sided' OR 'right sided' OR 'left-sided' OR 'left sided') NEXT/4 'heart failur

#36 #33 OR #34 OR #35

#37 'chronic kidney failure'/exp/mj

#38 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR 'chronic renal disease*' OR 'chronic kidney disease*' OR 'ckd':ti,ab

#39 #37 OR #38

#40 'diabetic complication'/exp/mj

#41 'incident diabetes' OR 'metabolic dysfunction associated steatotic liver disease' OR 'metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease' OR 'masld' OR 'nafld' OR 'non-alcoholic fatty liver disease' OR 'nash' OR 'non-alcoholic steato-hepatitis' OR 'mash' OR 'metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis' OR 'cpap' OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab

#42 'mace' OR 'major adverse cardiac events' OR 'bnp' OR 'brain natriuretic peptide' OR 'indexed left atrial volume' OR 'heart failure' OR (heart AND failure AND reduced AND ejection AND fraction) OR 'hfref' OR 'ckd' OR 'chronic kidney disease' OR 'terminal chronic kidney disease' OR 'egfr' OR 'estimated glomerular filtration rate' OR 'serum creatinine doubling time' OR 'egfr decline rate' OR 'renal death' OR 'proteinuria reduction' OR 'uacr' OR 'urine albumin-to-creatinine ratio':ti,ab

#43 #40 OR #41 #42

#44 #11 OR #17 OR #25 OR #29 OR #32 OR #36 OR #39 OR #43

#45 'amfebutamone'/exp/mj OR 'naloxone'/exp/mj OR 'tetrahydrolipstatin'/exp/mj

#46 ((bupropion OR amfebutamone OR wellbutrin OR zyban) AND 'anti smoking' OR zyban) AND bupropion OR 'bupropion hydrochloride' OR quammen OR zyntabac:ti,ab

#47 naltrexone OR antaxone OR texan OR narolex:ti,ab

#48 orlistat OR tetrahydrolipstatin OR thlp OR tetrahydrolipastatin OR alli OR xenica:ti,ab

#49 victoza OR saxenda:ti,ab

#50 rybelsus OR ozempic:ti,ab

#51 'semaglutide'/exp/mj OR 'liraglutide'/exp/mj

#52 'tirzepatide'/exp/mj

#53 tirzepatide OR mounjaro OR zepbound:ti,ab

#54 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 #53

#55 'body weight loss'/exp/mj

#56 'body weight loss' OR 'weight-lowering drugs' OR 'lowering weight' OR pharmacotherapy:ti,ab

#57 (('weight-loss' OR 'weight loss') NEAR/3 drug*):ti,ab

#58 #55 OR #56 OR #57

#59 'bariatric surgery'/exp/mj

#60 metabolic:ti,ab AND bariatric:ti,ab AND surger*:ti,ab

#61 ((metabolic OR bariatric) NEXT/2 (surger* OR procedure)):ti,ab

#62 'stomach stapling' OR 'adjustable gastric band*' OR 'laparoscopic adjustable gastric band*' OR 'laparoscopic adjustable gastric band (lagb)' OR 'sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy (lsg)' OR 'vertical sleeve gastrectomy':ti,ab

#63 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#64 'gastric bypass' OR 'greenville gastric bypass' OR gastrojejunostom* OR 'roux-en-y gastric bypass' OR 'roux en y gastric bypass' OR 'rygbp' OR 'laparoscopic roux-en-y gastric bypass (lrygb)' OR 'laparoscopic roux-en-y gastric bypass' OR 'gastroileal bypass' OR 'one anastomos* gastric bypass' OR 'one anastomos* gastric bypass (oagb)' OR 'lap-band':ti,ab

#65 ((minigastric OR 'mini gastric') NEXT/1 ('by pass' OR 'by-pass' OR bypass)):ti,ab

#66 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#67 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab#65'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic

diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

#68 ('single anastomos*' NEXT/2 ('duodenal ileal bypass' OR 'duodeno ileal bypass' OR 'duodenal- ileal bypass' OR 'duodeno- ileal bypass')):ti,ab

#69 'single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (sadi-s)':ti,ab

#70 #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69

#71 #44 AND #54 AND #58

#72 #44 AND #70

#71 #40 AND #54 AND #58 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

#72 #44AND #70 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials **(CENTRAL; 2025, Issue 9)** ***in the Cochrane Library*** **(ricercar il 25 Settembre 2025)**

#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees

#2 ('Diabetes Mellitus' OR Diabet* OR 'T2DM' OR 'Wolfram Syndrome' OR 'Donohue Syndrome' OR 'Prediabetic State' OR Prediabet*):ti,ab,kw

#3 (('Diabetes Mellitus' OR diabetes) NEXT/1 ('Type 1' OR 'Type 2')):ti,ab,kw

#4 MeSH descriptor: [] explode all trees

#5 ('glucose intolerance' OR 'Impaired glucose tolerance (IGT)' OR 'Impaired glucose tolerance' OR 'impaired fasting glucose (IFG)' OR 'impaired fasting glucose'):ti,ab,kw

#6 MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees

#7 (Hyperglycemia* OR 'intermediate hyperglycaemia'):ti,ab,kw

#8 MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees

#9 (Insulin NEXT/1 (resistance OR sensitivity))

#10 (metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR 'metabolic Cardiovascular' OR 'Insulin Resistance') NEXT/1 (syndrome* OR Syndrome X)

#11 {OR #1-#10}

#12 MeSH descriptor: [Non-alcoholic Fatty Liver Disease] explode all trees

#13 MeSH descriptor: [Fatty Liver, Alcoholic] explode all trees

#14 ('Fatty Liver' OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos*):ti,ab,kw

#15 (((‘Non alcoholic’ OR Nonalcoholic) NEAR/2 (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*))):ti,ab,kw

#16 (‘NASH’ OR ‘Metabolic Associated Fatty Liver Disease’ OR ‘MAFLD’):ti,ab,kw

#17 {OR #12-#16}

#18 MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees

#19 (Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR ‘Elevated Cholesterol*’ OR ‘high level Cholesterol*’):ti,ab,kw

#20 MeSH descriptor: [Hypertriglyceridemia] explode all trees

#21 (Hypertriglyceridemia* OR ‘Elevated triglycerides’):ti,ab,kw

#22 MeSH descriptor: [Triglycerides] explode all trees

#23 (Triglyceride* OR Triacylglycerol*):ti,ab,kw

#24 MeSH descriptor: [Cholesterol, LDL] explode all trees

#25 (‘Low Density Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘beta-Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘beta Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘LDL Cholesterol’ OR ‘LDL Cholesteryl Linoleate’):ti,ab,kw

#26 MeSH descriptor: [Cholesterol, HDL] explode all trees

#27 (‘HDL Cholesterol’ OR ‘High Density Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘alpha-Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘alpha Lipoprotein Cholesterol’ OR ‘HDL2 Cholesterol’ OR ‘HDL3 Cholesterol’):ti,ab,kw

#28 {OR #18-#27}

#29 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees

#30 (‘High Blood Pressure’ OR Hypertension):ti,ab,kw

#31 ((systolic OR diastolic OR arterial) NEXT/1 pressur*):ti,ab,kw

#32 {OR #29-#31}

#33 #11 OR #17 OR #28 OR #32

#34 MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees

#35 ('bupropion hydrochloride' OR quammen OR zyntabac):ti,ab,kw

#36 MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees

#37 (naltrexone OR antaxone OR texan OR narolex):ti,ab,kw

#38 MeSH descriptor: [Orlistat] explode all trees

#39 (orlistat OR tetrahydrolipstatin OR thlp OR tetrahydrolipastatin OR alli OR xenica):ti,ab,kw

#40 (victoza OR saxenda):ti,ab,kw

#41 (rybelsus OR ozempic):ti,ab,kw

#42 MeSH descriptor: [Tirzepatide] explode all trees OR (tirzepatide OR mounjaro OR zepbound:ti,ab)

#43 MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees

#44 {OR #34-#43}

#45 #33 AND #44

#46 MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees

#47 (((Metabolic AND Bariatric AND Surger*) OR (Metabolic OR Bariatric) AND (Surger* OR Procedure)) OR 'Stomach Stapling' OR 'adjustable gastric band*' OR 'laparoscopic adjustable gastric band*' OR 'laparoscopic adjustable gastric band' (LAGB)' OR 'sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)' OR 'Vertical sleeve gastrectomy'):ti,ab,kw

#48 MeSH descriptor: [Gastric Bypass] explode all trees

#49 ('Gastric Bypass' OR 'Greenville Gastric Bypass' OR Gastrojejunostom* OR 'Roux-en-Y Gastric Bypass' OR 'Roux en Y Gastric Bypass' OR 'RYGBP' OR 'laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)' OR 'laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass' OR 'Gastroileal Bypass' OR 'one anastomos* gastric bypass' OR 'one anastomos* Gastric Bypass (OAGB)' OR 'LAP-BAND'):ti,ab,kw

#50 (((Minigastric OR 'mini gastric') AND ('by pass' OR 'by-pass' OR bypass))):ti,ab,kw

#51 MeSH descriptor: [Biliopancreatic Diversion] explode all trees

#52 (((Biliopancreatic OR 'Bilio-Pancreatic' OR 'Bilio Pancreatic') AND (Diversion* OR Bypass*)) OR 'Biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)' OR 'Biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'Duodenal switch'):ti,ab,kw

#53 ('single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy'):ti,ab,kw

#54 {OR #46-#53}

#55 #33 AND #54

Dimensioni Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità

MEDLINE (Pubmed) (dal 1946 al 19 gennaio 2026)

Farmaco-terapia

((((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR "T2DM" OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR Syndrome X)) OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR viceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR "NASH" OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR "MAFLD")) OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol"))) OR ((("Hypertension"[Mesh]) OR ("High Blood Pressure" OR Hypertension)) OR ((((systolic[Title/Abstract] OR diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract]) AND pressur*[Title/Abstract])))))) OR (("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh]) OR ("Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR "OSA"[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract]))) OR (("Heart Failure"[Mesh]) OR ("heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Right Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract] OR "Left

Sided"[Title/Abstract]) AND ("heart failure"[Title/Abstract])) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]))) OR (("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR ("Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]))) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "MASLD"[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR "CPAP"[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract] OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR "uACR"[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])) NOT ((((("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility"[Mesh])) OR (Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Weight Loss/drug effects"[Mesh] OR "Weight Loss/drug therapy"[Mesh])) OR ("weight-lowering drugs"[Title/Abstract])) OR ("lowering weight"[Title/Abstract])) OR ((("Weight-Loss"[Title/Abstract] OR "Weight Loss"[Title/Abstract])))))) AND ((((((((((("Bupropion"[Mesh] OR Bupropion[Title/Abstract] OR Amfebutamone[Title/Abstract] OR Wellbutrin[Title/Abstract] OR Zyban (Anti-Smoking[Title/Abstract]) OR Zyban (Bupropion[Title/Abstract]) OR "Bupropion Hydrochloride"[Title/Abstract] OR quammen[Title/Abstract] OR Zyntabac[Title/Abstract])) AND ((("Naltrexone"[Mesh]) OR (Naltrexone [Title/Abstract] OR antaxone[Title/Abstract] OR trehan[Title/Abstract] OR nalorex[Title/Abstract])))))) OR ((("Orlistat"[Mesh]) OR (Orlistat[Title/Abstract] OR Tetrahydrolipstatin[Title/Abstract] OR THLP[Title/Abstract] OR tetrahydrolipstatin[Title/Abstract] OR Alli[Title/Abstract] OR xenical[Title/Abstract])))))) OR ((("Liraglutide"[Mesh]) OR (Victoza[Title/Abstract]

OR saxena[Title/Abstract])))))) OR ((("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract])))))) OR ("Tirzepatide"[Mesh] OR Tirzepatide OR mhungaro OR zpbound))))) AND (((((("Attitude to Health"[Mesh]) OR "Patient Participation"[Mesh]) OR "Patient Preference"[Mesh]) OR "Community Participation"[Mesh]) OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh])) OR ("Feasibility Studies"[Mesh])) OR ((((((((preference*[Title/Abstract]) OR (patient choice[Title])) OR (patient value*[Title])) OR (health state values[Title/Abstract])) OR (point of view[Title/Abstract])) OR (users perspective* OR users perspective OR user's perspective* OR patient perce* OR user perce* OR users perce* OR users perce* OR user's perce* OR patients view* OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility values"[Title/Abstract] OR "utility value" OR "utility values" OR "utility score" OR "utility scores" OR "preference score" OR "preference scores" OR "patients preference"[Title/Abstract]OR "patient preference"[Title/Abstract] OR "patients preferences"[Title/Abstract] OR "patient preferences"[Title/Abstract]))

MEDLINE (Pubmed) (dal 1946 al 19 gennaio 2026)

Chirurgia

((((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR "T2DM" OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR Syndrome X)) OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR viceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR "NASH" OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR "MAFLD")) OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR

Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol"))) OR ((("Hypertension"[Mesh]) OR ("High Blood Pressure" OR Hypertension)) OR ((((systolic[Title/Abstract] OR diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract]) AND pressur*[Title/Abstract])))))) OR (("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh]) OR ("Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR "OSA"[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract]))) OR (("Heart Failure"[Mesh]) OR ("heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Right Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract] OR "Left Sided"[Title/Abstract]) AND ("heart failure"[Title/Abstract])) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]))) OR (("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR ("Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]))) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "MASLD"[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR "CPAP"[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "eGFR"[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract] OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR

"uACR"[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])) NOT ((((("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility"[Mesh])) OR (Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract])))))) AND (((((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR (((Metabolic[Title/Abstract] AND Bariatric[Title/Abstract] AND Surger*[Title/Abstract]) OR (Metabolic[Title/Abstract] OR Bariatric[Title/Abstract]) AND (Surger*[Title/Abstract] OR Procedure[Title/Abstract]))))) OR (("Stomach Stapling"[Title/Abstract] OR "adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ("laparoscopic adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ((("sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)"[Title/Abstract]) OR ("Vertical sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR Gastrojejunostom*[Title/Abstract]))))) OR (("Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGBP"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)"[Title/Abstract] OR "LAP-BAND"[Title/Abstract]) OR ((((("one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomoses Gastric Bypass"[Title/Abstract]) OR ("LAP-BAND"[Title/Abstract])) OR (((Minigastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))) OR (((mini gastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))))) OR (("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract]) OR ((((("Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR (((Biliopancreatic[Title/Abstract] OR "Bilio-Pancreatic"[Title/Abstract] OR "Bilio Pancreatic"[Title/Abstract]) AND (Diversion*[Title/Abstract] OR Bypass*[Title/Abstract])))) OR "Biliopancreatic diversion with duodenal switch"[Title/Abstract] OR "Duodenal switch"[Title/Abstract])) OR ((((single anastomos*[Title/Abstract]) AND ("duodenal ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodenal- ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno- ileal bypass"[Title/Abstract]))) OR ("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Attitude to Health"[Mesh]) OR "Patient Participation"[Mesh]) OR "Patient Preference"[Mesh]) OR "Community Participation"[Mesh]) OR "Patient Acceptance of Health

Care"[Mesh])) OR ("Feasibility Studies"[Mesh])) OR (((((((preference*[Title/Abstract]) OR (patient choice[Title])) OR (patient value*[Title])) OR (health state values[Title/Abstract])) OR (point of view[Title/Abstract])) OR (users perspective* OR users perspective OR user's perspective* OR patient perce* OR user perce* OR users perce* OR users perce* OR user's perce* OR patients view* OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility values"[Title/Abstract] OR "utility value" OR "utility values" OR "utility score" OR "utility scores" OR "preference score" OR "preference scores" OR "patients preference"[Title/Abstract]OR "patient preference"[Title/Abstract] OR "patients preferences"[Title/Abstract] OR "patient preferences"[Title/Abstract]))

Embase (dal 1974 al 19 gennaio 2026)

#1 'diabetes mellitus'/exp/mj

#2 'diabetes mellitus' OR diabet*:ti,ab

#3 (('diabetes mellitus' OR diabetes) NEXT/2 ('type 1' OR 'type 2')):ti,ab

#4 't2dm' OR 'wolfram syndrome' OR 'donohue syndrome' OR 'prediabetic state' OR prediabet*:ti,ab

#5 'glucose intolerance'/exp/mj

#6 'hyperglycemia'/exp/mj

#7 hyperglycemia* OR 'intermediate hyperglycaemia':ti,ab

#8 'insulin resistance'/exp/mj

#9 insulin AND (resistance:ti,ab OR sensitivity:ti,ab)

#10 ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR 'metabolic cardiovascular' OR 'insulin resistance') NEAR/2 (syndrome* OR 'syndrome x')):ti,ab

#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 'fatty liver'/exp/mj OR 'nonalcoholic fatty liver'/exp/mj

#13 'fatty liver' OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos*:ti,ab

#14 ((liver OR viceral) NEXT/2 steatos*):ti,ab

#15 (('non alcoholic' OR nonalcoholic) NEXT/2 ('fatty liver*' OR steatohepatiti*)):ti,ab

#16 'nash' OR 'metabolic associated fatty liver disease' OR 'mafld':ti,ab

#17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18 'dyslipidemia'/exp/mj

#19 'hypertriglyceridemia'/exp/mj OR 'triacylglycerol'/exp/mj OR 'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'high density lipoprotein cholesterol'/exp/mj

#20 dyslipidemia* OR dyslipoproteinemia* OR hypercholesterolemia* OR hypercholesteremia* OR 'elevated cholesterol*' OR 'high level cholesterol*':ti,ab

#21 hypertriglyceridemia* OR 'elevated triglycerides':ti,ab

#22 triglyceride* OR triacylglycerol*:ti,ab

#23 'low density lipoprotein cholesterol' OR 'beta-lipoprotein cholesterol' OR 'beta lipoprotein cholesterol' OR 'ldl cholesterol' OR 'ldl cholesteryl linoleate':ti,ab

#24 'hdl cholesterol' OR 'high density lipoprotein cholesterol' OR 'alpha-lipoprotein cholesterol*' OR 'alpha lipoprotein cholesterol' OR 'hdl2 cholesterol' OR 'hdl3 cholesterol':ti,ab

#25 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24

#26 'hypertension'/exp/mj

#27 'high blood pressure' OR hypertension:ti,ab

#28 ((systolic OR diastolic OR arterial) NEXT/2 pressur*):ti,ab

#29 #26 OR #27 OR #28

#30 'obstructive sleep apnea'/exp/mj

#31 'obstructive sleep apnea*' OR 'osa' OR 'sleep apnea hypopnea syndrome' OR 'obstructive sleep apnea syndrome' OR 'upper airway resistance sleep apnea syndrome':ti,ab

#32 #30 OR #31

#33 'heart failure'/exp/mj

#34 'heart failure' OR 'cardiac failure' OR 'heart decompensation' OR 'myocardial failure':ti,ab

#35 (congestive OR 'right-sided' OR 'right sided' OR 'left-sided' OR 'left sided') NEXT/4 'heart failure'

#36 #33 OR #34 OR #35

#37 'chronic kidney failure'/exp/mj

#38 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR 'chronic renal disease*' OR 'chronic kidney disease*' OR 'ckd':ti,ab

#39 #37 OR #38

#40 'diabetic complication'/exp/mj

#41 'incident diabetes' OR 'metabolic dysfunction associated steatotic liver disease' OR 'metabolic

dysfunction-associated steatotic liver disease' OR 'masld' OR 'nafld' OR 'non-alcoholic fatty liver disease' OR 'nash' OR 'non-alcoholic steato-hepatitis' OR 'mash' OR 'metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis' OR 'cpap' OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab

#42 'mace' OR 'major adverse cardiac events' OR 'bnp' OR 'brain natriuretic peptide' OR 'indexed left atrial volume' OR 'heart failure' OR (heart AND failure AND reduced AND ejection AND fraction) OR 'hfref' OR 'ckd' OR 'chronic kidney disease' OR 'terminal chronic kidney disease' OR 'egfr' OR 'estimated glomerular filtration rate' OR 'serum creatinine doubling time' OR 'egfr decline rate' OR 'renal death' OR 'proteinuria reduction' OR 'uacr' OR 'urine albumin-to-creatinine ratio':ti,ab

#43 #40 OR #41 #42

#44 #11 OR #17 OR #25 OR #29 OR #32 OR #36 OR #39 OR #43

#45 'amfebutamone'/exp/mj OR 'naloxone'/exp/mj OR 'tetrahydrolipstatin'/exp/mj

#46 ((bupropion OR amfebutamone OR wellbutrin OR zyban) AND 'anti smoking' OR zyban) AND bupropion OR 'bupropion hydrochloride' OR quammen OR zyntabac:ti,ab

#47 naltrexone OR antaxone OR texan OR narolex:ti,ab

#48 orlistat OR tetrahydrolipstatin OR thlp OR tetrahydrolipastatin OR alli OR xenica:ti,ab

#49 victoza OR saxenda:ti,ab

#50 rybelsus OR ozempic:ti,ab

#51 'semaglutide'/exp/mj OR 'liraglutide'/exp/mj

#52 'tirzepatide'/exp/mj

#53 tirzepatide OR mounjaro OR zepbound:ti,ab

#54 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 #53

#55 'body weight loss'/exp/mj

#56 'body weight loss' OR 'weight-lowering drugs' OR 'lowering weight' OR pharmacotherapy:ti,ab

#57 (('weight-loss' OR 'weight loss') NEAR/3 drug*):ti,ab

#58 #55 OR #56 OR #57

#59 'bariatric surgery'/exp/mj

#60 metabolic:ti,ab AND bariatric:ti,ab AND surger*:ti,ab

#61 ((metabolic OR bariatric) NEXT/2 (surger* OR procedure)):ti,ab

#62 'stomach stapling' OR 'adjustable gastric band*' OR 'laparoscopic adjustable gastric band*' OR

'laparoscopic adjustable gastric band (lagb)' OR 'sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy' OR 'laparoscopic sleeve gastrectomy (lsg)' OR 'vertical sleeve gastrectomy':ti,ab

#63 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#64 'gastric bypass' OR 'greenville gastric bypass' OR gastrojejunostom* OR 'roux-en-y gastric bypass' OR 'roux en y gastric bypass' OR 'rygbp' OR 'laparoscopic roux-en-y gastric bypass (lrygb)' OR 'laparoscopic roux-en-y gastric bypass' OR 'gastroileal bypass' OR 'one anastomos* gastric bypass' OR 'one anastomos* gastric bypass (oagb)' OR 'lap-band':ti,ab

#65 ((minigastric OR 'mini gastric') NEXT/1 ('by pass' OR 'by-pass' OR bypass)):ti,ab

#66 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#67 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab#65'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

#68 ('single anastomos*' NEXT/2 ('duodenal ileal bypass' OR 'duodeno ileal bypass' OR 'duodenal- ileal bypass' OR 'duodeno- ileal bypass')):ti,ab

#69 'single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (sadi-s)':ti,ab

#70 #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69

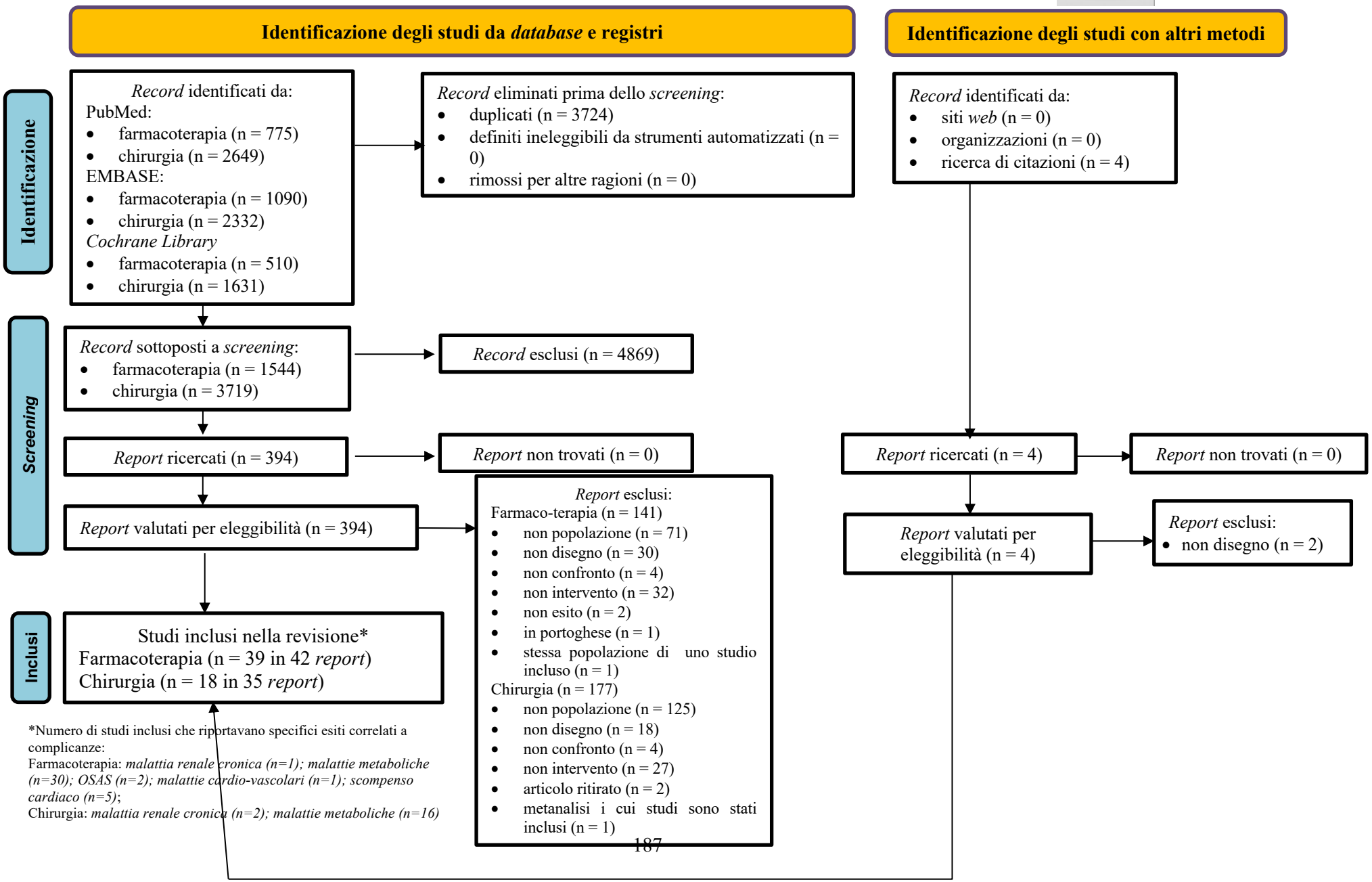
#71 #44 AND #54 AND #58

#72 #44 AND #70

#71 'patient participation'/exp/mj OR 'patient preference'/exp/mj OR 'community participation'/exp/mj OR 'patient attitude'/exp/mj OR 'patient satisfaction'/exp/mj OR 'attitude to health'/exp/mj OR 'feasibility study'/exp/mj

#72 preference* OR choice* OR value* OR 'health state values' OR 'point of view' OR perspe* OR perce* OR view* OR 'utility value' OR 'utility values' OR 'utility score' OR 'utility scores' OR accept* OR barrier* OR inequity OR equity OR feasibility OR disadvantage* OR facilitate* OR implement* OR decision*:ti,ab

Processo di selezione degli studi PRISMA 2020 Diagramma di flusso. Efficacia e sicurezza



*Numero di studi inclusi che riportavano specifici esiti correlati a complicanze:
Farmacoterapia: *malattia renale cronica (n=1); malattie metaboliche (n=30); OSAS (n=2); malattie cardio-vascolari (n=1); scompenso cardiaco (n=5)*;
Chirurgia: *malattia renale cronica (n=2); malattie metaboliche (n=16)*

PRISMA 2020 Diagramma di flusso. Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità



Identificazione degli studi da *database* e registri

Identificazione

Record identificati da *:
PubMed:
- farmacoterapia (n = 2330)
- chirurgia (n = 1200)

EMBASE:
- farmacoterapia (n = 1580)
- chirurgia (n = 960)

Record eliminati prima dello *screening*:
- duplicati (n = 2112)
- definiti ineleggibili da strumenti automatizzati (n = 0)
- rimossi per altre ragioni (n = 0)

Screening

Record sottoposti a *screening*:
- farmacoterapia (n = 1976)
- chirurgia (n = 1982)

Record esclusi (n = 3863)

Report ricercati (n = 95)

Report non trovati (n = 0)

Report valutati per eleggibilità (n = 95)

Report esclusi:
- non popolazione (n = 21)
- non esito (n = 17)
- non intervento (n = 3)
- non disegno (n = 1)

Inclusi

Studi inclusi nella revisione (n = 53)*
- valori (n = 11)
- equità (n = 11)
- accettabilità (n = 31)
- fattibilità (n = 4)

*Alcuni studi erano inclusi in più di una dimensione

10.2 Appendice 2. Studi esclusi e motivi di esclusione

Farmacoterapia	
Referenza	**Motivo di esclusione**
1. Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, et al. Low-dose orlistat effects on body weight of mildly to moderately overweight individuals: a 16 week, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Pharmacother 2006, 40: 1717-23. DOI: 10.1345/APH.1H234.	Non popolazione
2. Albon E, et al. Treatment with once-weekly semaglutide 2.4 mg improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes: STEP 2 post-hoc analysis. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD), 14 October 2021, virtual meeting.	Non disegno di studio (*poster*)
3. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring) 2013, 21: 935-943. DOI: 10.1002/oby.20309.	Non popolazione
4. Ariel D, Kim SH, Abbasi F, et al. Effect of liraglutide administration and a calorie restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014, 24: 1317-1322. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.06.010.	Non intervento
5. Aroda VR, Jørgensen NB, Kumar B; trial investigators. High-dose semaglutide (up to 16 mg) in people with type 2 diabetes and overweight or obesity: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Diabetes Care 2025, 48: 905-913. DOI: 10.2337/dc24-2425.	Non intervento
6. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al; SURMOUNT-4 investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA 2024, 331: 38-48. DOI: 10.1001/jama.2023.24945.	Non intervento (mantenimento)
7. Arzola-Paniagua M, Lòpez E, Calvo-Vargas C, Guevara-Cruz M. Efficacy of an	Non

orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: a randomized controlled trial. Obesity 2016, 24: 1-31. DOI: 10.1002/oby.21523	popolazione
8. Assy N, Hussein O, Abassi Z. Weight loss induced by orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2007, 56: 443-444. DOI: 10.1136/gut.2006.106021.	Non disegno di studio (lettera)
9. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2009, 374: 1606-1616. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.	Non popolazione
10. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al; NN8022-1807 investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 2012, 36: 843-854. DOI: 10.1038/ijo.2011.158. Erratum in: Int J Obes (Lond) 2012, 36: 890. Erratum in: Int J Obes (Lond) 2013, 37: 322.	Non popolazione
11. Audikovszky M, Pados G, Seres I, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007, 17: 268-273. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.03.004.	Non popolazione
12. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al; STEP 9 study group. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. N Engl J Med 2024, 391: 1573-1583. DOI: 10.1056/NEJMoa2403664.	Non popolazione
13. Borges RL, Ribeiro-Filho FF, Carvalho KM, Zanella MT. Impact of weight loss on adipocytokines, C-reactive protein and insulin sensitivity in hypertensive women with central obesity. Arq Bras Cardiol 2007, 89: 409-414. DOI: 10.1590/s0066-782x2007001800010.	In portoghese
14. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. Int J Clin Pract 2002, 56: 494-499. .https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2002.tb11307.x.	Non popolazione
15. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat	Non

treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. Hormones 2006 (Athens), 5: 259-269. DOI: 10.14310/horm.2002.11190.	popolazione
16. Butler J, et al. Effects of semaglutide across the range of left ventricular ejection fraction in obesity phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: the STEP-HFpEF trial. J Cardiac Failure 2024, 30. HFSA Abstracts 2023.	Non disegno di studio (*abstract*)
17. Coppin G, Muñoz Tord D, Pool ER, et al. A randomized controlled trial investigating the effect of liraglutide on self-reported liking and neural responses to food stimuli in participants with obesity. Int J Obes (Lond) 2023, 47: 1224-1231. DOI: 10.1038/s41366-023-01370-w.	Non popolazione
18. Copur S, Demiray A, Cherney D, et al. Tirzepatide decreases systolic and diastolic blood pressure. Eur J Intern Med 2023, 114: 135-137. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.04.005.	Non disegno di studio (lettera)
19. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. JAMA 1999, 281: 235-242. DOI: 10.1001/jama.281.3.235. Erratum in: JAMA 1999, 281: 1174.	Non popolazione
20. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. Diabetes Care 2016, 39: 222-230. DOI: 10.2337/dc14-2883.	Non intervento
21. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 2017, 318: 1460-1470. DOI: 10.1001/jama.2017.14752.	Non intervento
22. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg once weekly in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2). J Endocr Soc 2021, 5 suppl 1: A11. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.	Non disegno di studio (*abstract*)
23. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for	Non intervento

overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016, 4: 221–232. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00436-2.	
24. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: the Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2020, 22: 492–500. DOI:10.1111/dom.13911.	Non intervento
25. Dekker TJA, Hagerich K, Durkee M, Goldstein MG. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022, 387: 1433–1434. DOI: 10.1056/NEJMc2211120.	Non disegno di studio
26. Di Prospero NA, Yee J, Frustaci ME, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity: a randomized dose-ranging study. Clin Obes 2021, 11: e12433. DOI: 10.1111/cob.12433.	Non intervento
27. Dicker D, Birkenfeld AL, Garvey WT, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg on glycaemic parameters in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: SCALE Insulin trial. Presented at: European Association for the Study of Diabetes (EASD) 55th Annual Meeting 2019 Sep 16–20; Barcelona, Spain.	Non disegno di studio
28. Drent ML, Popp-Snijders C, Adér HJ, et al. Lipase inhibition and hormonal status, body composition and gastrointestinal processing of a liquid high-fat mixed meal in moderately obese subjects. Obesity Res 1995, 3: 573-581. DOI: 10.1002/j.15508528.1995.tb00192.x.	Dati non estraibili
29. Erondu N, Addy C, Lu K, et al. NPY5R antagonism does not augment the weight loss efficacy of orlistat or sibutramine. Obesity 2007, 15: 2027-2042. DOI: 10.1038/oby.2007.242.	Non intervento
30. Fanni G, Hukema F, Hetty S, et al. Hormonal adaptations to weight loss: responses to an oral glucose load 4 weeks after obesity surgery and low-energy diet. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 4836–4846. DOI: 10.1111/dom.16526.	Non disegno di studio

31. Faurschou A, Gyldenløve M, Rohde U, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients: a randomized placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015, 29: 555–559. DOI:10.1111/jdv.12629.	Non intervento
32. Finer N, James WPT, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. Int J Obes Relat Metab Disord 2000, 24: 306-313. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801128.	Non popolazione
33. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M, et al. Analysis of 6-month effect of orlistat administration, alone or in combination with fenofibrate, on triglyceride rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. J Clin Lipidol 2008, 2: 279-284. DOI: 10.1016/j.jacl.2008.06.001.	Non intervento
34. Frias JP, Davies M, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of tirzepatide versus semaglutide once weekly as add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes (SURPASS-2). Presented at: American Diabetes Association 81st Scientific Sessions; 2021 Jun 25–29; Virtual.	Non disegno di studio (*poster*)
35. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 215-218. DOI: 10.1111/dom.13053.	Non popolazione
36. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med 2022, 28: 2083-2091. DOI: 10.1038/s41591-022-02026-4.	Non popolazione
37. Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, et al. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2025, 393: 635-647. DOI: 10.1056/NEJMoa2502081.	Non popolazione
38. Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, et al. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2024, 26: 4480-4489. DOI:	Non intervento

10.1111/dom.15802.	
39. Gibble TH, Cao D, Forrester TD, Brumm JF. Weight reduction is associated with improved quality of life in patients in SURMOUNT-3 [*abstract*].	Non disegno di studio
40. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. Diabetes Obes Metabol 2002, 4: 49-55. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.	Non confronto
41. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 4898-4906. DOI: 10.1210/jc.2009-1350.	Non popolazione
42. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010, 376: 595-605. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.	Non popolazione
43. Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, et al. Naltrexone plus bupropion combination medication and behavior therapy, alone and combined, for binge-eating disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2022, 179: 927–937. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220267.	Non popolazione
44. Grilo CM, White MA. Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino/as. Behav Res Ther 2013, 51: 167–175. DOI: 10.1016/j.brat.2013.01.002.	Non popolazione
45. Grunstein RR, Taylor R, Shinde S, et al. Effect of tirzepatide on weight loss in patients with obstructive sleep apnea and obesity from SURMOUNT-1. Sleep 2025, 48 suppl 1: zsae067.0620.	Non disegno di studio (*abstract*)
46. Gudbergsen H, Overgaard A, Henriksen M, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2021, 113: 314–323. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa328.	Non popolazione
47. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves	Non intervento

hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: a randomized placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2020, 170: 108487. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108487.	
48. Gu W, Lu Y, Ye X, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in participants from China: a prespecified analysis of the STEP 7 randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 2540-2551. DOI: 10.1111/dom.16253.	Non popolazione
49. Gudzune KA, Stefanski A, Cao D, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: results from the SURMOUNT-1 study. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 539-550. DOI: 10.1111/dom.16046.	Non popolazione
50. Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017, 2: 890-899. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30285-6.	Non popolazione
51. Heise T, DeVries JH, Urva S, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2023, 46: 998–1004. DOI: 10.2337/dc22-1710.	Non popolazione
52. Halseth A, Shan K, Gilder K, et al. Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion. Obes Sci Pract 2018, 4: 141-152. DOI: 10.1002/osp4.156.	Non popolazione
53. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. Orlistat in the long term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med 2000, 9: 160-167. DOI: 10.1001/archfami.9.2.160.	Non popolazione
54. He H, Zhao Z, Chen J, et al. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Hypertens 2012, 30: 1430-9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328353e249.	Non popolazione
55. Hoeger K, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-week, placebo controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight	Non popolazione

women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. Fertil Steril 2004, 82: 421-429. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2004.02.104.	
56. Hollander P, Bays H, Rosenstock J, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2017, 40: 632-639. DOI: 10.2337/DC16-2427.	Non intervento
57. Kim SH, Liu A, Ariel D, et al. Pancreatic beta cell function following liraglutide-augmented weight loss in individuals with prediabetes: analysis of a randomised, placebo-controlled study. Diabetologia 2014, 57: 455–462. DOI:10.1007/s00125-013-3134-3.	Non intervento
58. Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. Diabetes Metab 2005, 31: 15–22. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70161-1.	Non disegno di studio (revisione narrativa)
59. Kosiborod M, Bhatta M, Davies M, et al. Treatment with semaglutide 2.4 mg leads to improvements in cardiometabolic risk factors in the STEP 1 trial. J Am Coll Cardiol 2021, 77 (18_suppl_1): 1626.	Non disegno di studio (*abstract*)
60. Kuo CS, Pei D, Yao CY, et al. Effect of orlistat in overweight poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract 2006, 60: 906-910. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01052.x.	Dati non estraibili
61. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. Obesity (Silver Spring) 2020, 28: 1050–1061. DOI:10.1002/oby.22794.	Non disegno di studio
62. Jain S, Ramanand S, Ramanand J, et al. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients. Indian J Endocrinol Metab 2011, 15: 99-104. DOI: 10.4103/2230-8210.81938.	Non popolazione
63. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the	Non

treatment of obesity. N Engl J Med 2022, 387: 205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.	popolazione
64. Jensterle M, Kravos N, Goricar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. BMC Endocrine Disorders 2017, 17: 2-6. DOI: 10.1186/S12902-017-0155-9.	Non popolazione
65. Jensterle M, Goricar K, Janez A. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: randomized control study. Exp Ther Med 2016, 11: 1194-1200. DOI: 10.3892/ETM.2016.3081.	Non popolazione
66. Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, et al. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. J Ovarian Res 2015, 8: 2-8. DOI: 10.1186/S13048-015-0161-3.	Non popolazione
67. Kargulewicz A, Szulińska M, Kujawska Łuczak M, et al. Improvement of serum adiponectin and leptin concentrations: effects of a low calorie or isocaloric diet combined with metformin or orlistat - a prospective randomized open label trial. Eur Rev Med Pharmac Sci 2016, 20: 3868-3876. PMID: 27735028.	Non confronto
68. Kaya A, Aydin N, Topserver P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. Biomed Pharmacother 2004, 58: 582-587. DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2004.09.006.	Non popolazione
69. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized trial. Diabetes Obes Metab 2017, 19: 1814-1817. DOI: 10.1111/dom.13007.	Stessa popolazione di uno studio incluso (Khoo 2019)
70. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. Diabetes Care 2013, 36:	Non intervento

3276-3282. DOI: 10.2337/dc13-0354.	
71. Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos TD, et al. Effects of sibutramine and orlistat on mood in obese and overweight subjects: a randomised study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008, 18: 207-10. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.10.003.	Non popolazione
72. Kolotkin RL, Smolarz BG, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. Clin Obes 2018, 8: 1-10. DOI: 10.1111/cob.12226.	Non popolazione
73. Kopelman P, Bryson A, Hickling R, et al. Cetilistat (ATL 962), a novel lipase inhibitor: a 12 week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. Int J Obesity 2007, 31: 494-499. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803446.	Non intervento
74. Krempf M, Louvet JP, Allanic H, et al. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. Int J Obesity 2003, 27: 591-597. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802281.	Non popolazione
75. Kujawska Łuczak M, Musialik K, Szulińska M, et al. The effect of orlistat versus metformin on body composition & insulin resistance in obese premenopausal women: 3 month randomized prospective open label study. Arch Med Sci 2017, 13: 725-731. DOI: 10.5114/aoms.2016.62014.	Non popolazione
76. Kwon YJ, Lee H, Nam CM, et al. Effects of orlistat/phentermine versus phentermine on vascular endothelial cell function in obese and overweight adults: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. Diabetes Metab Syndr Obes 2021, 14: 941-950. DOI: 10.2147/DMSO.S300342.	Non intervento
77. Lam CSP, Rodriguez A, Aminian A, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. Obesity (Silver Spring) 2025, 33: 1645–1656. DOI: 10.1002/oby.24332.	Non disegno di studio
78. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. Obes Res 1998, 6: 47-53. DOI: 10.1002/J.1550-8528.1998.TB00314.X.	Non intervento

79. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. Obesity (Silver Spring) 2023, 31: 96–110. DOI: 10.1002/oby.23612.	Non disegno di studio
80. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017, 389: 1399–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.	Non popolazione
81. Li Y, Tan J, Wang Q, et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2020, 113: 197-204. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2019.09.011.	Non intervento
82. Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003, 91: 961-964. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00112-7.	Non disegno di studio (*Pull analysis* studi già inclusi)
83. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT-OSA phase 3 trial. Contemp Clin Trials 2024, 141: 107516. DOI: 10.1016/j.cct.2024.107516.	Non disegno di studio
84. Martin J, Paquette C, Marceau S, et al. Impact of orlistat-induced weight loss on diastolic function and heart rate variability in severely obese subjects with diabetes. J Obes 2011, 2011: 394658. DOI: 10.1155/2011/394658.	Non popolazione
85. Mathus Vliegen EMH, Van Ierland Van Leeuwen ML, Bennink RJ. Influences of fat restriction and lipase inhibition on gastric emptying in obesity. Int J Obesity 2006, 30: 1203-1210. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0803255.	Non popolazione
86. Mathus Vliegen EMH, Van Ierland Van Leeuwen ML, Terpstra A. Lipase inhibition	Non

by orlistat: effects on gall bladder kinetics and cholecystokinin release in obesity. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 601-611. DOI: 10.1046/J.1365-2036.2004.01812.X.	popolazione
87. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, et al. Near normalization of glycaemic control with glucagon like peptide 1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017, 19: 172-180. DOI: 10.1111/DOM.12797.	Non intervento
88. Moini A, Kanani M, Kashani L, et al. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Endocrine 2015, 49: 286-289. DOI: 10.1007/S12020-014-0426-4.	Non popolazione
89. Moolla A, Poolman T, Othonos N, et al. Randomised trial comparing weight loss through lifestyle and GLP-1 receptor agonist therapy in people with MASLD. JHEP Rep 2025, 7: 101363. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101363.	Non intervento
90. Mu Y, Bao X, Eliaschewitz FG, et al. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2·4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024, 12: 184-195. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00388-1.	Non popolazione
91. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, et al. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. Lipids 2010, 45: 445-450. DOI: 10.1007/S11745-010-3409-0.	Non intervento
92. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol 2022, 21: 169. DOI: 10.1186/s12933-022-01604-7.	Non disegno di studio (revisione narrativa)
93. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised,	Non popolazione

double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021, 9: 595-605. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00179-0.	
94. Nexøe Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 2557-64. doi:10.1111/dom.13420	Non popolazione
95. Nicholls SJ, Tofé S, le Roux CW, et al. Reduction of prevalence of patients meeting the criteria for metabolic syndrome with tirzepatide: a post hoc analysis from the SURPASS clinical trial program. Cardiovasc Diabetol 2024, 23: 63. DOI: 10.1186/s12933-024-02147-9.	Non disegno di studio (analisi *post hoc*)
96. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, 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: 637-649. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.	Non popolazione
97. Ozcelik O, Dogan H, Kelestimur H. Effects of a weight reduction program with orlistat on serum leptin levels in obese women: a 12 week, randomized, placebo-controlled study. Curr Ther Res Clin Exp 2004, 65: 127-137. DOI: 10.1016/S001-1393X(04)90025-2.	Non popolazione
98. Pace DG, Blotner S, Guerciolini R. Short-term orlistat treatment does not affect mineral balance and bone turnover in obese men. J Nutr 2001, 131: 1694–1699. DOI: 10.1093/jn/131.6.1694.	Non popolazione
99. Pantalone KM, Smolarz BG, Ramasamy A, et al. Effectiveness of combining antiobesity medication with an employer-based weight management program for treatment of obesity. A randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2021, 4: e2116595. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16595.	Non confronto
100. Papamargaritis D, Al-Najim W, Lim JZM, et al. Effectiveness of integrating a pragmatic pathway for prescribing liraglutide 3.0 mg in weight management services (STRIVE study): a multicentre, open-label, parallel-group, randomized	Non popolazione

controlled trial. Lancet Reg Health Eur 2024, 39: 100853. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100853.	
101. Papantoniou P, Maniadakis N. Semaglutide 2.4 mg versus liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in Greece: a short-term cost-effectiveness analysis. Pharmacoecon Open 2025, 9: 487–497. DOI: 10.1007/s41669-025-00561-7.	Non popolazione
102. Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP program. Diabetes Care 2022, 45: 2396–2405. DOI: 10.2337/dc21-1785.	Non disegno di studio
103. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015, 373: 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.	Non popolazione
104. Poston WSC, Reeves RS, Haddock CK, et al. Weight loss in obese Mexican Americans treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification. Int J Obes Relat Metab Disord 2003, 27: 1486-1493. DOI:10.1038/sj.ijo.0802439.	Non popolazione
105. Poston WSC, Haddock CK, Pinkston MM, et al. Evaluation of a primary care oriented brief counselling intervention for obesity with and without orlistat. J Intern Med 2006, 260: 388-398. DOI: 10.1111/J.1365-2796.2006.01702.X.	Non intervento
106. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 study group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract 2011, 65: 397–407. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x.	Non confronto
107. Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al. Effect of orlistat assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. Am J Cardiol 2001, 87: 827-831. DOI:10.1016/S0002-9149(00)01521-6.	Non disegno di studio
108. Richelsen B, Tonstad S, Rössner S, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese	Non popolazione

patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2007, 30: 27-32. DOI: 10.2337/dc06-0210.	
109. Rissanen P, Vahtera E, Krusius T, et al. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. Int J Obes Relat Metab Disord 2001, 25: 212–218. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801540.	Non popolazione
110. Rodríguez Y, Giri M, Feyen E, Christophe AB. Effect of metformin vs. placebo treatment on serum fatty acids in non-diabetic obese insulin resistant individuals. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004, 71: 391-397. DOI: 10.1016/J.PLEFA.2004.08.004.	Non intervento
111. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide versus placebo as monotherapy in people with type 2 diabetes (SURPASS-1) *[conference presentation]*.	Non disegno di studio
112. Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al G; European Orlistat Obesity Study Group. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000, 8: 49–61. DOI: 10.1038/oby.2000.8.	Non popolazione
113. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity. The STEP 4 randomized clinical trial. JAMA 2021, 325: 1414-1425. DOI: 10.1001/jama.2021.3224.	Non intervento
114. Rubino D, Pedersen S, Connery L, et al. Tolerability and weight reduction of tirzepatide in adults with obesity or overweight. Can J Diabetes 2023, 47 suppl: S127–S136.	Non disegno di studio (*abstract*)
115. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. Nat Med 2024, 30: 2049–2057. DOI: 10.1038/s41591-024-02996-7.	Non disegno di studio
116. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide effects on	Non disegno di studio

cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J 2020, 229: 61–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.	(protocollo)
117. Ryan SPP, Newman AA, Wilburn JR, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition does not favorably modify the physiological responses to dietary counselling in diabetes-free, sedentary overweight and obese adult humans. Nutrients 2020, 12: 1-17. doi:10.3390/nu12020510	Non intervento
118. Schmidt S, Frandsen CS, Dejgaard TF, et al. Liraglutide changes body composition and lowers added sugar intake in overweight persons with insulin pump-treated type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2022, 24: 212–220. DOI: 10.1111/dom.14567.	Non intervento
119. Shirai K, Fujita T, Tanaka M, et al. Efficacy and safety of lipase inhibitor orlistat in Japanese with excessive visceral fat accumulation: 24-week, double blind, randomized, placebo-controlled study. Adv Ther 2019, 36: 86-100. DOI: 10.1007/S12325-018-0835-5.	Non popolazione
120. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: a randomized trial in adults with obesity and prediabetes. Diabetes Obes Metab 2023, 25: 2340–2350. DOI: 10.1111/dom.15113.	Non intervento
121. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. J Investig Med 2022, 70: 5–13. DOI: 10.1136/jim-2021-001952.	Non disegno di studio
122. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet 1998, 352: 167–173. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)11509-4.	Non popolazione
123. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, et al. Sustained weight loss following 12-month	Non intervento

pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. Diabetes Care 2008, 31: 1816-1823. DOI: 10.2337/DC08-0029.	
124. Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Obesity 2011, 19: 1796-1803. DOI: 10.1038/OBY.2011.143.	Non popolazione
125. Smith TJ, Crombie A, Sanders LLF, et al. Efficacy of Orlistat 60 mg on weight loss and body fat mass in US army soldiers. J Acad Nutr Diet 2012, 112: 533-540. DOI: 10.1016/J.JADA.2011.10.006.	Non popolazione
126. Tanaka K, Saisho Y, Kawai T, et al. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. Endocr J 2015, 62: 399-409. DOI: 10.1507/ENDOCRJ.EJ14-0602.	Non intervento
127. Torgerson JS, Arlinger K, Käppi M, Sjöström L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial: the XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. Control Clin Trials 2001, 22: 515-525. DOI: 10.1016/s0197-2456(01)00165-9.	Non disegno di studio
128. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004, 27: 155-161. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155. Erratum in: Diabetes Care 2004, 27: 856.	Non popolazione
129. Tronieri JS, Fabricatore AN, Wadden TA, et al. Effects of dietary self-monitoring, physical activity, liraglutide 3.0 mg, and placebo on weight loss in the SCALE IBT trial. Obes Facts 2020, 13: 572–583. DOI: 10.1159/000511130.	Non disegno di studio (analisi secondaria SCALE IBT)
130. Turker I, Guvener Demirag N, Tanaci N, et al. Effects of orlistat plus diet on postprandial lipemia and brachial artery reactivity in normolipidemic, obese women with normal glucose tolerance: a prospective, randomized, controlled Study. Curr Ther Res Clin Exp 2006, 67: 159-173. DOI:	Non popolazione

10.1016/J.CURTHERES.2006.06.001.	
131. van Eyk HJ, Paiman EHM, Bizino MB, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to assess the effect of liraglutide on ectopic fat accumulation in South Asian type 2 diabetes patients. Cardiovasc Diabetol 2019, 18: 87. DOI: 10.1186/s12933-019-0890-5.	Non intervento
132. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose ranging study. Eur J Clin Pharmacol 1998, 54: 125-132. DOI: 10.1007/S002280050433.	Non popolazione
133. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring) 2011, 19: 110-120. DOI: 10.1038/oby.2010.147.	Non popolazione
134. Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. Obesity (Silver Spring) 2019, 27: 75-86. DOI: 10.1002/oby.22359.	Non popolazione
135. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy (IBT) for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. Obesity (Silver Spring) 2020, 28: 529–536. DOI: 10.1002/oby.22726.	Non popolazione
136. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. The STEP 3 randomized clinical trial. JAMA 2021, 325: 1403-1413. DOI: 10.1001/jama.2021.1831.	Non popolazione
137. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med 2023, 29: 2909-2918. DOI:10.1038/s41591-023-02597-w.	Non popolazione
138. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, et al. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2025, 393: 1077-1087. DOI: 10.1056/NEJMoa2500969.	Non popolazione

139. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021, 384: 989-1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.	Non popolazione
140. Wilkinson L, Holst-Hansen T, Laursen PN, et al. Effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on 10-year type 2 diabetes risk in adults with overweight or obesity. Obesity (Silver Spring) 2023, 31: 2249–2259. DOI: 10.1002/oby.23842.	Non disegno di studio
141. Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. Arch Intern Med 2010, 170: 136-145. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.492.	Non popolazione

Chirurgia	
Referenza	**Motivo di esclusione**
1. Abdallah E, Nakeeb AE, Yousef T, et al. Impact of extent of antral resection on surgical outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity (a prospective randomized study). Obes Surg 2014, 24: 1587-1594. DOI: 10.1007/S11695-014-1242-X.	Non popolazione
2. Aggarwal S, Sharma AP, Ramaswamy N. Outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy with and without staple line oversewing in morbidly obese patients: a randomized study. J Laparoendosc Adv Surg Techn 2013, 23: 895-899. DOI: 10.1089/LAP.2013.0137.	Non intervento
3. Aguiar IC, Freitas WR Jr, Santos IR, et al. Obstructive sleep apnea and pulmonary function in patients with severe obesity before and after bariatric surgery: a randomized clinical trial. Multidiscip Respir Med 2014, 9: 43. DOI: 10.1186/2049-6958-9-43.	Non popolazione
4. Alami RS, Morton JM, Schuster R, et al. Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass patients? A prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis	Non confronto

2022, 3: 141-145. DOI: 10.1016/J.SOARD.2006.11.006.	
5. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2007, 3: 127-132. DOI: 10.1016/J.SOARD.2006.12.005.	Non popolazione
6. Angrisani L, Cutolo PP, Ciciriello MB, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding with truncal vagotomy versus laparoscopic adjustable gastric banding alone: interim results of a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2009, 5: 435-438. DOI: 10.1016/J.SOARD.2008.08.024.	Non popolazione
7. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013. Obes Surg 2015, 25: 1822-1832. DOI: 10.1007/S11695-015-1657-Z.	Non disegno di studio *(survey)*
8. Angrisani L, Cutolo PP, Formisano G, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2013, 9: 405-413. DOI: 10.1016/j.soard.2012.11.011.	Non popolazione
9. Avsar FM, Sakcak I, Yildiz BD, et al. Is gastro-gastric fixation suture necessary in laparoscopic adjustable gastric banding? A prospective randomized study. J Laparoendosc Adv Surg Techn A 2011, 21: 953-956. DOI.org/10.1089/lap.2011.0207.	Non popolazione
10. Azevedo FR, Santoro S, Correa-Giannella ML, et al. A prospective randomized controlled trial of the metabolic effects of sleeve gastrectomy with transit bipartition. Obes Surg 2018, 28: 3012-3019. DOI: 10.1007/S11695-018-3239-3.	Non intervento
11. Barstad LH, Johnson LK, Borgeraas H, et al. Changes in dietary intake, food tolerance, hedonic hunger, binge eating problems, and gastrointestinal symptoms after sleeve gastrectomy compared with after gastric bypass; 1-year results from the Oseberg study-a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2023, 117: 586-598. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2022.11.016.	Non popolazione
12. Benaiges D, Climent E, Goday A, et al. Mid-term results of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy compared-results of the SLEEVEPASS and SM-BOSS trials. Ann Transl Med 2018, 6 suppl 1: S83. DOI:	Non disegno di studio

10.21037/atm.2018.10.70.	
13. Benaiges D, Goday A, Ramon JM, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up. Surg Obes Relat Dis 2022, 7: 575-580. DOI: 10.1016/J.SOARD.2011.03.002.	Non popolazione
14. Benaiges D, Goday A, Casajoana A, et al. Short-term effects of gastric bypass versus sleeve gastrectomy on high LDL cholesterol: the BASALTO randomized clinical trial. Cardiovasc Diabetol 2024, 23: 205. DOI: 10.1186/s12933-024-02296-x.	Non popolazione
15. Bessler M, Daud A, Kim T, Digiorgi M. Prospective randomized trial of banded versus nonbanded gastric bypass for the super obese: early results. Surg Obes Relat Dis 2022, 3: 480-484. DOI: 10.1016/J.SOARD.2007.01.010.	Non popolazione
16. Biter LU, Gadiot RPM, Grotenhuis BA, et al. The Sleeve Bypass Trial: a multicentre randomized controlled trial comparing the long term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass for morbid obesity in terms of excess BMI loss percentage and quality of life. BMC Obes 2015, 2: 30. DOI: 10.1186/s40608-015-0058-0.	Non popolazione
17. Biter LU, Buuren MMAV, Mannaerts GHH, Apers JA. Quality of life 1 year after laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial focusing on gastroesophageal reflux disease. Obes Surg 2017, 27: 2557-2565. DOI: 10.1007/S11695-017-2688-4.	Non popolazione
18. Biter LU, Leeman M, Friskes I, et al. The prognostic value of the Dutch sweet eating questionnaire on weight loss after metabolic surgery: a randomized controlled trial. Obes Surg 2020, 30: 2497-2504. DOI: 10.1007/s11695-020-04527-y.	Non popolazione
19. Biter LU, 't Hart JW, Noordman BJ, et al. Long-term effect of sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass in people living with severe obesity: a phase III multicentre randomised controlled trial (SleeveBypass). Lancet Reg Health Eur 2024, 38: 100836. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100836.	Non popolazione
20. By-Band-Sleeve Collaborative Group. Roux-en-Y gastric bypass, adjustable gastric	Non

banding, or sleeve gastrectomy for severe obesity (By-Band-Sleeve): a multicentre, open-label, three-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2025, 13: 410–426. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00025-7.	popolazione
21. Burguera B, Tur JJ, Escudero AJ, et al. An intensive lifestyle intervention is an effective treatment of morbid obesity: the TRAMOMTANA study — a two-year randomized controlled clinical trial. Int J Endocrinol 2015, 2015, 94696. DOI: 10.1155/2015/194696.	Non popolazione
22. Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Incidence of hypoglycemia after gastric bypass vs sleeve gastrectomy: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2018, 103: 2136-2146. DOI: 10.1210/jc.2017-01695.	Non popolazione
23. Chong K, Ikramuddin S, Lee WJ, et al. National differences in remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery-subgroup analysis of 2-year results of the diabetes surgery study comparing Taiwanese with Americans with mild obesity (BMI 30-35 kg/m^2). Obes Surg 2017, 27: 1189-1195. DOI: 10.1007/s11695-016-2433-4.	Non confronto
24. Coffin B, Maunoury V, Pattou Fet al. Impact of intragastric balloon before laparoscopic gastric bypass on patients with super obesity: a randomized multicenter study. Obes Surg 2017, 27: 902-909. DOI: 10.1007/S11695-016-2383-X.	Non popolazione
25. Corsi GC, Pinheiro MCDA, Caldas APS, et al. Bone health assessment of elderly patients undergoing bariatric surgery. Arq Gastroenterol 2022, 59: 513-521. DOI: 10.1590/S0004-2803.202204000-91.	Non popolazione
26. Courcoulas A, Dayyeh BKA, Eaton L, et al. Intragastric balloon as an adjunct to lifestyle intervention: a randomized controlled trial. Int J Obes 2017, 41: 427-433. DOI: 10.1038/IJO.2016.229.	Non intervento
27. Crawford MR, Pham N, Khan L, et al. Increased bone turnover in type 2 diabetes patients randomized to bariatric surgery versus medical therapy at 5 years. Endocr Pract 2018, 24: 256-264. DOI: 10.4158/EP-2017-0072.	Non intervento
28. Dapri G, Vaz C, Cadière GB, Himpens J. A prospective randomized study	Non

comparing two different techniques for laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg 2007, 17: 1435-1441. DOI: 10.1007/S11695-008-9420-3.	popolazione
29. Darabi S, Talebpour M, Zeinoddini A, Heidari R. Laparoscopic gastric plication versus mini-gastric bypass surgery in the treatment of morbid obesity: a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2022, 9: 914-919. DOI: 10.1016/J.SOARD.2013.07.012.	Non popolazione
30. Dargent J, Mion F, Costil V, et al. Multicenter randomized study of obesity treatment with minimally invasive injection of hyaluronic acid versus and combined with intragastric balloon. Obes Surg 2015, 25: 1842-1847. DOI: 10.1007/S11695-015-1648-0.	Non popolazione
31. Dávila-Cervantes A, Borunda D, Gamino R, et al. Open versus laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized controlled double blind trial. Obes Surg 2002, 12: 812-818. DOI: 10.1381/096089202320995619.	Non popolazione
32. Dayyeh BA, De La Cruz N, Wilson E, et al. The current insights in bariatric endoscopy multicenter pilot randomized controlled trial evaluating the efficacy of the primary obesity surgery endoluminal (POSE2.0) procedure in obesity management. Gastrointest Endoscop. 2024, 99 6S: AB53.	Non disegno di studio (*abstract*)
33. de Barros F, Setubal S, Martinho JM, Monteiro AB. Early endocrine and metabolic changes after bariatric surgery in grade III morbidly obese patients: a randomized clinical trial comparing sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass. Metab Syndr Relat Disord 2015, 13: 264-271. DOI: 10.1089/MET.2014.0152.	Non popolazione
34. de Barros F, Fonseca ABM. Bariatric surgery during the evolution of fatty liver - A randomized clinical trial comparing gastric bypass and sleeve gastrectomy based on transient elastography. Clin Obes 2020, 10: e12393. DOI: 10.1111/cob.12393.	Non popolazione
35. Demerdash HM, Sharara G, Katri K. Differential effects of gastric bypass and banding on the cardiovascular risk profile in morbidly obese subjects: the correlation with plasma apolipoprotein A-IV concentration. Alexandria J Med 2013, 49: 17–23. DOI: 10.1016/j.ajme.2012.07.002.	Non intervento

36. de Wit LTD, Mathus-Vliegen L, Hey C, et al. Open versus laparoscopic adjustable silicone gastric banding. A prospective randomized trial for treatment of morbid obesity. Ann Surg 1999, 230: 800-807. DOI: 10.1097/00000658-199912000-00009.	Non popolazione
37. Dixon JB, Strauss BJ, Laurie C, O'Brien PE. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. Obesity (Silver Spring) 2007, 15: 1187-1198. DOI: 10.1038/oby.2007.639.	Non intervento
38. Dixon AFR, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 813-819. DOI: 10.1210/JC.2004-1546.	Non popolazione
39. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. JAMA 2012, 308: 1142-1149. DOI: 10.1001/2012.JAMA.11580.	Non popolazione
40. Du X, Fu XH, Peng BQ, et al. Resolution of metabolic syndrome and related metabolic disorders after bariatric surgery: comparison of sleeve gastrectomy and gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 1348-1356. DOI: 10.1016/J.SOARD.2018.05.016.	Non disegno di studio
41. Elgeidie A, Elhemaly M, Hamdy E, et al. The effect of residual gastric antrum size on the outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2022, 11: 997-1003. DOI: 10.1016/J.SOARD.2014.12.025.	Non popolazione
42. Elmaleh H. Short term results of a randomized controlled trial on the effect of laparoscopic one anastomosis gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy in treatment of obese type 2 diabetic patients. Paper Session II - Metabolic Surgery for Diabetes and Bypass Procedures / Surgery for Obesity and Related Diseases 2019, 15: S18.	Non disegno di studio (*abstract*)
43. Farina MG, Baratta R, Nigro A, et al. Intragastric balloon in association with lifestyle and/or pharmacotherapy in the long-term management of obesity. Obes Surg 2012, 22: 565-571. DOI: 10.1007/S11695-011-0514-Y.	Non popolazione
44. Feigel-Guiller B, Drui D, Dimet J, et al. Laparoscopic gastric banding in obese	Non intervento

patients with sleep apnea: a 3-year controlled study and follow-up after 10 years. Obes Surg 2015, 25: 1886-1892. DOI: 10.1007/S11695-015-1627-5.	
45. Fergany MS, Abdelhafez AH, Abdo M, et al. Comparative study of laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic single anastomosis sleeve ileal bypass (SASI) as a treatment modality for morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. QJM 2024, 117 suppl 1: i95.	Non disegno di studio (*abstract*)
46. Fuller NR, Lau NS, Denyer G, Caterson ID. An intragastric balloon produces large weight losses in the absence of a change in ghrelin or peptide YY. Clin Obes 2013, 3: 172-179. DOI: 10.1111/COB.12030.	Non intervento
47. Furlan SF, Drager LF, Santos RN, et al. Three-year effects of bariatric surgery on obstructive sleep apnea in patients with obesity grade 1 and 2: a sub-analysis of the GATEWAY trial. Int J Obes (Lond) 2021, 45: 914–917. DOI:10.1038/s41366-021-00752-2.	Non disegno di studio
48. Genco A, Cipriano M, Bacci V, et al. BioEnterics intragastric balloon (BIB): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. Int J Obes 2006, 30: 129-133. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803094.	Non intervento
49. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. Gastrointest Endoscop 2010, 71: 976-982. DOI: 10.1016/J.GIE.2009.11.051.	Non intervento
50. Gras-Miralles B, Haya JR, Manuel J, et al. Caloric intake capacity as measured by a standard nutrient drink test helps to predict weight loss after bariatric surgery. Obes Surg 2014, 24: 2138-2144. DOI: 10.1007/S11695-014-1306-Y.	Non intervento
51. Gravante G, Araco A, Araco F, et al. Laparoscopic adjustable gastric bandings. A prospective randomized study of 400 operations performed with 2 different devices. Arch Surg 2007, 142: 958-961. DOI: 10.1001/ARCHSURG.142.10.958.	Non intervento
52. Grubnik VV, Ospanov OB, Namaeva KA, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic greater curvature plication versus laparoscopic sleeve	Non intervento

gastrectomy. Surg Endosc 2015, 30: 2186-2191. DOI: 10.1007/S00464-015-4373-9.	
53. Hall J, Watts J, O'Brien P, et al. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide Study. Ann Surg1990, 211: 419-427. DOI: 10.1097/00000658-199004000-00007.	Non intervento
54. Hart JWH, Noordman BJ, Birnie E, et al. Long-term quality of life after sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass in patients with severe obesity: results from the SleeveBypass multicentre randomised controlled trial. Eur J Intern Med 2025, 139: 106377. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.06.006.	Non popolazione
55. Hedberg, J, Sundbom, M. Superior weight loss and lower HbA1c 3 years after duodenal switch compared with Roux-en- Y gastric bypass — a randomized controlled trial. Surg Obes Relat Dis 2012, 8: 338-343. DOI: 10.1016/J.SOARD.2012.01.014.	Non popolazione
56. Helmiö M, Victorzon M, Ovaska J, et al. Comparison of short-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled multicenter SLEEVEPASS study with 6-month follow-up. Scand J Surg 2014, 103: 175-181. DOI: 10.1177/1457496913509984.	Non popolazione
57. Himpens J, Dapri G, Cadière GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. Obes Surg 2006, 16: 1450-1456. DOI: 10.1381/096089206778869933.	Non popolazione
58. Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, et al J. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019, 7: 912-924. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30344-4.	Non popolazione
59. Hofsø D, Hillestad TOW, Halvorsen E, et al. Bone mineral density and turnover after sleeve gastrectomy and gastric bypass: a randomized controlled trial (Oseberg). J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: 501-511. DOI: 10.1210/clinem/dgaa808.	Non popolazione

60. Howard L, Michalek A, Carter J, et al. Gastric bypass and vertical banded gastroplasty – a prospective randomized comparison and 5-year follow-up. Obes Surg 1995, 5: 55-60. DOI: 10.1381/096089295765558169.	Non intervento
61. Hutter M, Schirmer B, Jones D, et al. First report from the American College of Surgeons – Bariatric Surgery Center Network. Laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. Ann Surg 2011, 254: 410-422. DOI: 10.1097/SLA.0B013E31822C9DAC.	Non disegno di studio *(report)*
62. Ignat M, Vix M, Imad I, et al. Randomized trial of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy in achieving excess weight loss. Br J Surg 2017, 104: 248-256. DOI: 10.1002/BJS.10400.	Non popolazione
63. Inabnet WB, Quinn T, Gagner M, et al A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI <50: a prospective randomized trial comparing short and long limb lengths. Obes Surg 2005, 15: 51-57. DOI: 10.1381/0960892052993468.	Non popolazione
64. Jahansouz C, Arsoniadis EG, Leslie DB, Abraham AA. One-week comparison of circulating bile acids in patients after Roux-en-Y gastric bypass vs restricted hypocaloric diet. Scientific Forum Abstracts, 2015.	Non disegno di studio
65. Jain M, Tantia O, Goyal G, et al. LSG vs MGB-OAGB: 5-year follow-up data and comparative outcome of the two procedures over long term — Results of a randomised control trial. Obes Surg 2021, 31: 1223-1232. DOI: 10.1007/S11695-020-05119-6.	Non popolazione
66. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Wróblewski T, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass — results of a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2017, 13: 181-188. DOI: 10.1016/J.SOARD.2016.08.025.	Non popolazione
67. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, et al. Liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease randomized to Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy. A secondary analysis of a randomized clinical trial. Ann Surg 2017, 266: 738-745. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002397.	Non popolazione

68. Karamanakos S, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides T. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. A prospective, double blind study. Ann Surg 2008, 247: 401-407. DOI: 10.1097/SLA.0B013E318156F012.	Non popolazione
69. Kehagias I., Karamanakos SN. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI <50 kg/m^2. Obes Surg 2011, 21: 1650-1656. DOI: 10.1007/S11695-011-0479-X.	Non popolazione
70. Keidar A, Hershkop KJ, Marko L, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: a randomised trial. Diabetologia 2013, 56: 1914-1918. DOI: 10.1007/s00125-013-2965-2.	Non intervento
71. Kirwan JP, Courcoulas A, Cummings DE, et al. Three-year outcomes after metabolic surgery or medical/lifestyle intervention: the ARMMS-T2D trial. Diabetes 2021, 70 suppl 1: 1226-P. DOI: 10.2337/db21-1226-P.	Non disegno di studio (*abstract*)
72. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, et al. Diabetes remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). Diabetes Care 2022, 45: 1574–1583. DOI: 10.2337/dc21-2441.	Non intervento
73. Khorgami Z, Aminian A, Jackson TN, et al. Cardiac complications after bariatric surgery: does the type of procedure matter? Surg Obes Relat Dis 2018, 14 suppl: S11–S16.	Non disegno di studio (*abstract*)
74. Koehestanie P, de Jonge C, Berends F, et al. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter. Ann Surg 2014, 260: 984-992. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000794.	Non popolazione
75. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wroblewski E, et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1644-1649. DOI: 10.1210/JC.2008-1083.	Non popolazione
76. Kraljevic M, Delko T, Köstler T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass	Non

versus laparoscopic mini gastric bypass in the treatment of obesity: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2017, 18: 226. DOI: 10.1186/S13063-017-1957-9.	popolazione
77. Kratz M, Hagman DK, Kuzma JN, et al. Acute improvements in glycemic control after gastric bypass occur despite persistent adipose tissue inflammation. Obesity (Silver Spring) 2016, 24: 1438–1445. DOI: 10.1002/oby.21524.	Non disegno di studio
78. Langer FB, Hoda MAR, Bohdjalian A, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. Obes Surg 2005, 15: 1024-1029. DOI: 10.1381/0960892054621125.	Non popolazione
79. Lannoo M, Simoens C, Vangoitsenhoven R, et al. Comparative impact of Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy or diet alone on beta-cell function in insulin-treated type 2 diabetes patients. Sci Rep 2024, 14: 8211. DOI:10.1038/s41598-024-59048-w.	Non popolazione
80. Lazzati A, Polliand C, Porta M, Torcivia A. Is fixation during gastric banding necessary? A randomised clinical study. Obes Surg 2011, 21: 1859-1863. DOI: 10.1007/S11695-011-0523-X.	Non popolazione
81. Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. Arch Surg 2011, 146: 143-148. DOI: 10.1001/archsurg.2010.326.	Non popolazione
82. Lee WJ, Chong K, Lin YH, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. Obes Surg 2014, 24: 1552-1562. DOI: 10.1007/s11695-014-1344-5.	Non popolazione
83. Lee YM, Low HC, Lim LG, et al. Intragastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. Gastrointest Endosc 2012, 76: 756–760. DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.023.	Non intervento
84. Lee WJ, Huang MT, Yu PJ, et al. Laparoscopic vertical banded gastroplasty and	Non

laparoscopic gastric bypass: a comparison. Obes Surg 2004, 14: 626-634. DOI: 10.1381/096089204323093390.	popolazione
85. Level L, Rojas A, Piñango S, Avariano Y. One anastomosis gastric bypass vs. Roux-en-Y gastric bypass: a 5-year follow-up prospective randomized trial. Langenbecks Arch Surg 2021, 406: 171-179. DOI: 10.1007/S00423-020-01949-1.	Non popolazione
86. Leyba JL, Llopis SN, Isaac J, et al. Laparoscopic gastric bypass for morbid obesity – a randomized controlled trial comparing two gastrojejunal anastomosis techniques. JSLS 2008, 12: 385-388. PMID: 19275854	Non popolazione
87. Lorkowski SW, Brubaker G, Rotroff DM, et al. Bariatric surgery improves HDL function examined by ApoA1 exchange rate and cholesterol efflux capacity in patients with obesity and type 2 diabetes. Biomolecules 2020, 10: 551. DOI: 10.3390/biom10040551.	Non popolazione
88. Luja JA. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity. A randomized prospective study. Ann Surg 2004, 239: 433-437. DOI: 10.1097/01.SLA.0000120071.75691.1F.	Non popolazione
89. Maclean LD, Rhode BM, Forse RA, Nohr R. Surgery for obesity - An update of a randomized trial. Obes Surg 1995, 5: 145-150. DOI: 10.1381/096089295765557917.	Non popolazione
90. Martinez-Brocca MA, Belda O, Parejo J, et al. Intragastric balloon-induced satiety is not mediated by modification in fasting or postprandial plasma ghrelin levels in morbid obesity. Obes Surg 2007, 17: 649-657. DOI: 10.1007/S11695-007-9109-Z.	Non popolazione
91. Mathus-Vliegen E, Tytgat GN, Veldhuyzen-Offermans EA. Intragastric balloon in the treatment of super-morbid obesity. Double-blind, sham-controlled, crossover evaluation of 500-milliliter balloon. Gastroenterology 1990, 99: 362-369. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91017-Z.	Non popolazione
92. Mathus-Vliegen LM, Tytgat GN. Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996, 8: 635-640. PMID: 8853250.	Non intervento

93. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. Scand J Gastroenterol 2002, 37: 1246-1252. DOI: 10.1080/003655202761020498.	Non popolazione
94. Mathus-Vliegen EM, van Weeren M, van Eerten P. LOS function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. Digestion 2003, 68: 161-168. DOI: 10.1159/000075525.	Non popolazione
95. Mathus-Vliegen EM, de Wit L. Health-related quality of life after gastric banding. Br J Surg 2007, 94: 457-465. DOI: 10.1002/BJS.5607.	Non popolazione
96. Mathus-Vliegen EM, Eichenberger R. Fasting and meal-suppressed ghrelin levels before and after intragastric balloons and balloon-induced weight loss. Obes Surg 2014, 24: 85-94. DOI: 10.1007/S11695-013-1053-5.	Non popolazione
97. Miller KA, Pump A. Use of bioabsorbable staple reinforcement material in gastric bypass: a prospective randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2007, 3: 417-421. DOI: 10.1016/J.SOARD.2007.03.244.	Non popolazione
98. Miller K, Turró R, Greve J W, et al. MILEPOST multicenter randomized controlled trial: 12-month weight loss and satiety outcomes after pose SM vs. medical therapy. Obes Surg 2017, 27: 310-322. DOI:10.1007/S11695-016-2295-9.	Non popolazione
99. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, et al. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. Atherosclerosis 2002, 161: 455-462. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00667-0.	Non popolazione
100. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012, 366: 1577-1585. DOI: 10.1056/NEJMOA1200111.	Non popolazione
101. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015, 386: 964-973. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.	Non popolazione

102. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2021, 397: 293-304. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0.	Non popolazione
103. Morino M, Toppino M, Bonnet G, del Genio G. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding versus vertical banded gastroplasty in morbidly obese patients: a prospective randomized controlled clinical trial. Ann Surg 2003, 238: 835-842. DOI: 10.1097/01.SLA.0000098627.18574.72.	Non popolazione
104. Murphy R, Clarke MG, Evennett NJ, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus banded Roux-en-Y gastric bypass for diabetes and obesity: a prospective randomised double-blind trial. Obes Surg 2018, 28: 293-302. DOI: 10.1007/S11695-017-2872-6.	Non popolazione
105. Murton LM, Plank LD, Cutfield R, et al. Bariatric surgery and psychological health: a randomised clinical trial in patients with obesity and type 2 diabetes. Obes Surg 2023, 33: 1536–1544. DOI: 10.1007/s11695-023-06537-y.	Non popolazione
106. Nemati R, Lu J, Dokpuang D, et al. Increased bile acids and FGF19 after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass correlate with improvement in type 2 diabetes in a randomized trial. Obes Surg 2018, 28: 2672–2686. DOI: 10.1007/s11695-018-3216-x.	Non disegno di studio
107. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg 2001, 234: 279-291. DOI: 10.1097/00000658-200109000-00002.	Non popolazione
108. Nguyen NT, Braley S, Fleming NW, et al. Comparison of postoperative hepatic function after laparoscopic versus open gastric bypass. Am J Surg 2003, 186: 40-44. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00106-5.	Non popolazione
109. Nguyen N, Slone J, Nguyen XM, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. Outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg 2009, 250: 631-641.	Non popolazione

DOI: 10.1097/SLA.0B013E3181B92480.	
110. O'Brien PEO, Dixon JB, Laurie C, Anderson M. A prospective randomized trial of placement of the laparoscopic adjustable gastric band: comparison of the perigastric and pars flaccida pathways. Obes Surg 2005, 15: 820-826. DOI: 10.1381/096089205422285.	Non popolazione
111. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. Ann Intern Med 2006, 144: 625–633. DOI: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00005.	Non popolazione
112. O'Brien P, Dixon J, Strauss B. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. Obesity 2007, 15: 1187-1198. DOI: 10.1038/OBY.2007.639.	Non popolazione
113. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. A randomized trial. JAMA 2010, 303: 519-526. DOI: 10.1001/JAMA.2010.81.	Non popolazione
114. O'Brien PE, Brennan L, Laurie C. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. Obes Surg 2013, 23: 1345-1353. DOI: 10.1007/S11695-013-0990-3.	Non confronto (Cit: Confronto dei risultati dello studio a 2 anni (O'Brien 2006) per quelli rimasti nel gruppo farmacologico e quelli passati all'altro braccio
115. Olbers T, Fagevik-Olsen M, Maleckas A, Lonroth H. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic vertical banded gastroplasty for obesity. Br J Surg 2005, 92: 557-562. DOI: 10.1002/BJS.4974.	Non popolazione

116. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty. A randomized clinical trial. Ann Surg 2006, 244: 715-722. DOI: 10.1097/01.SLA.0000218085.25902.F8.	Non popolazione
117. Ospanov O, Akilzhanova A, Buchwald JN, et al. Stapleless vs stapled gastric bypass vs hypocaloric diet: a three-arm randomized controlled trial of body mass evolution with secondary outcomes for telomere length and metabolic syndrome changes. Obes Surg 2021, 31: 3165–3176. DOI: 10.1007/s11695-021-05454-2.	Non popolazione
118. Paluszkiewicz R, Kalinowski P, Wróblewski T, et al. Prospective randomized clinical trial of laparoscopic sleeve gastrectomy versus open Roux-en-Y gastric bypass for the management of patients with morbid obesity. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne 2012, 7: 225-232. DOI: 10.5114/WIITM.2012.32384.	Non popolazione
119. Parikh M, Chung M, Sheth S, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery vs. intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. Ann Surg 2014, 260: 617-624. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000919.	Non intervento
120. Perivoliotis K, Sioka E, Katsogridaki G, Zacharoulis D. Laparoscopic gastric plication versus laparoscopic sleeve gastrectomy: an up-to-date systematic review and meta-analysis. J Obes 2018, 2018: 3617458. DOI: 10.1155/2018/3617458.	Non confronto
121. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. Obes Surg 2012, 22: 740-748. DOI: 10.1007/S11695-012-0622-3.	Non popolazione
122. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, et al. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. Sleep Med 2017, 35: 85-90. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.12.017.	Non disegno di studio
123. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, et al. Prevalence of obstructive sleep	Non disegno di

apnoea among patients admitted for bariatric surgery. A prospective multicentre trial. Obes Surg 2016, 26: 1384-1390. DOI: 10.1007/s11695-015-1953-7.	studio
124. Peterli R, Borbély Y, Kern B, et al. Early results of the Swiss multicentre bypass or sleeve study (SM-BOSS). A prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg 2013, 258: 690-695. DOI: 10.1097/SLA.0B013E3182A67426.	Non popolazione
125. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. A prospective randomized trial. Ann Surg 2009, 250: 234-241. DOI: 10.1097/SLA.0B013E3181AE32E3.	Non popolazione
126. Peterli R, Wölnerhanssen B, Vetter D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-Y-gastric bypass for morbid obesity - 3-year outcomes of the prospective randomized Swiss Multicenter Bypass Or Sleeve Study (SM-BOSS). Ann Surg 2017, 265: 466-473. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001929.	Non popolazione
127. Pilone V, Vitiello A, Monda A, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) plus anterior fundoplication versus LAGB alone: a prospective comparative study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2016, 26: 216-220. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000275.	Non popolazione
128. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, et al. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. Surg Obes Relat Dis 2008, 4: 521-525. DOI: 10.1016/J.SOARD.2007.12.016.	Non popolazione
129. Ponce J, Quebbemann BB, Patterson EJ. Prospective, randomized, multicenter study evaluating safety and efficacy of intragastric dual-balloon in obesity. Surg Obes Relat Dis 2013, 9: 290-295. DOI: 10.1016/J.SOARD.2012.07.007.	Non popolazione
130. Ponce J, Woodman G, Swain J, et al. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. Surg Obes Relat Dis 2015, 11: 874-881. DOI:	Non intervento

10.1016/J.SOARD.2014.12.006.	
131. Praveen Raj P, Kumaravel R, Chandramaliteeswaran C, et al. Is laparoscopic duodenojejunal bypass with sleeve an effective alternative to Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients: preliminary results of a randomized trial. Obes Surg 2012, 22: 422-426. DOI: 10.1007/S11695-011-0507-X.	Non intervento
132. Puzziferri N, Austrheim-Smith IT, Wolfe BM, et al. Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. Ann Surg 2006, 243: 181-188. DOI: 10.1097/01.SLA.0000197381.01214.76.	Non popolazione
133. Ramón JM, Salvans S, Crous X, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. J Gastrointest Surg 2012, 16: 1116-1122. DOI: 10.1007/S11605-012-1855-0.	Non popolazione
134. Rasera I, Coelho TH, Ravelli MN, et al. A comparative, prospective and randomized evaluation of Roux-en-Y gastric bypass with and without the silastic ring: a 2-year follow up preliminary report on weight loss and quality of life. Obes Surg 2016, 26: 762-768. DOI: 10.1007/S11695-015-1851-Z.	Non popolazione
135. Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al; European Orlistat Obesity Study Group. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000, 8: 49–61. DOI: 10.1038/oby.2000.8.	Non popolazione
136. Risstad H, Sovik TT, Engstrom M, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60. A randomized clinical trial. JAMA Surg 2015, 150: 352-361. DOI: 10.1001/JAMASURG.2014.3579.	Non popolazione
137. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. Int J Androl 2010, 33: 736-744. DOI: 10.1111/J.1365-2605.2009.01017.X.	Non popolazione
138. Risstad H, Kristinsson JA, Fagerland MW, et al. Bile acid profiles over 5 years after	Non

gastric bypass and duodenal switch: results from a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2017, 13: 1544-1553. DOI: 10.1016/J.SOARD.2017.05.024.	popolazione
139. Robert M, Espalieu P, Pelascini E, et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2019, 393: 1299-1309. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1.	Non popolazione
140. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2009, 11: 725-732. DOI: 10.1089/DIA.2009.0063.	Non intervento
141. Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012, 35: 2613-2617. DOI: 10.2337/DC12-0193.	Non popolazione
142. Ruiz-Tovar J, Carbajo MA, Jimenez JM, et al. Long-term follow-up after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass versus one-anastomosis gastric bypass: a prospective randomized comparative study of weight loss and remission of comorbidities. Surg Endosc 2019, 33: 401-410. DOI: 10.1007/S00464-018-6307-9. *Retraction note* Surg Endosc 2021, 35: 1492. DOI: 10.1007/S00464-021-08298-0.	Articolo ritirato
143. Saidi AN, Konings LAM, Dietvorst CAW, et al. Assessing the effects of naltrexone-bupropion on hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes and overweight or obesity: insights from a placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 6624–6631. DOI: 10.1111/dom.70071.	Non disegno di studio
144. Salminen P, Helmio M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity. The SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA 2018, 319: 241-254. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20313.	Non popolazione
145. Saarinen T, Meriläinen S, Koivukangas V, et al. Prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of Roux-en-Y gastric bypass and one-	Non popolazione

anastomosis gastric bypass (the RYSA trial): trial protocol and interim analysis. Trials 2019, 20: 803. DOI: 10.1186/s13063-019-3898-y.	
146. Schiavon CA, Drager LF, Bortolotto LA, et al. The role of metabolic surgery on blood pressure control. Curr Atheroscler Rep 2016, 18: 1492-1493. DOI: 10.1007/S11883-016-0598-X.	Lettera
147. Schouten R, Wiryasaputra DC, Van Dielen FMH, et al. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. Obes Surg 2010, 20: 1617-1626. DOI: 10.1007/S11695-010-0211-2.	Non popolazione
148. Schneider J, Peterli R, Gass M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2016, 12: 563-570. DOI: V10.1016/J.SOARD.2015.07.002.	Non popolazione
149. Scozzari G, Farinella E, Bonnet G, et al. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding vs laparoscopic vertical banded gastroplasty in morbidly obese patients: long-term results of a prospective randomized controlled clinical trial. Obes Surg 2009, 19: 1108-1115. DOI: 10.1007/S11695-009-9871-1.	Non popolazione
150. Seetharamaiah S, Tantia O, Goyal G, et al. LSG vs OAGB — 1 year follow-up data — a randomized control trial. Obes Surg 2017, 27: 948-954. DOI: 10.1007/S11695-016-2403-X.	Non popolazione
151. Sharma S, Narwaria M, Cottam DR, Cottam S. Randomized double-blinded trial of laparoscopic gastric imbrication v laparoscopic sleeve gastrectomy at a single Indian institution. Obes Surg 2014, 25: 800-804. DOI: 10.1007/S11695-014-1497-2.	Non popolazione
152. Shivakumar S, Tantia O, Goyal G, et al. LSG vs MGB-OAGB — 3 year follow-up data: a randomised control trial. Obes Surg 2017, 28: 2820-2828. DOI: 10.1007/S11695-018-3255-3.	Non popolazione
153. Simonson DC, Hu B, Arterburn DE, et al. Alliance of randomized trials of medicine vs. metabolic surgery in type 2 diabetes (ARMMS-T2D): study rationale, design,	Non disegno di studio

and methods. Diabetes Obes Metab 2022, 24: 1206–1215. DOI: 10.1111/dom.14680.	(protocollo)
154. Singh RP, Gans R, Kashyap SR, et al. Effect of bariatric surgery versus intensive medical management on diabetic ophthalmic outcomes. Diabetes Care 2015, 38: e32-e33. DOI: 10.2337/DC14-2035.	Non disegno di studio (*report)*
155. Skroubis G, Anesidis S, Kehagias I, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population: prospective comparison of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. Obes Surg 2006, 16: 488-495. DOI: 10.1381/096089206776327251.	Non disegno di studio
156. Sovik TT, Aasheim ET, Taha O, et al. Weight loss, cardiovascular risk factors and quality of life after gastric bypass and duodenal switch. Ann Intern Med 2010, 155: 281-291. DOI: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00005.	Non popolazione
157. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. Ann Surg 1987, 205: 613-624. DOI: 10.1097/00000658-198706000-00002.	Non popolazione
158. Sundbom M, Gustavsson S. Randomized clinical trial of hand-assisted laparoscopic versus open Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. Br J Surg 2004, 91: 418-423. DOI: 10.1002/BJS.4505.	Non popolazione
159. Suter M, Giusti V, Worreth M, et al. Laparoscopic gastric banding. A prospective, randomized study comparing the lapband and the SAGB: early results. Ann Surg 2005, 241: 55-62. DOI: 10.1097/01.SLA.0000150071.86934.36.	Non popolazione
160. Svanevik M, Risstad H, Hofsø D, et al. Perioperative outcomes of proximal and distal gastric bypass in patients with BMI ranged 50–60 kg/m^2—A double-blind, randomized controlled trial. Obes Surg 2015, 25: 1788-1795. DOI: 10.1007/S11695-015-1621-Y.	Non popolazione
161. Søvik TT, Taha O, Aasheim ET, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic duodenal switch for superobesity. Br J Surg	Non popolazione

2010, 97: 160-166. DOI: 10.1002/BJS.6802.	
162. Sullivan S, Swain J, Woodman G, et al. Randomized sham-controlled trial of the 6-month swallowable gas-filled intragastric balloon system for weight loss. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 1876-1789. DOI: 10.1016/J.SOARD.2018.09.486.	Non popolazione
163. Talebpour M, Sadid D, Talebpour A, et al. Comparison of short-term effectiveness and postoperative complications: laparoscopic gastric plication vs laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg 2017, 28: 996-1001. DOI: 10.1007/S11695-017-2951-8	Non popolazione
164. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. Surg Endosc 2009, 23: 650-656. DOI: 10.1007/S00464-008-0125-4.	Non popolazione
165. Tovar J, Carbajo MA, Jimenez JM, et al. Long-term follow-up after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass versus one-anastomosis gastric bypass: a prospective randomized comparative study of weight loss and remission of comorbidities. Surg Endosc 2019, 33: 401-410. DOI: 10.1007/S00464-018-6307-9. *Retraction note* Surg Endosc 2021, 35: 1492. DOI: 10.1007/S00464-021-08298-0.	Articolo ritirato
166. Tur JJ, Escudero A J, Alos MM, et al. One year weight loss in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. Clin Endocrinol 2013, 79: 791-799. DOI: 10.1111/CEN.12109.	Non popolazione
167. Van Dielen FMH, Soeters PB, De Brauw LM, Greve JWM. Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. Obes Surg 2005, 15: 1292-1298. DOI: 10.1381/096089205774512456.	Non intervento
168. Van Mastrigt GAPG, Van Dielen FMH, Severens JL, et al. One-year cost-effectiveness of surgical treatment of morbid obesity: vertical banded gastroplasty versus Lap-Band®. Obes Surg 2006, 16: 75-84. DOI:	Non intervento

10.1381/096089206775222113.	
169. Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GPS, et al. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF-α. Prospective clinical trial. Obes Surg 2013, 23: 1252-1261. DOI: 10.1007/S11695-013-0894-2.	Non popolazione
170. Vicente Martin C, Rabago Torre LR, Castillo Herrera LA, et al. Preoperative intragastric balloon in morbid obesity is unable to decrease early postoperative morbidity of bariatric surgery (sleeve gastrectomy and gastric bypass): a clinical assay. Surg Endosc 2020, 34: 2519-2531. DOI: 10.1007/S00464-019-07061-W.	Non popolazione
171. Vix M, Diana M, Liu KH, et al. Evolution of glycolipid profile after sleeve gastrectomy vs. Roux-en-Y gastric bypass: results of a prospective randomized clinical trial. Obes Surg 2012, 23: 613-621. DOI: 10.1007/S11695-012-0827-5.	Non popolazione
172. Wentworth JM, Burton P, Laurie C, et al. Five-year outcomes of a randomized trial of gastric band surgery in overweight but not obese people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2017, 40: e44-e45. DOI: 10.2337/DC16-2149.	Non intervento
173. Werling M, Fändriks L, Björklund P, et al. Long-term results of a randomized clinical trial comparing Roux-en-Y gastric bypass with vertical banded gastroplasty. Br J Surg 2013, 100: 222-230. DOI: 10.1002/BJS.8975.	Non popolazione
174. Westling A, Gustavson S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. Obes Surg 2001, 11: 284-292. DOI: 10.1381/096089201321336610.	Non popolazione
175. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy — a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2011, 7: 561-568. DOI: 10.1016/J.SOARD.2011.01.044.	Non popolazione
176. Xiang AH, Trigo E, Martinez M, et al. Impact of gastric banding versus metformin on ß-cell function in adults with impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes. Diabetes Care 2018, 41: 2544-2551. DOI: 10.2337/DC18-1662.	Non popolazione

177. Zarate X, Arceo-Olaiz R, Hernandez JM, et al. Long-term results of a randomized trial comparing banded versus standard laparoscopic Roux-en–Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2013, 9: 395-397. DOI: 10.1016/J.SOARD.2012.09.009.	Non intervento
178. Zhang Y, Zhao H, Cao Z, et al. A randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity in China: a 5-year outcome. Obes Surg 2014, 24: 1617–1624. DOI: 10.1007/s11695-014-1258-2.	Non popolazione
179. Zhang C, Yuan Y, Qiu C, Zhang W. A meta-analysis of 2-year effect after surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. Obes Surg 2014, 24: 1528-1535. DOI: 10.1007/S11695-014-1303-1.	Metanalisi: sono stati valutati gli studi inclusi

Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità	
Referenza	**Motivo di esclusione**
1. Abbott S, Parretti HM, Greenfield S. Experiences and perceptions of dietitians for obesity management: a general practice qualitative study. J Hum Nutr Diet 2021, 34: 494-503. DOI: 10.1111/jhn.12855.	Non intervento
2. Al-Qaaneh AM, Qunaibi EA, Al-Fraihat NA, et al. Real-world off-label use of semaglutide for weight reduction: user behavior, effectiveness, and satisfaction. Patient Prefer Adherence 2025, 19: 3373-3385. DOI: 10.2147/PPA.S549716.	Non intervento
3. Alamri AA, Alsadiqi AI, Dahlawi A, et al. Are patients aware of potential risks of weight reduction surgery? An internet based survey. Saudi J Gastroenterol 2019, 25: 97-100. DOI: 10.4103/sjg.SJG_232_18.	Non popolazione
4. Andalib A, Bouchard P, Bougie A, et al. Variability in bariatric surgical care among various centers: a survey of all bariatric surgeons in the province of Quebec, Canada. Obes Surg 2018, 28: 2327-2332. DOI: 10.1007/s11695-018-3157-4.	Non esito di interesse

5. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. Obes Surg 2017, 27: 2279-2289. DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x.	Non esito di interesse
6. Apovian CM, Huskey KW, Chiodi S, et al. Patient factors associated with undergoing laparoscopic adjustable gastric banding vs Roux-en-Y gastric bypass for weight loss. J Am Coll Surg 2013, 217: 1118-1125. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.004.	Non popolazione
7. Assumpção RP, Bahia LR, da Rosa MQM, et al. Cost-utility of gastric bypass surgery compared to clinical treatment for severely obese with and without diabetes in the perspective of the Brazilian public health system. Obes Surg 2019, 29: 3202-3211. DOI: 10.1007/s11695-019-03957-7.	Non esito di interesse
8. Basdevant A, Paita M, Rodde-Dunet MH, et al. A nationwide survey on bariatric surgery in France: two years prospective follow-up. Obes Surg 2007, 17: 39-44. DOI: 10.1007/s11695-007-9004-7.	Non popolazione
9. Batsis JA, Clark MM, Grothe K, et al. Self-efficacy after bariatric surgery for obesity. A population-based cohort study. Appetite 2009, 52: 637-645. DOI: 10.1016/j.appet.2009.02.017.	Non popolazione
10. Beermann B, Melander H, Säwe J, et al. Incorrect use and limited weight reduction of orlistat (Xenical) in clinical practice. A cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2001, 57: 309-311. DOI: 10.1007/s002280100316.	Non popolazione
11. Bloom BE, Bragg MA, Jay MR, et al. How glucagon-like peptide-1 medications are depicted in Instagram posts regarding women's health, nontraditional access, and barriers to access: content analysis. J Med Internet Res 2025, 27: e66400. DOI: 10.2196/66400.	Non esito di interesse
12. Burton PR, Ooi GJ, Laurie C, et al. Changes in outcomes, satiety and adverse upper gastrointestinal symptoms following laparoscopic adjustable gastric banding. Obes Surg 2017, 27: 1240-1249. DOI: 10.1007/s11695-016-2434-3.	Non popolazione
13. Carls GS, Tan RD, Zhu JY, et al. Real-world weight change among patients treated	Non

	with glucagon-like peptide-1 receptor agonist, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and sulfonylureas for type 2 diabetes and the influence of medication adherence. Obes Sci Pract 2017, 3: 342-351. DOI: 10.1002/osp4.116.	popolazione
14.	Chua HW, Zhou HJ, Khoo CM, et al. Attitudes and concerns of diabetic patients towards bariatric surgery as treatment of diabetes. Ann Acad Med Singap 2016, 45: 495-506. PMID: 27922143.	Non popolazione
15.	Coblijn UK, Lagarde SM, de Raaff CAL, et al. Patients' preferences for information in bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 665-673. DOI: 10.1016/j.soard.2018.01.029.	Non esito di interesse
16.	Cooiman MI, Aarts EO, Janssen IMC, et al. Weight loss, remission of comorbidities, and quality of life after bariatric surgery in young adult patients. Obes Surg 2019, 29: 1851-1857. DOI: 10.1007/s11695-019-03781-z.	Non esito di interesse
17.	Corral I, Landrine H. Racial differences in the predictors of interest in bariatric surgery in the rural, southeastern USA. J Racial Ethn Health Disparities 2018, 6: 481-486. DOI: 10.1007/s40615-018-00546-9.	Non popolazione
18.	Coulman KD, Howes N, Hopkins J, et al. A comparison of health professionals' and patients' views of the importance of outcomes of bariatric surgery. Obes Surg 2016, 26: 2738-2746. DOI: 10.1007/s11695-016-2186-0.	Non esito di interesse
19.	Dang JT, Deprato A, Verhoeff K, et al. Variation of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass techniques: a survey of 518 bariatric surgeons. Obes Surg 2022, 32: 2357-2365. DOI: 10.1007/s11695-022-06087-9.	Non esito di interesse
20.	Duarte MIXT, Bassitt DP, Azevedo OC, et al. Impact on quality of life, weight loss and comorbidities: a study comparing the biliopancreatic diversion with duodenal switch and the banded Roux-en-Y gastric bypass. Arq Gastroenterol 2014, 51: 320-327. DOI: 10.1590/S0004-28032014000400010.	Non esito di interesse
21.	Kaniel O, Szold A, Sakran N, et al. The rise of one anastomosis gastric bypass: insights from surgeons and dietitians. Updates Surg 2021, 73: 649-656. DOI: 10.1007/s13304-020-00805-7.	Non esito di interesse

22. Katayama RC, Arasaki CH, Herbella FAM, et al. One-anastomosis and Roux-en-Y gastric bypass promote similar weight loss, patient satisfaction, quality of life, inflammation grade, and cellular damage in the esophagus and gastric pouch in a short-term follow-up. J Obes Metab Syndr 2021, 30: 396-402. DOI: 10.7570/jomes21040.	Non popolazione
23. Kato S, Kokita A, Akanuma H, et al. Impact of tirzepatide on diet-related quality of life and treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cross-sectional study. Diabetes Res Clin Pract 2025, 229: 112913. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112913.	Non popolazione
24. Major P, Stefura T, Wałędziak M, et al. What makes bariatric operations difficult—results of a national survey. Medicina (Kaunas) 2019, 55: 218. DOI: 10.3390/medicina55060218.	Non esito di interesse
25. Matza LS, Stewart KD, Fernández Landó L, et al. Exit interviews examining the patient experience in clinical trials of tirzepatide for treatment of type 2 diabetes. Patient 2022, 15: 367-377. DOI: 10.1007/s40271-022-00578-8.	Non popolazione
26. Megison H, Corpodean F, Danos D, et al. Patient preferences for metabolic surgery: do patient demographics make a difference? J Surg Res 2025, 305: 231-236. DOI: 10.1016/j.jss.2024.11.040.	Non popolazione
27. Nadolsky K, Cryer DR, Articolo A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis diagnosis and treatment from the perspective of patients and primary care physicians: a cross-sectional survey. Ann Med 2023, 55: 2211349. DOI: 10.1080/07853890.2023.2211349.	Non intervento
28. Peyyety V, Jankowski M, Apte S, et al. Youth perspectives on the use of medications for weight loss. J Adolesc Health 2025, 77: 262-268. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2025.02.011.	Non popolazione
29. Rubin JK, Hinrichs-Krapels S, Hesketh R, et al. Identifying barriers to appropriate use of metabolic/bariatric surgery for type 2 diabetes treatment: Policy Lab results. Diabetes Care 2016, 39: 954-963. DOI: 10.2337/dc15-2781.	Non esito di interesse

30. Rušić D, Durdov T, Jadrijević I, et al. Semaglutide in the real world: attitudes of the population. Pharmacy (Basel) 2025, 13: 128. DOI: 10.3390/pharmacy13050128.	Non popolazione
31. Shahabi S, Carbajo M, Nimeri A, et al. Factors that make bariatric surgery technically challenging: a survey of 370 bariatric surgeons. World J Surg 2021, 45: 2521-2528. DOI: 10.1007/s00268-021-06139-8.	Non esito di interesse
32. Sharma AM. Inequalities in access to bariatric surgery in Canada. CMAJ 2016, 188: 317-318. DOI: 10.1503/cmaj.150697.	Non disegno di studio
33. Sherf-Dagan S, Schechter L, Lapidus R, et al. Perceptions of success in bariatric surgery: a nationwide survey among medical professionals. Obes Surg 2018, 28: 135-141. DOI: 10.1007/s11695-017-2800-9.	Non esito di interesse
34. Sikorski C, Luppa M, Dame K, et al. Attitudes towards bariatric surgery in the general public. Obes Surg 2013, 23: 338-345. DOI:10.1007/s11695-012-0767-0.	Non popolazione
35. Sima E, Hedberg J, Sundbom M. Gastrointestinal symptoms, weight loss and patient satisfaction 5 years after gastric bypass: a study of three techniques for the gastrojejunal anastomosis. Surg Endosc 2016, 30: 1553-1558. DOI: 10.1007/s00464-015-4374-8.	Non popolazione
36. Stanford FC, Kyle TK, Claridy MD, et al. The influence of an individual's weight perception on the acceptance of bariatric surgery. Obesity (Silver Spring) 2015, 23: 277-281. DOI: 10.1002/oby.20968.	Non popolazione
37. Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, et al. A nationwide survey on bariatric surgery in Germany—results 2005–2007. Obes Surg 2009, 19: 105-112. DOI: 10.1007/s11695-008-9736-z.	Non popolazione
38. Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, et al. Status of bariatric surgery in Germany - Results of the nationwide survey on bariatric surgery 2005–2007. Obes Facts 2009, 2 suppl 1: 2-7. DOI: 10.1159/000198238.	Non popolazione
39. Świerz MJ, Majdak K, Budzyński A, et al. Adoption of the Polish Bariatric and Metabolic Surgery Care Standards: a nationwide survey. Wideochir Inne Tech	Non esito di interesse

Maloinwazyjne 2024, 19: 442-453. DOI: 10.20452/wiitm.2024.17911.	
40. Vidaña-Pérez D, Braverman-Bronstein A, Zepeda-Tello R, et al. Equitability of individual and population interventions to reduce obesity: a modeling study in Mexico. Am J Prev Med 2022, 62: 105-113. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.05.033.	Non esito di interesse
41. Weinstein AL, Marascalchi BJ, Spiegel MA, et al. Patient preferences and bariatric surgery procedure selection; the need for shared decision-making. Obes Surg 2014, 24: 1933-1939. DOI: 10.1007/s11695-014-1270-6.	Non popolazione
42. Zameer R, Kamin M, Raja U, et al. Effectiveness, safety, and patient satisfaction of liraglutide in type 2 diabetic patients. Cureus 2020, 12: e9937. DOI: 10.7759/cureus.9937.	Non esito di interesse

10.3 Appendice 3. Referenze studi inclusi

Efficacia

Farmacoterapia	
1.	Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278–285. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03327-6.
2.	Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-2267. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
3.	Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. Congest Heart Fail 2005, 11: 118-123. DOI: 10.1111/J.1527-5299.2005.03827.X.
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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.
5.	Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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: 1310-1319. DOI: 10.1038/IJO.2016.52.
6.	Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
7.	Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
8.	Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
9.	Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with

	type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
10.	Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
11.	Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
12.	Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 1173-1179. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2004.01966.X.
13.	Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
14.	Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
15.	Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
16.	Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
17.	Halpern A, Mancini M, Suplicy H, 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-

	188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
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. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
19.	Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. Hepatology 2009, 49: 80-86. DOI: 10.1002/HEP.22575.
20.	Heise T, DeVries JH, Urva S, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2023, 46: 998-1004. DOI: 10.2337/dc22-1710.
21.	Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
22.	Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
23.	Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
24.	Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0. Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, 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. DOI:

	10.1111/cob.12589.
25.	Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
26.	Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2019, 39: 941-949. DOI: 10.1111/liv.14065.
27.	Kopelman P, De H Groot G, Rissanen A, 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: 108-115. DOI:10.1038/OBY.2009.155.
28.	Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM trial committees and investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
29.	Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
30.	Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT study group. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. Obesity (Silver Spring) 2023, 31: 111-122. DOI: 10.1002/oby.23621. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J 2020, 229: 61-69. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.
31.	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: 245-254. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
32.	Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: N Engl J Med 2024, 391: 1464. DOI: 10.1056/NEJMx240005.
33.	McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
34.	Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.
35.	Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.
36.	Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT trial study group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.
37.	Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
38.	Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
39.	Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI:

	10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

Chirurgia	
1.	Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela 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: 1733-1744. DOI: 10.1007/s11695-020-05192-x. Casajoana A, Pujol J, Garcia 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: 2235-2345. DOI: 10.1007/S11695-017-2669-7.
2.	Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
3.	Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
4.	Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006. Courcoulas A, Belle S, Neiberg R, 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: 931-940. DOI: 10.1001/JAMASURG.2015.1534. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. JAMA Surg 2014, 149: 707-715. DOI: 10.1001/JAMASURG.2014.467.
5.	Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
6.	Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
7.	Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
8.	Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.

	Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835. Nguyen KT, Billington CJ, Vella A, 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: 3104-3110. DOI: 10.2337/DB14-1870.
9.	Katsogiannos P, Randell E, Sundbom M, 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. DOI: 10.1186/s13098-020-00597-1. Katsogiannos P, Kamble PG, Wiklund U, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Endocrine 2020, 67: 344-353. DOI: 10.1007/s12020-020-02203-w. Katsogiannos P, Kamble PG, Boersma GJ, 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: 2601-2613. DOI: 10.1210/jc.2018-02165.
10.	Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
11.	Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.
12.	MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/J.AJKD.2014.06.011.

13. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.

Maghrabi A, Wolski K, Abood B, 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: 2344-2348. DOI: 10.1002/OBY.21150.

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes. N Engl J Med 2014, 370: 2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMOA1401329.

Malin SK, Samat A, Wolski K, 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: 364-370. DOI: 10.1038/IJO.2013.196.

Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. Diabetes Care 2013, 36: 2175-2182. DOI:10.2337/DC12-1596.

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012, 366: 1567-1576. DOI: 10.1056/NEJMOA1200225.

Kashyap S, Bhatt D, Schauer P, on behalf of the STAMPEDE Investigators. 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: 452-454. DOI: 10.1111/J.1463-

	1326.2009.01172.X.
14.	Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
15.	Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
16.	Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.
17.	Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
18.	Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.

Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità

1.	Abdel-Bary M, Brody A, Schmitt J, et al. Treating class 2-3 obesity with glucagon-like peptide-1 agonists: a 2-year real-world cohort study. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 3195-3200. DOI: 10.1111/dom.16331.
2.	Agarwal M, Nadolsky K. Attitudes, perceptions, and practices among endocrinologists managing obesity. Endocr Pract 2022, 28: 179-184. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.10.006.

3.	Ahmad A, Laverty AA, Aasheim E, et al. Eligibility for bariatric surgery among adults in England: analysis of a national cross-sectional survey. JRSM Open 2014, 5: 2042533313512479. DOI: 10.1177/2042533313512479.
4.	Apovian CM, Huskey KW, Chiodi S, et al. Patient factors associated with undergoing laparoscopic adjustable gastric banding vs Roux-en-Y gastric bypass for weight loss. J Am Coll surg 2013, 217: 1118-1125. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.004.
5.	Arterburn D, Flum DR, Westbrook EO, et al. A population-based, shared decision-making approach to recruit for a randomized trial of bariatric surgery versus lifestyle for type 2 diabetes. Surg Obes Relat Dis 2013, 9: 837-844. DOI: 10.1016/J.SOARD.2013.05.006.
6.	Auspitz J, Cleghorn MC, Azin A, et al. Knowledge and perception of bariatric surgery among primary care physicians: a survey of family doctors in Ontario. Obes Surg 2016, 26: 2022-2028. DOI: 10.1007/s11695-016-2055-x.
7.	Avenell A, Robertson C, Skea Z, et al. Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018, 22: 1-246. DOI: 10.3310/hta22680. Erratum in: Health Technol Assess 2020, 22: 247-250. DOI: 10.3310/hta22680-c202005.
8.	Avidor Y, Still CD, Brunner M, et al. Primary care and subspecialty management of morbid obesity: referral patterns for bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2007, 3: 392-407. DOI: 10.1016/j.soard.2006.12.003.
9.	Bloom K, Adler J, Bridges C, et al. Examining patient perspectives on weight management support in the primary care setting. J Prim Prev 2018, 39: 387-399. DOI: 10.1007/s10935-018-0516-9.
10.	Chan AW, Hopkins J, Gagnon I, Birch DW. Improving access to bariatric surgery: early surgical and patient-focused outcomes of a rural obesity clinic. Am J Surg 2016, 211: 938-942.e2. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.014.
11.	Chevallier JM, Paita M, Rodde-Dunet MH, et al. Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior. Ann Surg 2007, 246: 1034-1039. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31813e8a56.

12.	Choi CW, Cunha D, Helfrich C, Gill SV. Factors contributing to whether or not people with obesity undergo bariatric surgery. Obes Res Clin Pract 2023, 17: 511-518. DOI: 10.1016/j.orcp.2023.11.003.
13.	Colangeli L, Russo B, Capristo E, et al. Attitudes, weight stigma and misperceptions of weight loss strategies among patients living with obesity in the Lazio Region, Italy. Front Endocrinol (Lausanne) 2024, 15: 1434360. DOI: 10.3389/fendo.2024.1434360.
14.	Conaty EA, Denham W, Haggerty SP, et al. Primary care physicians' perceptions of bariatric surgery and major barriers to referral. Obes Surg 2020, 30: 521-526. DOI: 10.1007/s11695-019-04204-9.
15.	Coulman KD, MacKichan F, Blazeby JM, et al. Patients' experiences of life after bariatric surgery and follow-up care: a qualitative study. BMJ Open 2020, 10: e035013. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2019-035013.
16.	Craig HC, Alsaeed D, Norris S, et al. Patient perspectives about treatment preferences for obesity with complications. Obes Sci Pract 2023, 10: e720. DOI: 10.1002/osp4.720.
17.	da Silva SS, da Costa Maia Â. Patients' experiences after bariatric surgery: a qualitative study at 12-month follow-up. Clin Obes 2013, 3: 185-193. DOI: 10.1111/cob.12032.
18.	DeNino WF, Osler T, Evans EG, Forgione PM. Travel distance as factor in follow-up visit compliance in postlaparoscopic adjustable gastric banding population. Surg Obes Relat Dis 2010, 6: 597-600. DOI: 10.1016/j.soard.2010.09.008.
19.	Desogus D, Menon V, Singhal R, Oyebode O. An examination of who is eligible and who is receiving bariatric surgery in England: secondary analysis of the Health Survey for England Dataset. Obes Surg 2019, 29: 3246-3251. DOI: 10.1007/s11695-019-03977-3.
20.	Donnan J, Huang R, Twells L. Patient preferences for attributes of health Canada approved weight loss medications among adults living with obesity in Canada: a qualitative study. Patient Prefer Adherence 2022, 16: 911–923. DOI: 10.2147/PPA.S350411.
21.	Donnan JR. Prioritization for bariatric surgery: capturing Canadian patient preference weights using a discrete choice experiment. Surg Obes Relat Dis 2020, 16: 751-759. DOI: 10.1016/J.SOARD.2020.01.036.

22.	Engström Å, Forsberg A. Patients' perceptions of short-term recovery after a gastric bypass. J Perianesth Nurs 2018, 33: 681–688. DOI: 10.1016/J.JOPAN.2017.05.008.
23.	Fysekidis M, Catheline JM, Kouacou N, et al. Socioeconomic deprivation remains a significant barrier in the choice of bariatric surgery even when full medical expense coverage is present. Surg Obes Relat Dis 2016, 12: 1403-1409. DOI: 10.1016/j.soard.2016.01.028.
24.	Gasoyan H, Butsch WS, Casacchia NJ, et al. Reasons for discontinuation of obesity pharmacotherapy with semaglutide or tirzepatide in clinical practice. Obesity (Silver Spring) 2025, 33: 2296-2303. DOI: 10.1002/oby.70058.
25.	Goldenshluger A, Elazary R, Cohen MJ, et al. Predictors for adherence to multidisciplinary follow-up care after sleeve gastrectomy. Obes Surg 2018, 28: 3054-3061. DOI: 10.1007/s11695-018-3296-7.
26.	Gupta S, Wang Z. Treatment satisfaction with different weight loss methods among respondents with obesity. Clin Obes 2016, 6: 161-170. DOI: 10.1111/cob.12140.
27.	Haddad A, Bashir A, Fobi M, et al. The IFSO worldwide one anastomosis gastric bypass survey: techniques and outcomes? Obes Surg 2021, 31: 1411–1421. DOI: 10.1007/S11695-021-05249-5.
28.	Hegland PA, Aasprang A, Kolotkin RL, et al. Overall treatment satisfaction 5 years after bariatric surgery. Obes Surg 2020, 30: 206-213. DOI: 10.1007/s11695-019-04141-7.
29.	Ho MP, Gonzalez JM, Lerner HP, et al. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making. Surg Endosc 2015, 29: 2984-2993. DOI: 10.1007/s00464-014-4044-2.
30.	Hoffman AB, Myneni AA, Orom H, et al. Disparity in access to bariatric surgery among African-American men. Surg Endosc 2020, 34: 2630-2637. DOI: 10.1007/s00464-019-07034-z.
31.	Korda RJ, Joshy G, Jorm LR, et al. Inequalities in bariatric surgery in Australia: findings from 49,364 obese participants in a prospective cohort study. Med J Aust 2012, 197: 631-636. DOI: 10.5694/MJA12.1103.
32.	Le Roux CW, Koroleva A, Larsen S, Foot E. Anti-obesity treatment preferences of healthcare providers and people living with obesity: a survey-based study. Clin Obes 2025, 15: e12704. DOI: 10.1111/cob.12704.

33.	Livingston EH, Ko CY. Socioeconomic characteristics of the population eligible for obesity surgery. Surgery 2004, 135: 288-296. DOI: 10.1016/j.surg.2003.07.008.
34.	Lu Y, Liu Y, Krumholz HM. Racial and ethnic disparities in financial barriers among overweight and obese adults eligible for semaglutide in the United States. J Am Heart Assoc 2022, 11: e025545. DOI: 10.1161/JAHA.121.025545. Erratum in: J Am Heart Assoc 2023, 12: e027630. DOI: 10.1161/JAHA.121.027630.
35.	Mainous AG 3rd, Johnson SP, Saxena SK, Wright RU. Inpatient bariatric surgery among eligible black and white men and women in the United States, 1999-2010. Am J Gastroenterol 2013, 108: 1218-1223. DOI: 10.1038/ajg.2012.365.
36.	Martin M, Beekley A, Kjorstad R, Sebesta J. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: a national population-based analysis. Surg Obes Relat Dis 2010, 6: 8-15. DOI: 10.1016/j.soard.2009.07.003.
37.	Martini F, Lazzati A, Fritsch S, et al. General practitioners and bariatric surgery in France: are they ready to face the challenge? Obes Surg 2018, 28: 1754-1759. DOI: 10.1007/s11695-017-3090-y.
38.	McGlone ER, Wingfield LR, Munasinghe A, et al. A pilot study of primary care physicians' attitude to weight loss surgery in England: are the young more prejudiced? Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 376-380. DOI: 10.1016/j.soard.2017.11.013.
39.	Memarian E, Carrasco D, Thulesius H, Calling S. Primary care physicians' knowledge, attitudes and concerns about bariatric surgery and the association with referral patterns: a Swedish survey study. BMC Endocr Disord 2021, 21: 62. DOI: 10.1186/s12902-021-00723-8.
40.	Plenn E, Amin D, Henry J, et al. A qualitative analysis of patient experiences using semaglutide 2.4 mg for weight loss. Obes Sci Pract 2025, 11: e70085. DOI: 10.1002/osp4.70085.
41.	Roh SY, Park YH, Lee WK, Kim SM. Patient preferences regarding bariatric/metabolic procedures: a survey of Korean obese candidates for surgery. Ann Surg Treat Res 2020, 98: 82–88. DOI: org/10.4174/astr.2020.98.2.82.
42.	Rozier MD, Ghaferi AA, Rose A, et al. Patient preferences for bariatric surgery: findings from a survey using discrete choice experiment methodology. JAMA Surg 2019, 154: e184375. DOI:

	10.1001/jamasurg.2018.4375.
43.	Rubino F, Logue J, Bøgelund M, et al. Attitudes about the treatment of obesity among healthcare providers involved in the care of obesity-related diseases: a survey across medical specialties in multiple European countries. Obes Sci Pract 2021, 7: 659-668. DOI: 10.1002/osp4.518.
44.	Sarwer DB, Ritter S, Wadden T, et al. Physicians' attitudes about referring their type 2 diabetes patients for bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2012, 8: 381-386. DOI: 10.1016/j.soard.2011.12.013.
45.	Tang S, Yu S, Wang C, et al. Factors influence the acceptance of surgical treatment in Chinese bariatric surgery candidates. Obes Surg 2018, 28: 2767-2773. DOI: 10.1007/s11695-018-3237-5.
46.	Ternovits CA, Tichansky DS, Madan AK. Band versus bypass: randomization and patients' choices and perceptions. Surg Obes Relat Dis 2006, 2: 6-10. DOI: 10.1016/j.soard.2005.10.002.
47.	Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004, 27: 155-161. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155. Erratum in: Diabetes Care 2004, 27: 856.
48.	Van Wieren IA, Thumma JR, Obeid NR, et al. The influence of gastroesophageal reflux symptoms on patient satisfaction after sleeve gastrectomy. Surgery 2019, 166: 873-878. DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.003.
49.	Wee CC, Davis RB, Huskey KW, et al. Quality of life among obese patients seeking weight loss surgery: the importance of obesity-related social stigma and functional status. J Gen Intern Med 2012, 27: 231-238. DOI: 10.1007/s11606-012-2188-0.
50.	Whitty JA, Ratcliffe J, Kendall E, et al. Prioritising patients for bariatric surgery: building public preferences from a discrete choice experiment into public policy. BMJ Open 2015, 5: e008919. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008919.
51.	Yates N, Carbone A, Gohel D, et al. Patients' perceptions following laparoscopic sleeve gastrectomy: sorry or satisfied? Aust J Gen Pract 2020, 49: 208–214. DOI: 10.31128/AJGP-05-19-4942.

52.	Zacharoulis D, Bakalis V, Zachari E, et al. Current knowledge and perception of bariatric surgery among Greek doctors living in Thessaly. Asian J Endosc Surg 2018, 11: 138-145. DOI: 10.1111/ases.12436.
53.	Zawadzka K, Więckowski K, Stefura T, et al. Current knowledge and perceptions of bariatric surgery among diabetologists and internists in Poland. J Clin Med 2022, 11: 2028. DOI: 10.3390/jcm11072028.

10.4 Appendice 4. Caratteristiche degli studi inclusi

Terapia farmacologica

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Apperloo 2025	Germania, Canada	24 settimane	Intervento	SE	51	31.4	54.9±12	108.7±20	37.07.0
			Confronto	LS	50	48	56.6±13	101.2±15	35.4±3.5
Bakris 2002	USA	52 settimane	Intervento	OR	267	63.0	53.2±0.5	101.2±1.0	35.8±3.9
			Confronto	LS	265	59.0	52.5±0.5	101.5±1.0	35.4±4.0
Back da Silva 2005	Canada	3 mesi	Intervento	OR	11	18	49.5±14	124.5±32.6	43.1±10.8
			Confronto	LS	10	20	49.7±13	128.3±34.5	41.8±9.4
Berne 2005	Svezia	52 settimane	Intervento	OR	111	45.0	58.9±9.1	95.3±12.6	32.6±3.1
			Confronto	LS	109	46.0	59.3±8.5	95.7±12.5	32.9±3.0
Blackman 2016	USA e Canada	32 settimane	Intervento	LI	176	28.3	48.9±9.9	116.5±23.0	38.9±6.4
			Confronto	LS	179	27.9	48.4±9.5	118.7±25.4	39.4±7.4
Bloch 2003	Brasile	12 settimane	Intervento	OR	103	81.6	55.0±11.5	91.5±17.0	36.6±6.4
			Confronto	LS	101	84.2	56.7±9.9	87.5 17.9	35.4±6.4

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Cocco 2005	Svizzera	6 mesi	Intervento	OR	45	51	54.9±5.1	106.99±5.68	36.54±1.91
			Confronto	LS	45	51	51.5±4.5	105.98±5.88	36.08±1.84
Davies 2015 (SCALE diabetes)	Mondo	56 settimane	Intervento	LI	423	48.0	55±10.8	105.7±21.9	37.1±6.5
			Confronto	LS	212	54.2	54.7±9.8	106.5±21.3	37.4±7.1
Davies 2021 (STEP 2)	Mondo	68 settimane	Intervento	SE	404	55.2	55±11	99.9±22.5	35.9±6.4
			Confronto	LS	403	47.1	55±11	100.5±20.9	35.9±6.5
Derosa 2003	Italia	12 mesi	Intervento	OR	27	52.2	51.6±8.3	94.2±9.8	32.0±1.3
			Confronto	LS	23	51.9	52.4±10.2	95.3±10.2	31.7±1.0
Dixon 2008 (IJCP)	Asia meridionale	12 mesi	Intervento	OR	18	50.0	ND	77.4±10.0	29.4±3.0
			Confronto	LS	22	31.8	ND	72.9±9.9	27.3±3.1
Erdmann 2004	Europa	24 settimane	Intervento	OR	192	74.0	46.3±11.2	95.2±15.3	33.5±3.6
			Confronto	LS	192	70.3	45.8±12.2	98.0±14.9	34.2±3.7
Frias 2018	Polonia, Portorico,	28 settimane	Intervento	TIR 1 mg	52	44	57.4±8.9	93.2±24.4	32.9±6.1
			Intervento	TIR 5 mg	55	38	57.9±8.2	92.8±19	32.9±5.7

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
	Slovacchia, USA		Intervento	TIR 10 mg	51	41	56.5±9.9	92.7±19.5	32.6±5.8
			Intervento	TIR 15 mg	53	59	56±7.6	89.1±22.7	32.2±6.2
			Confronto	LS	51	43	56.6±8.9	91.5±23.1	32.4±6.0
Garvey 2020 (SCALE insulin)	Internazionale	56 settimane	Intervento	LI	198	54.5	55.9±11.3	100.6±20.8	35.9±6.5
			Confronto	LS	198	50.0	57.6±10.4	98.9±19.9	35.3±5.8
Garvey 2023 (SURMOUNT-2)	Argentina, Brasile, India, Giappone, Russia, Taiwan, USA	72 settimane	Intervento	TIR 10 mg	312	51	54.3±10.7	100.9±20.9	36±6.4
			Intervento	TIR 15 mg	311	51	53.6±10.6	99.6±20.1	35.7±6.1
			Confronto	LS	315	50	54.7±10.5	101.7±22.3	36.6±7.3
Guy-Grand 2004	Europa	6 mesi	Intervento	OR	98	74.0	46.9±1.1	90.0±1.4	33.1±0.3
			Confronto	LS	99	74.0	46.6±1.1	90.5±1.3	33.5±0.3
Halpern 2003	Sud America	24 settimane	Intervento	OR	164	71.0	50.9±1.4	89.7±2.6	34.6±0.8
			Confronto	LS	174	67.0	50.8±1.5	89.5±2.9	34.5±0.9

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Hanefeld 2002	Europa	48 settimane	Intervento	OR	189	52.0	56.6±8.6	99.4±17.5	34.5±5.6
			Confronto	LS	180	50.0	55.8±8.9	98.4±18.5	33.7±5.2
Harrison 2009	USA	36 settimane	Intervento	OR	25	69.6	47.9±7.5	95.2±20.9	37.3±6.0
			Confronto	LS	25	66.7	45.8±10.7	101.6±21.3	35.2±6.5
Hollander 1998	USA	52 settimane	Intervento	OR	163	51.0	55.4±8.8	99.6±14.5	34.5±3.2
			Confronto	LS	159	46.5	54.7±9.7	99.7±15.4	34.0±3.4
Hollander 2013	USA	56 settimane	Intervento	NB	335	54.3	53.9±9.2	106.3±19.1	36.7±4.8
			Confronto	LS	170	52.8	53.8±9.7	105.0±17.0	36.3±4.5
Kadowaki 2022 (STEP 6)	Giappone, Sud Corea	68 settimane	Intervento	SE	199	43	52±12	86.9±16.5	32.0±4.6
			Confronto	LS	101	26	50.0±9.0	90.2±15.1	31.9±4.2
Kadowaki 2025 (SURMOUNT-J)	Giappone	76 settimane	Intervento	TIR 10 mg	73	41	49±10.9	92.4±15	33.2±4.1
		72 settimane	Intervento	TIR 15 mg	77	42	51.1±10.3	91.7±14.8	33.6±4.3
		72 settimane	Confronto	LS	75	40	52.3±10.9	92.0±15.3	33.7±4.9
Kelley 2002	USA	52 settimane	Intervento	OR	274	56.0	57.8±0.5	102.0±1.0	35.8±0.2
			Confronto	LS	276	56.0	58±0.5	101.8±1.0	35.6±0.3

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Khoo 2019	Singapore	26 settimane	Intervento	LI	15	0	38.6±8.2	102.7±16.2	34.3±3.9
			Confronto	LS	15	13	43.6±9.9	89.6±12.7	32.2±3.2
Kopelman 2009	UK	12 settimane	Intervento	OR	124	45.5	54.3±7.8	101.0±15.0	35.0±4.1
			Confronto	LS	126	57.6	54.4±7.6	98.0±15.7	34.0±4.1
Kosiborod 2023 (STEP HFpEF no diabetes)	Internazionale	52 settimane	Intervento	SE	263	56.7	70±5.9	104.7±12.1	37.2±5.1
			Confronto	LS	266	55.6	69.0±5.6	105.3±13.2	36.9±5.3
Kosiborod 2024	Internazionale	52 settimane	Intervento	SE	310	41.3	69±5.64		36.9±7.9
			Confronto	LS	306	47.4	70±6.15		36.9±3.89
Lincoff 2023 (SELECT)	Internazionale (42 paesi)	34 mesi	Intervento	SE	8803	27.8	61.6±8.9	96.5±17.5	33.3±5.0
			Confronto	LS	8801	27.5	61.6±8.8	96.8±17.8	33.4±5.0
Lingarde 2000	Svezia	52 settimane	Intervento	OR	190	65.3	53.7±9.4	96.1±13.7	33.2±3.0
			Confronto	LS	186	61.8	53.2±9.9	95.9±13.5	33.2±3.1
Mc Gowan	Canada,	80 settimane	Intervento	SE	138	72	53.0±11.0	111.9±21.5	39.9±6.6

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
2024(STEP 10)	Danimarca, Finlandia, Spagna, UK		Confronto	LS	69	68	53.0±11.0	111.0±23.5	40.4±7.6
Miles 2002	USA	52 settimane	Intervento	OR	255	48.0	52.5±0.4	102.1±1.1	35.6±0.3
			Confronto	LS	261	48.0	53.7±0.4	101.1±1.0	35.2±0.2
Muls 2001	Belgio	24 settimane	Intervento	OR	147	81.6	49.6±10	88.9±13.6	32.9±3.5
			Confronto	LS	147	79.7	47.5±11	89.8±14.4	33.0±3.7
Paker 2025 (SUMMIT)	Internazionale	52 settimane	Intervento	TIR	364	54.9	65.5±10.5	102.9±21.7	38.3±6.4
			Confronto	LS	367	52.6	65±10.9	103.1±22.7	38.2±7.0
Rosenstock 2021	India, Giappone, Messico, USA	40 settimane	Intervento	TIR 5 mg	121	54	54.1±11.9	87±21.2	32.2±7.0
			Intervento	TIR 10 mg	121	40	55.8±10.4	86.2±19.5	32.2±7.6
			Intervento	TIR 15 mg	121	48	52.9±12.3	85.4±18.5	31.5±5.5
			Confronto	LS	115	51	53.6±12.8	84.8±20	31.7±6.1
Shi 2005	Cina	24 settimane	Intervento	OR	125	79.4	49.0±52.0	79.4±10.8	
			Confronto	LS	124	78.7	48.0±58.0	78.7±11.3	

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata trattamento**	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Malhotra 2024 (SURMOUNT-OSA)	Internazionale	52 settimane	Intervento	TIR	234	29.48	49.1±11	116.2±23.1	39.1±6.7
			Confronto	LS	235	31.06	50.5±11.8	113.9±22.6	38.65±6.37
Zhao 2024 (SURMOUNT-CN)	Cina	52 settimane	Intervento	TIR 10 mg	70	50	34.7±7.2	92.2±16.2	32.6±4.1
			Intervento	TIR 15 mg	71	49.3	35.8±9.3	91.3±16.2	32.0±3.7
			Confronto	LS	69	47.8	37.8±10.2	92.0±15.8	32.4±3.6
LI = Liraglutide; LS = modifiche dello stile di vita; NB = Naltrexone-bupropione; OR = Orlistat; SE = Semaglutide; TIR = Tirzepatide.									

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Apperloo 2025	SE	51										
	LS	50										
Bakris 2002	OR	267					22	8			267	100
	LS	265					23	8			265	100

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Back da Silva 2005	OR	11					2	18	8			
	LS	10					4	40	3			
Berne 2005	OR	111					111	100	13	12	50	45
	LS	109					109	100	17	16	49	45
Blackman 2016	LI	176			115	64			65	36.1	75	41.7
	LS	179			112	63			55	30.7	77	43
Bloch 2003	OR	103					40	39				
	LS	101					39	39				
Cocco 2005	OR	45					45	100	45	100	45	100
	LS	45					45	100	45	100	45	100
Davies 2015 (SCALE diabetes)	LI	423										
	LS	212										
Davies 2021 (STEP 2)	SE	404	85	21			404	100	265	66	276	68
	LS	403	94	23			402	100	284	71	287	71

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Derosa 2003	OR	27										
	LS	23										
Dixon 2008 (IJCP)	OR	18										
	LS	22										
Erdmann 2004	OR	192					15	8			67	35
	LS	192					19	10			69	36
Frias 2018	TIR 1 mg	52					52	100				
	TIR 5 mg	55					55	100				
	TIR 10 mg	51					51	100				
	TIR 15 mg	53					53	100				
	LS	51					51	100				
Garvey 2020 (SCALE insulin)	LI	198										
	LS	198										
Garvey 2023 (SURMOUNT-2)	TIR 10 mg	312					312	100	181	58	201	64
	TIR 15 mg	311					211	100	182	59	202	65

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
	LS	315					315	100	210	67	217	69
Guy-Grand 2004	OR	98					97	100				
	LS	99					96	100				
Halpern 2003	OR	164										
	LS	174										
Hanefeld 2002	OR	189										
	LS	180										
Harrison 2009	OR	25	23	92								
	LS	25	18	72								
Hollander 1998	OR	163					162	100				
	LS	159					159	100				
Hollander 2013	NB	335					265	79				
	LS	170					159	94				
Kadowaki 2022 (STEP 6)	SE	**199**	93	47	44	22	49	25				
	LS	**101**	46	46	25	25	25	25				

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Kadowaki 2025 (SURMOUNT-J)	TIR 10 mg	73							63	86	73	53
	TIR 15 mg	77							72	94	77	52
	LS	75							66	88	75	55
Kelley 2002	OR	274					274	100				
	LS	276					276	100				
Khoo 2019	LI	15	15	100								
	LS	15	15	100								
Kopelman 2009	OR	124					124	100				
	LS	126					126	100				
Kosiborod 2023 (STEP HFpEF no diabetes)	SE	263									216	82.1
	LS	266									217	81.6
Kosiborod 2024	SE	310					310	100			225	82.3
	LS	306					306	100			271	88.6

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Lincoff 2023 (SELECT)	SE	8803									7206	82
	LS	8801									7186	81.6
Lingarde 2000	OR	190					54	28	75	39	143	82
	LS	186					44	24	75	40	137	74
Mc Gowan 2024(STEP 10)	SE	138							63	46	64	46
	LS	69							22	32	32	46
Miles 2002	OR	255					255	100				
	LS	261					261	100				
Muls 2001	OR	147					147	100				
	LS	147					147	100				
Paker 2025 (SUMMIT)	TIR	364					174	47.8				
	LS	367					178	48.5				
Rosenstock 2021	TIR 5 mg	121					121	100				
	TIR 10 mg	121					121	100				
	TIR 15 mg	121					121	100				

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
	LS	115					115	100				
Shi 2005	OR	125					125	100				
	LS	124					124	100				
Malhotra 2024 (SURMOUNT-OSA)	TIR	234			143	61.1			191	81.62	175	74.78
	LS	235			142	60.42			195	82.97	184	78.29
Zhao 2024 (SURMOUNT-CN)	TIR 10 mg	70							48	68.6	19	27.1
	TIR 15 mg	71							54	76.1	14	19.7
	LS	69							51	73.9	20	29
LI = Liraglutide; LS = modifiche dello stile di vita; NB = Naltrexone-bupropione; OR = Orlistat; SE = Semaglutide; TIR = Tirzepatide.												

Terapia chirurgica

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata *follow-up***	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Casajona 2017-21	Spagna	1 anno	Intervento	GBY	15	53	51.1±7.7	103.0±10.8	38.7±2.0
			Intervento	SG	15	67	49.2±9.2	102.0±10.8	40.0±1.7
			Confronto	LS	15	80	49.7±8.1	105.0±12.0	39.7±1.3
Cheng 2022	Singapore		Intervento	RYGBP	12	58.3	44.0±10.0	77.1±9.5	29.1±1.6
			Confronto	LS	14	71.4	40.0±11.0	78.4±12.2	29.7±1.6
Cohen 2020-22	Brasile	24 mesi	Intervento	RYGBP	51	45	52.5±7.6		32.5±1.9
			Confronto	LS	49	45	50.2±7.5		32.6±2.1
Courcoulas 2014-15-20 (TRIABETES)	USA	5 anni	Intervento	RYGBP	20	79	45.4±7.5	99.3±13.4	35.7±2.7
			Intervento	GB	21	82	47.7±7.0	100.2±14.0	35.6±3.4
			Confronto	LS	20	82	48.9±4.7	102.0±14.3	35.7±3.3
Cummings 2016 (CROSSROADS)	USA	1 anno	Intervento	RYGBP	15	80	52±8.3	108.8±14.9	38.3±3.7
			Confronto	LS	17	58.8	54.6±6.3	112.8±16.5	37.1±3.5
Ding 2015 -	UK	3 anni	Intervento	LAGB	18	22.5	50.6±12.6	106.8±10.4	36.4±3.0

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata** ***follow-up***	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Simonson 2019			Confronto	LS	22	22.5	51.4±7.5	111.6±17.7	36.7±4.2
Dixon 2008 (JAMA)	USA	2 anni	Intervento	GBY	30	50.0	46.6±7.4	105.6±13.8	37.0±2.7
			Confronto	LS	30	57.0	47.1±8.7	105.9±14.2	37.2±2.5
Halperin 2014	USA	12 mesi	Intervento	RYGBP	19	32.0	50.7±7.6	104.6±15.5	36.0±3.5
			Confronto	LS	19	47.0	52.6±4.3	102.7±17.0	36.5±3.4
Ikramuddin 2013-15-16-18	Internazionale	36 mesi	Intervento	RYGBP	60	38.0	49.0±9.0	98.8±14.0	34.9±3.0
			Confronto	LS	60	34.0	49.0±8.0	97.9±17.0	34.3±3.1
Katsogiannos 2019-2020	Svezia	24 settimane	Intervento	RYGBP	13	77	55±9	100.0±14.0	36.8±4.0
			Confronto	LS	6	33	49±5	116.0±8.0	36.2±4.0
Lau 2021	Portogallo		Intervento	RYGBP	8	50	53.4±8.8	92.5±7.7	33.6±1.8
			Confronto	LS	10	30	58.2±4.7	83.9±9.1	32±1.6
Liang 2013	Cina	1 anno	Intervento	RYGBP	31	29	50.8±5.4	82.0±3.5	30.5±9.4
			Confronto	LS	36	33	51.8±6.7	81.3±5.0	30.3±2.0
MacLaughlin 2014	UK	12 mesi	Intervento	SG	5	81.81	51.0±5.5	111.0±8.29	40.3±4.59
			Confronto	LS	6	81.81	53.0±14.4	105.2±8.7	37.4±3.1

Sezione 1. Caratteristiche basali									
Studio	**Paese**	**Durata** ***follow-up***	**Intervento */ Confronto**		**Pazienti per braccio**	**% donne**	**Età** (media ± DS)	**Peso (kg)** (media ± DS)	**BMI (kg/m^2)** (media ± DS)
Schiavon 2018-20-24 (GATEWAY)	Brasile	156 settimane	Intervento	RYGBP	50	82.0	43.1±9.2	102.0	37.4±2.4
			Confronto	LS	50	70.0	44.6±9.2	100.1	36.4±2.9
Schauer 2012-14-17 (STAMPEDE)	USA		Intervento	SG	40	64.7	36.6±8.0	108.8±32.4	38.4±8.6
			Confronto	RYGBP	40	47.4	40.4±12.3	106.5±20.0	37.8±5.6
Wallenius 2020	Svezia	104 settimane	Intervento	RYGBP	29.	48.0	49.1±9.2	119.0±15.4	39.5±3.7
			Confronto	SG	31	46.0	47.0±10.7	120.0±19.2	40.8±4.1
Wentworth 2014	Australia	104 settimane	Intervento	GBY	25	76.0	53.0±6.0	81.0±10.0	29.0±1.0
			Confronto	LS	26	65.0	53.0±7.0	83.0±12.0	29.0±1.0

GBY = *Metabolic gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass* o Mini- *Gastric Bypass*; LAGB = *Gastric banding/Laparoscopic adjustable gastric banding*; LS = modifiche dello stile di vita; RYGBP = *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*; SG = *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*.

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Casajona 2017-21	GBY	15					15	100	11	73	10	67
	SG	15					15	100	12	80	11	73
	LS	15					15	100	13	87	12	80
Cheng 2022	RYGBP	12					12	100	12	100	11	92
	LS	14					14	100	14	100	12	86
Cohen 2020-22	RYGBP	51					51	100				
	LS	49					49	100				
Courcoulas 2014-15-20 (TRIABETES)	RYGBP	20					20	100	12	60	10	50
	GB	21					21	100	16	76	13	62
	LS	20					20	100	13	65	13	65
Cummings 2016 (CROSSROADS)	RYGBP	15					15	100	13	86.7	12	80
	LS	17					17	100	14	84	16	94.1
Ding 2015 - Simonson 2019	LAGB	18					18	100				
	LS	22					22	100				

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Dixon 2008 (JAMA)	GBY	30					30	100			28	93
	LS	30					30	100			27	90
Halperin 2014	RYGBP	19										
	LS	19										
Ikramuddin 2013-15-16-18	RYGBP	60										
	LS	60										
Katsogiannos 2019-2020	RYGBP	13										
	LS	6										
Lau 2021	RYGBP	8					8	100				
	LS	10					10	100				
Liang 2013	RYGBP	31					31	100				
	LS	36					36	100				
MacLaughlin 2014	SG	5										
	LS	6										

Sezione 2. Complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità												
Studio	**Intervento */Confronto**	**Pazienti per braccio**	**MASLD**		**Pre-diabete**		**DM2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Schiavon 2018-20-24 (GATEWAY)	RYGBP	50					50	100	50	100		
	LS	50					50	100	50	100		
Schauer 2012-14-17 (STAMPEDE)	SG	40					40	100			34	35.3
	RYGBP	40					40	100			38	42.1
Wallenius 2020	RYGBP	29					25	86	25	86	25	86
	SG	31					24	77	24	77	24	77
Wentworth 2014	GBY	25					25	100				
	LS	26					26	100				

GBY = *Metabolic gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass* o Mini- *Gastric Bypass*; LAGB = *Gastric banding/Laparoscopic adjustable gastric banding*; LS = modifiche dello stile di vita; RYGBP = *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*; SG = *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*.

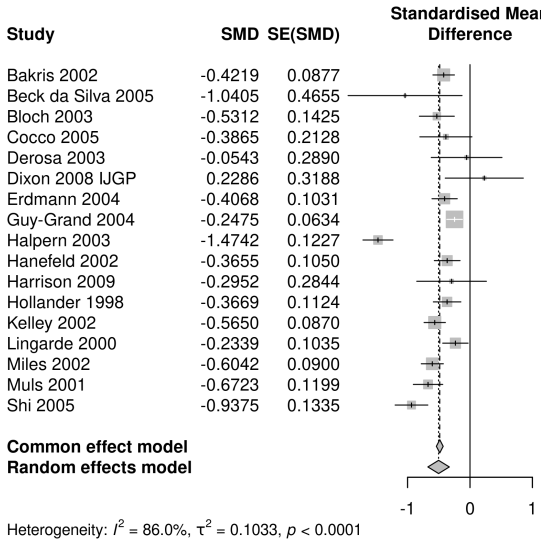
10.5 Appendice 5. *Forest Plot*

Legenda interventi (per tutti i *plot*)

LS: modifiche dello stile di vita; GBY: *bypass* gastrico metabolico/ *bypass* gastrico con singola anastomosi/ mini *bypass* gastrico; LAGB: bendaggio gastrico; LIR: liraglutide; NB: naltrexone/bupropione; ORL: orlistat; RYGBP: *bypass* gastrico Roux-en-Y; SEM: semaglutide; SG: *sleeve gastrectomy*; TIR: tirzepatide

10.5.1 Calo ponderale (kg)

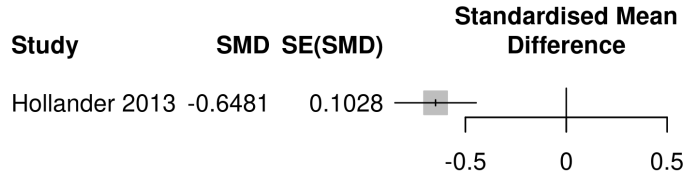
ORL *vs* LS



Study	SMD	SE(SMD)	SMD	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Bakris 2002	-0.4219	0.0877	-0.42	[-0.59; -0.25]	10.1%	6.9%
Beck da Silva 2005	-1.0405	0.4655	-1.04	[-1.95; -0.13]	0.4%	2.4%
Bloch 2003	-0.5312	0.1425	-0.53	[-0.81; -0.25]	3.8%	6.2%
Cocco 2005	-0.3865	0.2128	-0.39	[-0.80; 0.03]	1.7%	5.2%
Derosa 2003	-0.0543	0.2890	-0.05	[-0.62; 0.51]	0.9%	4.1%
Dixon 2008 IJGP	0.2286	0.3188	0.23	[-0.40; 0.85]	0.8%	3.8%
Erdmann 2004	-0.4068	0.1031	-0.41	[-0.61; -0.20]	7.3%	6.7%
Guy-Grand 2004	-0.2475	0.0634	-0.25	[-0.37; -0.12]	19.2%	7.2%
Halpern 2003	-1.4742	0.1227	-1.47	[-1.71; -1.23]	5.1%	6.5%
Hanefeld 2002	-0.3655	0.1050	-0.37	[-0.57; -0.16]	7.0%	6.7%
Harrison 2009	-0.2952	0.2844	-0.30	[-0.85; 0.26]	1.0%	4.2%
Hollander 1998	-0.3669	0.1124	-0.37	[-0.59; -0.15]	6.1%	6.6%
Kelley 2002	-0.5650	0.0870	-0.57	[-0.74; -0.39]	10.2%	6.9%
Lingarde 2000	-0.2339	0.1035	-0.23	[-0.44; -0.03]	7.2%	6.7%
Miles 2002	-0.6042	0.0900	-0.60	[-0.78; -0.43]	9.5%	6.9%
Muls 2001	-0.6723	0.1199	-0.67	[-0.91; -0.44]	5.4%	6.5%
Shi 2005	-0.9375	0.1335	-0.94	[-1.20; -0.68]	4.3%	6.3%
Common effect model			**-0.48**	**[-0.54; -0.43]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**-0.50**	**[-0.68; -0.33]**	**.**	**100.0%**

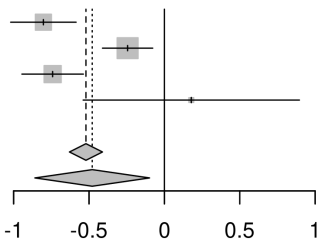
Heterogeneity: I^2 = 86.0%, τ^2 = 0.1033, p < 0.0001

NB *vs* LS



Study	SMD	SE(SMD)	SMD	95%-C
Hollander 2013	-0.6481	0.1028	-0.65	[-0.85; -0.45

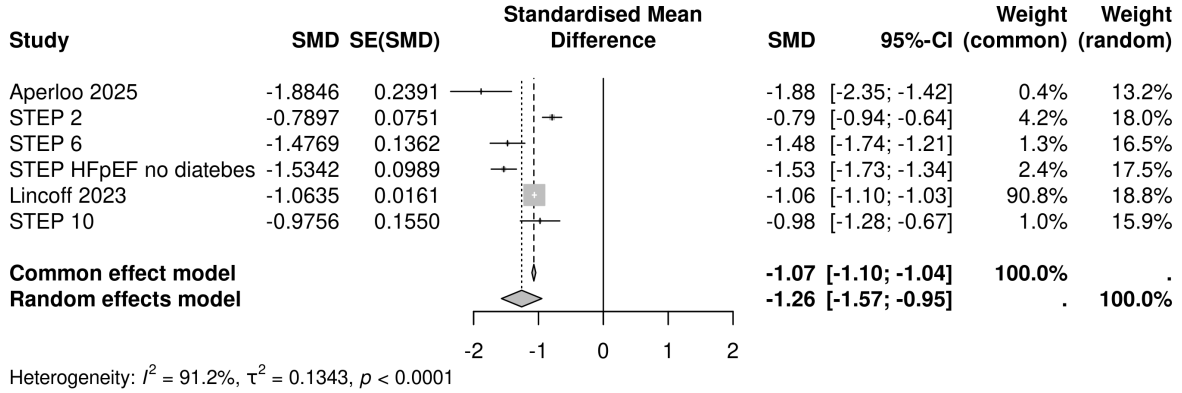
LIR *vs* LS



Study	SMD	SE(SMD)	SMD	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Blackman 2016	-0.8027	0.1107	-0.80	[-1.02; -0.59]	25.5%	28.0%
SCALE diabetes	-0.2441	0.0849	-0.24	[-0.41; -0.08]	43.3%	29.1%
SCALE insulin	-0.7414	0.1039	-0.74	[-0.95; -0.54]	28.9%	28.3%
Khoo 2019	0.1783	0.3659	0.18	[-0.54; 0.90]	2.3%	14.7%
Common effect model			**-0.52**	**[-0.63; -0.41]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**-0.48**	**[-0.86; -0.10]**	**.**	**100.0%**

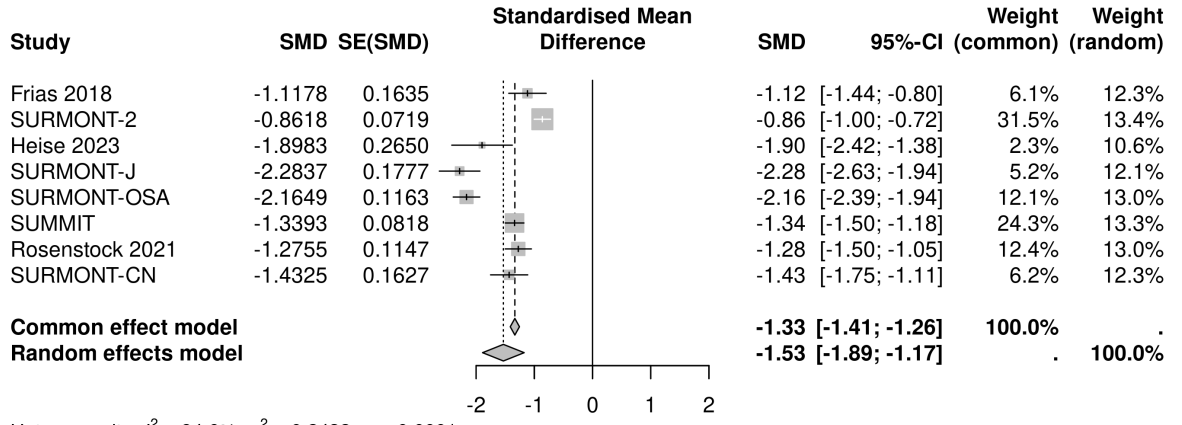
Heterogeneity: I^2 = 88.1%, τ^2 = 0.1223, p < 0.0001

SEM *vs* LS



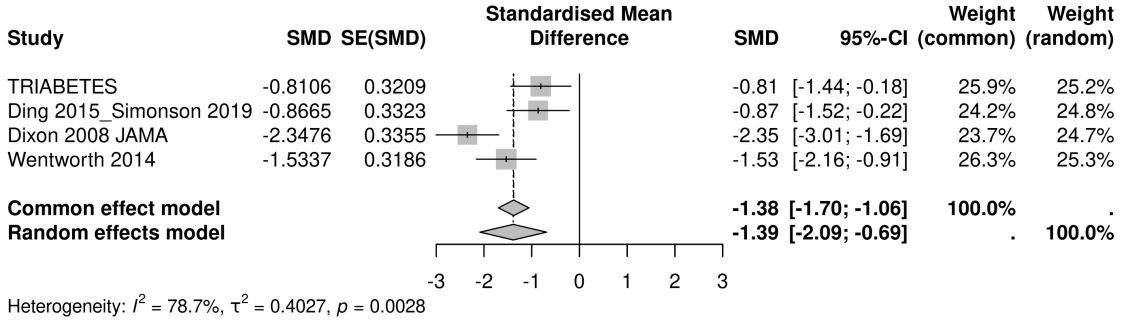
Heterogeneity: I^2 = 91.2%, τ^2 = 0.1343, p < 0.0001

TIR *vs* LS



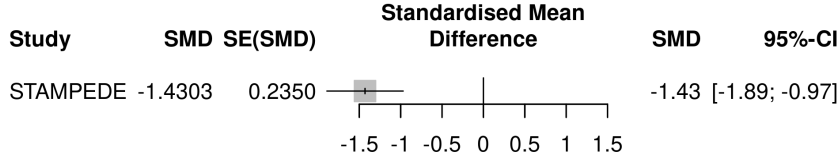
Heterogeneity: I^2 = 94.6%, τ^2 = 0.2432, p < 0.0001

LAGB *vs* LS

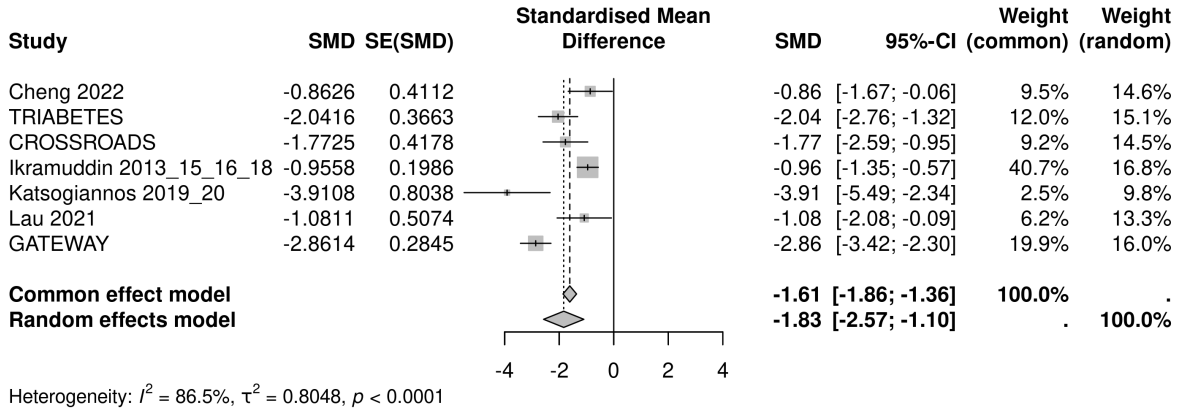


Heterogeneity: I^2 = 78.7%, τ^2 = 0.4027, p = 0.0028

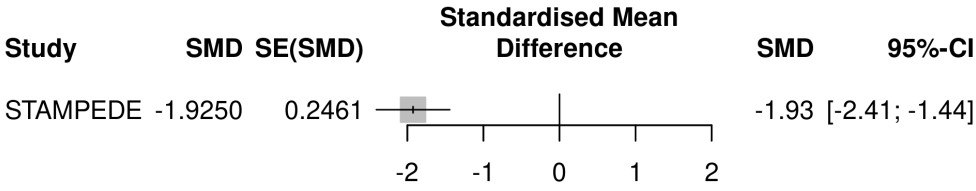
SG *vs* LS



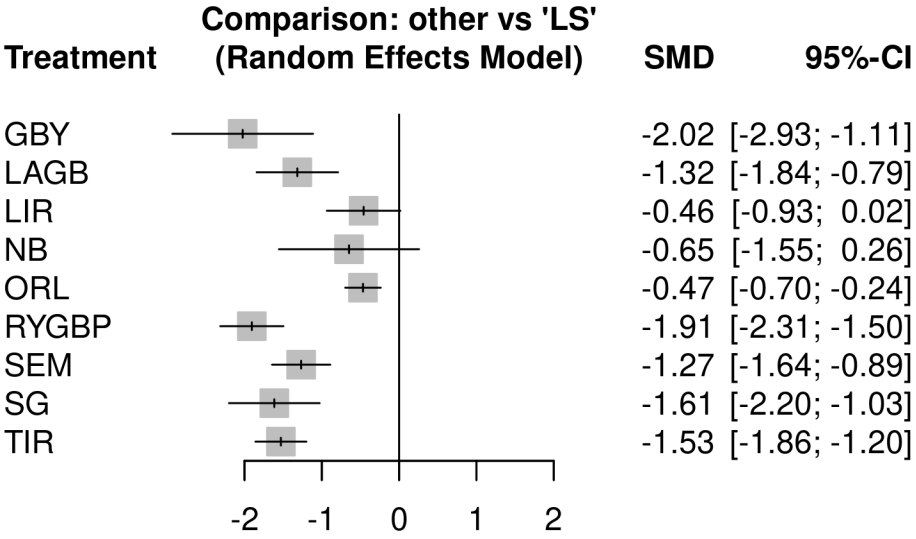
RYGBP *vs* LS



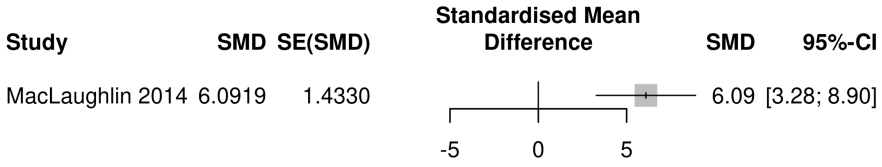
GBY *vs* LS



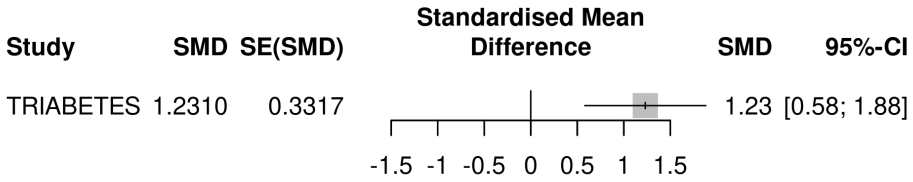
Alternative *vs* LS



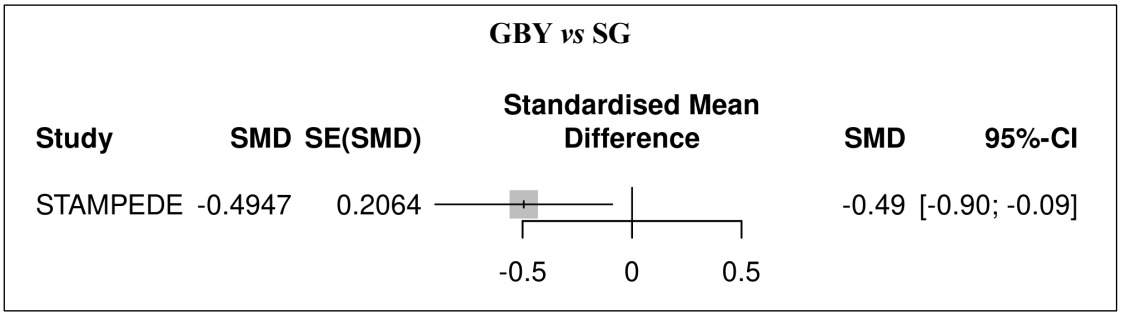
ORL *vs* SG



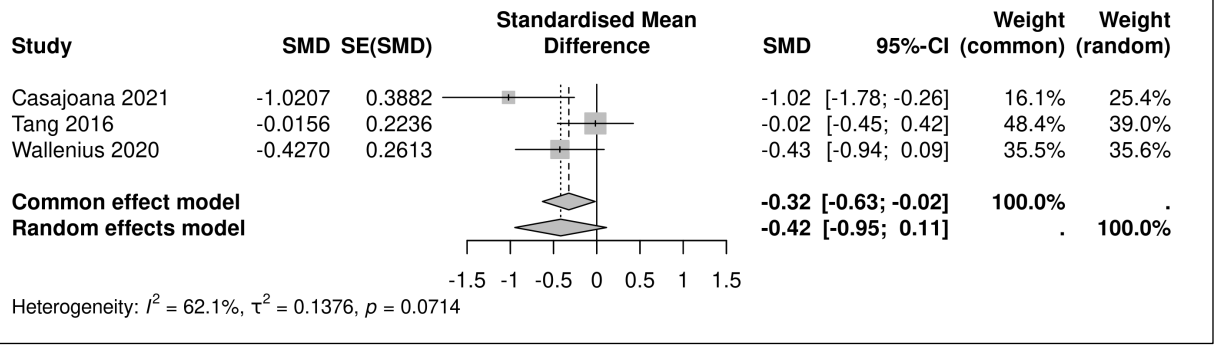
LAGB *vs* RYGBP



GBY *vs* SG

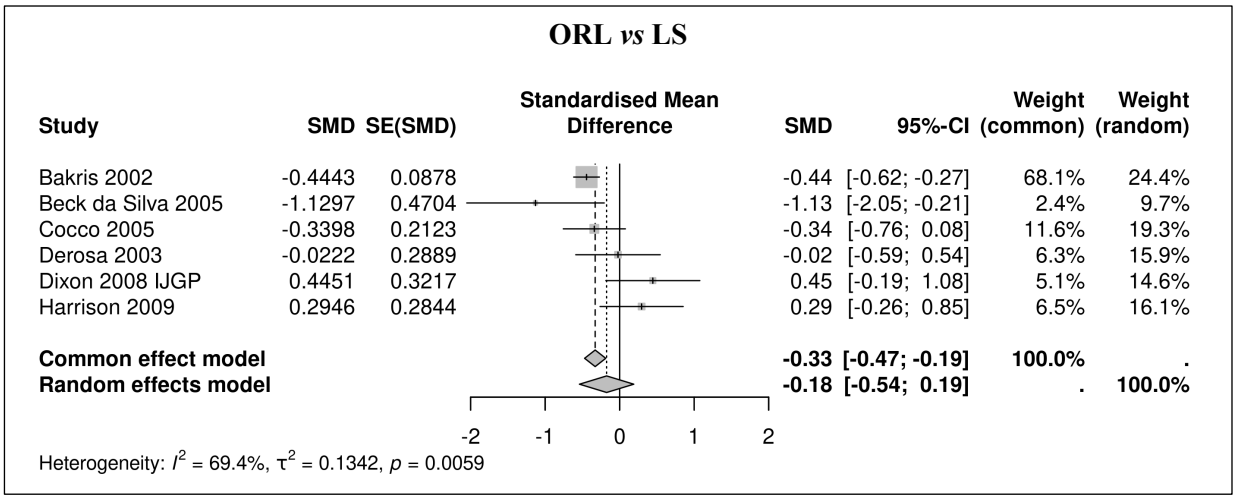


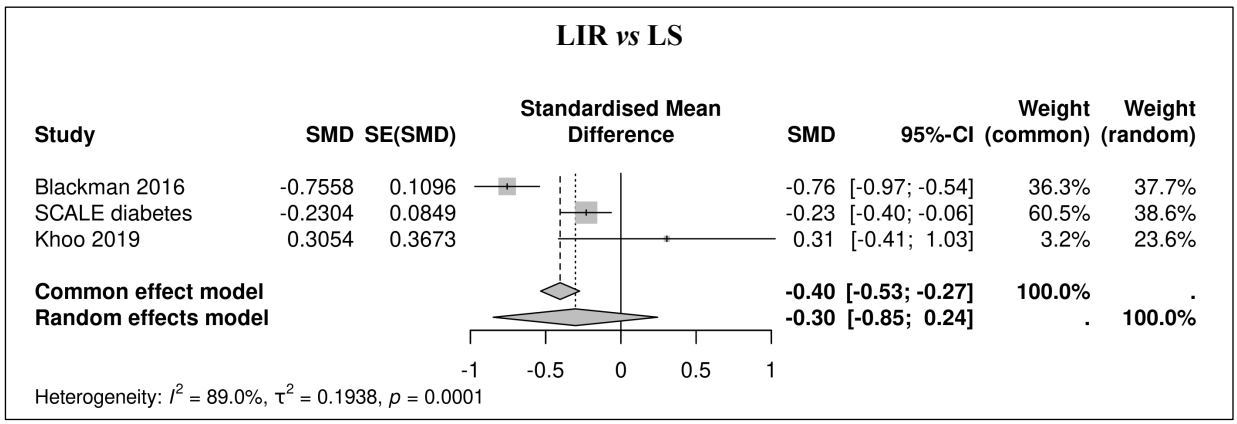
RYGBP *vs* SG

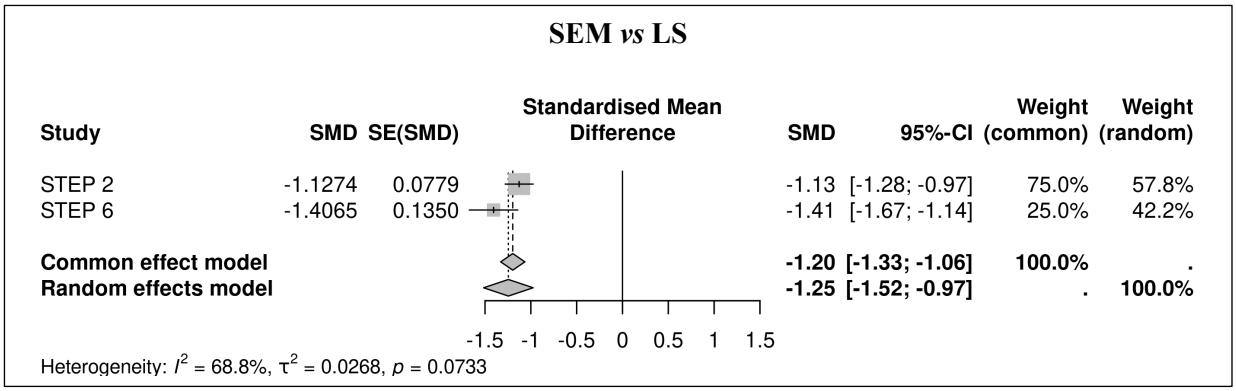


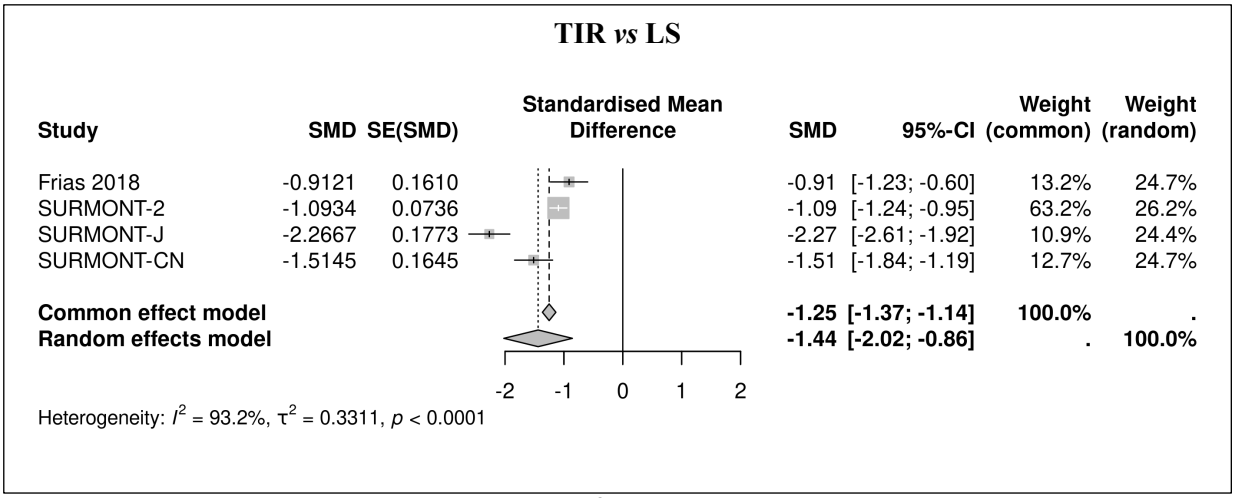
Heterogeneity: I^2 = 62.1%, τ^2 = 0.1376, p = 0.0714

10.5.2 **Calo ponderale (BMI)**

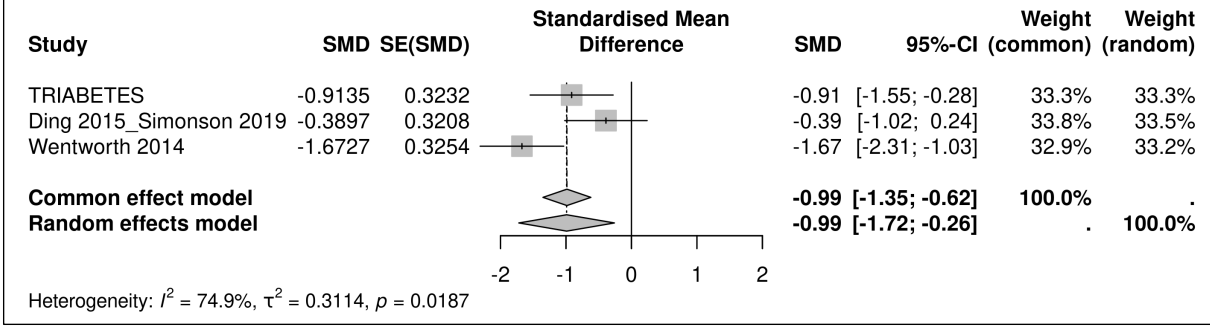






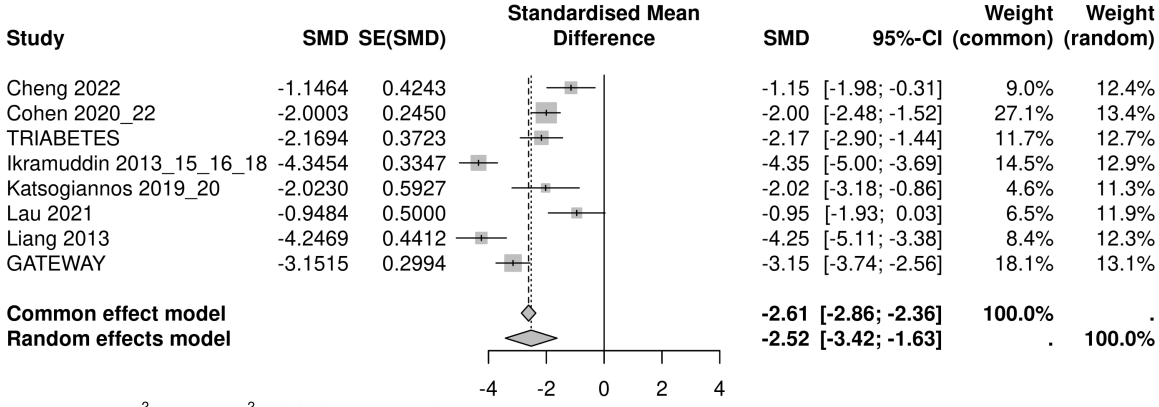


LAGB *vs* LS



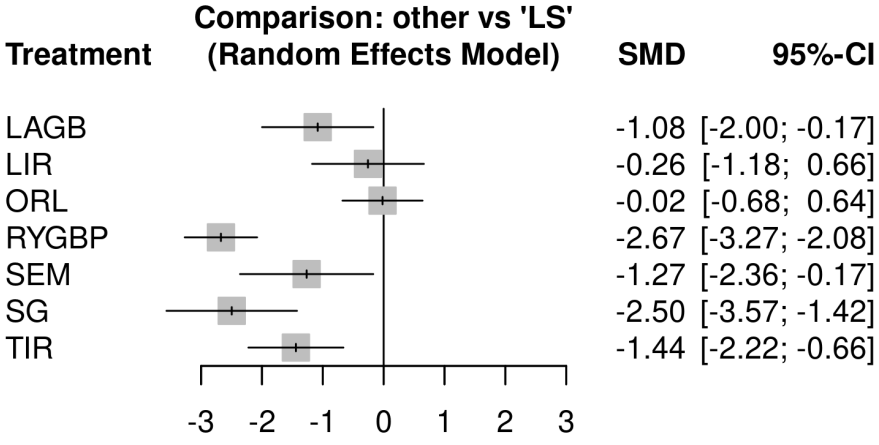
Heterogeneity: I^2 = 74.9%, τ^2 = 0.3114, p = 0.0187

RYGBP *vs* LS

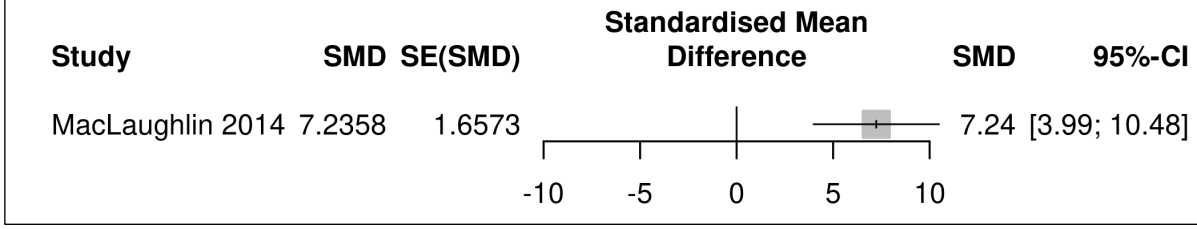


Heterogeneity: I^2 = 90.7%, τ^2 = 1.4942, p < 0.0001

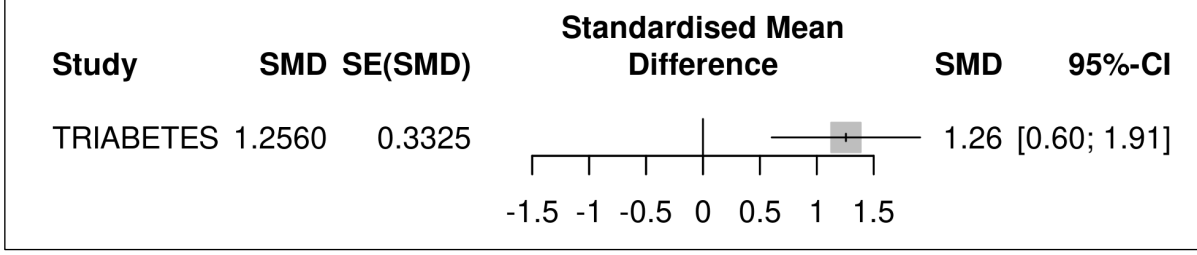
Alternative *vs* LS



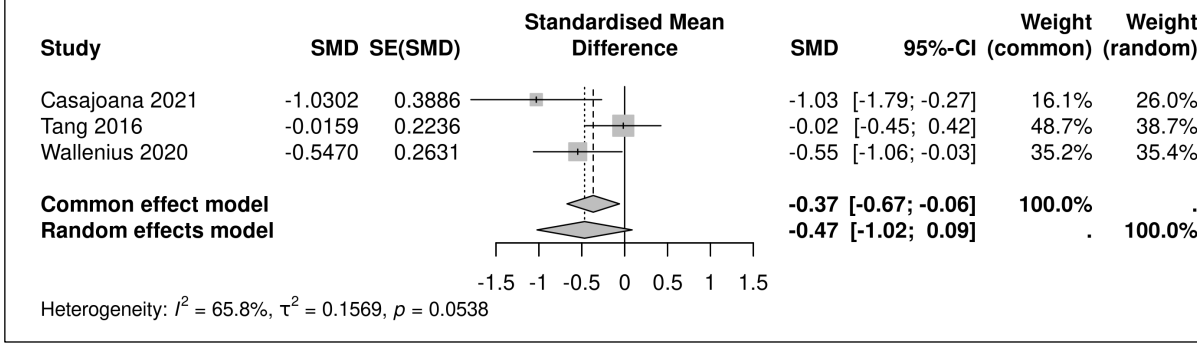
ORL *vs* SG



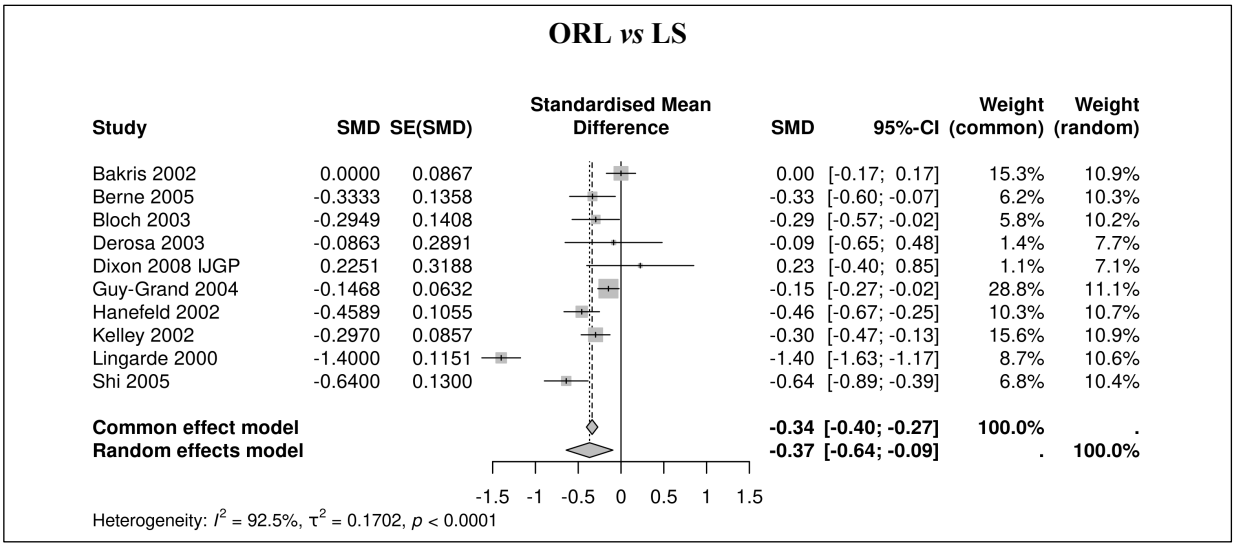
LAGB *vs* RYGBP

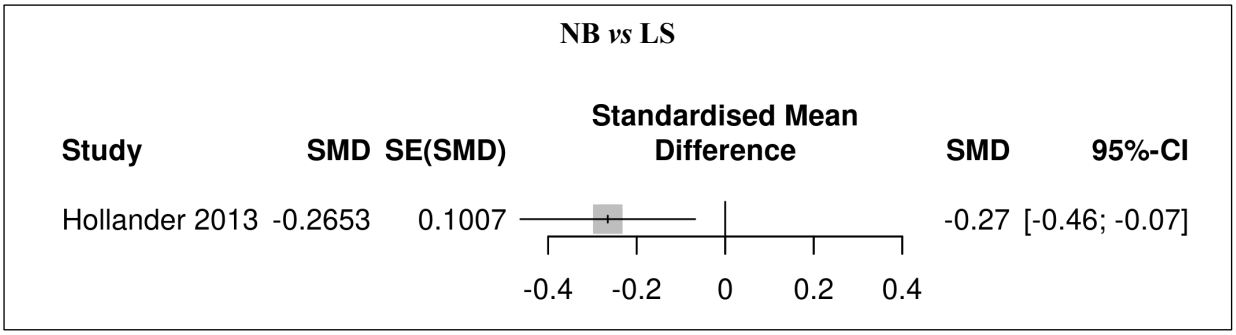


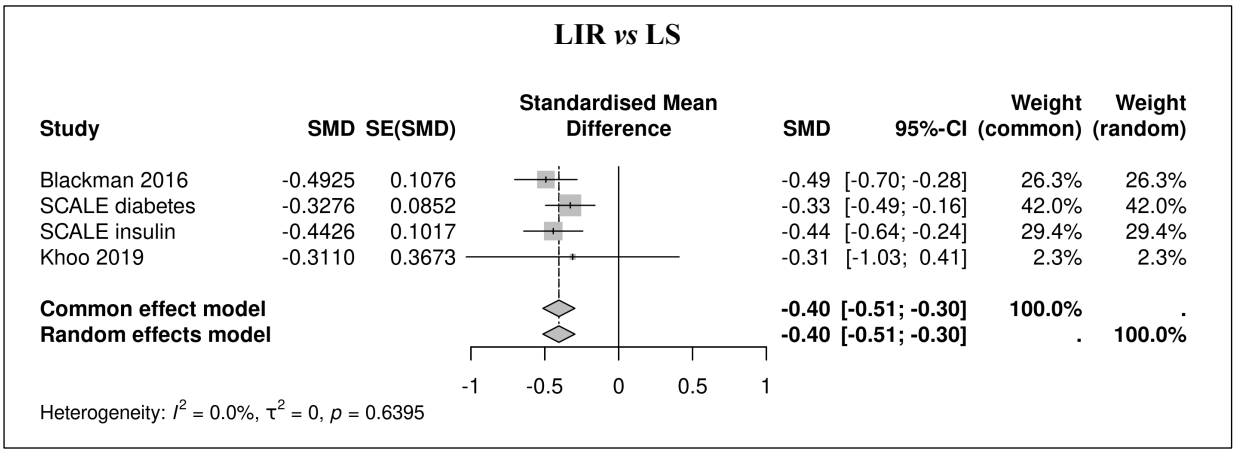
RYGBP *vs* SG

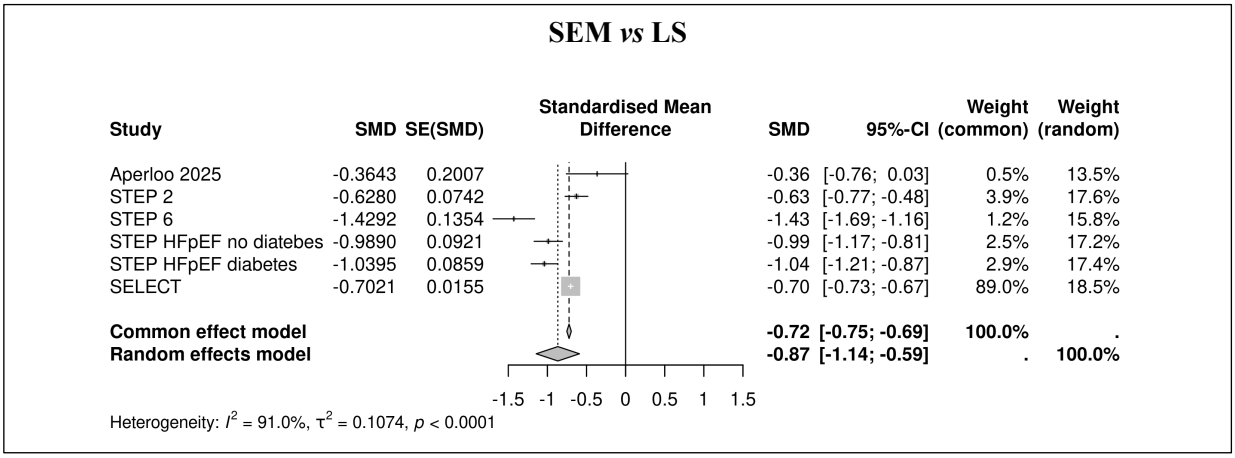


10.5.3 **Circonferenza addominale**

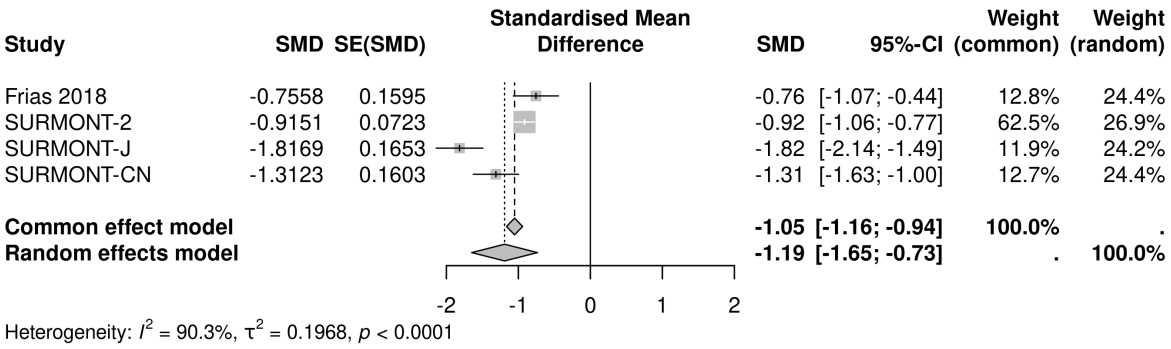






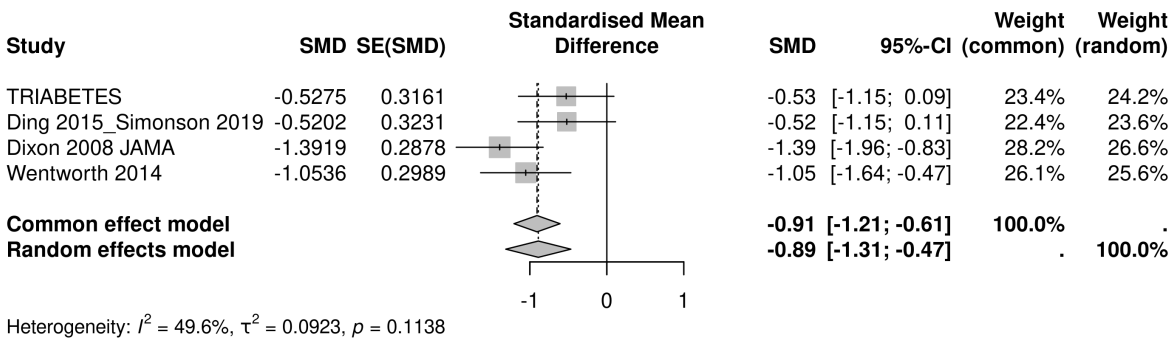


TIR *vs* LS



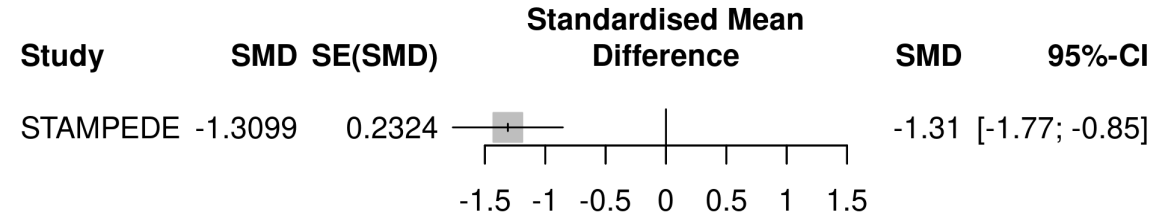
Heterogeneity: I^2 = 90.3%, τ^2 = 0.1968, p < 0.0001

LAGB *vs* LS

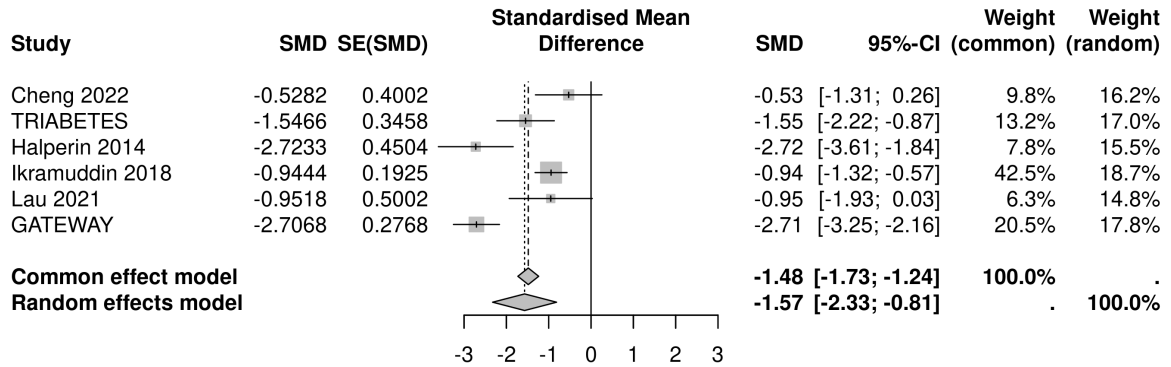


Heterogeneity: I^2 = 49.6%, τ^2 = 0.0923, p = 0.1138

SG *vs* LS

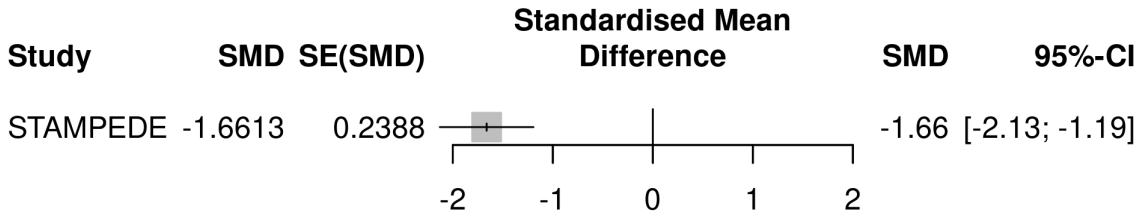


RYGBP *vs* LS

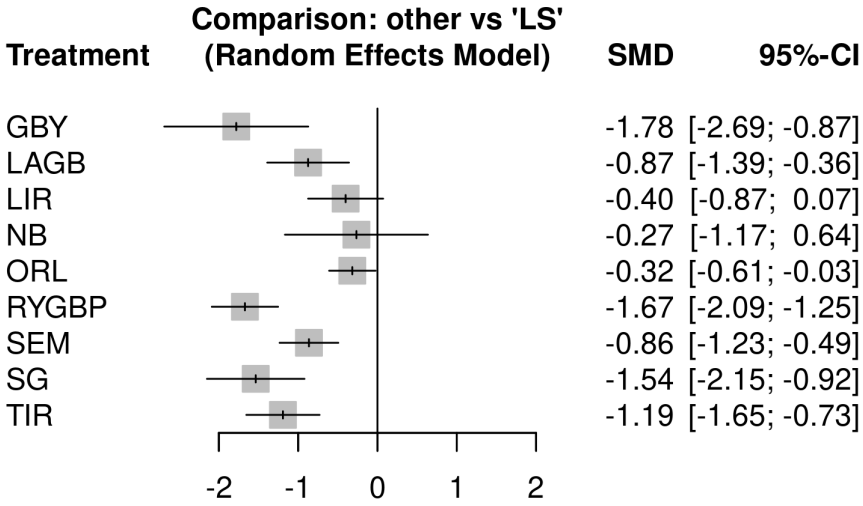


Heterogeneity: I^2 = 88.0%, τ^2 = 0.7563, p < 0.0001

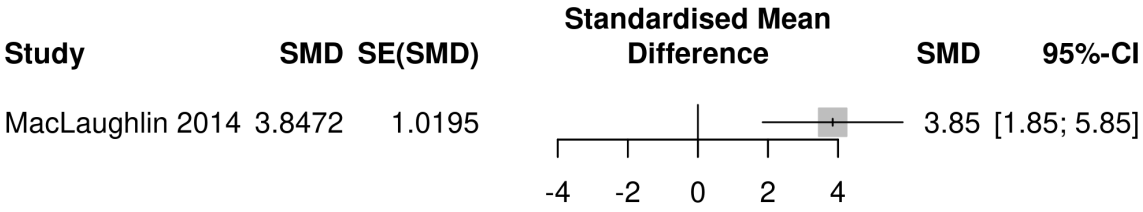
GBY *vs* LS



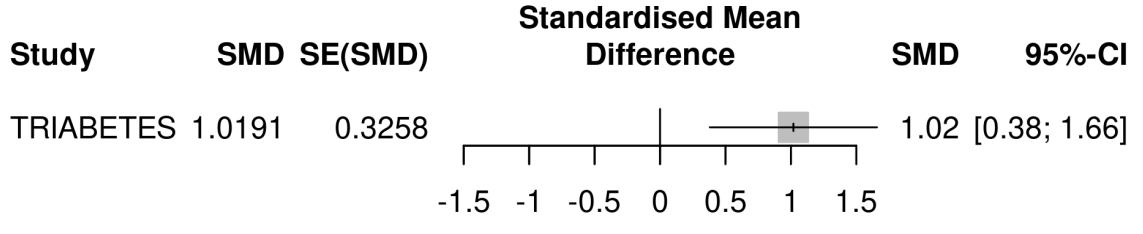
Alternative *vs* LS



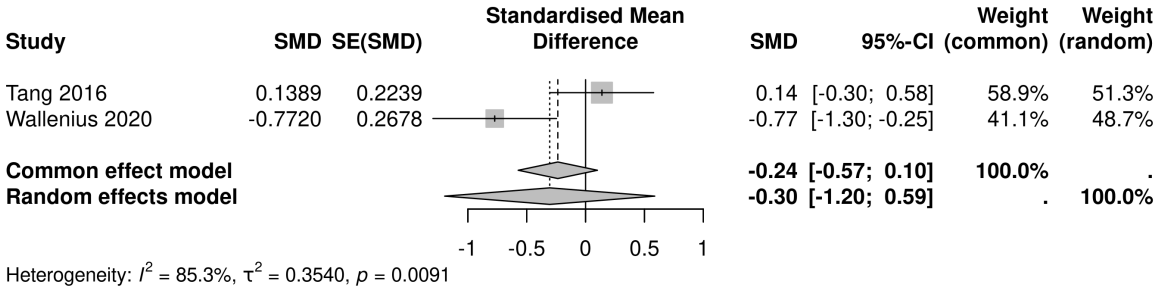
ORL *vs* SG



LAGB *vs* RYGBP

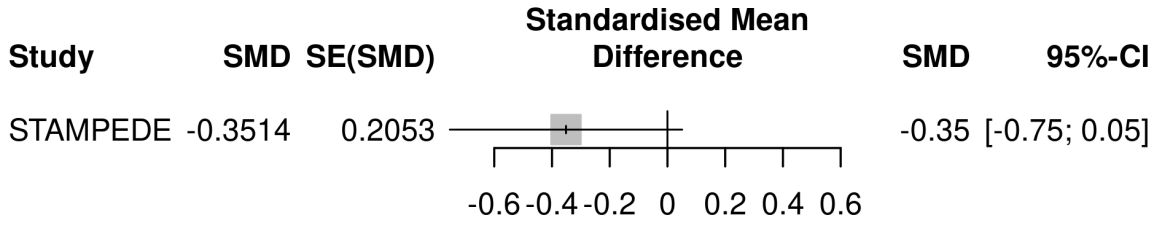


RYGBP *vs* SG

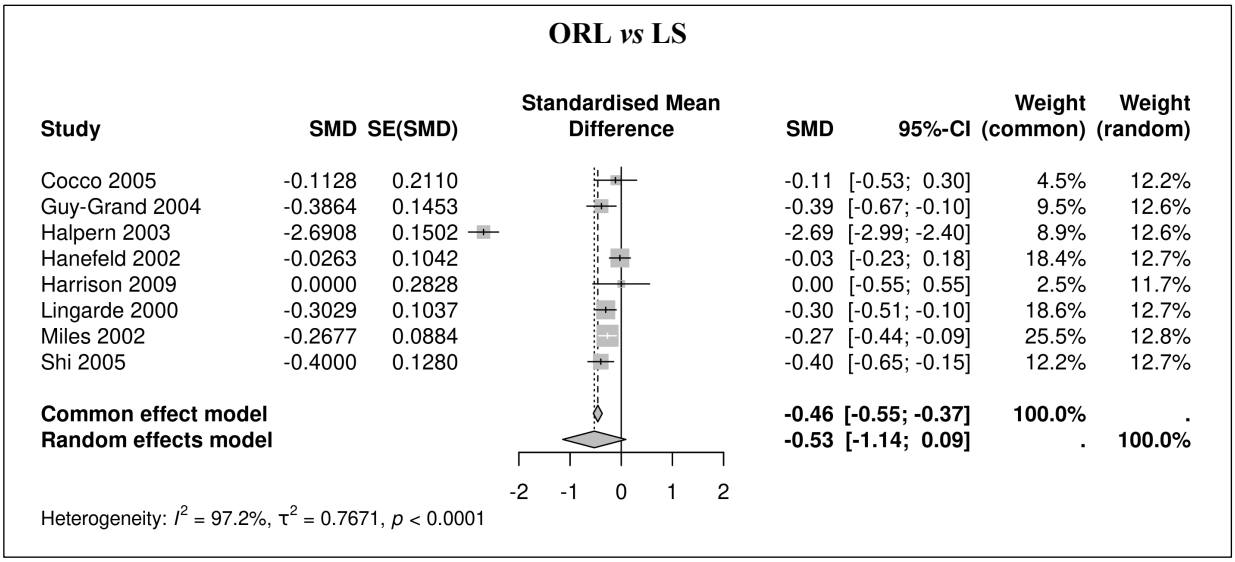


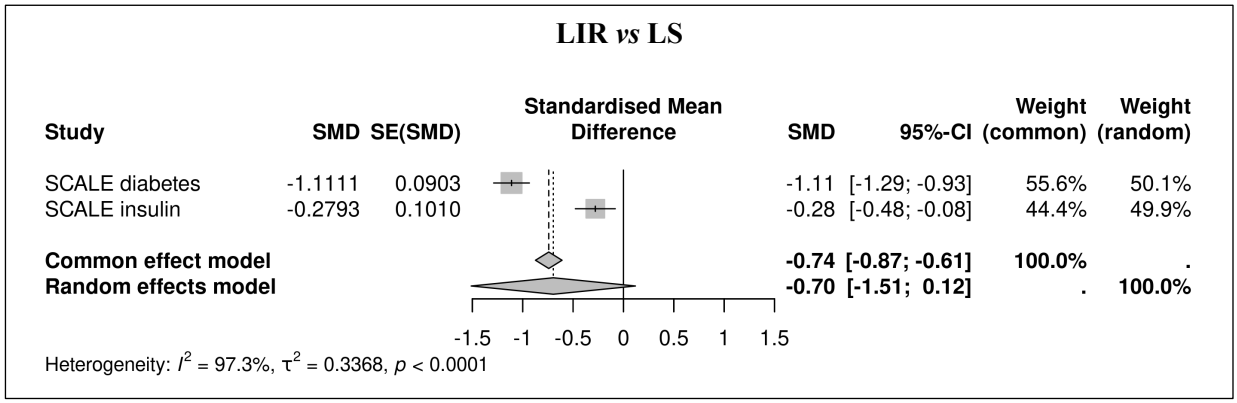
Heterogeneity: I^2 = 85.3%, τ^2 = 0.3540, p = 0.0091

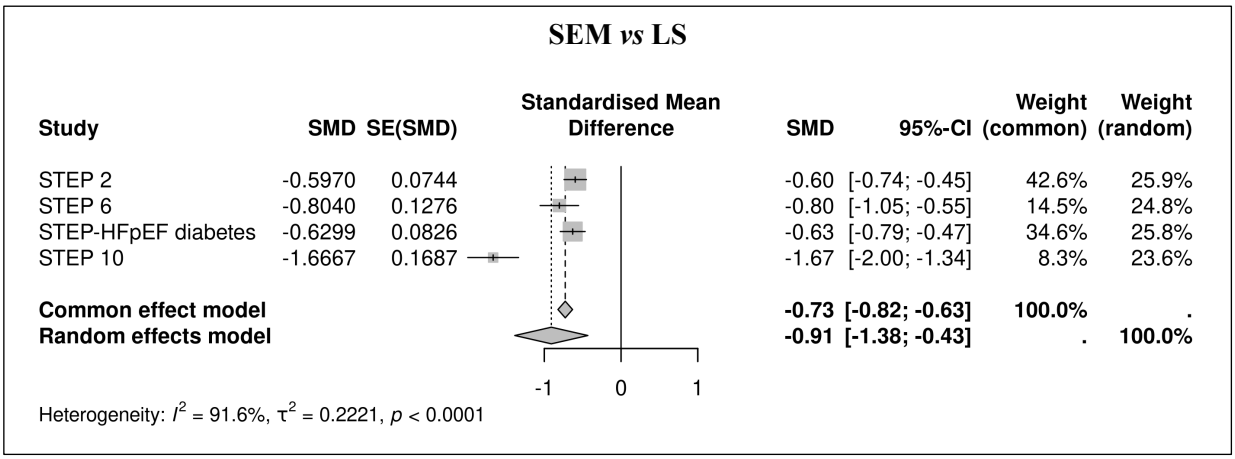
GBY *vs* SG



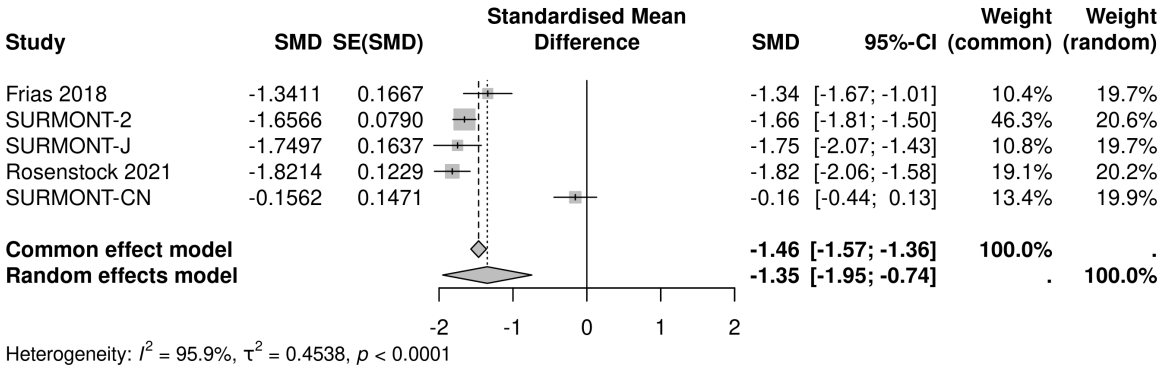
10.5.4 **HbA1c**


ORL vs LS
Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
Weight (common)
Weight (random)
Cocco 2005 -0.1128 0.2110 -0.11 [-0.53; 0.30] 4.5% 12.2%
Guy-Grand 2004 -0.3864 0.1453 -0.39 [-0.67; -0.10] 9.5% 12.6%
Halpern 2003 -2.6908 0.1502 -2.69 [-2.99; -2.40] 8.9% 12.6%
Hanefeld 2002 -0.0263 0.1042 -0.03 [-0.23; 0.18] 18.4% 12.7%
Harrison 2009 0.0000 0.2828 0.00 [-0.55; 0.55] 2.5% 11.7%
Lingarde 2000 -0.3029 0.1037 -0.30 [-0.51; -0.10] 18.6% 12.7%
Miles 2002 -0.2677 0.0884 -0.27 [-0.44; -0.09] 25.5% 12.8%
Shi 2005 -0.4000 0.1280 -0.40 [-0.65; -0.15] 12.2% 12.7%
Common effect model -0.46 [-0.55; -0.37] 100.0% .
Random effects model -0.53 [-1.14; 0.09] . 100.0%
-2 -1 0 1 2
Heterogeneity: I^2 = 97.2%, τ^2 = 0.7671, p < 0.0001


LIR vs LS
Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
Weight (common)
Weight (random)
SCALE diabetes -1.1111 0.0903 -1.11 [-1.29; -0.93] 55.6% 50.1%
SCALE insulin -0.2793 0.1010 -0.28 [-0.48; -0.08] 44.4% 49.9%
Common effect model -0.74 [-0.87; -0.61] 100.0% .
Random effects model -0.70 [-1.51; 0.12] . 100.0%
-1.5 -1 -0.5 0 0.5 1 1.5
Heterogeneity: I^2 = 97.3%, τ^2 = 0.3368, p < 0.0001

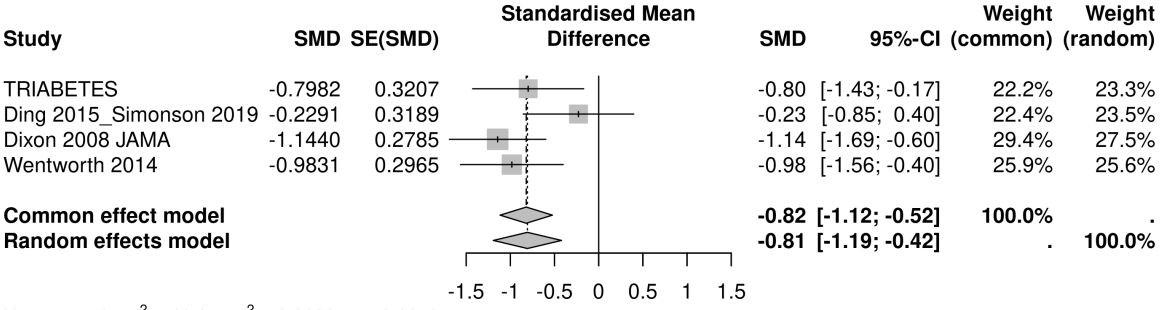

SEM vs LS
Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
Weight (common)
Weight (random)
STEP 2 -0.5970 0.0744 -0.60 [-0.74; -0.45] 42.6% 25.9%
STEP 6 -0.8040 0.1276 -0.80 [-1.05; -0.55] 14.5% 24.8%
STEP-HFpEF diabetes -0.6299 0.0826 -0.63 [-0.79; -0.47] 34.6% 25.8%
STEP 10 -1.6667 0.1687 -1.67 [-2.00; -1.34] 8.3% 23.6%
Common effect model -0.73 [-0.82; -0.63] 100.0% .
Random effects model -0.91 [-1.38; -0.43] . 100.0%
-1 0 1
Heterogeneity: I^2 = 91.6%, τ^2 = 0.2221, p < 0.0001

TIR *vs* LS



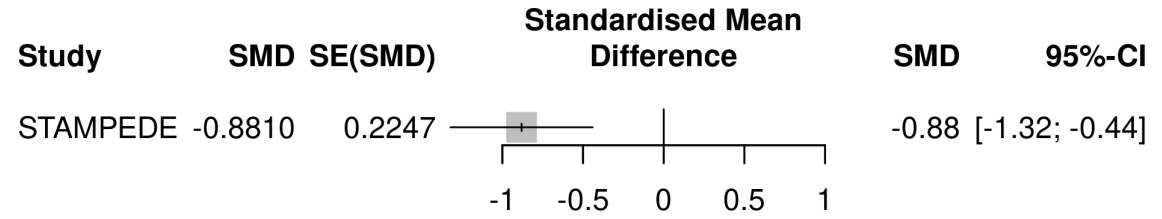
Heterogeneity: I^2 = 95.9%, τ^2 = 0.4538, p < 0.0001

LAGB *vs* LS

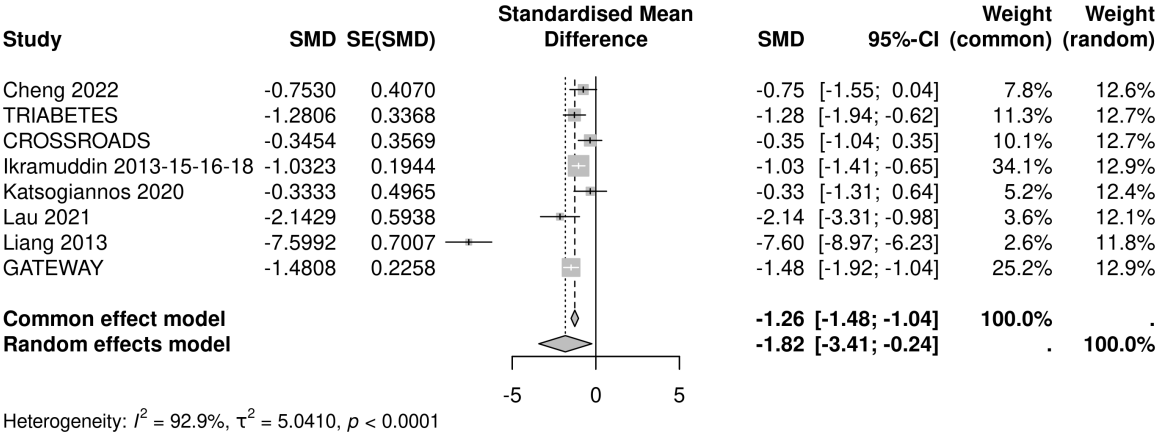


Heterogeneity: I^2 = 41.1%, τ^2 = 0.0636, p = 0.1650

SG *vs* LS

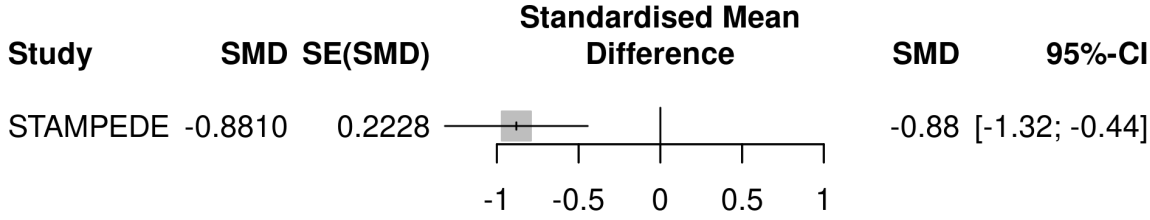


RYGBP *vs* LS

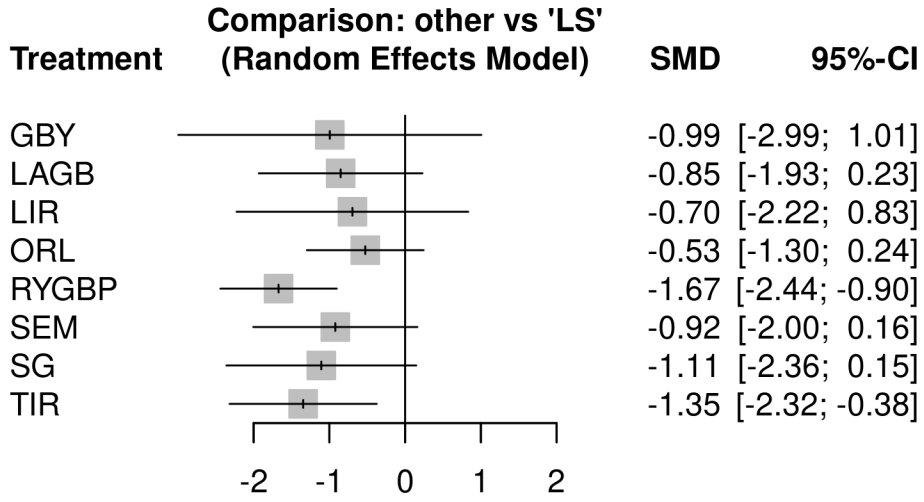


Heterogeneity: I^2 = 92.9%, τ^2 = 5.0410, p < 0.0001

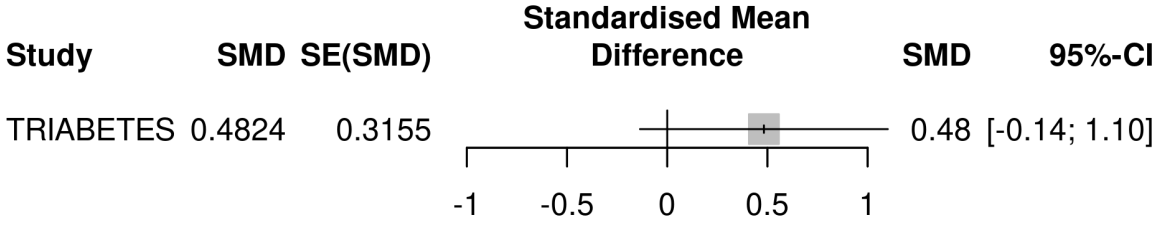
GBY *vs* LS



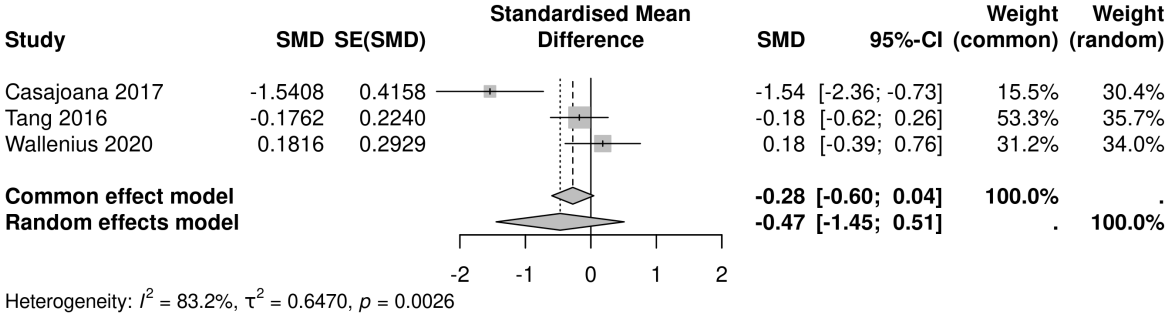
Alternative *vs* LS



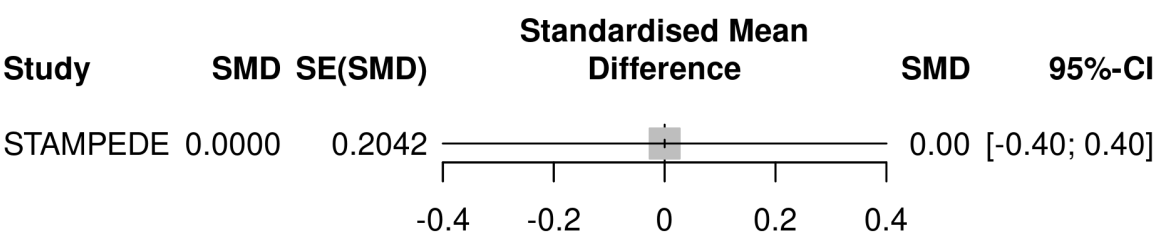
LAGB *vs* RYGBP



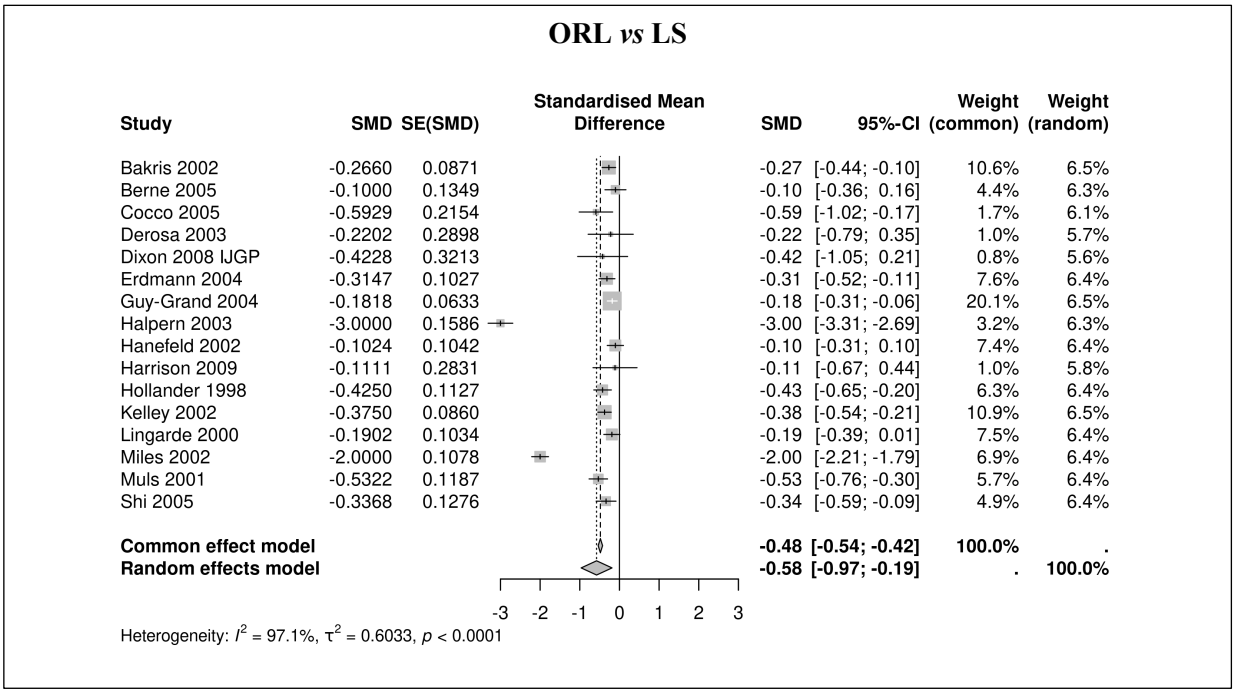
RYGBP *vs* SG

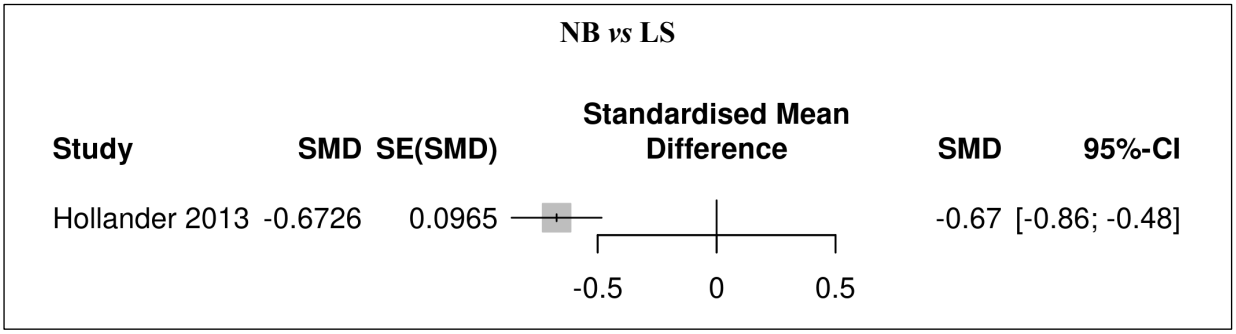


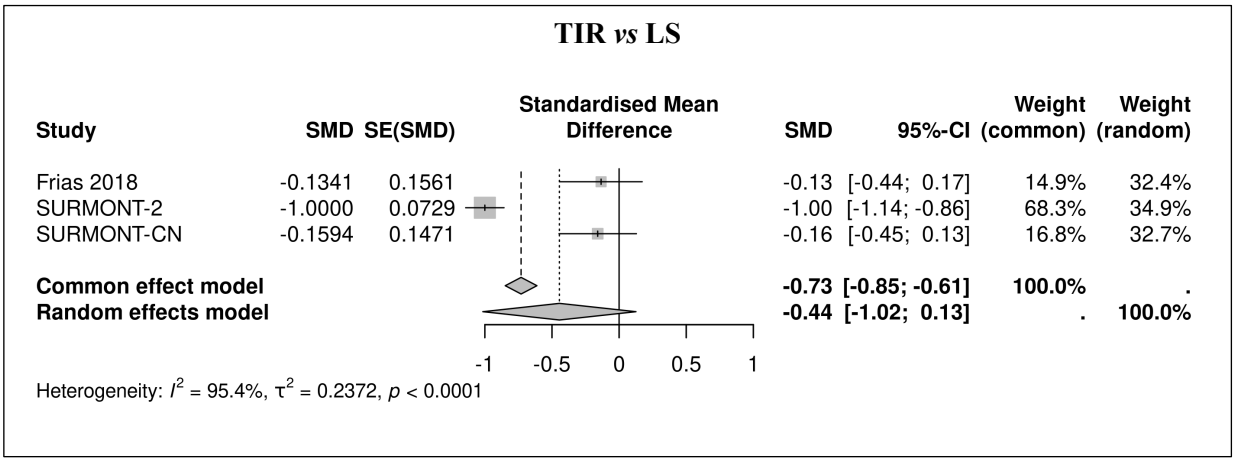
GBY *vs* SG


Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
STAMPEDE
0.0000
0.2042
0.00
[-0.40; 0.40]
-0.4
-0.2
0
0.2
0.4

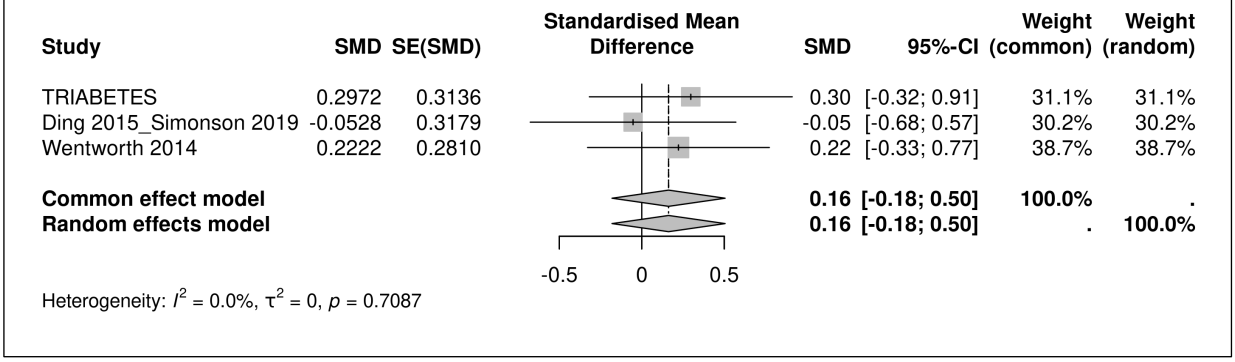
10.5.5 **Colesterolo-LDL**





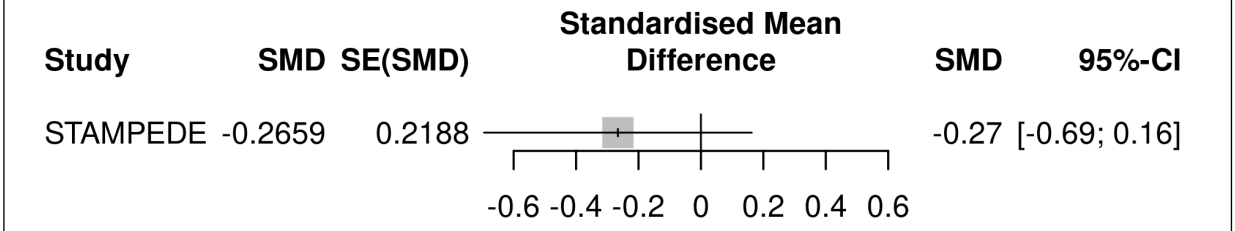


LAGB *vs* LS

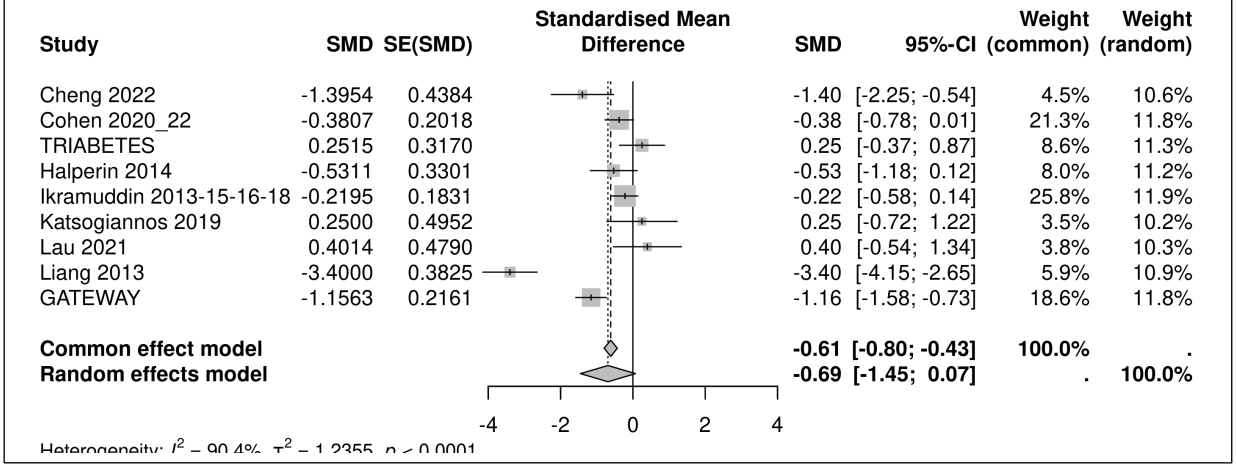


Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.7087

SG *vs* LS

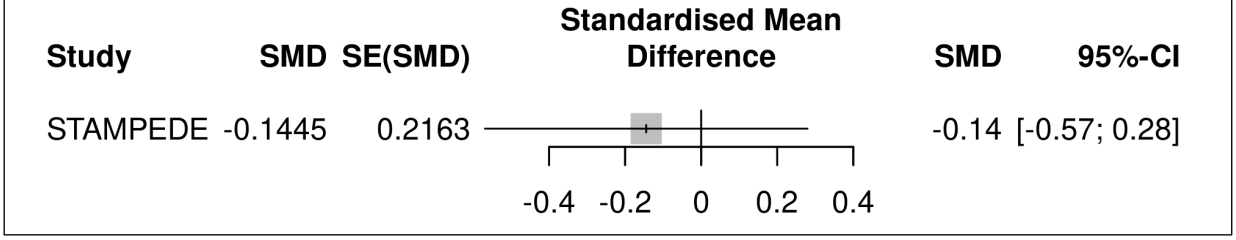


RYGBP *vs* LS

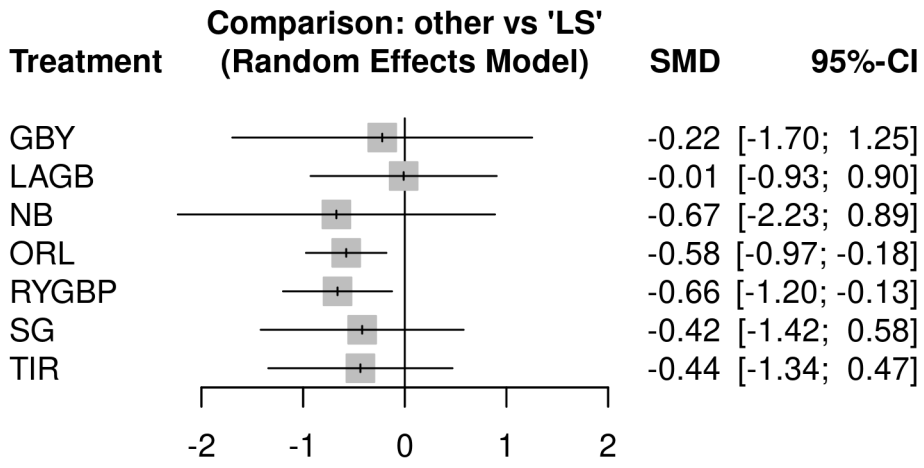


Heterogeneity: I^2 = 90.4%, τ^2 = 1.2355, p < 0.0001

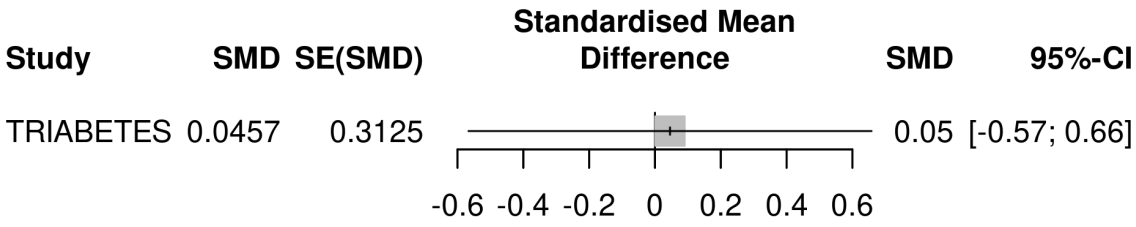
GBY *vs* LS



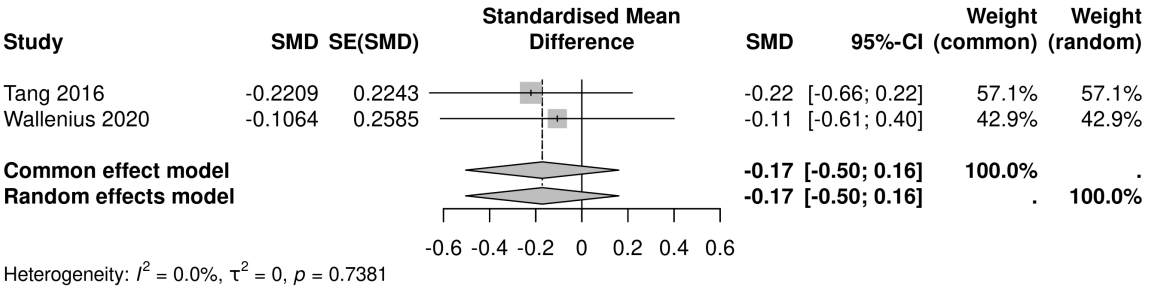
Alternative *vs* LS



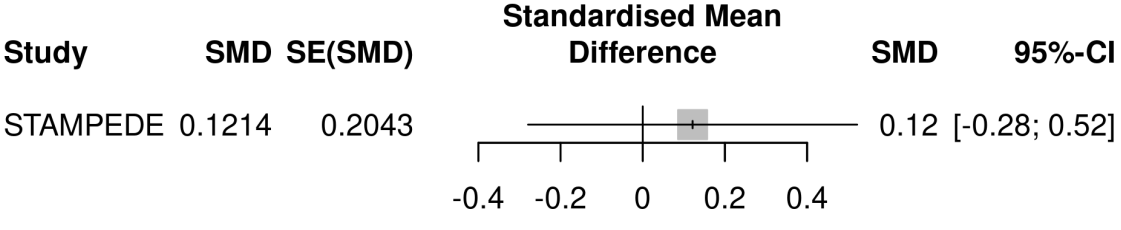
LAGB *vs* RYGBP



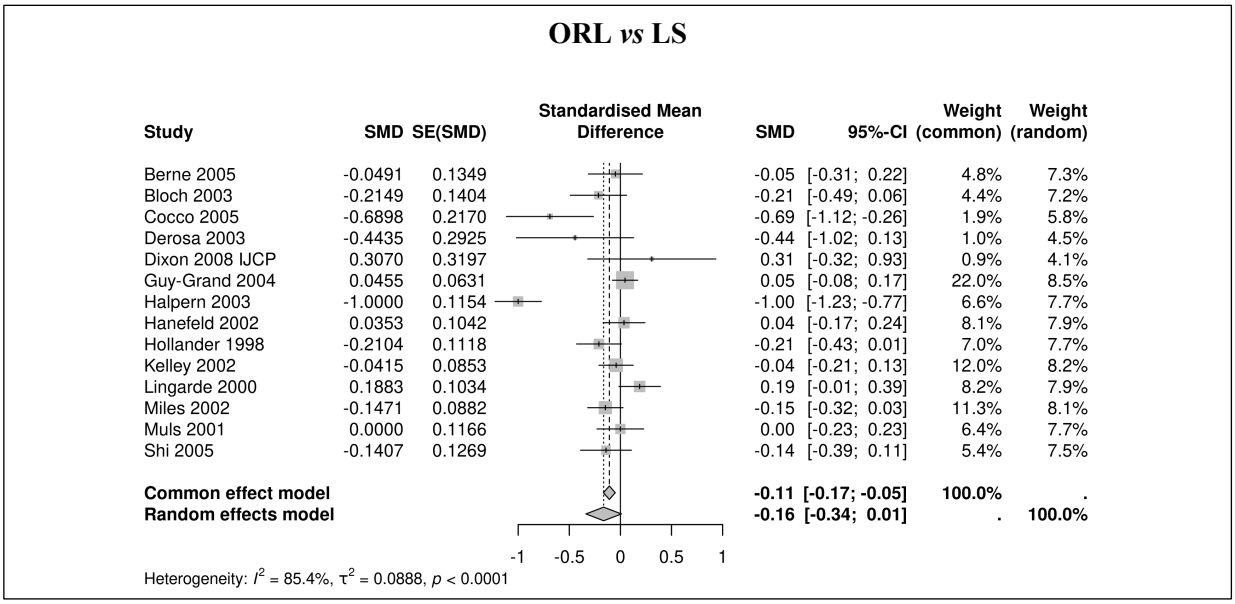
RYGBP *vs* SG

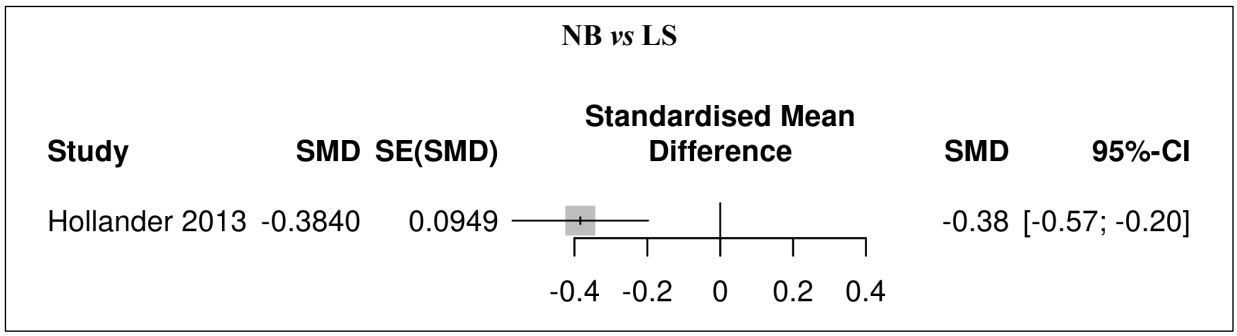


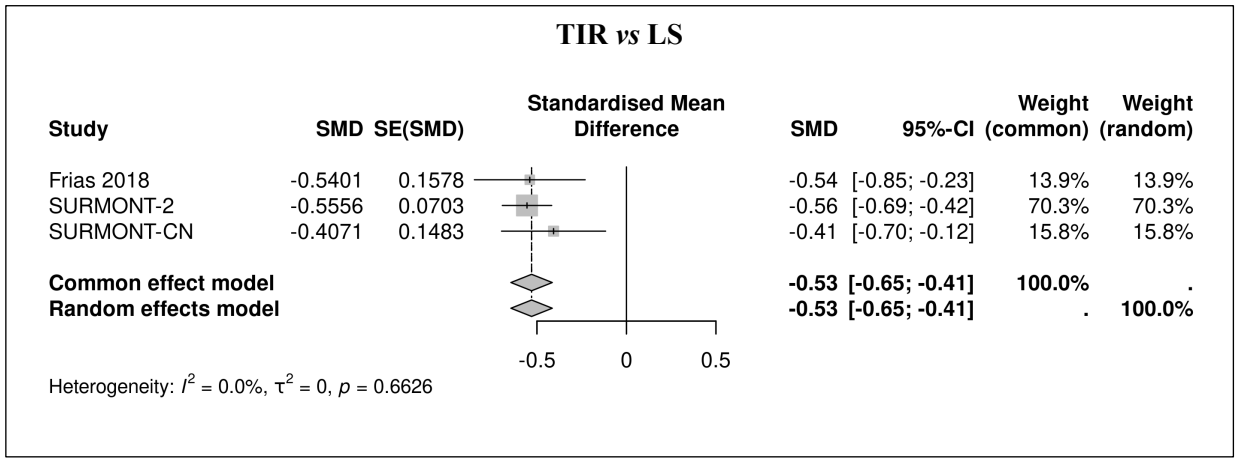
GBY *vs* SG



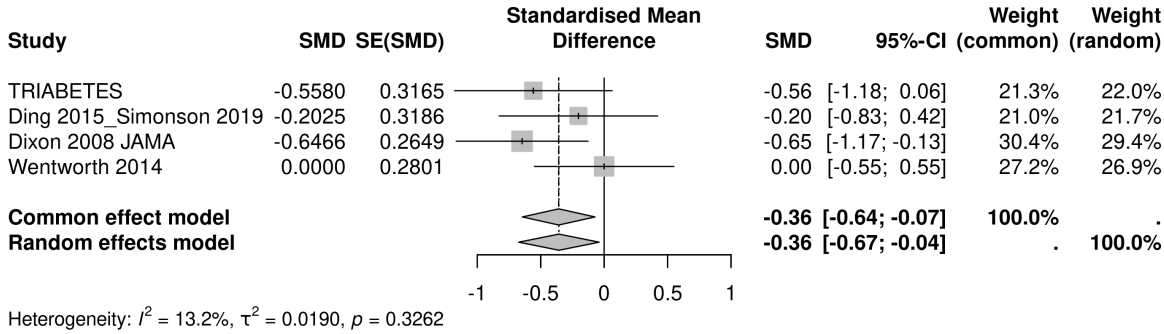
10.5.6 **Trigliceridi**





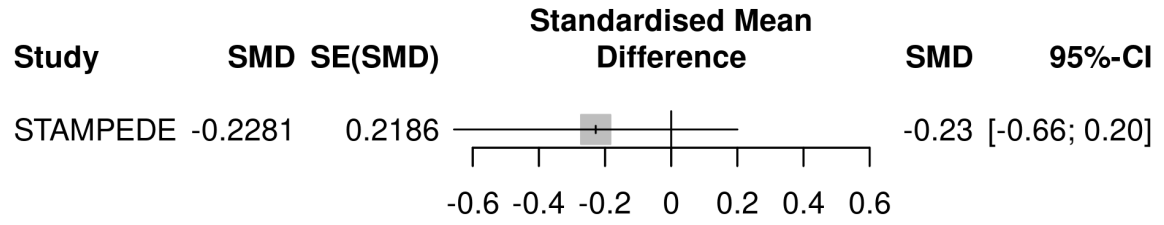


LAGB *vs* LS

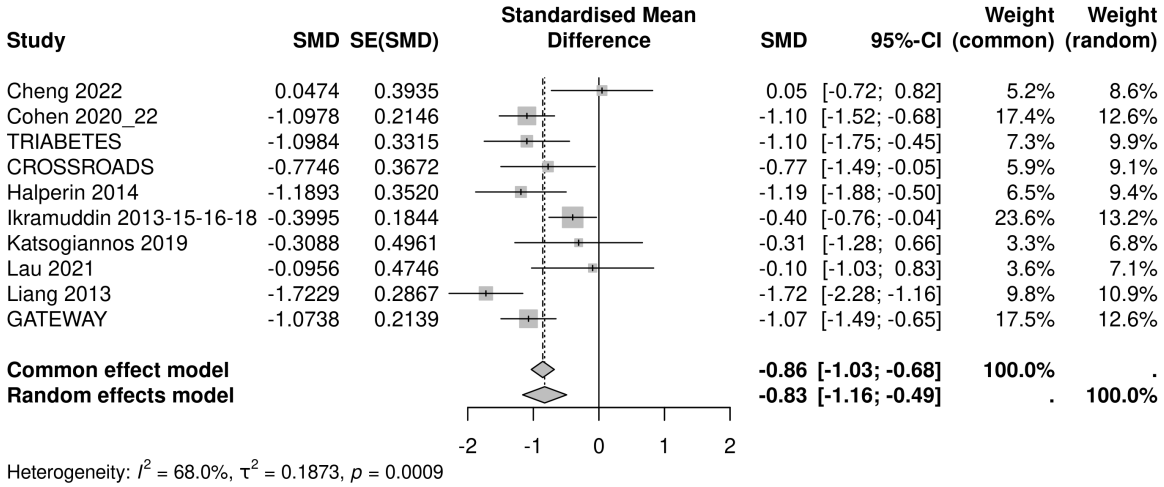


Heterogeneity: I^2 = 13.2%, τ^2 = 0.0190, p = 0.3262

SG *vs* LS

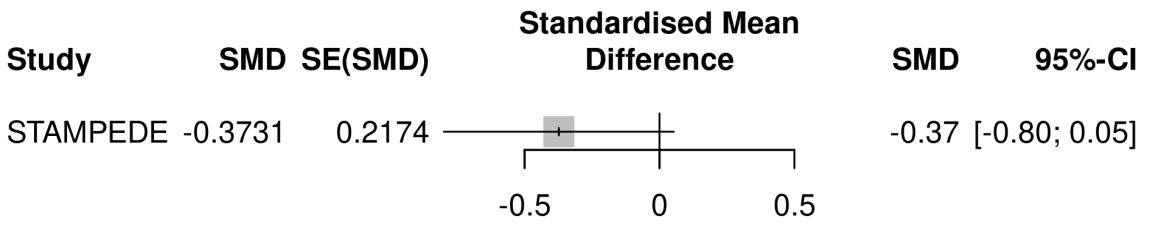


RYGBP *vs* LS

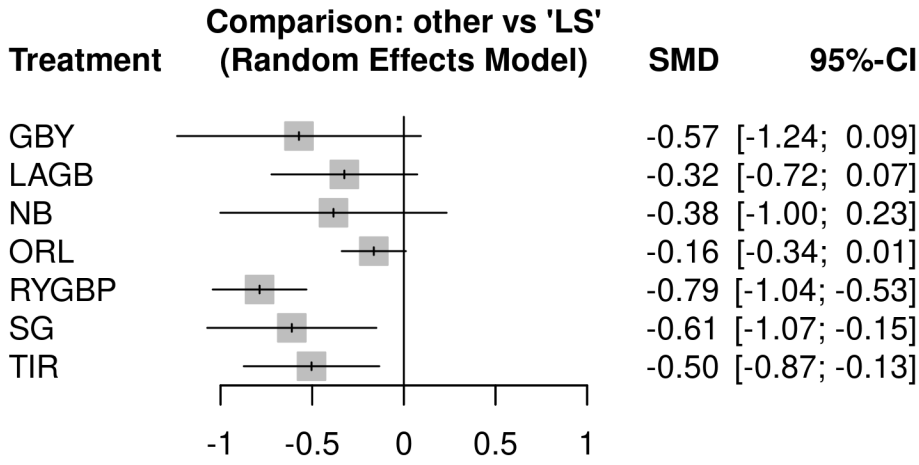


Heterogeneity: I^2 = 68.0%, τ^2 = 0.1873, p = 0.0009

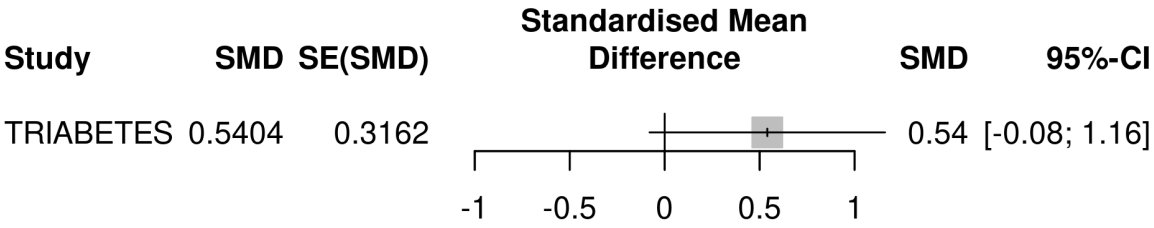
GBY *vs* LS



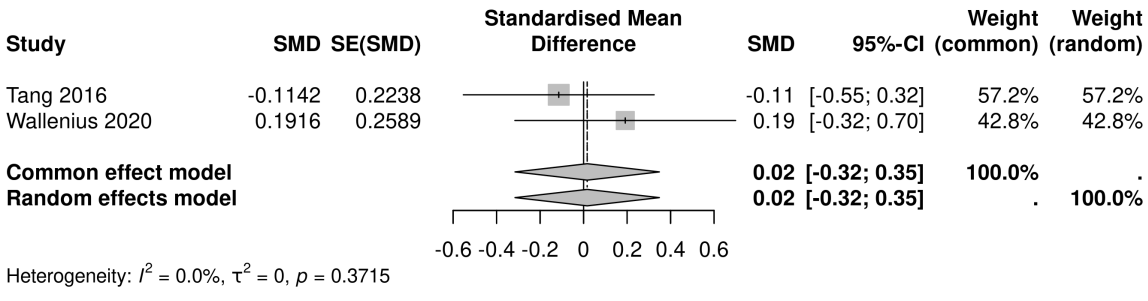
Alternative *vs* LS



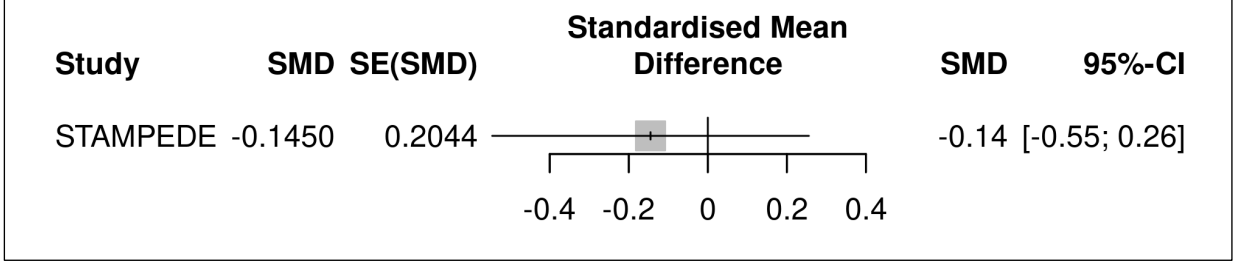
LAGB *vs* RYGBP



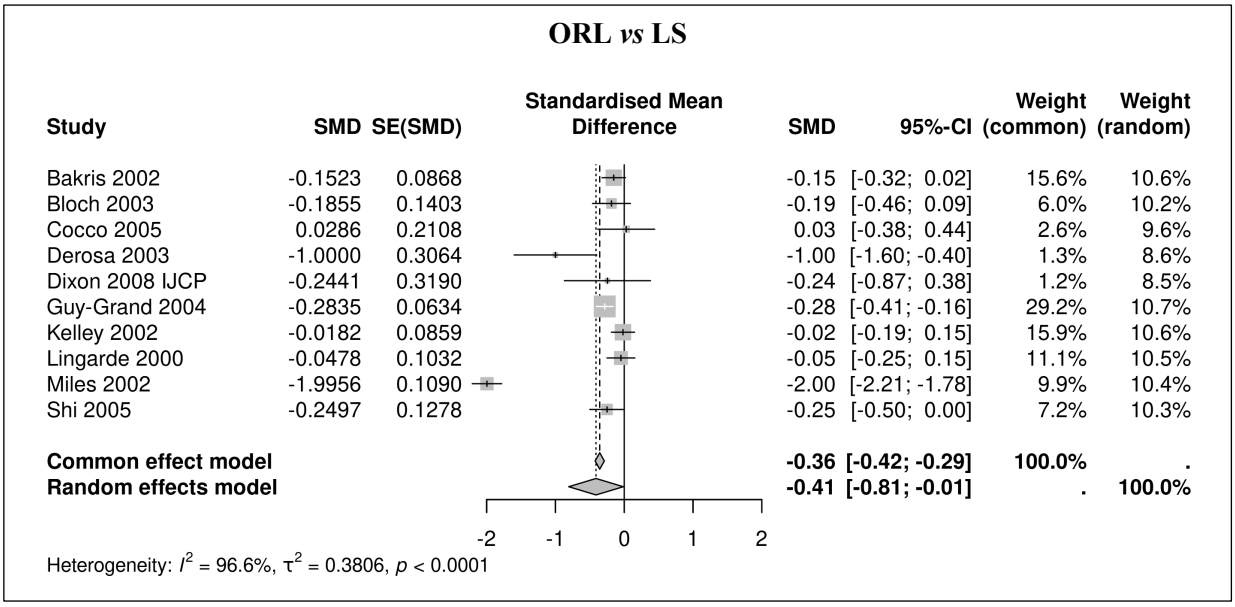
RYGBP *vs* SG

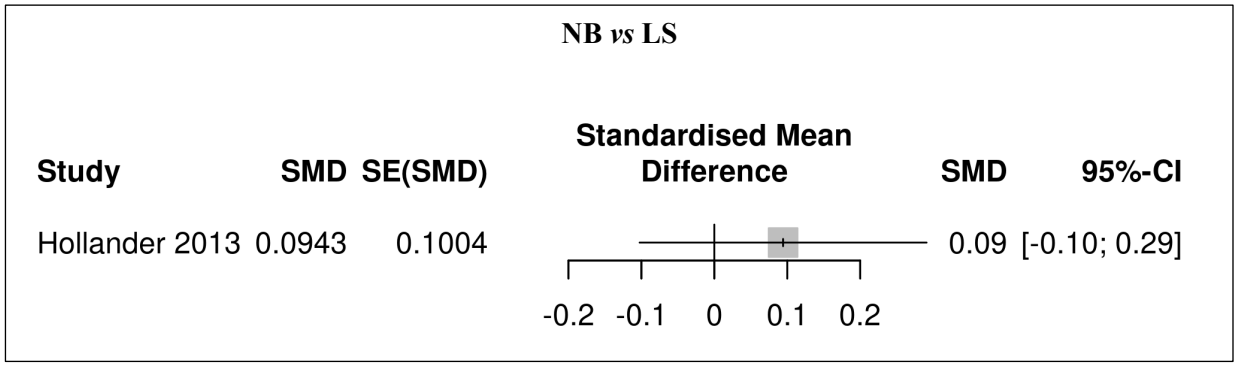


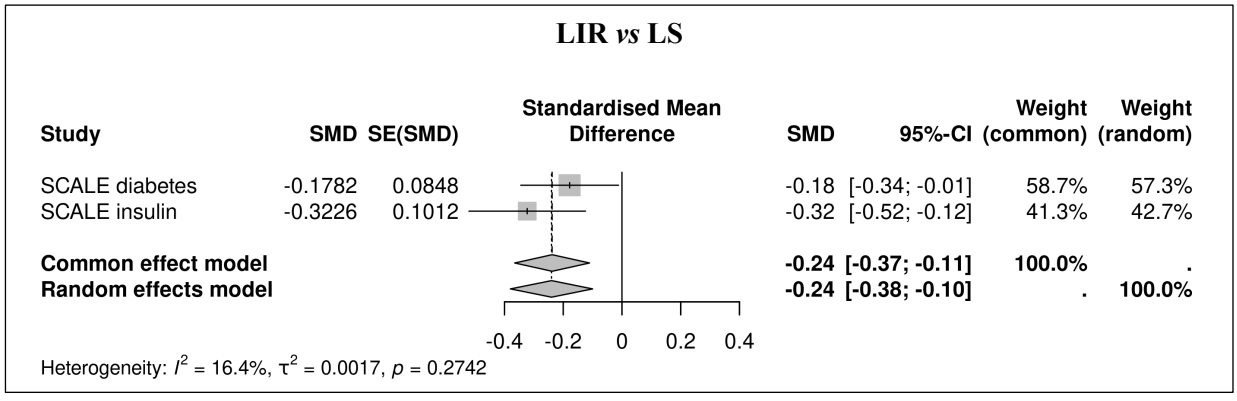
GBY *vs* SG

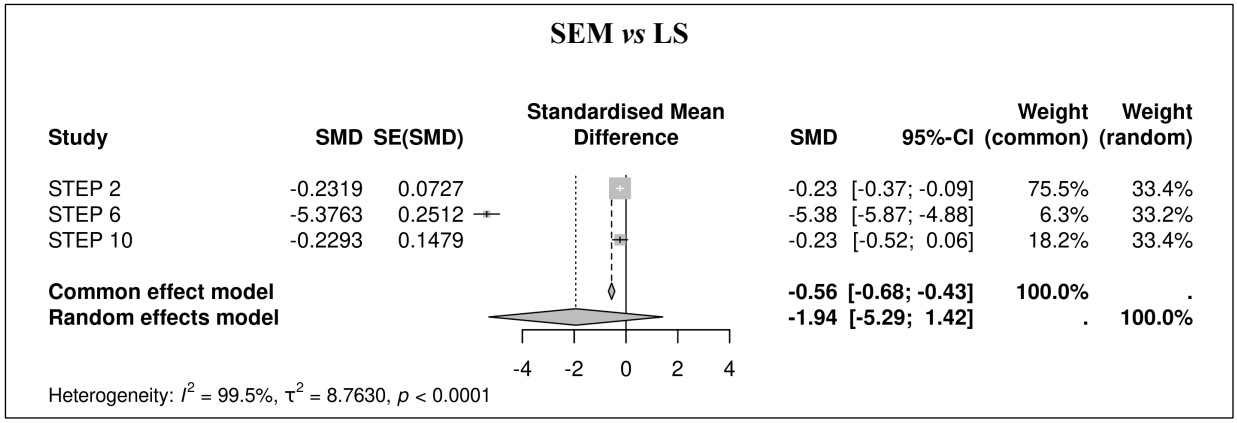

Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
STAMPEDE
-0.1450
0.2044
-0.14
[-0.55; 0.26]
-0.4
-0.2
0
0.2
0.4

10.5.7 **Pressione arteriosa sistolica**

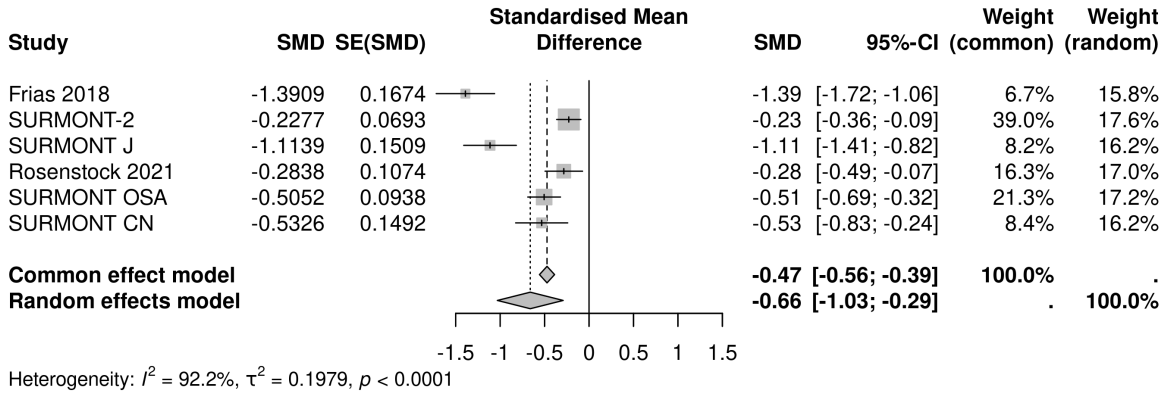






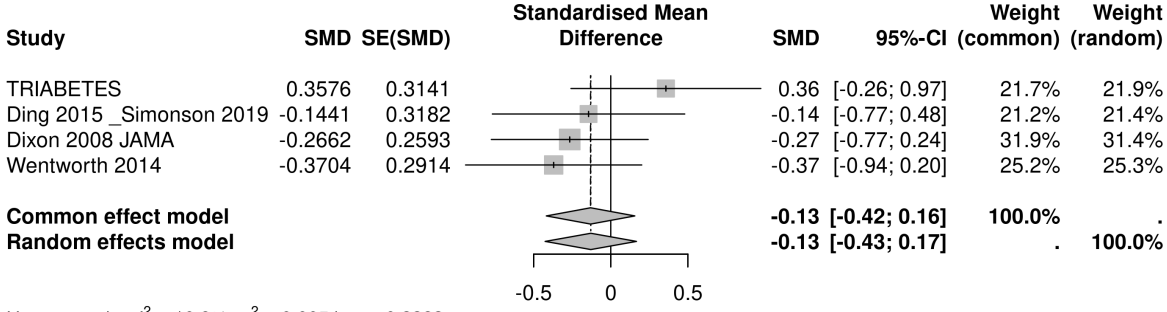


TIR *vs* LS



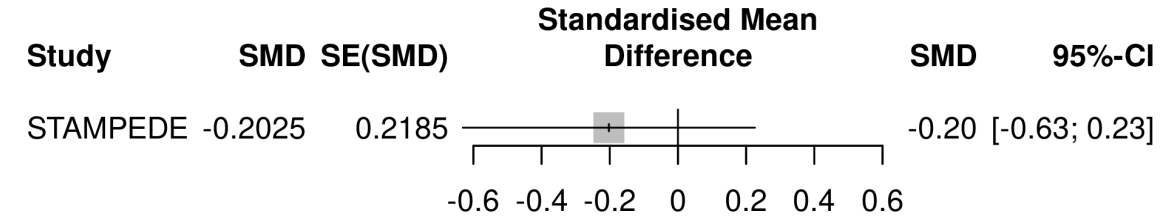
Heterogeneity: I^2 = 92.2%, τ^2 = 0.1979, p < 0.0001

LAGB *vs* LS

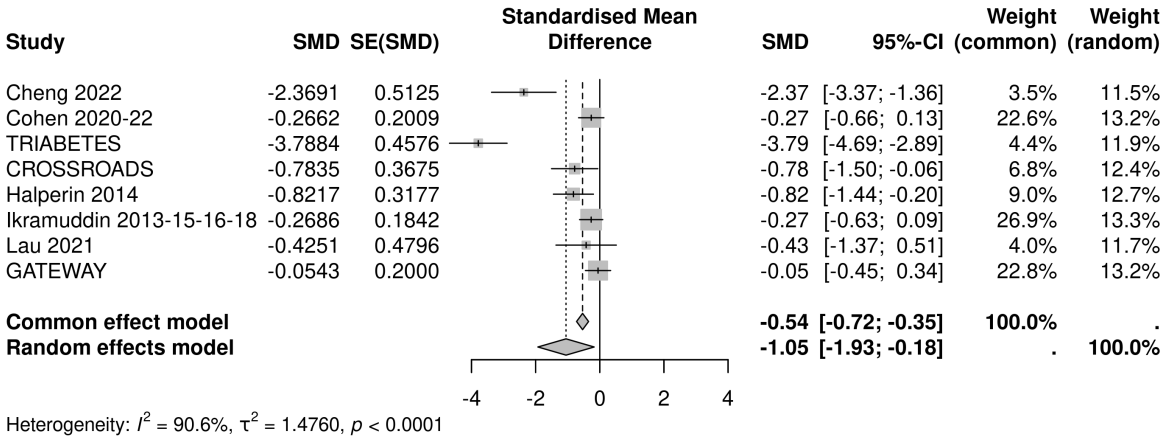


Heterogeneity: I^2 = 10.9%, τ^2 = 0.0054, p = 0.3383

SG *vs* LS

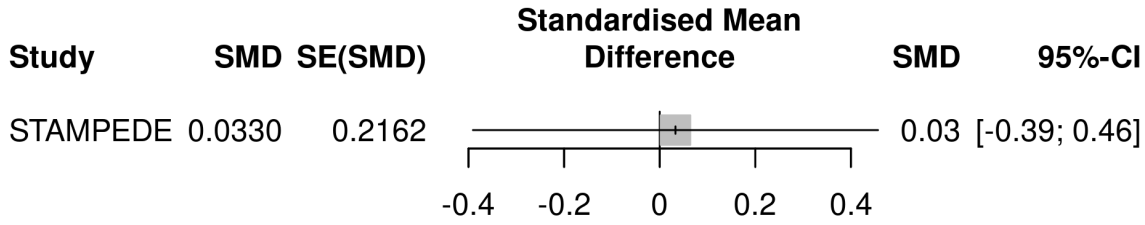


RYGBP *vs* LS

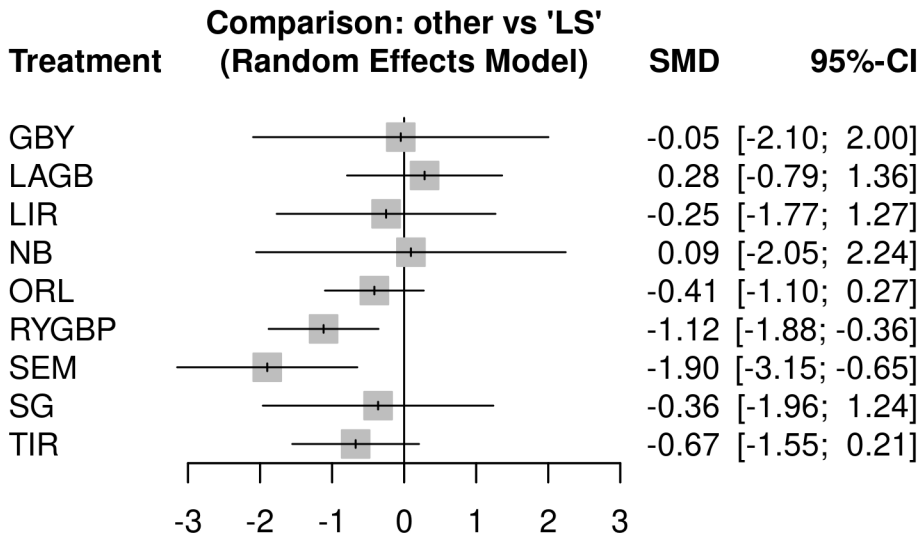


Heterogeneity: I^2 = 90.6%, τ^2 = 1.4760, p < 0.0001

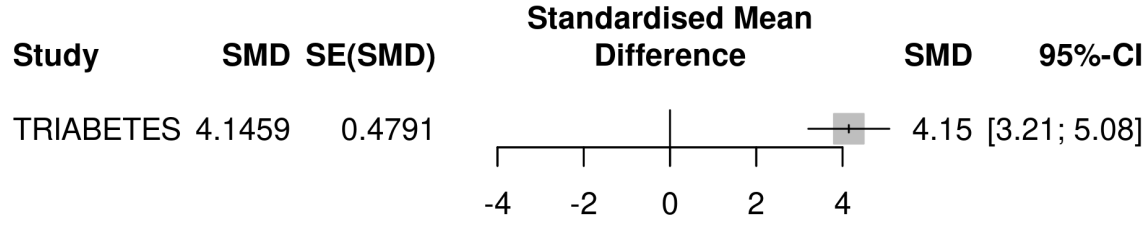
GBY *vs* LS



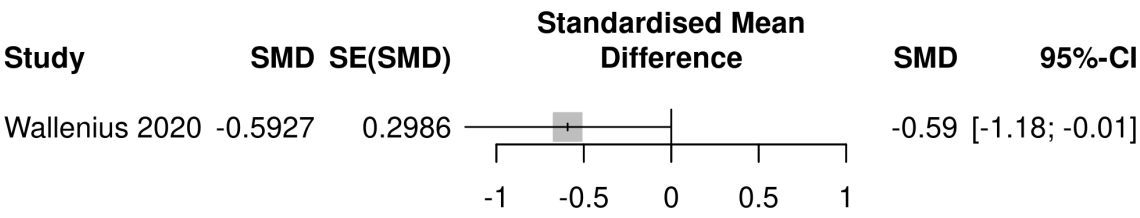
Alternative *vs* LS



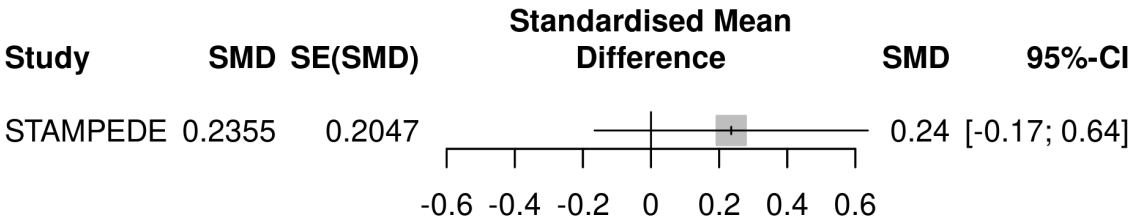
LAGB *vs* RYGBP



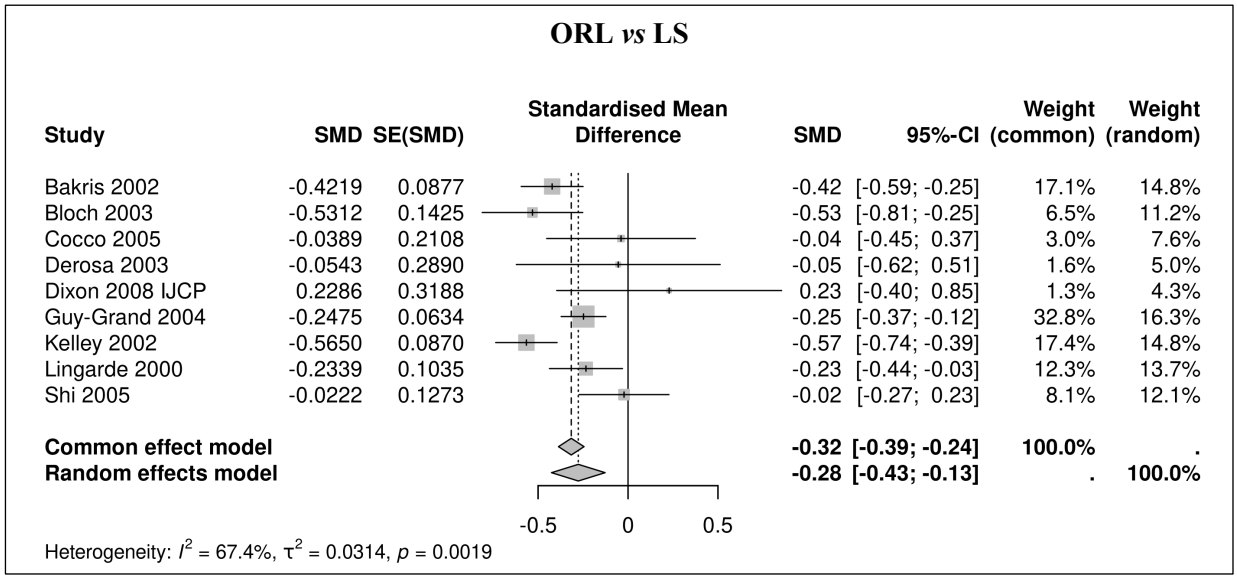
RYGBP *vs* SG

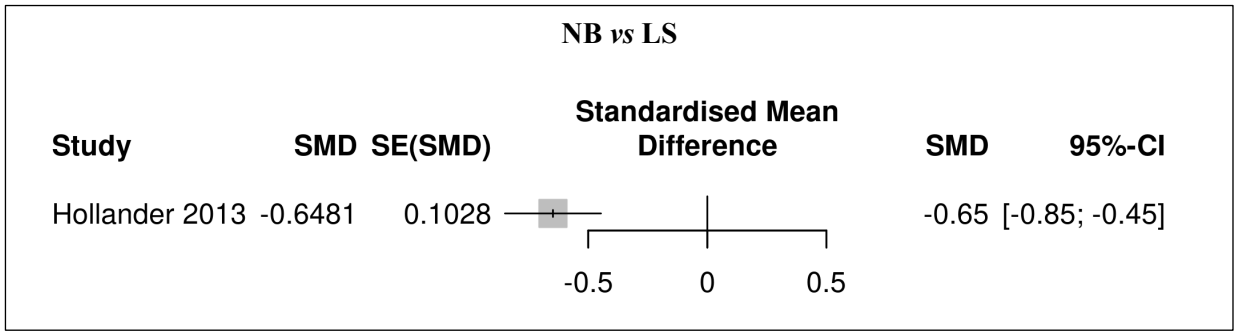


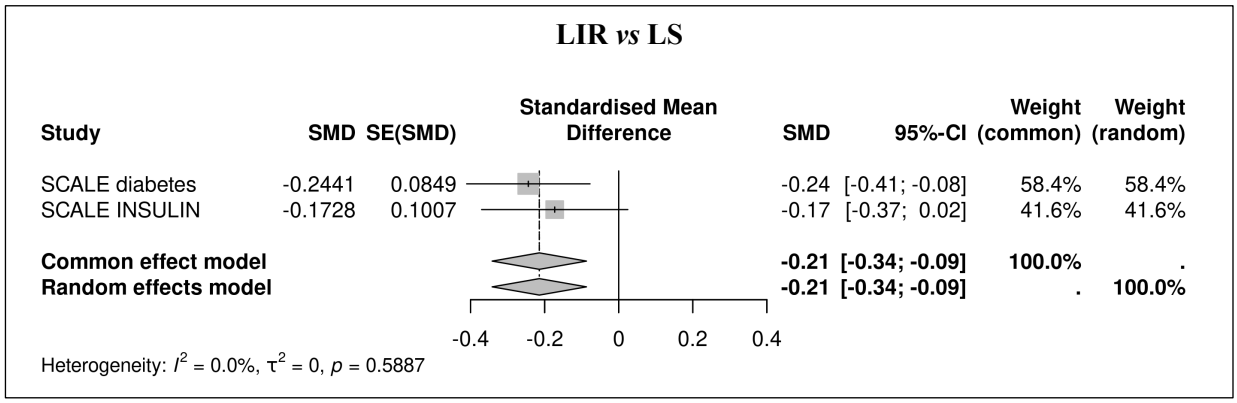
GBY *vs* SG

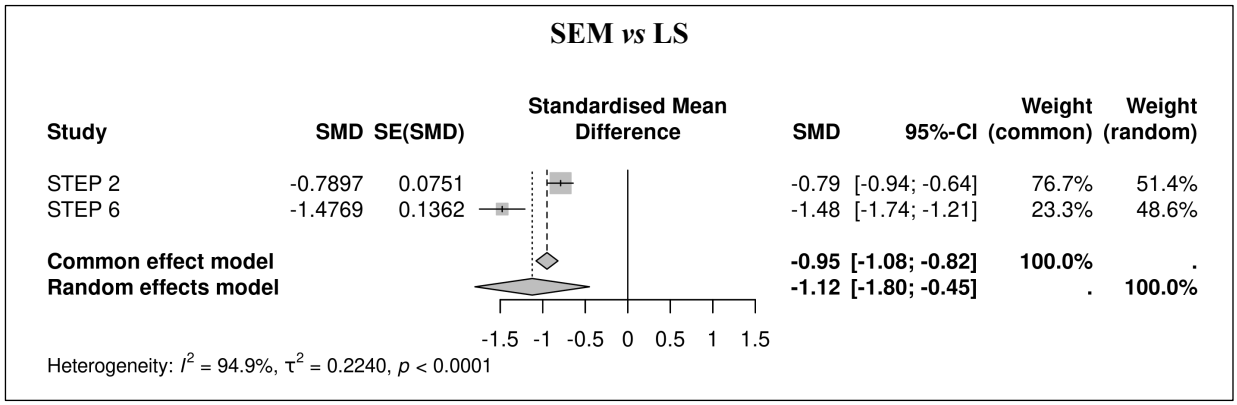


10.5.8 **Pressione arteriosa diastolica**

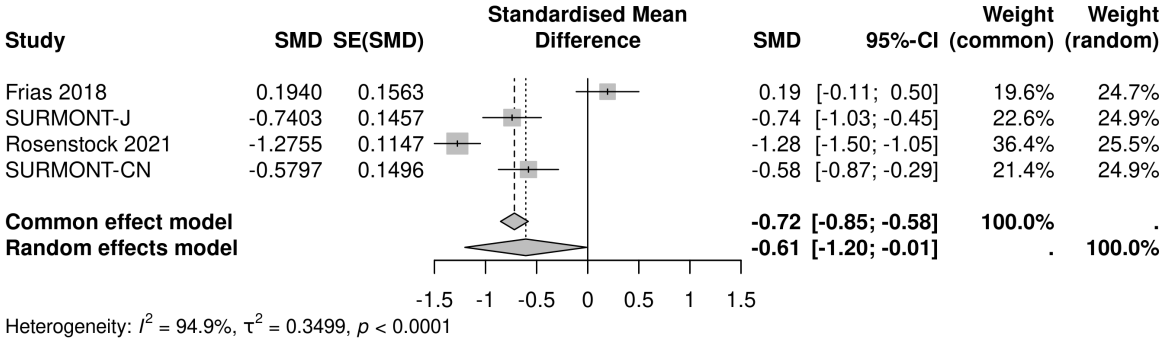






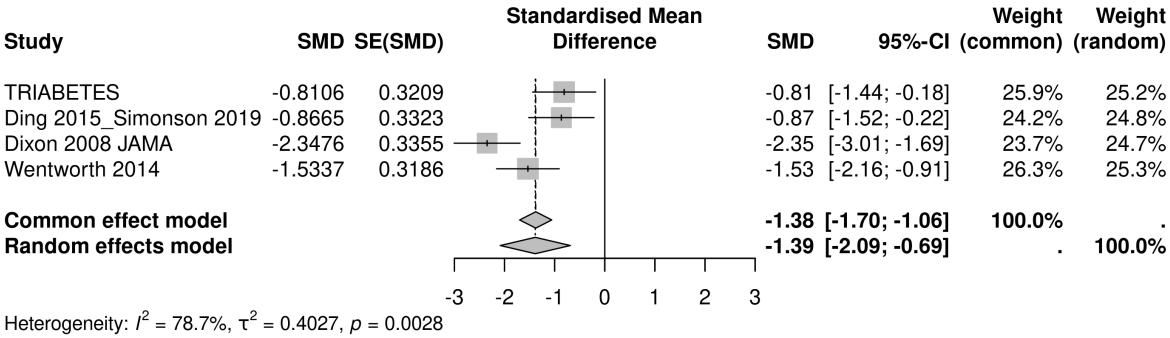


TIR *vs* LS



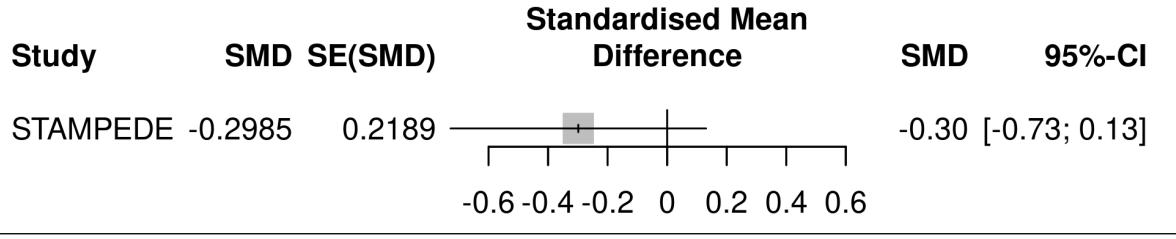
Heterogeneity: I^2 = 94.9%, τ^2 = 0.3499, p < 0.0001

LAGB *vs* LS

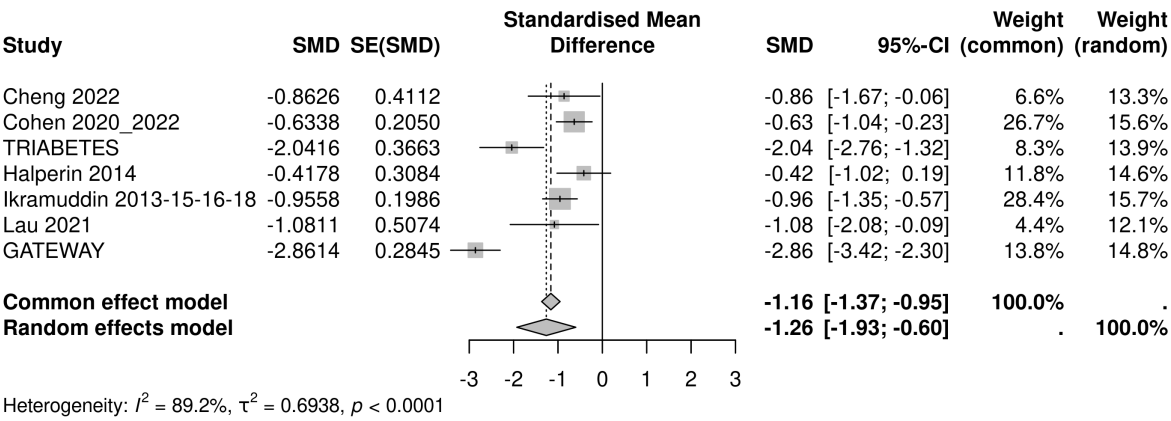


Heterogeneity: I^2 = 78.7%, τ^2 = 0.4027, p = 0.0028

SG *vs* LS

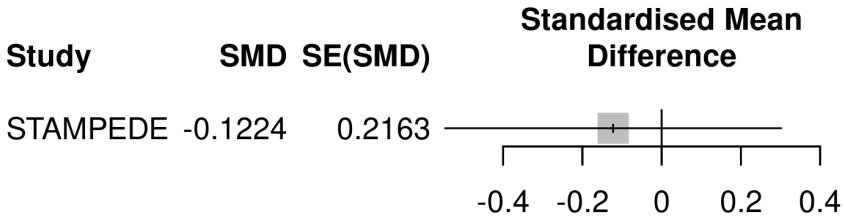


RYGBP *vs* LS

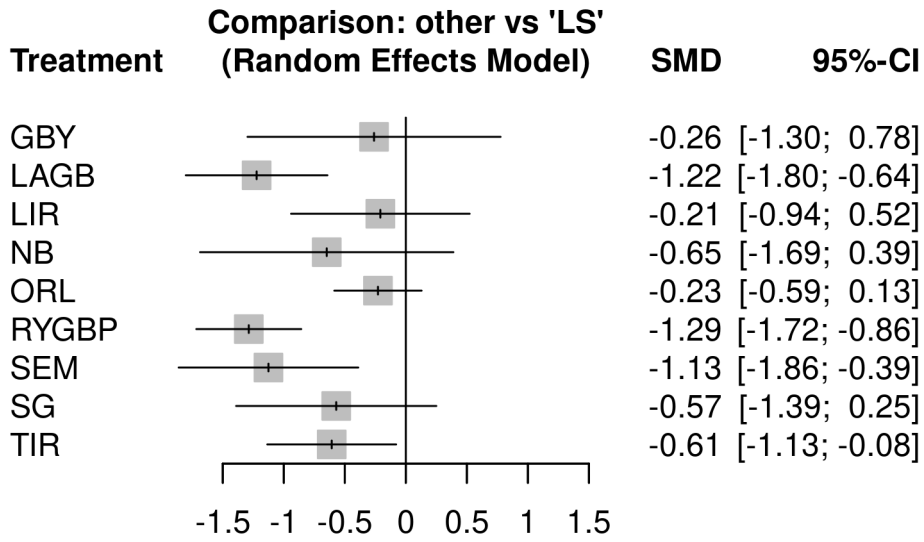


Heterogeneity: I^2 = 89.2%, τ^2 = 0.6938, p < 0.0001

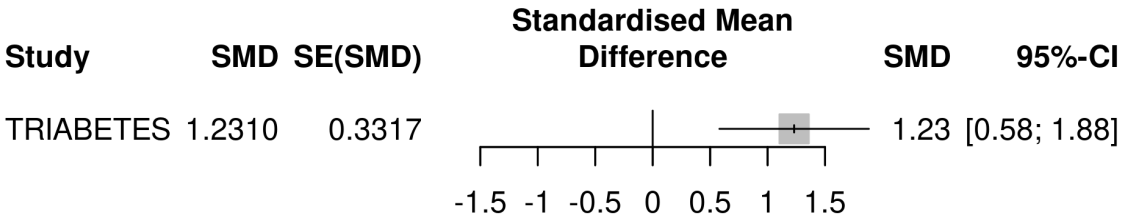
GBY *vs* LS



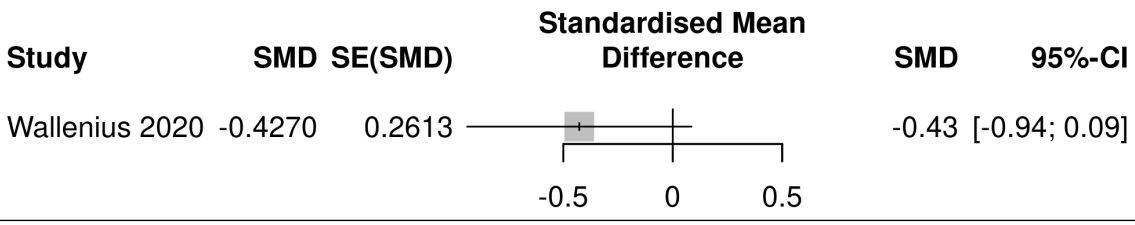
Alternative *vs* LS



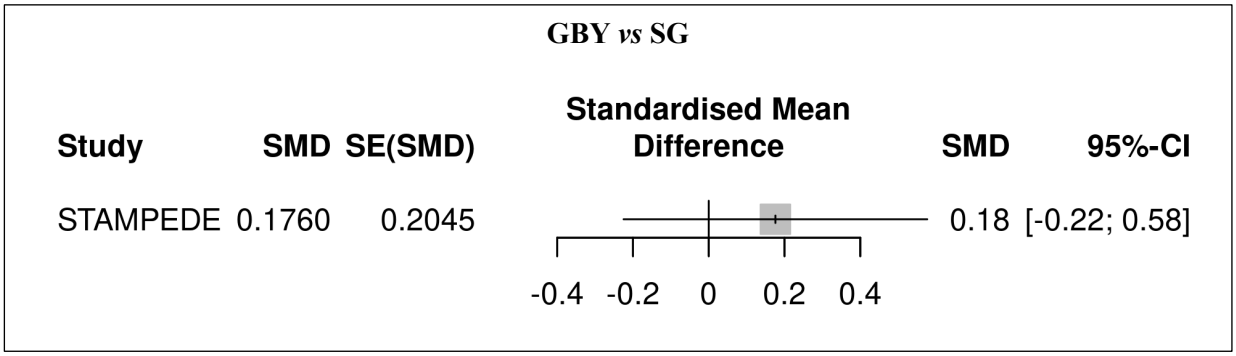
LAGB *vs* RYGBP



RYGBP *vs* SG

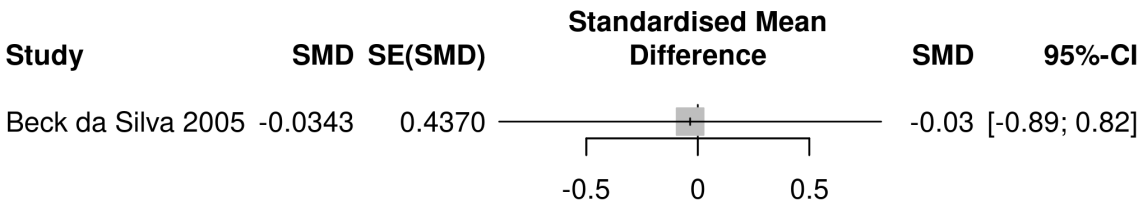


GBY *vs* SG

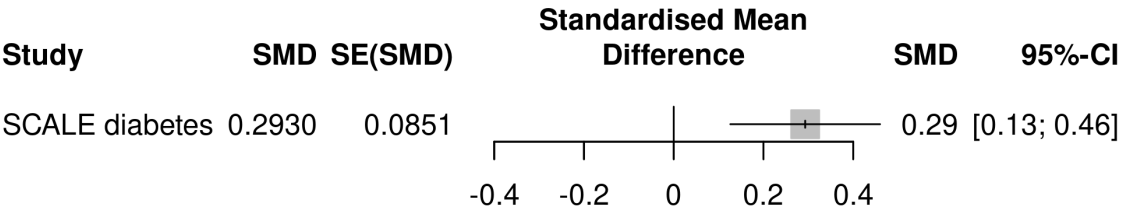

Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
STAMPEDE
0.1760
0.2045
0.18
[-0.22; 0.58]
-0.4
-0.2
0
0.2
0.4

10.5.9 **Qualità della vita**

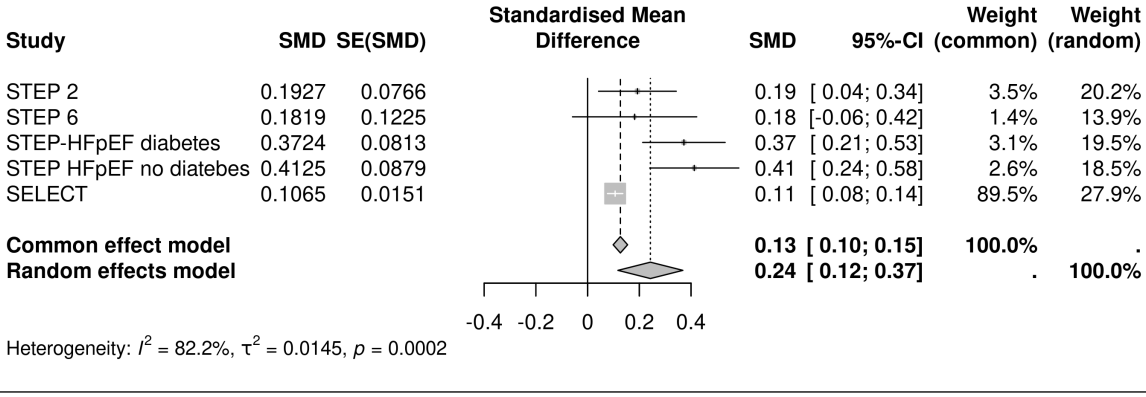
ORL *vs* LS



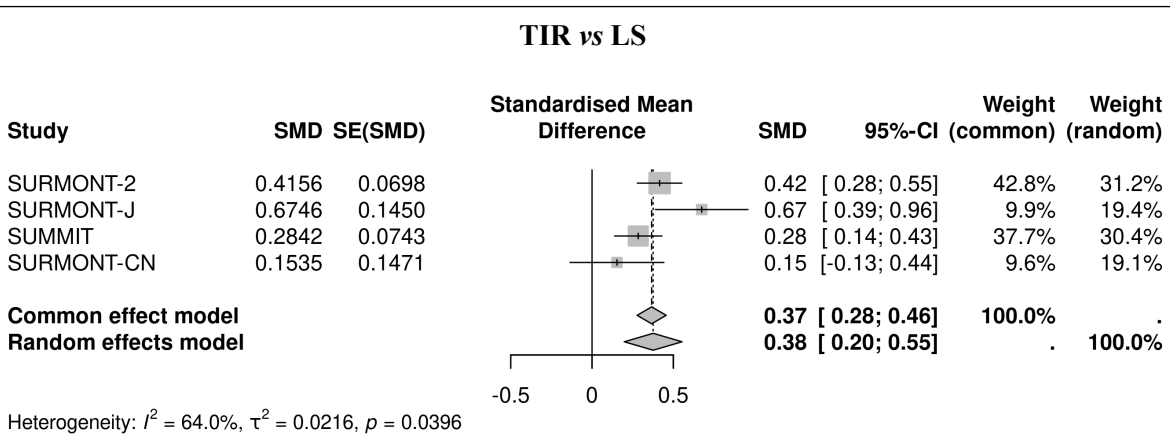
LIR *vs* LS



SEM *vs* LS



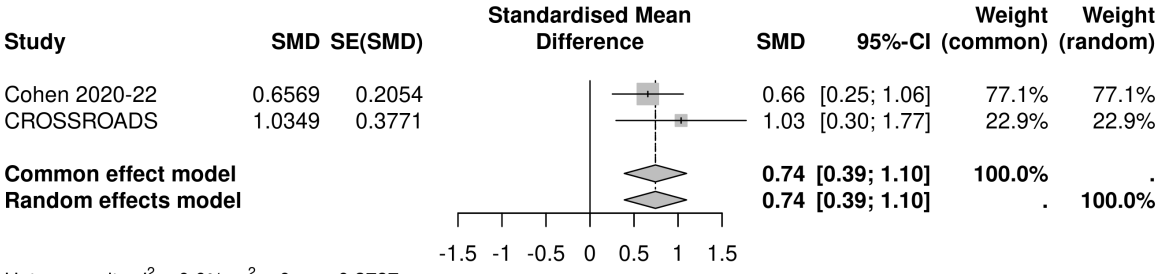
TIR *vs* LS



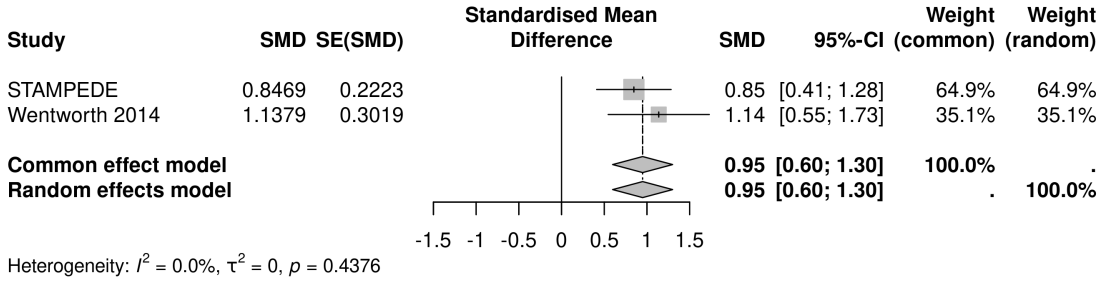
SG *vs* LS



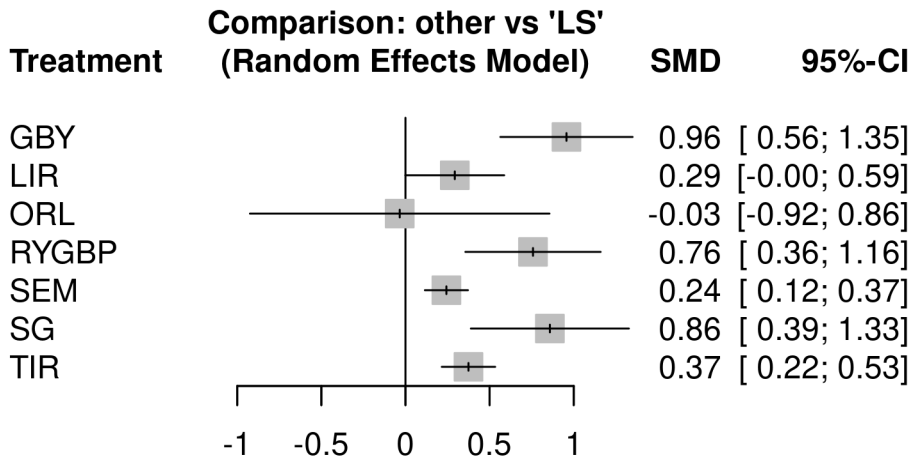
RYGBP *vs* LS



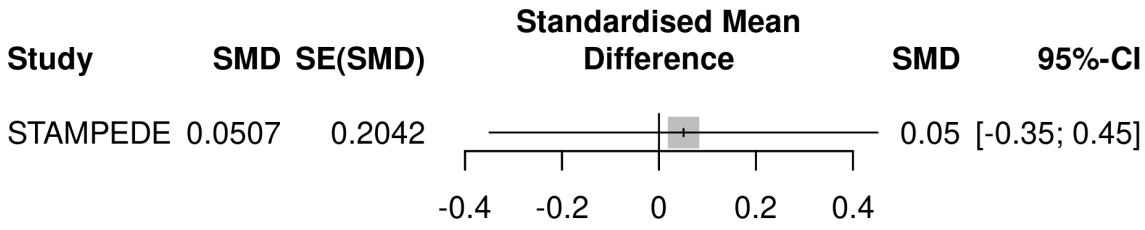
GBY *vs* LS



Alternative *vs* LS

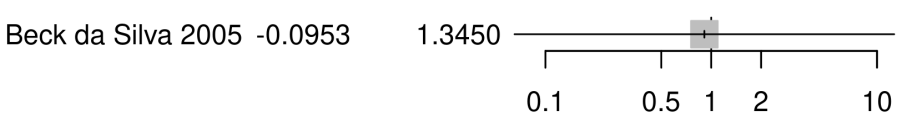


GBY *vs* SG

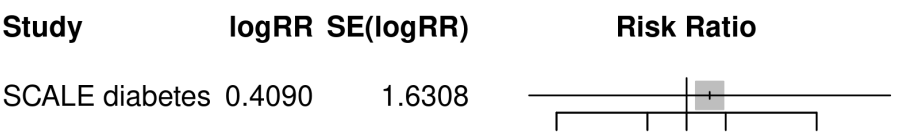

Study
SMD
SE(SMD)
Standardised Mean Difference
SMD
95%-CI
STAMPEDE
0.0507
0.2042
0.05
[-0.35; 0.45]
-0.4
-0.2
0
0.2
0.4

10.5.10 **Mortalità**

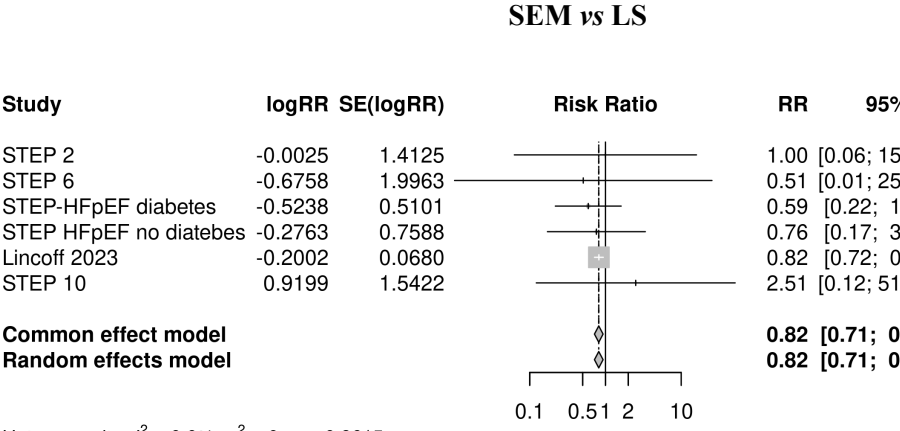
ORL *vs* LS



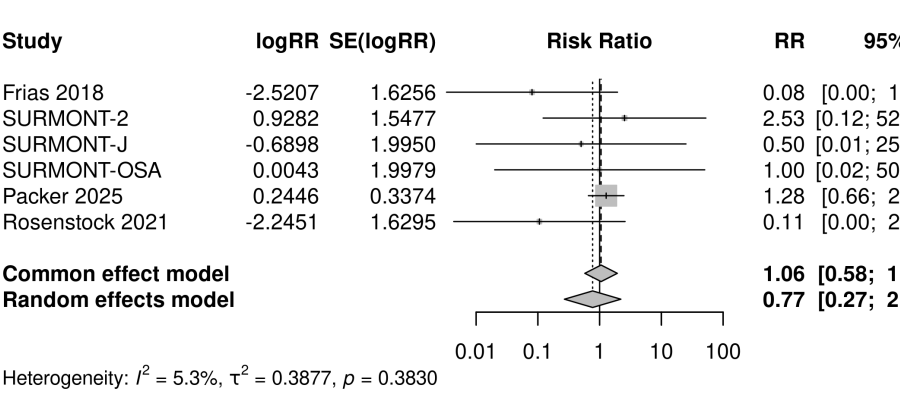
LIR *vs* LS



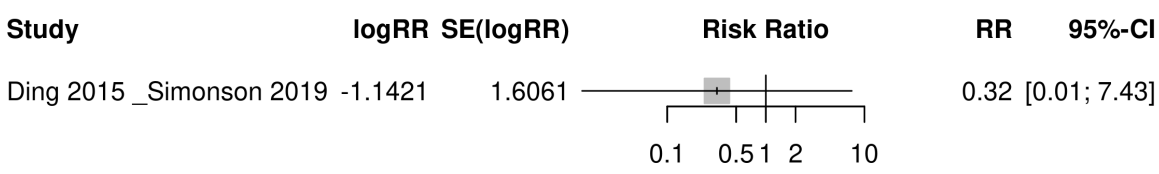
SEM *vs* LS



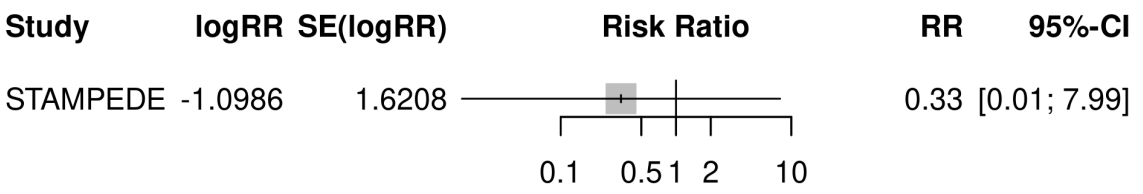
TIR *vs* LS



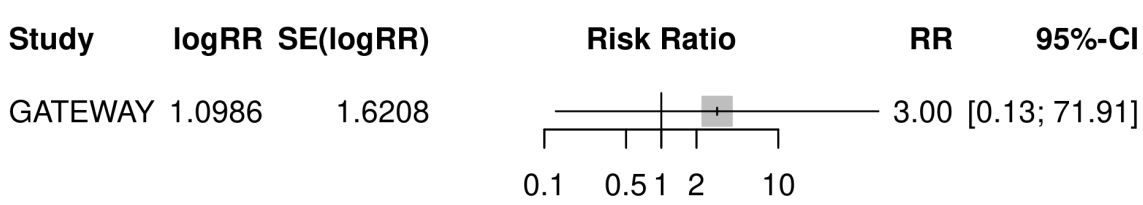
LAGB *vs* LS



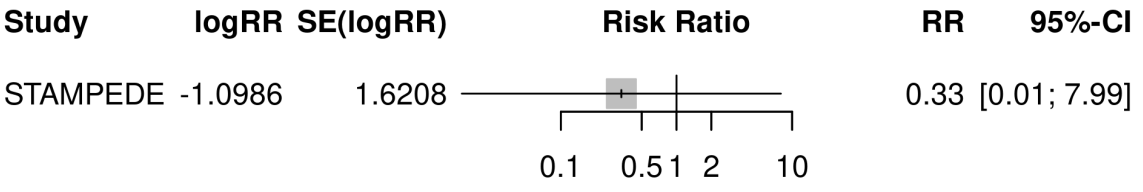
SG *vs* LS



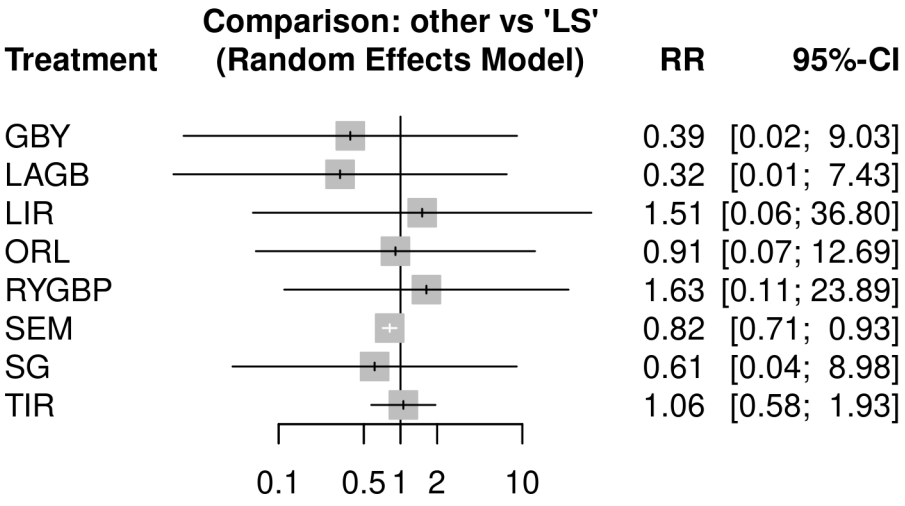
RYGBP *vs* LS

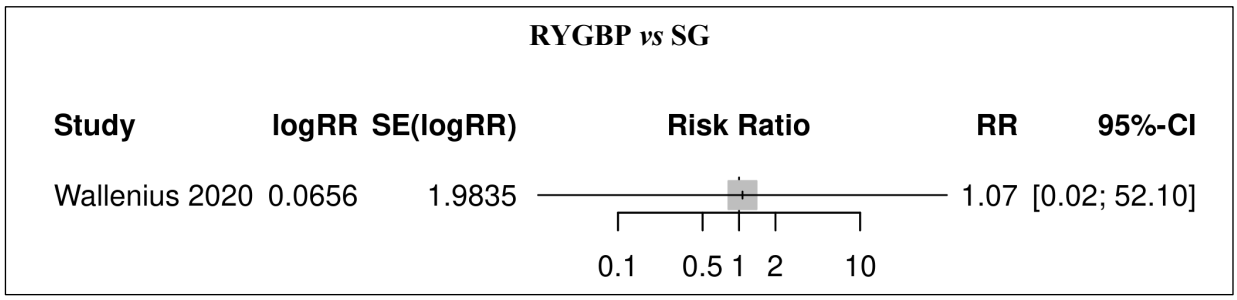


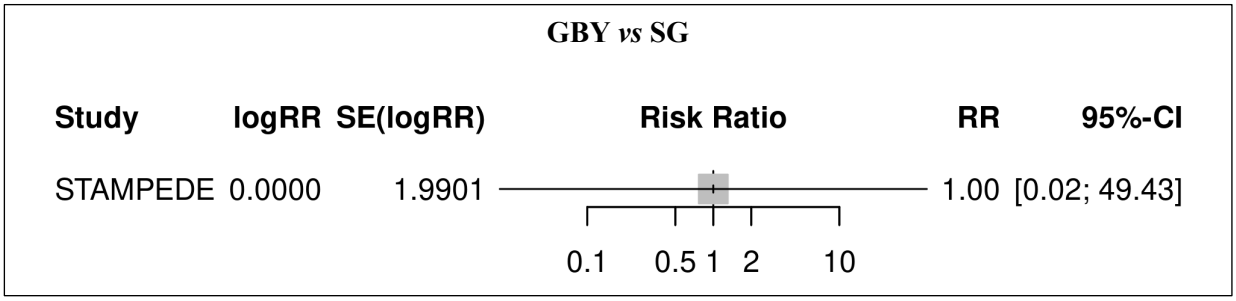
GBY *vs* LS



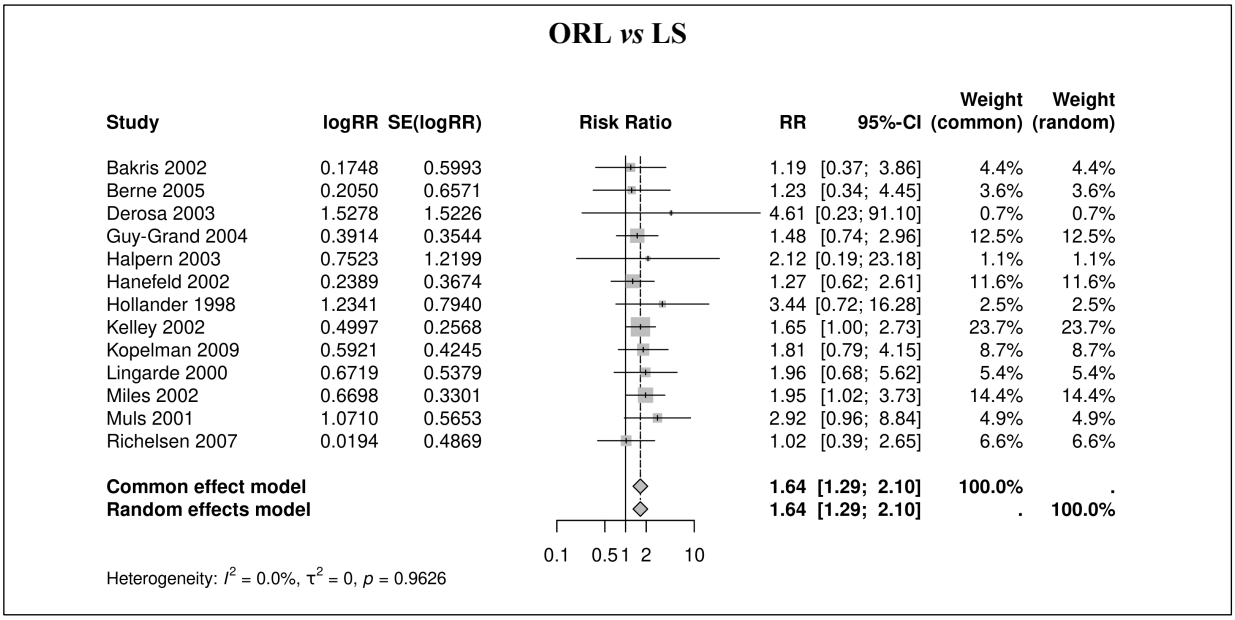
Alternative *vs* LS

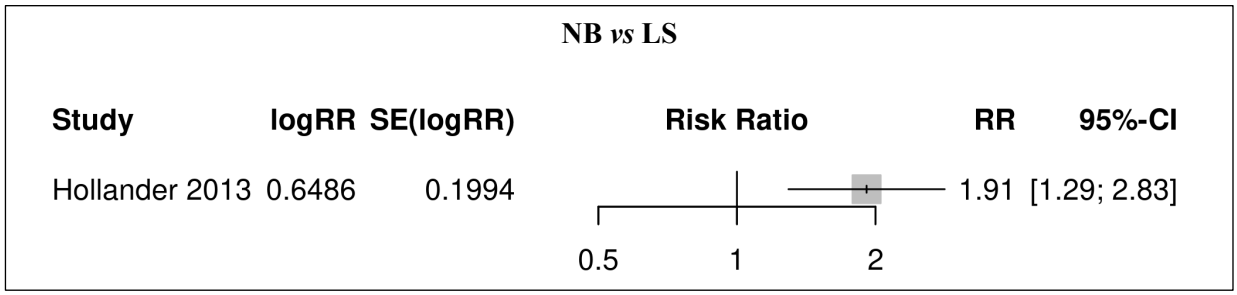


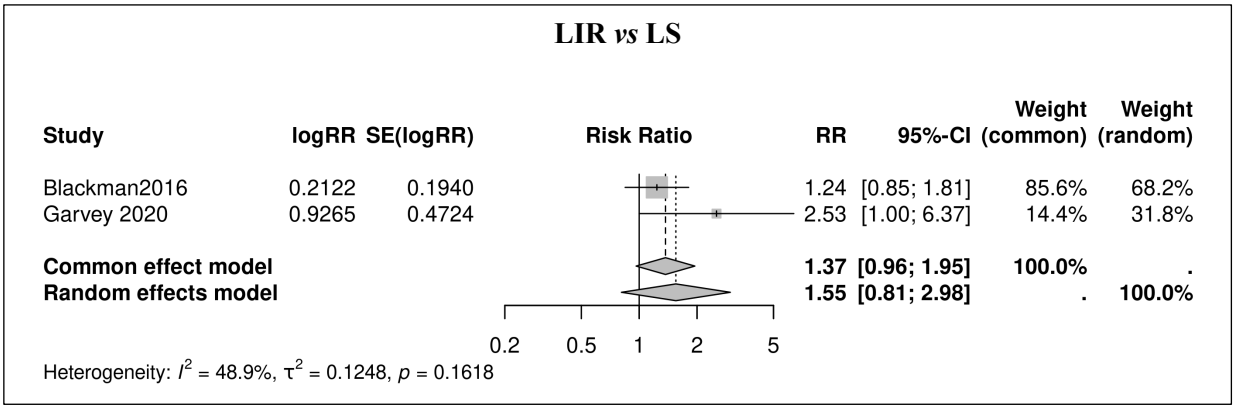

RYGBP vs SG
Study
logRR
SE(logRR)
Risk Ratio
RR
95%-CI
Wallenius 2020
0.0656
1.9835
1.07 [0.02; 52.10]
0.1
0.5
1
2
10

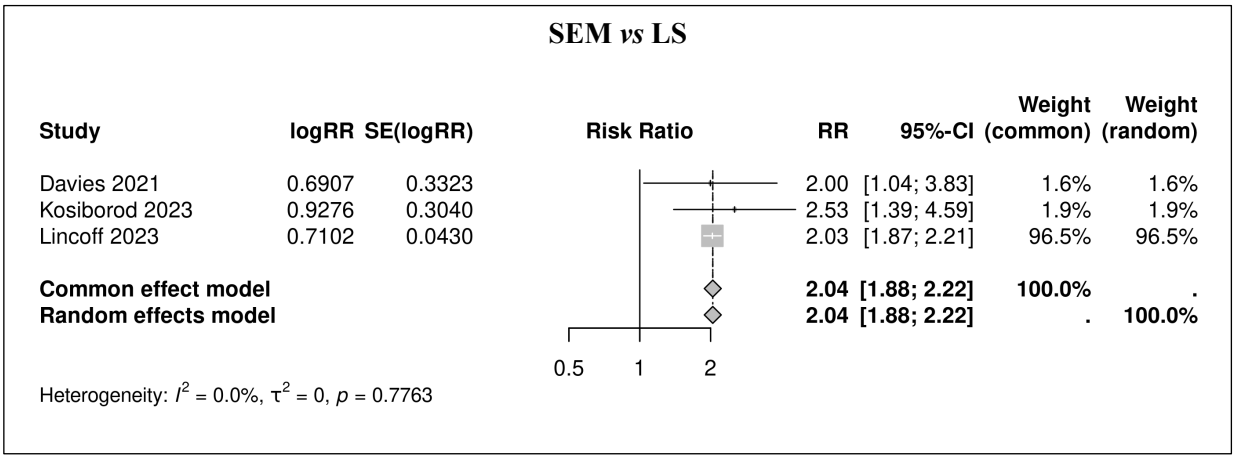

GBY vs SG
Study
logRR
SE(logRR)
Risk Ratio
RR
95%-CI
STAMPEDE
0.0000
1.9901
1.00 [0.02; 49.43]
0.1
0.5
1
2
10

10.5.11 **Accettabilità**



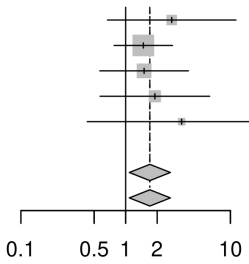






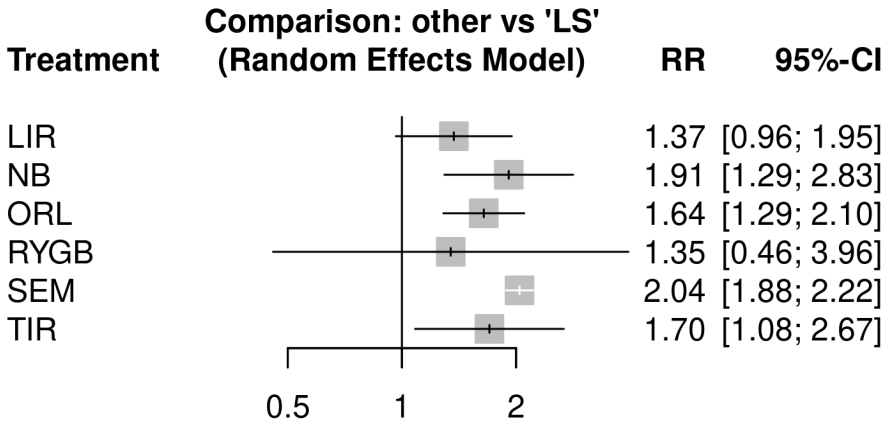
TIR *vs* LS

Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Frias 2018	1.0129	0.7205	2.75	[0.67; 11.30]	10.2%	10.2%
Garvey SURMONT-2 2023	0.3885	0.3273	1.47	[0.78; 2.80]	49.5%	49.5%
Kadowaki surmont_J 2025	0.4055	0.4967	1.50	[0.57; 3.97]	21.5%	21.5%
Rosenstock 2021	0.6423	0.6144	1.90	[0.57; 6.34]	14.1%	14.1%
Zhao 2024	1.2313	1.0589	3.43	[0.43; 27.29]	4.7%	4.7%
Common effect model			**1.70**	**[1.08; 2.67]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**1.70**	**[1.08; 2.67]**	**.**	**100.0%**

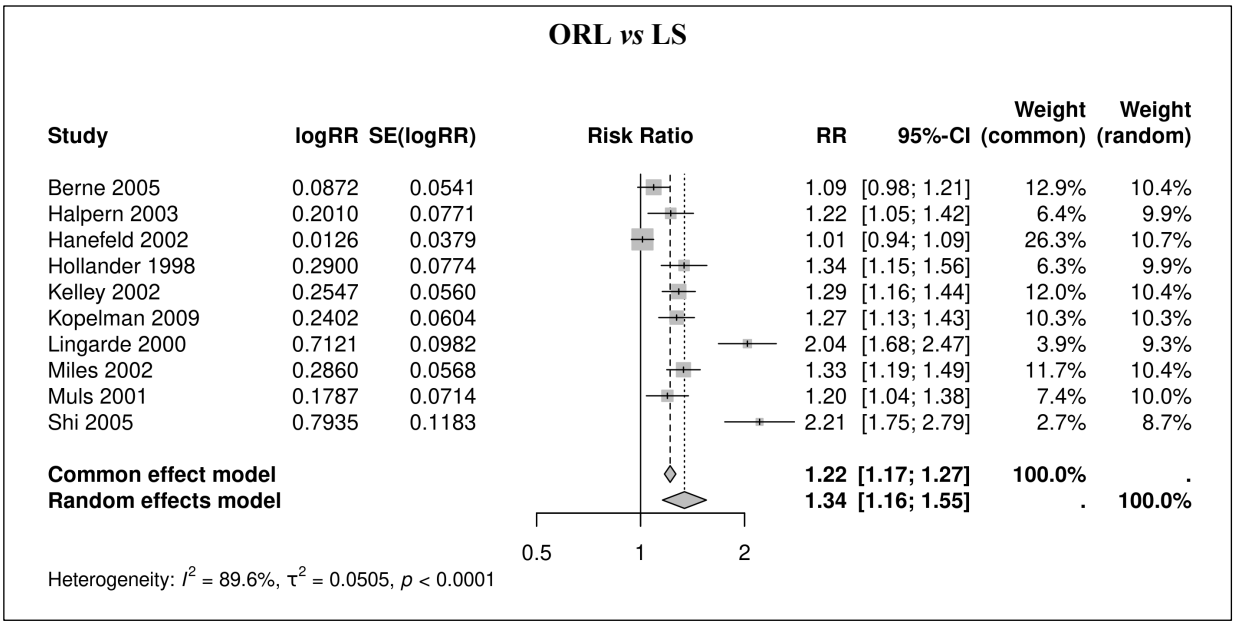


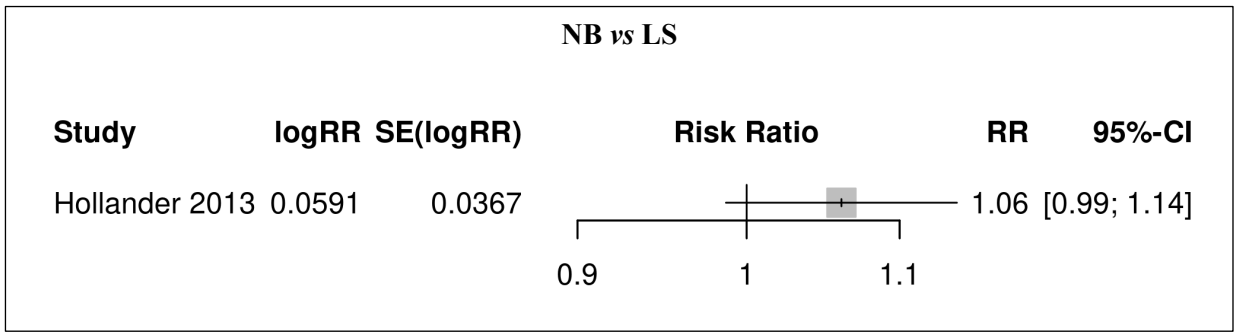
Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.8829

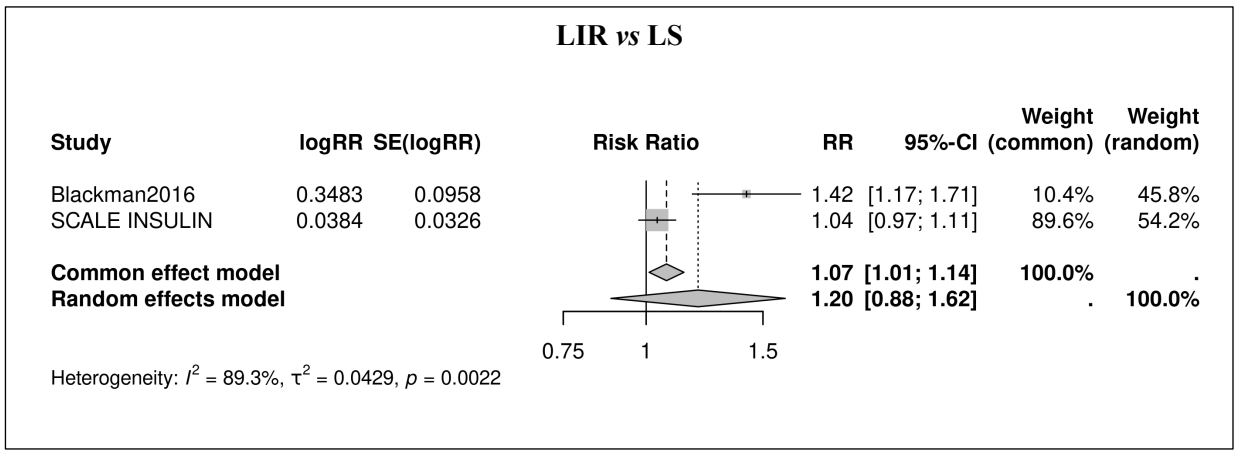
Alternative *vs* LS

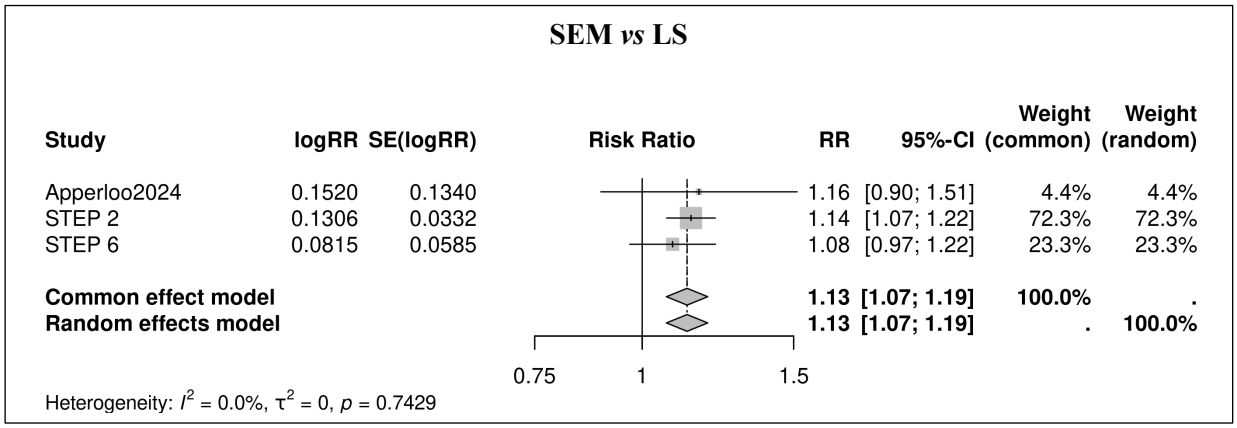


10.5.12 **Eventi avversi**



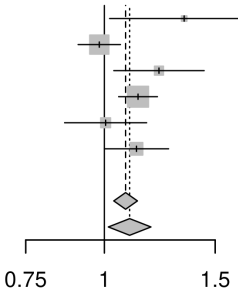






TIR *vs* LS

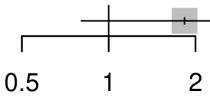
Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Frias 2018	0.2920	0.1391	1.34	[1.02; 1.76]	2.5%	6.5%
SURMONT-2	-0.0186	0.0395	0.98	[0.91; 1.06]	31.3%	23.6%
SURMONT J	0.1998	0.0843	1.22	[1.04; 1.44]	6.9%	12.9%
SUMMIT	0.1232	0.0362	1.13	[1.05; 1.21]	37.4%	24.5%
Rosenstock 2021	0.0046	0.0765	1.00	[0.86; 1.17]	8.3%	14.4%
SURMONT CN	0.1175	0.0599	1.12	[1.00; 1.26]	13.6%	18.1%
Common effect model			**1.08**	**[1.03; 1.13]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**1.10**	**[1.01; 1.19]**	**.**	**100.0%**



Heterogeneity: I^2 = 62.5%, τ^2 = 0.0051, p = 0.0203

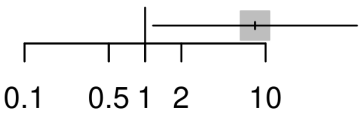
LAGB *vs* LS

Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI
Ding_2015_Simmonson_2019	0.6061	0.4204	1.83	[0.80; 4.18]

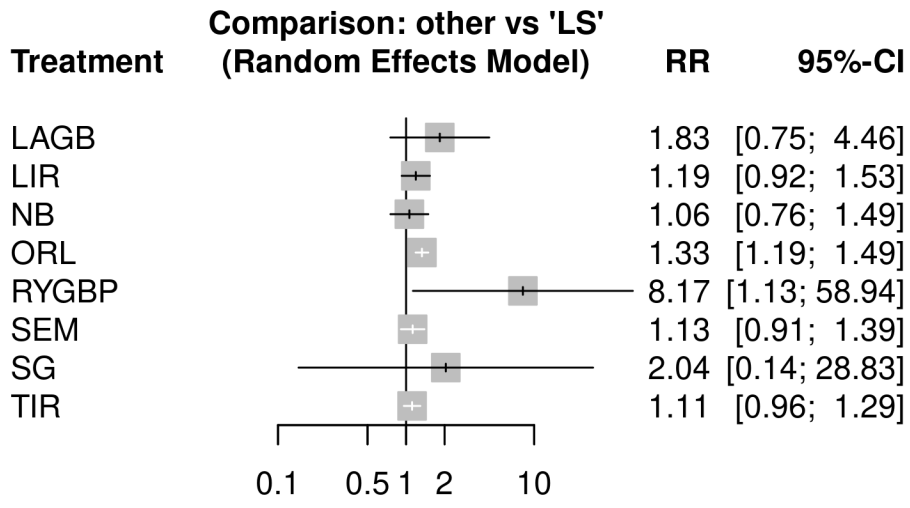


RYGBP *vs* LS

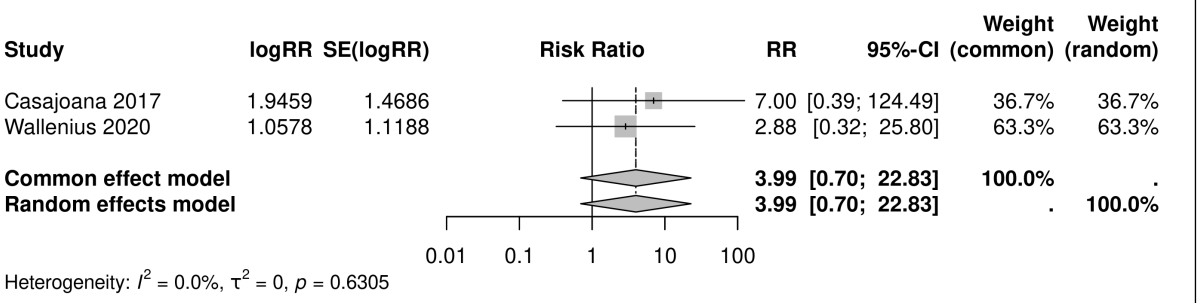
Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI
Cheng 2022	2.1001	0.9940	8.17	[1.16; 57.30]



Alternative *vs* LS

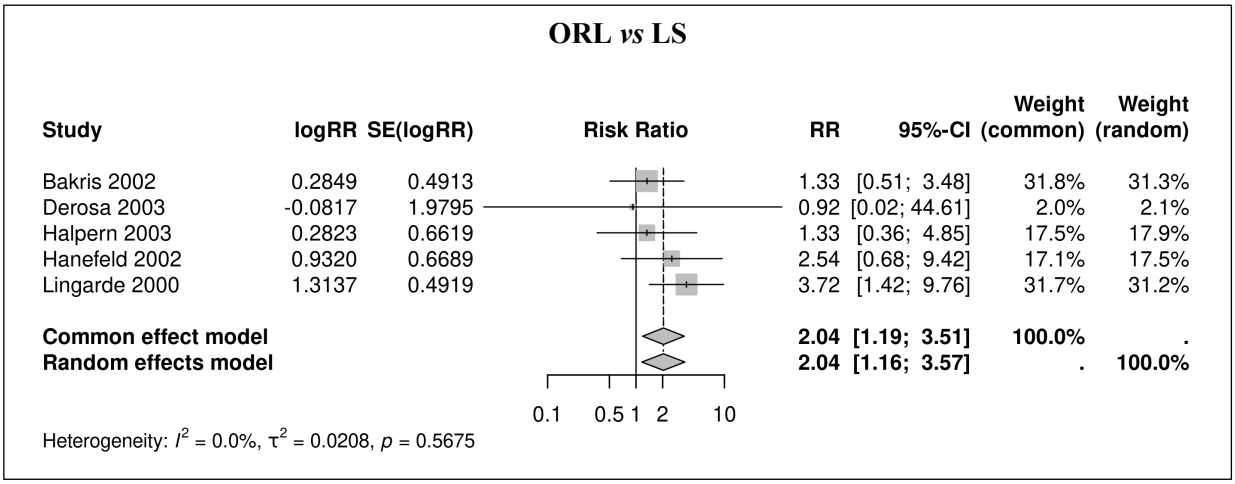


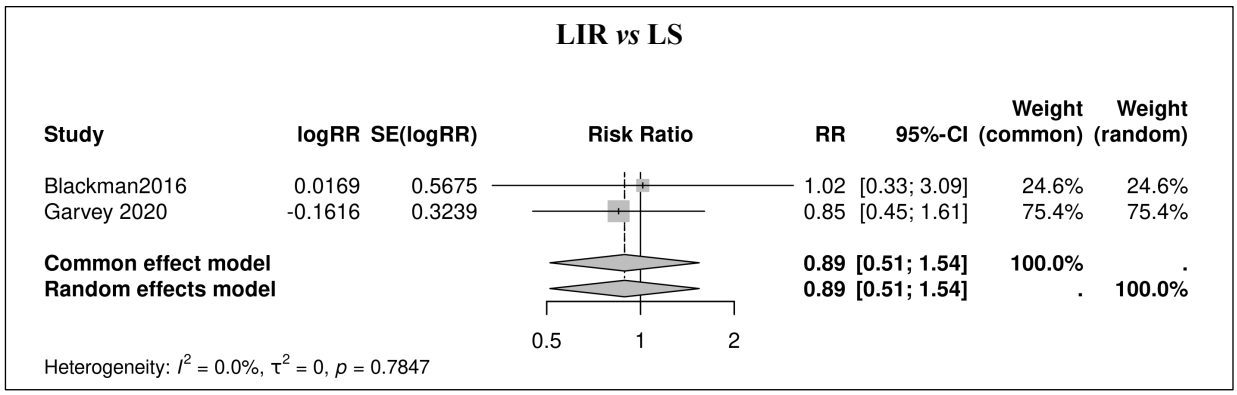
RYGBP *vs* SG

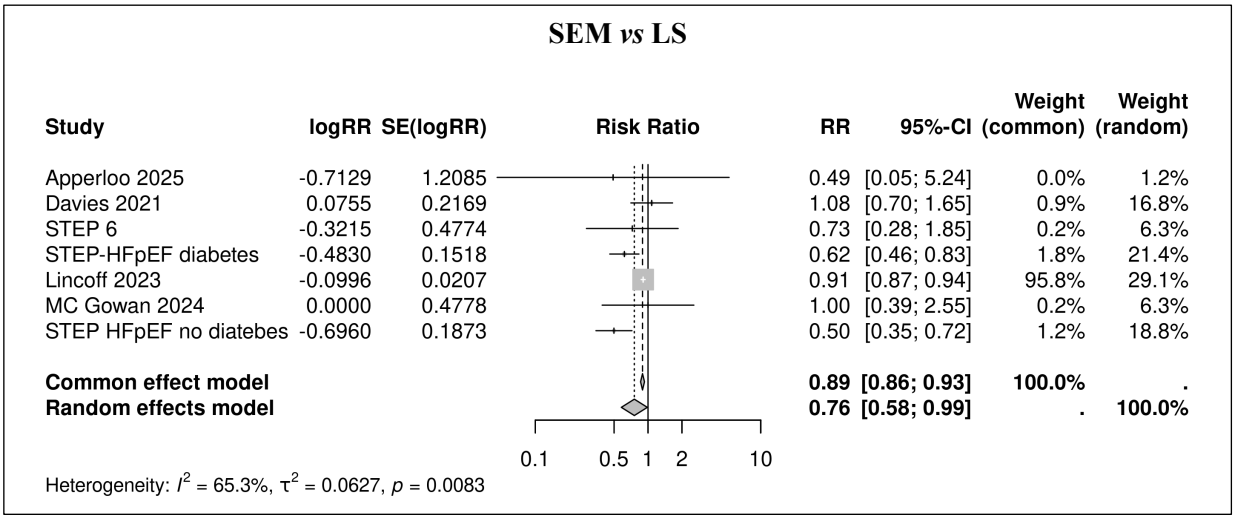


Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.6305

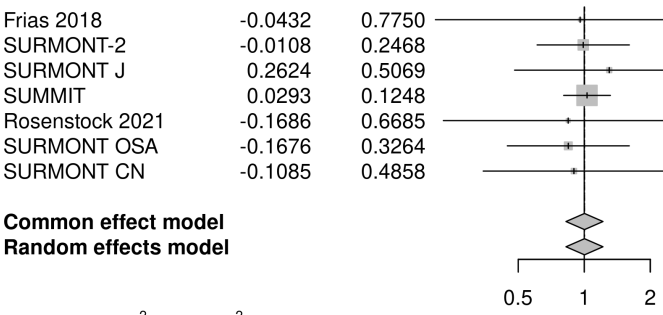
10.5.13 **Eventi avversi gravi**







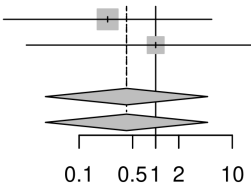
TIR *vs* LS



Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Frias 2018	-0.0432	0.7750	0.96	[0.21; 4.37]	1.6%	1.6%
SURMONT-2	-0.0108	0.2468	0.99	[0.61; 1.60]	16.1%	16.1%
SURMONT J	0.2624	0.5069	1.30	[0.48; 3.51]	3.8%	3.8%
SUMMIT	0.0293	0.1248	1.03	[0.81; 1.32]	62.9%	62.9%
Rosenstock 2021	-0.1686	0.6685	0.84	[0.23; 3.13]	2.2%	2.2%
SURMONT OSA	-0.1676	0.3264	0.85	[0.45; 1.60]	9.2%	9.2%
SURMONT CN	-0.1085	0.4858	0.90	[0.35; 2.32]	4.2%	4.2%
Common effect model			**1.00**	**[0.83; 1.22]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**1.00**	**[0.83; 1.22]**	**.**	**100.0%**

Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.9944

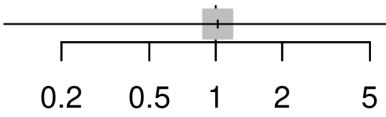
LAGB *vs* LS



Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Courculas 2020	-1.4449	1.5965	0.24	[0.01; 5.39]	60.7%	60.7%
Dixon 2008 JAMA	0.0000	1.9835	1.00	[0.02; 48.80]	39.3%	39.3%
Common effect model			**0.42**	**[0.04; 4.76]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**0.42**	**[0.04; 4.76]**	**.**	**100.0%**

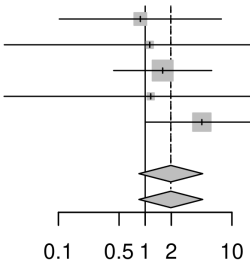
Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.5704

SG *vs* LS



Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI
STAMPEDE	0.0208	1.1365	1.02	[0.11; 9.47]

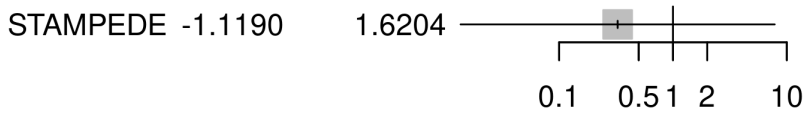
RYGBP *vs* LS



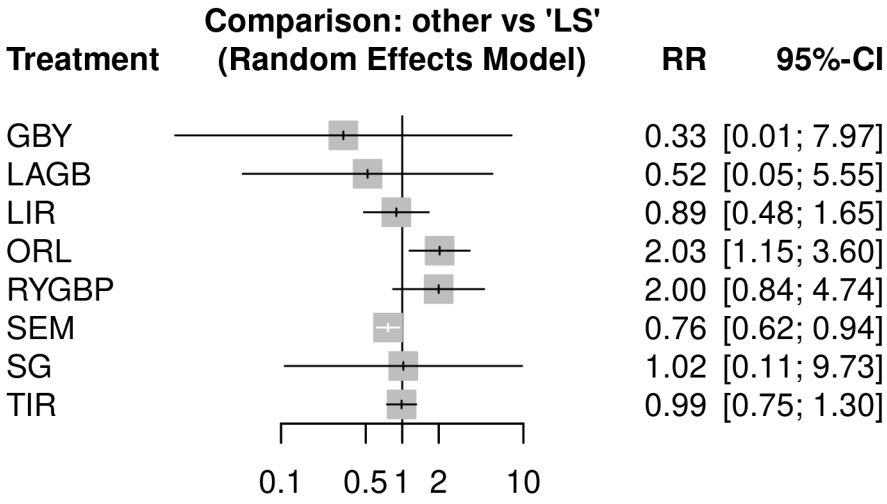
Study	logRR	SE(logRR)	RR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)
Courculas 2020	-0.1292	1.0972	0.88	[0.10; 7.55]	15.5%	15.5%
CROSSROADS	0.1214	1.9694	1.13	[0.02; 53.58]	4.8%	4.8%
Halperin 2014	0.4643	0.6635	1.59	[0.43; 5.84]	42.3%	42.3%
Liang 2013	0.1473	1.9852	1.16	[0.02; 56.72]	4.7%	4.7%
Schiavon 2024	1.5041	0.7557	4.50	[1.02; 19.79]	32.6%	32.6%
Common effect model			**1.97**	**[0.85; 4.60]**	**100.0%**	**.**
Random effects model			**1.97**	**[0.85; 4.60]**	**.**	**100.0%**

Heterogeneity: I^2 = 0.0%, τ^2 = 0, p = 0.7374

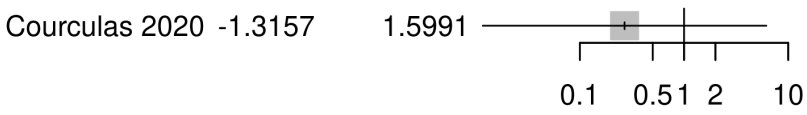
GBY *vs* LS



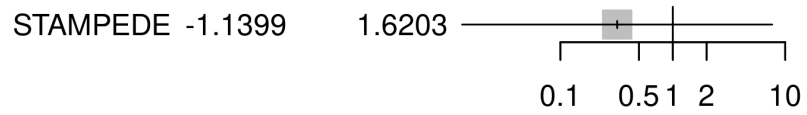
Alternative *vs* LS



LAGB *vs* RYGBP



GBY *vs* SG



10.6 Appendice 6. *Evidence to Decision* (EtD) *Framework*

10.6.1 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattie metaboliche)	
POPOLAZIONE:	Adulti in sovrappeso o con obesità con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattie metaboliche)
INTERVENTO:	Orlistat, Naltrexone-Bupropione, Liraglutide, Semaglutide, Tirzepatide, Bendaggio gastrico, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg e BMI) Riduzione circonferenza vita Riduzione HbA1c Riduzione colesterolo LDL Incremento colesterolo HDL Riduzione trigliceridi Riduzione pressione sistolica (PAS) Riduzione pressione diastolica (PAD) Qualità della vita Mortalità

	Eventi avversi Eventi avversi gravi (SAE)
***SETTING*:**	**Ambulatoriale e ospedaliero**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**
CONFLITTI DI INTERESSE	

Problema: il problema è una priorità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente, che determina la comparsa di numerose patologie, (metaboliche, motorie, ortopediche, cardiocircolatorie, respiratorie e oncologiche), che determinano una significativa riduzione della aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni. È un problema sanitario e sociale importante, che per anni non ha avuto opzioni terapeutiche valide. Da qualche anno sono disponibili tecniche chirurgiche e farmaci, in grado di determinare una significativa perdita di peso nella maggior parte dei pazienti trattati e un significativo miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Lo scopo della LG è, attraverso la revisione delle prove di efficacia, indicare la terapia più adatta per i pazienti adulti affetti da sovrappeso o obesità con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (pre-diabete, diabete mellito, MASLD, dislipidemia e ipertensione) resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Irrilevante: **Piccolo:** Orlistat Naltrexone-Bupropione, Liraglutide **Moderato:** Tirzepatide **Grande:** Semaglutide, bendaggio gastrico, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici **Variabile:** **Non so:**	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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza correlata al peso presente nei pazienti. Per gli esiti specifici relativi alle complicanze metaboliche sono stati considerati studi che includevano pazienti con malattia metabolica. Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue	Le procedure chirurgiche sono gli unici interventi che hanno effetto dimostrato sulla mortalità, solo lo studio SELECT (su semaglutide) ha dati per i farmaci. Per il resto, gli effetti desiderabili sono stati definiti dal *panel*: • per **orlistat** "piccoli"; il giudizio complessivo è dato da un compromesso dei vari esiti, guidati maggiormente da HbA1c, risultato "moderato", nonostante ve ne fossero altri con esito "irrilevante", visto il noto impatto indiretto su mortalità e esito delle altre patologie; • per **naltrexone-bupropione** "piccoli", vista l'assenza di dati su molti degli esiti definiti critici; • per **liraglutide** "piccoli", in accordo con questa valutazione per molti dei singoli effetti, anche se la maggior parte degli studi indicava la riduzione dei lipidi ma senza che venissero riportate le deviazioni

	fra effetto moderato ed effetto grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto. Si veda Appendice 7 per le SoF.	*standard*, cosa che non ne ha consentito la valutazione nella metanalisi; • per **semaglutide**, anche se non sono utilizzabili in questa analisi le riduzione dei lipidi (riportate nella maggior parte degli studi senza le indicazione delle deviazioni *standard*), la valutazione "grande" è guidata dal fatto che vi sono dati su mortalità (seppur derivati da un solo studio) e che gli effetti indesiderabili sono minori rispetto al comparatore; • per **tirzepatide** "grandi" sulla maggior parte degli effetti desiderabili, ma l'assenza di dati relativi alla mortalità ha portato alla valutazione complessiva di "moderati", al fine anche di differenziare la valutazione rispetto a semaglutide su cui esistono dati di mortalità; • per **bendaggio gastrico** si è voluto sottolineare l'effetto minore sul controllo delle complicanze metaboliche rispetto agli altri interventi chirurgici.

Intervento	Giudizio per esito													Giudizio complessivo sull'intervento
	Calo ponderale	Calo BMI	Circonferenza addominale	HbA1c	Trigliceridi	LDL	HDL	PAS	PAD	QoL	Mortalità*	Effetti avversi	Effetti avversi gravi	
Orlistat			Piccoli	Moderati	Irrilevanti	Moderati		Piccoli	Piccoli		Irrilevanti			Piccoli
Naltrexone-bupropione	Moderati	Non so	Piccoli	Non so	Piccoli	Moderati	Piccoli		Moderati		Non so		Non so	Piccoli
Liraglutide	Piccoli	Piccoli	Piccoli	Moderati	Non so	Non so	Non so	Piccoli	Piccoli	Piccoli			Piccoli	Piccoli
Semaglutide	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Non so	Non so	Non so	Grandi	Grandi	Piccoli	Irrilevanti		Grandi	Grandi*
Tirzepatide	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Moderati	Piccoli	Piccoli	Piccoli	Moderati	Piccoli				Moderati*
Bendaggio gastrico	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Moderati	Irrilevanti	Moderati		Grandi	Non so	Piccoli		Grandi	Grandi
Sleeve gastrectomy	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Grandi	Piccoli	Piccoli	Grandi	Piccoli			Grandi
RYGBP	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Moderati	Moderati	Grandi	Grandi	Grandi	Moderati				Grandi
GBP	Grandi	Non so	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Grandi	Irrilevanti	Piccoli	Grandi	Piccoli	Non so	**Grandi**	**Grandi**

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Irrilevante: **Piccolo:** **Moderato:** Naltrexone-Bupropione, Liraglutide, Semaglutide, Tirzepatide, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP **Grande:** Orlistat bendaggio gastrico, **Variabile:** **Non so:** altri *bypass* gastrici	Si veda Appendice 7 per le SoF.	Per **naltrexone-bupropione** l'entità degli effetti indesiderabili è definita come "moderata", ma il *panel* raccomanda l'attenta selezione del paziente poiché esistono importanti controindicazioni all'utilizzo di tale farmaco. Per **liraglutide** gli effetti "grandi" sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla grandezza dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione del farmaco. Inoltre il *panel* sottolinea che questo è stato il primo farmaco della classe utilizzato nella gestione dell'obesità, rendendo più incerta inizialmente la gestione medica delle complicanze. Da sottolineare che gli eventi avversi gravi sono minori nella popolazione trattata con il

		farmaco rispetto al confronto. Pertanto, il *panel* ha valutato il bilancio degli effetti probabilmente a favore della liraglutide. Per gli **interventi chirurgici** si segnala che nei lavori selezionati sono raramente descritte le complicanze/eventi avversi. Si sottolinea che il metodo GRADE prevede l'analisi solo di lavori con gruppo di controllo, cosa che potrebbe aver interferito con la selezione degli studi e quindi con la descrizione degli effetti avversi. Nella dizione "*bypass* gastrico" sono stati raggruppati per semplicità interventi chirurgici diversi. Questo ha posto difficoltà nella selezione della letteratura, che è estremamente disomogenea, senza riportati dati sugli effetti collaterali. In assenza di definizione chiara dell'intervento chirurgico e di dati di letteratura, il *panel* ha deciso di non esprimere alcuna raccomandazione al riguardo.

Intervento	Giudizio per esito													Giudizio complessivo sull'intervento
	Calo ponderale*	Calo BMI*	Circonferenza addominale*	HbA1c*	Trigliceridi*	LDL*	HDL*	PAS*	PAD*	QoL*	Mortalità*	Effetti avversi	Effetti avversi gravi	
Orlistat	Grande	Grande					Irrilevante			Irrilevante		Grandi	Grandi	Grande
Naltrexone-bupropione								Irrilevante				Moderati		Moderato
Liraglutide											Piccolo	Grandi		Moderato
Semaglutide												Grandi		Moderato
Tirzepatide											Irrilevante	Grandi	Irrilevante	Moderato
Bendaggio gastrico								Grandi				Grandi		Grande
Sleeve gastrectomy												Grandi		Moderato
RYGBP											Piccolo	Grandi		Moderato
GBP												Non so		Non so

*qui riportati perché con segno negativo nelle SOF

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
Intervento	**Effetti desiderabili**	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Orlistat	Piccoli	Grandi	**Moderatamente a sfavore**
Naltrexone-bupropione	Piccoli	Moderati	**Lievemente a sfavore**
Liraglutide	Piccoli	Moderati	**Lievemente a sfavore**
Semaglutide	Grandi*	Moderati	**Lievemente a favore**
Tirzepatide	Moderati*	Moderati	**Nullo**
Bendaggio gastrico	Grandi	Grandi	**Nullo**
Sleeve gastrectomy	Grandi	Moderati	**Lievemente a favore**
RYGBP	Grandi	Moderati	**Lievemente a favore**
Altri *bypass* gastrici	Grandi		**Nullo**

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza complessiva sull'evidenza di efficacia e sicurezza?														
Intervento	**Giudizio per esito**													**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**HbA1c**	**Trigliceridi**	**LDL**	**HDL**	**PAS**	**PAD**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi**	**Eventi avversi gravi**	
Orlistat	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Naltrexone-bupropione	⊕⊕◯◯ Bassa		⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa			⊕⊕⊕◯ Moderata		⊕◯◯◯ Molto bassa
Liraglutide	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa				⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Semaglutide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa				⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Tirzepatide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Bendaggio gastrico	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta		⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Sleeve gastrectomy	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
RYGBP	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Altri *bypass* gastrici	⊕⊕◯◯ Bassa		⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici.	La percezione del rischio e le priorità sono specifiche in base alle caratteristiche dei pazienti. Il livello di incertezza è maggiore per le chirurgie, dove il *counseling* clinico è fondamentale, ma la percezione del paziente di efficacia del trattamento chirurgico è nettamente maggiore rispetto a quello degli effetti avversi, pertanto vi è meno incertezza e variabilità nel giudizio delle chirurgie rispetto alle terapie farmacologiche.

	Relativamente agli effetti collaterali, alcuni partecipanti hanno dato molta importanza a quelli immediati, riferendo che impattano sul loro stile e abitudini di vita, altri invece hanno dichiarato di temere quelli a lungo termine. Lo scopo dello studio di **Choi 2023** era identificare i fattori clinici, personali e psicosociali associati alla decisione dei pazienti con obesità di intraprendere trattamenti più intensivi per la perdita di peso, con particolare attenzione alla scelta tra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale mediante questionario *online* rivolto a membri statunitensi dell'*Obesity Action Coalition*. Sono stati inclusi adulti con obesità interessati o coinvolti in percorsi terapeutici per la gestione del peso. Hanno partecipato complessivamente 4192 individui, in gran parte con obesità moderata o severa e con frequenti complicanze correlate al peso. Lo studio ha raccolto informazioni su precedenti tentativi di perdita di peso, sull'utilizzo di farmaci anti-obesità (tra cui naltrexone/bupropione e liraglutide) e sull'eventuale ricorso alla chirurgia metabolica e bariatrica. Dall'analisi è emerso che la decisione verso trattamenti più invasivi risultava fortemente influenzata dalla gravità della condizione clinica, dalla storia di insuccessi con dieta, attività fisica o farmaci, nonché da fattori motivazionali e psicologici individuali. I pazienti attribuivano grande importanza a interventi percepiti come più efficaci e duraturi, in grado di determinare un marcato calo ponderale e un miglioramento significativo della qualità	

	di vita. L'esperienza di precedenti terapie farmacologiche era spesso associata a maggiore disponibilità a considerare la chirurgia come opzione successiva. Nel complesso, lo studio evidenzia come le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'efficacia attesa e dalla percezione di una soluzione definitiva, più che dal tipo specifico di trattamento. Lo scopo dello studio di **Le Roux 2024** era esplorare atteggiamenti, preferenze, barriere e fattori decisionali relativi all'utilizzo dei farmaci per l'obesità sia dal punto di vista dei pazienti sia dei professionisti sanitari, al fine di comprendere le cause del loro limitato utilizzo nella pratica clinica. È stata condotta una *survey* trasversale multinazionale in Europa e negli Stati Uniti, che ha coinvolto persone con obesità e operatori sanitari impegnati nella gestione del peso. Hanno partecipato circa 2500 adulti con obesità (BMI ≥30 kg/m² oppure ≥27 kg/m² con complicanze) e circa 500 professionisti sanitari. I trattamenti considerati comprendevano la classe dei farmaci anti-obesità, inclusi orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg e semaglutide 2.4 mg. Dai risultati è emerso che solo una minoranza dei pazienti aveva effettivamente utilizzato farmaci per l'obesità, nonostante un interesse diffuso verso questa opzione terapeutica. I principali fattori che guidavano la scelta erano l'efficacia attesa in termini di perdita di peso, la sicurezza e la raccomandazione del medico curante. Tra le barriere più frequentemente riportate figuravano il timore degli effetti collaterali, la scarsa conoscenza delle opzioni disponibili, la sfiducia nei trattamenti farmacologici e i problemi di accesso o	

	rimborso economico. Molti pazienti hanno espresso la necessità di maggiori informazioni e supporto da parte dei professionisti sanitari, evidenziando come la decisione di iniziare una terapia farmacologica sia strettamente legata al *counseling* medico e alla percezione di un percorso di cura strutturato. Nel complesso, lo studio suggerisce che l'accettabilità dei farmaci per l'obesità dipende non solo dalle caratteristiche cliniche del trattamento, ma anche da fattori informativi, economici e organizzativi che possono limitarne l'adozione nella pratica reale. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Rozier 2019** ha utilizzato l'approccio "*conjoint analysis*", basato su sondaggi *online,* per misurare le preferenze dei pazienti candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli Stati Uniti: RYGB, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy* e *duodenal switch*. I risultati permettono di confrontare gli aspetti chiave delle procedure chirurgiche, ma non di confrontare le procedure stesse. Un *panel* di 12 persone sottoposte in passato a chirurgia metabolica e bariatrica è stato chiamato a stilare un elenco di variabili ritenute importanti nella scelta di un trattamento. Questo elenco è stato revisionato da pazienti in un *focus group*, scegliendone 9 riguardanti il modo in cui il trattamento favorisce la perdita di peso, la difficoltà della procedura chirurgica e i giorni di degenza necessari, il tempo necessario affinché la procedura fosse disponibile, la quantità di perdita di peso, la	

	risoluzione delle complicanze correlate all'obesità, i rischi correlati, le complicanze correlate alla procedura, il cambio nella dieta e il costo associato al trattamento. Fra maggio 2015 e gennaio 2016, 815 persone hanno risposto al questionario (76.7% fra i 30 e 59 anni, 79.9% di sesso femminile). Le variabili più significative per coloro che hanno risposto sono state la risoluzione delle complicanze, la perdita di peso totale e il costo associato al trattamento. In confronto a quelli di età superiore, i soggetti di 18-44 anni hanno scelto come variabili più importanti la perdita di peso e il costo associato al trattamento. Dai risultati del questionario emerge come i partecipanti sarebbero disposti a pagare di più per le procedure che ottengono maggiore perdita di peso e risolvono le complicanze. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia metabolica e bariatrica come un cambio di vita che ha inciso in diversi ambiti. Dall'analisi dei dati emerge complessivamente il concetto di "nuova normalità" e quindi anche l'entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita dopo la chirurgia. È stata ritrovata la normalità in tanti e diversi ambiti della vita: mobilità, facilità nello svolgere le *routine* giornaliere, riduzione dei farmaci, benessere fisico, fiducia in sé stessi e principalmente il rapporto col cibo e il modo di mangiare. Sebbene la chirurgia abbia migliorato i problemi di salute esistenti, cinque partecipanti hanno riferito di aver sviluppato	

	nuovi problemi di salute dopo l'intervento chirurgico, come ad esempio carenze di micronutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. Lo studio di **Yates 2020** aveva l'obiettivo di valutare l'esperienza dei soggetti sottoposti alla *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG). Sono stati coinvolti 102 soggetti, sottoposti a tale chirurgia tra aprile 2013 e marzo 2016. Gli intervistati che hanno completato le interviste telefoniche (3 uomini e 19 donne, età media 43.9 anni, BMI medio 41.5 kg/m^2) erano stati sottoposti a LSG uno, due o tre anni prima e prima dell'intervento avevano almeno una delle seguenti complicanze: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastroesofageo (10%), diabete di tipo 2 (10%). Fra i partecipanti è stato ricorrente il tema della "nuova normalità", cioè il fatto di ripensare i propri comportamenti e atteggiamenti: • peso e salute: la perdita di peso subito dopo l'intervento chirurgico è stata motivante per tutti; • cambiamenti fisici e quotidiani miglioramenti della vita: alcune modifiche sono state funzionali, mentre altre solo relative all'aspetto fisico; • comportamento alimentare e relazione con il cibo: i partecipanti hanno spesso riflettuto sui cambiamenti e i modi in cui interagiscono con il cibo dopo la chirurgia. La capacità di controllare le dimensioni delle porzioni e la quantità di cibo è stata menzionata come fattore chiave del successo dell'operazione;	

	• QoL: la perdita di peso ha permesso di avere la possibilità di partecipare a una vasta gamma di attività quotidiane. Lo studio di **Apovian 2013** aveva l'obiettivo di identificare i fattori clinici, comportamentali e percettivi associati alla scelta dei pazienti tra LAGB e RYGB. Sono stati reclutati candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica provenienti da due centri accademici di Boston. Hanno partecipato 536 adulti (239 LAGB e 297 RYGB), intervistati prima dell'intervento mediante questionari su qualità di vita, comportamento alimentare, rischio percepito e motivazioni. Dalle analisi è emerso che la scelta della procedura era fortemente influenzata da: • tolleranza al rischio: i pazienti disposti ad accettare maggior rischio di mortalità preferivano il *bypass*; • desiderio di maggiore perdita di peso: preferenza per *bypass*; • qualità di vita più elevata e minore sofferenza clinica: maggiore probabilità di scegliere bendaggio; • presenza di diabete tipo 2: orientamento verso *bypass*; • comportamenti alimentari disinibiti e peso ideale molto distante dal peso attuale: *bypass*. In sintesi, la scelta non era guidata tanto da variabili cliniche oggettive, quanto da valori soggettivi, percezione del rischio e aspettative di efficacia, evidenziando l'importanza delle preferenze individuali nel processo decisionale.	

	Lo studio di **Ho 2014** aveva l'obiettivo di quantificare le preferenze dei pazienti con obesità rispetto al bilancio tra benefici e rischi dei dispositivi per la perdita di peso, per supportare le decisioni regolatorie della FDA. È stato condotto un esperimento di scelta fra scelte alternative su 540 adulti statunitensi con BMI ≥ 30 kg/m², ai quali venivano presentati scenari ipotetici di dispositivi con differenti livelli di efficacia, durata dell'effetto e rischi (mortalità, ospedalizzazioni, effetti collaterali). I partecipanti hanno mostrato che: • attribuiscono grande valore alla perdita di peso sostenuta nel tempo; • accettano rischi non trascurabili se i benefici sono rilevanti; • esiste una forte eterogeneità nella tolleranza al rischio (alcuni molto cauti, altri più "spavaldi"); • per accettare un rischio di mortalità minimo (0.01%), molti richiedevano almeno il 10% di perdita di peso. Lo studio evidenzia come le decisioni terapeutiche debbano considerare il bilancio personalizzato tra rischio ed efficacia, mostrando la variabilità dei valori dei pazienti. Lo studio di **Ternovits 2006** aveva l'obiettivo di esplorare le motivazioni che portano i pazienti a scegliere tra *bypass* gastrico (RYGBP) e bendaggio gastrico (LAGB) e il loro livello di soddisfazione post-operatoria. È stato somministrato un questionario a 101 pazienti operati (22 LAGB, 79 RYGBP) a 3–24 mesi dall'intervento. I motivi principali della scelta sono risultati	

	per il *bypass* la maggior perdita di peso attesa, per il bendaggio la maggior sicurezza e il minor rischio chirurgico. I pazienti con *bypass* hanno riportato maggior soddisfazione complessiva e percezione che l'alternativa sarebbe stata meno efficace. I pazienti sottoposti a bendaggio riportavano maggiore attenzione alla sicurezza e percezione di risultati simili tra le due tecniche. Lo studio di **Wee 2012**aveva l'obiettivo di quantificare il peso dell'obesità sulla qualità di vita e stimare quanto i pazienti fossero disposti ad accettare rischi pur di migliorare il proprio stato di salute. L'utilità media dello stato di salute riportata dai partecipanti era 0.87, indicando una percezione significativa di perdita di benessere rispetto alla salute perfetta. Molti soggetti risultavano disposti ad accettare un rischio non trascurabile di mortalità per ottenere una riduzione sostanziale del peso o un miglioramento funzionale, suggerendo un'elevata motivazione al trattamento. Fra i fattori associati a *utilities* più basse sono emersi soprattutto aspetti psicosociali e relazionali, più che il solo BMI: • stigma sociale e imbarazzo pubblico; • limitazioni nelle attività quotidiane e lavorative; • ridotta qualità di vita fisica e mentale. Nel complesso, lo studio evidenzia che le preferenze dei pazienti non sono determinate esclusivamente dal rischio clinico o dal peso corporeo, ma riflettono soprattutto il desiderio di	

	recuperare funzionamento sociale, autonomia e dignità personale, elementi che influenzano fortemente l'accettabilità di interventi intensivi come la chirurgia metabolica e bariatrica. Lo studio di **Whitty 2015** aveva l'obiettivo di derivare le preferenze della popolazione generale per la prioritizzazione dell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nel sistema pubblico australiano. È stato condotto un esperimento di scelta fra alternative su 1994 adulti, ai quali venivano presentati pazienti ipotetici con diverse caratteristiche (BMI, comorbilità, età, impegno nello stile di vita, tempo in lista d'attesa, probabilità di successo). I partecipanti hanno mostrato di voler dare priorità a: • soggetti con maggior gravità clinica (BMI elevato/complicanze); • chi dimostra impegno nel cambiamento dello stile di vita (criterio più importante); • chi attende da più tempo. L'età risultava poco rilevante. Lo studio evidenzia come le decisioni di allocazione riflettano valori di equità, responsabilità personale e gravità della malattia. Nel **complesso**, le evidenze disponibili suggeriscono che le preferenze dei pazienti con obesità nei confronti dei trattamenti farmacologici e chirurgici sono principalmente guidate da dall'efficacia attesa, dal miglioramento della qualità di vita e dal bilancio percepito tra benefici e rischi.	

Intervento	Bilancio netto	Certezza dell'evidenza	Valori
Orlistat	**Moderatamente a sfavore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Naltrexone-bupropione	**Lievemente a sfavore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Liraglutide	**Lievemente a sfavore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Semaglutide	**Lievemente a favore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Tirzepatide	**Nullo**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Bendaggio gastrico	**Nullo**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
Sleeve gastrectomy	**Lievemente a favore**	⊕◯◯◯	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante

		Molto bassa	
RYGBP	**Lievemente a favore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
Altri *bypass* gastrici	**Nullo**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?						
Intervento	**Giudizio**					**Bilancio complessivo degli effetti**
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**	
Orlistat	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce il confronto
Naltrexone-bupropione	Piccoli	Moderati	Lievemente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce il confronto
Liraglutide	Piccoli	Moderati	Lievemente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Semaglutide	Grandi	Moderati	Lievemente a favore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Tirzepatide	Moderati	Moderati	Nullo	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Bendaggio	Grandi	Grandi	Nullo	⊕◯◯◯	Probabilmente nessuna incertezza o	Probabilmente favorisce

gastrico				Molto bassa	variabilità importante	l'intervento
Sleeve gastrectomy	Grandi	Moderati	Lievemente a favore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
RYGBP	Grandi	Moderati	Lievemente a favore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Altri *bypass* gastrici	Grandi		Nullo	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Costi**
Orlistat	Grandi
Naltrexone-bupropione	Grandi
Liraglutide	Grandi
Semaglutide	Grandi
Tirzepatide	Grandi
Bendaggio gastrico	Grandi
Sleeve gastrectomy	Grandi
RYGBP	Grandi
Altri *bypass* gastrici	Grandi

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Giudizio**
Orlistat	⨁⨁⨁◯ Moderata
Naltrexone-bupropione	⨁⨁⨁◯ Moderata
Liraglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata
Semaglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata
Tirzepatide	⨁⨁⨁◯ Moderata
Bendaggio gastrico	⨁⨁⨁◯ Moderata
Sleeve gastrectomy	⨁⨁⨁◯ Moderata
RYGBP	⨁⨁⨁◯ Moderata
Altri *bypass* gastrici	⨁⨁⨁◯ Moderata

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto		
Si veda Analisi economica all'Appendice 9		**Considerazioni aggiuntive**
Intervento	**Giudizio**	Attualmente non sono noti gli effetti a lungo termine dei farmaci, pertanto non è possibile esprimere un giudizio di costo-efficacia nel lungo periodo. La valutazione dei costi dei farmaci risente del fatto che la liraglutide ha al momento un costo minore, ma è meno efficace di semaglutide e tirzepatide.
Orlistat	Probabilmente favorisce l'intervento	
Naltrexone-bupropione	Probabilmente favorisce il confronto	
Liraglutide	Probabilmente favorisce il confronto	
Semaglutide	Probabilmente favorisce l'intervento	
Tirzepatide	Probabilmente favorisce l'intervento	
Bendaggio gastrico	Favorisce l'intervento	
Sleeve gastrectomy	Favorisce l'intervento	
RYGBP	Favorisce l'intervento	
Altri *bypass* gastrici	Favorisce l'intervento	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Ridotta: Orlistat, Naltrexone-Bupropione, Liraglutide, Semaglutide Tirzepatide **Probabilmente ridotta:** **Probabilmente nessun impatto:** **Probabilmente aumentata:** Bendaggio gastrico, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici **Aumentata:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010). **Colangeli 2024 – Italia (Lazio)** Lo studio ha esplorato atteggiamenti, stigma e conoscenze dei pazienti con obesità che accedono per la prima volta ai centri specialistici della Regione Lazio, valutando come percezioni e barriere culturali possano influenzare l'accesso ai trattamenti. È stata condotta un'indagine anonima su 300 pazienti (BMI medio 35.3 kg/m²). Una quota rilevante ha riportato stigma sanitario (≈32%), percezione di scarso supporto del sistema sanitario (≈62%) e scarsa informazione sui farmaci anti-obesità (≈72%). Sebbene molti considerassero utili farmaci e chirurgia, una parte esitava per paura degli effetti collaterali o convinzione che lo stile di vita fosse sufficiente. Lo studio evidenzia quindi	Sebbene i farmaci siano indicati per un'ampia popolazione di pazienti, il loro utilizzo risulta inferiore tra le persone con svantaggio socioeconomico, senza copertura sanitaria o appartenenti a minoranze etniche, nonostante queste categorie possano beneficiare in misura significativa del trattamento. La valutazione dell'equità è fortemente condizionata dal fatto che i farmaci con l'indicazione specifica per

	barriere informative, stigma e carenze organizzative, che possono limitare l'equità di accesso alle cure, oltre ai fattori puramente economici. **Farmacoterapia** Lo studio di **Lu 2022** (**USA**) ha valutato la distribuzione nella popolazione statunitense degli adulti eleggibili al trattamento farmacologico dell'obesità con semaglutide 2.4 mg e ha analizzato le caratteristiche socioeconomiche e di accesso alle cure associate all'effettivo utilizzo di terapie per la perdita di peso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sono stati inclusi 13 711 adulti rappresentativi della popolazione statunitense, identificando i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² oppure ≥ 27 kg/m² con complicanze correlate al peso, criteri compatibili con l'indicazione regolatoria del farmaco. I risultati mostrano che circa la metà della popolazione adulta (≈ 51%) risulta teoricamente eleggibile al trattamento con semaglutide; tuttavia, solo una piccola quota utilizza effettivamente farmaci per la perdita di peso (circa 2–3%). L'eleggibilità risultava più frequente tra soggetti con diabete tipo 2, ipertensione e dislipidemia, ma l'accesso reale al trattamento era fortemente influenzato da fattori socioeconomici. In particolare, i soggetti con reddito più basso, senza assicurazione sanitaria o senza un medico di riferimento, così come alcune minoranze etniche (afroamericani e ispanici), presentavano minore probabilità di ricevere trattamenti farmacologici, nonostante un bisogno clinico	l'obesità non sono rimborsati dal SSN. Si sottolinea che la tirzepatide nel paziente con diabete mellito tipo 2 è rimborsata, e questo riduce ulteriormente l'equità della terapia farmacologica. Il trattamento chirurgico invece è rimborsato dal SSN, mentre non lo sono i trattamenti successivi all'intervento.

	comparabile o maggiore. L'indagine evidenzia quindi una marcata disuguaglianza nell'accesso alle terapie anti-obesità, suggerendo che barriere economiche e organizzative limitino l'implementazione dei trattamenti farmacologici, con un impatto sproporzionato sulle fasce socioeconomiche più svantaggiate. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Ahmad 2014** ha valutato quanti adulti in **Inghilterra** risultino eleggibili alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo i criteri del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) e ne ha descritto le caratteristiche sociodemografiche, per identificare possibili disuguaglianze di accesso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati rappresentativi nazionali dell'*Health Survey for England* 2006 su 9425 adulti con disponibili dati su BMI e complicanze. Circa il 5.4% della popolazione adulta (≈2.1 milioni di persone) risultava eleggibile alla chirurgia. Gli eleggibili erano più frequentemente donne, pensionati e soggetti con basso livello di istruzione o senza qualifiche formali. I risultati indicano che la platea potenzialmente beneficiaria appartiene in misura maggiore a fasce socioeconomiche svantaggiate, suggerendo che, senza adeguata pianificazione delle risorse, l'accesso alla chirurgia potrebbe risultare ineguale rispetto al bisogno clinico. Lo studio di **Desogus 2019 in Inghilterra** ha stimato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo le LG NICE aggiornate e ha confrontato le caratteristiche	

	demografiche degli eleggibili con quelle dei pazienti effettivamente operati. Analisi secondaria dell'*Health Survey for England* 2014 (6938 adulti). Circa il 7.8% della popolazione (≈3,.6 milioni) risultava eleggibile. Tuttavia, i pazienti operati erano sproporzionatamente donne e più giovani, con distribuzione diversa rispetto alla popolazione eleggibile. La discrepanza tra eleggibilità e utilizzo suggerisce potenziali disuguaglianze di accesso, con gruppi che rimangono sottotrattati nonostante il bisogno clinico. Lo studio di **Fysekidis 2016** in **Francia** ha valutato se persistano disuguaglianze socioeconomiche nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica anche in un sistema sanitario pubblico con copertura totale dei costi. Studio prospettico su 100 candidati alla chirurgia confrontati con 578 soggetti con obesità della stessa area. I candidati alla chirurgia presentavano minore deprivazione socioeconomica rispetto al gruppo di controllo, nonostante l'assenza di barriere economiche dirette. Questo suggerisce che fattori sociali, culturali e di supporto continuano a rappresentare ostacoli indipendenti all'accesso, anche quando la chirurgia è gratuita. Lo studio di **Donnan 2020** in **Canada** ha valutato le preferenze dei pazienti riguardo ai criteri di priorità per l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica in presenza di liste d'attesa prolungate. È stato condotto un esperimento *online* di scelta fra alternative su 515 adulti con obesità. I partecipanti hanno attribuito maggiore priorità a pazienti con gravi limitazioni funzionali, più complicanze cardio-vascolari e forte impatto sulla salute mentale, mentre avevano peso minore BMI e tempo di	

	attesa. I risultati suggeriscono che i pazienti privilegiano criteri di gravità clinica e impatto sulla vita quotidiana, supportando sistemi di scelta delle priorità che riducano iniquità basate solo sull'ordine cronologico di lista. Lo studio di **Korda 2012 (Australia)** ha valutato la diseguaglianza socioeconomica nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nella popolazione con obesità del *New South Wales*, Australia fra gli anni 2006 e il 2008. È stato inviato un questionario a una coorte di 49 364 soggetti di età 45-74 anni e con BMI ≥ 30 kg/m^2. I dati raccolti mostrano che il tasso di chirurgia metabolica e bariatrica è di 27.92/10 000 persone; risulta più elevato fra le donne con diabete o altre patologie croniche, abitanti nelle grandi città, con BMI elevato e con reddito familiare > 70 000 dollari/anno. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica, che è proporzionale allo stato socioeconomico dei soggetti, dato che gran parte accede alla chirurgia attraverso un'assicurazione privata correlata al reddito. Questo svantaggio si evidenzia maggiormente quando si parla di soggetti con obesità e complicanze e in situazione socioeconomica sfavorevole. Lo studio di **Hoffman 2019** ha analizzato le disparità etniche e di genere nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica negli **Stati Uniti**. Utilizzando dati nazionali, ha confrontato eleggibilità e utilizzo. Gli uomini afroamericani rappresentavano circa l'11% degli eleggibili ma solo il 2.4% degli operati, pur presentando maggiori complicanze. I dati evidenziano una marcata sottoutilizzazione	

	della chirurgia tra gruppi etnici svantaggiati, indicativa di barriere sistemiche e organizzative. Lo studio di **Livingston 2004 (USA)** ha confrontato le caratteristiche socioeconomiche della popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con quelle dei pazienti operati, utilizzando *database* nazionali. Gli eleggibili erano più frequentemente neri, con basso reddito, scarsa istruzione e copertura pubblica, ma tali gruppi risultavano sottorappresentati tra i pazienti operati. Emergono quindi disuguaglianze strutturali legate a povertà e assicurazione sanitaria. Lo studio di **Mainous 2013 (USA)** ha analizzato l'utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica tra bianchi e neri eleggibili, confrontando *database* nazionali di eleggibilità e interventi. Sebbene i neri avessero maggiore eleggibilità, i bianchi ricevevano più frequentemente la chirurgia, probabilmente per maggiore copertura assicurativa privata. Ciò suggerisce inequità legate all'accesso economico e assicurativo. Lo studio di **Martin 2010 (USA)** ha confrontato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con i pazienti effettivamente operati utilizzando *database* nazionali. La popolazione eleggibile mostrava reddito più basso, minore istruzione, minore accesso sanitario e maggiore quota di minoranze etniche, mentre gli operati erano prevalentemente bianchi, con reddito medio-alto e assicurazione privata. Gli autori concludono che reddito, assicurazione e istruzione rappresentano determinanti chiave dell'accesso, con persistenti disparità socioeconomiche.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Orlistat, Naltrexone-Bupropione, Liraglutide, Semaglutide, Tirzepatide, Bendaggio gastrico, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022). **Accettabilità e aderenza agli interventi farmacologici** Cinque studi osservazionali, qualitativi e sperimentali (Abdel-Bary 2025, Gasoyan 2025, Donnan 2022, Avenell 2018, Torgerson 2004) hanno valutato accettabilità, preferenze, aderenza e persistenza ai farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide,). Nel complesso emerge che l'accettabilità percepita è generalmente elevata per efficacia, ma l'aderenza reale è spesso limitata da barriere economiche, effetti collaterali e fattori organizzativi.	La terapia farmacologica risulta accettabile nel breve periodo, non sono noti dati a lungo termine. L'accettabilità dei trattamenti chirurgici è favorita da un adeguato *counseling*. il giudizio è inteso come probabile aderenza al trattamento.

	Negli studi di pratica clinica reale con agonisti GLP-1, **Abdel-Bary 2025** ha mostrato che una quota rilevante di pazienti non avvia o interrompe precocemente la terapia: circa un quarto non inizia il trattamento e oltre un terzo lo sospende entro due anni. Le principali cause di interruzione riportate sono perdita al *follow-up*, effetti collaterali gastrointestinali e problemi di copertura assicurativa/costi. Analogamente, **Gasoyan 2025** ha evidenziato che tra i pazienti che interrompono semaglutide o tirzepatide entro un anno, quasi la metà cita il costo o problemi assicurativi, seguiti da effetti avversi e carenze di disponibilità del farmaco. Questi dati indicano che la persistenza terapeutica è il principale determinante dell'efficacia clinica nella pratica reale. Lo studio qualitativo di **Donnan 2022** (Canada), basato su interviste a 21 adulti con obesità severa, ha identificato cinque fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide): costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici attesi e alternative non farmacologiche. Le preferenze sono risultate eterogenee: alcuni pazienti preferiscono l'iniezione settimanale, altri la compressa orale. Costi e effetti avversi rappresentano i principali deterrenti. Ciò suggerisce che l'accettabilità è fortemente individuale e guidata dal bilancio di aspetti pratici più che dalla sola efficacia. La RS di **Avenell 2018** ha evidenziato che i trattamenti farmacologici risultano più accettabili e sostenibili quando integrati con *counselling* e programmi strutturati di supporto comportamentale. Senza tale supporto, l'aderenza a lungo termine tende a diminuire. **Bloom 2018** ha inoltre mostrato che i pazienti desiderano una maggiore guida da parte dei professionisti sanitari,	

	con piani concreti e *follow-up* regolare, fattori associati a maggior coinvolgimento e continuità terapeutica. Nel RCT di **Torgerson 2004** (orlistat *vs placebo* per 4 anni, n = 3305), la *compliance* è stata misurata tramite conteggio delle compresse ed è risultata molto elevata e sovrapponibile nei due gruppi (93.3% orlistat *vs* 92.8% *placebo*). Questo indica che, in contesti sperimentali strutturati con monitoraggio continuo, l'aderenza può essere ottimale, suggerendo che organizzazione dell'assistenza e *follow-up* intensivo siano determinanti chiave. **Conclusione**: complessivamente, i farmaci anti-obesità risultano clinicamente accettabili ma operativamente fragili. Gli studi indicano che l'efficacia farmacologica da sola non garantisce persistenza: per assicurare accettabilità e aderenza nel lungo periodo, servono supporto organizzativo, *counselling*, accessibilità economica e gestione degli effetti avversi. I risultati suggeriscono che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come accettabili in termini di efficacia attesa, ma l'accettabilità reale e la persistenza nel tempo risultano influenzate da diversi fattori pratici. Costi, copertura assicurativa, effetti collaterali (in particolare gastrointestinali), modalità di somministrazione e disponibilità del farmaco rappresentano le principali barriere riportate. Gli studi di Abdel-Bary 2025 e Gasoyan 2025 mostrano tassi rilevanti di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, mentre contesti strutturati con monitoraggio e *follow-up* intensivo evidenziano livelli di aderenza più elevati. Programmi integrati con *counselling* e supporto comportamentale sembrano favorire maggiore accettabilità e continuità terapeutica. **Accettabilità e aderenza alla chirurgia metabolica e bariatrica**	

	Dieci studi qualitativi, osservazionali e sperimentali (Chevallier 2007, Goldenshluger 2018, da Silva 2013, Tang 2018, Colangeli 2024, Craig 2023, Roh 2020, Coulman 2020, Arterburn 2013, Engström 2018). **Chevallier 2007 (Francia) – LAGB**: coorte prospettica (n = 1236). Il successo dipendeva da modifiche dello stile di vita ed esperienza del centro. L'elevato volume e il supporto multidisciplinare migliorano fattibilità e accettabilità organizzativa. **Goldenshluger 2018 (Israele) - *sleeve gastrectomy***: studio retrospettivo (n = 178). Solo 46.6% è aderente al *follow-up*. Barriere principali: lavoro e logistica. Il *follow-up* rappresenta un punto critico di implementazione. **da Silva 2013 (Portogallo):** studio qualitativo che ha fatto interviste post-chirurgia. Migliore accettabilità quando la chirurgia è vista come parte di un percorso comportamentale; aspettative "miracolistiche" associate a insoddisfazione. **Tang 2018 (Cina)**: *survey* ai candidati a chirurgia metabolica e bariatrica. Il 78% accetta l'intervento. Facilitatori: alto BMI, complicanze, assicurazione e supporto familiare → ruolo di fattori socioeconomici/equità. **Colangeli 2024 (Italia):** i risultati della *survey* nei pazienti con obesità mostra che l'accettabilità è ridotta da stigma, scarsa informazione e fiducia limitata nel sistema sanitario. Gli autori concludono che è necessaria un'educazione strutturata. **Craig 2023 (Irlanda)**: studio qualitativo. Le scelte dipendono da accesso ai servizi, autonomia e fiducia nel *team*. Informazioni chiare e decisione condivisa aumentano l'accettabilità. **Roh 2020 (Corea del Sud)**: *survey* relativa agli interventi preferiti (*sleeve gastrectomy* preferita dal 75%). Le	

	preferenze sono guidate da percezione di sicurezza/efficacia. Motivi di rifiuto: complicanze, complessità tecnica, visite frequenti. **Coulman 2020 (UK)**: studio qualitativo. La chirurgia viene descritta come "nuova normalità". Il *follow-up* (monitoraggio, dietista, contatto con il *team*, continuità di cura) è percepito come fondamentale per sicurezza e accettabilità. **Arterburn 2013 (USA)**: lo studio ha valutato un processo decisionale condiviso. Dopo informazione strutturata, solo una minoranza sceglie la chirurgia; molti preferiscono opzioni conservative o sono incerti. L'accettabilità dipende fortemente dal processo decisionale e dai valori individuali. **Engström 2018 (Svezia) GBP**: studio prospettico (n = 39). Miglioramento precoce di dolore, nausea e funzione sociale a 1 mese, ma disturbi gastrointestinali persistenti. Buona accettabilità precoce con effetti collaterali transitori. **Conclusione**: l'accettabilità della chirurgia è alta tra pazienti informati e con supporto strutturato, ma limitata da timori di rischio, aspettative irrealistiche, barriere logistiche, costi e disuguaglianze di accesso, nonché scarsa formazione dei clinici. I risultati degli studi suggeriscono che la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita come accettabile tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. L'accettabilità appare maggiore quando l'intervento è integrato in programmi di cambiamento comportamentale e quando sono garantiti informazione chiara, processo decisionale condiviso e continuità del *follow-up*. Studi qualitativi indicano che molti pazienti interpretano la chirurgia come un cambiamento di vita verso una "nuova	

	normalità", con miglioramenti nella qualità di vita e nel funzionamento quotidiano. Tuttavia, l'aderenza al *follow-up* e la continuità assistenziale rappresentano criticità rilevanti. Timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, complessità del percorso e barriere logistiche o socioeconomiche possono limitare l'accettabilità. Le preferenze dei pazienti risultano influenzate da percezione di sicurezza ed efficacia, supporto familiare e accesso ai servizi. **Soddisfazione degli interventi** (Van Wieren 2019, Chan 2016, Gupta 2016, Hegland 2019, Plenn 2025) Diversi studi hanno valutato la soddisfazione dei pazienti come esito soggettivo rilevante per comprendere l'accettabilità reale degli interventi bariatrici e farmacologici, considerando che una maggiore soddisfazione si associa a migliore aderenza, continuità del *follow-up* e minore abbandono del percorso terapeutico. Lo studio qualitativo di esperienza d'uso con semaglutide (**Plenn 2025**) ha mostrato elevata soddisfazione per la perdita di peso e il miglioramento psicologico, ma frequenti problemi di nausea, disturbi gastrointestinali, costi elevati e difficoltà di accesso, indicando buona accettabilità soggettiva ma limitata fattibilità pratica. Analogamente, **Sørensen 2025** ha rilevato che molti utenti riportano effetti collaterali e aspettative irrealistiche sulla durata della terapia, elementi che favoriscono l'interruzione precoce. Lo studio di **Van Wieren 2019** aveva l'obiettivo di valutare l'impatto dei sintomi di reflusso gastroesofageo (GERD) sulla soddisfazione dei pazienti dopo ***sleeve gastrectomy***. Sono stati analizzati i dati prospettici di 6608 pazienti operati, con questionari pre-operatori e a 1 anno. I risultati hanno mostrato che:	

	• il 78% era complessivamente soddisfatto; • la soddisfazione dipendeva fortemente dall'andamento dei sintomi di reflusso; • i pazienti con peggioramento del GERD avevano tassi di soddisfazione molto inferiori (~49%); • il reflusso spiegava più della perdita di peso la variabilità della soddisfazione. Pertanto, gli esiti sintomatici e di qualità di vita contano più del solo calo ponderale nella valutazione soggettiva del trattamento. Lo studio canadese **di Chan 2016** ha valutato un modello organizzativo di chirurgia metabolica e bariatrica "**decentrata rurale**", in cui visite pre e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento era eseguito in un centro urbano. I risultati hanno mostrato punteggi di soddisfazione molto elevati, maggiore aderenza al *follow-up* e percezione positiva di accessibilità, comodità e supporto familiare. La soddisfazione era quindi legata soprattutto all'organizzazione del servizio e alla riduzione delle barriere logistiche. **Metodi per perdere peso (Stati Uniti)** **Gupta 2016** ha confrontato chirurgia/farmacoterapia con sole modifiche dello stile di vita, mostrando che gli interventi più intensivi riportavano livelli di soddisfazione quasi doppi rispetto alle sole modifiche dello stile di vita. Ciò suggerisce che trattamenti con benefici clinici più tangibili sono percepiti come maggiormente accettabili. **Hegland 2019** (Norvegia) riporta che la maggior parte dei pazienti risultava soddisfatta o molto soddisfatta a	

	lungo termine (5 anni). L'insoddisfazione era associata a BMI più elevato al *follow-up* e minore qualità di vita, indicando che il beneficio clinico percepito condiziona fortemente l'accettabilità. **Conclusioni***:* nel complesso, la soddisfazione emerge come indicatore affidabile dell'accettabilità degli interventi per l'obesità. La soddisfazione risulta maggiore quando migliorano sintomi, qualità di vita, risultati clinici e accessibilità dei servizi, mentre diminuisce in presenza di complicanze, persistenza dei sintomi o barriere organizzative. Pertanto, oltre all'efficacia clinica, fattori soggettivi ed esperienziali devono essere considerati centrali nella valutazione dell'implementazione reale dei trattamenti. **Accettabilità degli interventi dal punto di vista dei professionisti sanitari** È stata valutata in 12 studi (Agarwal 2022, Avidor 2007, Conaty, Martini, McGlone 2018, Memarian 2021, Zawadzka 2022, Auspitz 2016, Haddad 2021, Rubino 2021, Sarwer 2012, Zacharoulis 2017). Gli studi condotti in Stati Uniti, Canada, Francia, Regno Unito, Svezia, Polonia, in un contesto internazionale globale (*International Federation for the Surgery and Other Therapies for Obesity,* IFSO) e in diversi Paesi europei hanno esplorato conoscenze, atteggiamenti, esperienze e comportamenti di medici di medicina generale, endocrinologi, diabetologi, internisti, specialisti di varie discipline e chirurghi bariatrici nei confronti della chirurgia bariatrica/metabolica e, in alcuni casi, dei farmaci anti-obesità. Nel complesso emerge un quadro coerente: l'accettabilità teorica degli interventi è generalmente elevata, ma l'implementazione pratica e gli invii risultano limitati, soprattutto tra i clinici non specialisti. La maggior parte dei professionisti riconosce che la	

	chirurgia metabolica e bariatrica è efficace per la perdita di peso, migliora o risolve il diabete tipo 2, riduce le comorbilità metaboliche. Tuttavia, molti riportano insicurezza nella gestione clinica e scarsa familiarità con indicazioni e *follow-up*, con conseguente sottoutilizzo delle procedure. • **Stati Uniti.** Tra medici di medicina generale, internisti ed endocrinologi, l'obesità viene riconosciuta come malattia cronica e la chirurgia come trattamento efficace; tuttavia, pochi prescrivono farmaci anti-obesità, pochi effettuano invii sistematici e molti non conoscono criteri di eleggibilità o LG. Sono frequenti timori legati a complicanze e responsabilità post-operatorie. Le principali barriere includono mancanza di formazione specifica, scarsa esperienza diretta, limitata conoscenza dei centri di riferimento e difficoltà organizzative nel *follow-up*. • **Canada.** I professionisti segnalano carenza di attrezzature adeguate per pazienti con obesità severa, mancanza di percorsi chiari per l'invio ai centri e limitata formazione sulla gestione post-operatoria. I medici con maggiore esperienza e conoscenza mostrano maggiore propensione all'invio, suggerendo che l'accettabilità aumenta con l'esposizione clinica. • **Francia.** I medici di medicina generale seguono frequentemente pazienti operati e riconoscono il valore della chirurgia, ma riportano lacune di competenze cliniche e una forte richiesta di programmi educativi e supporto specialistico, indicando che la fattibilità dipende dall'integrazione con *team* multidisciplinari. • **Regno Unito.** Molti clinici sovrastimano la mortalità e le complicanze chirurgiche e sottostimano i benefici metabolici. Una quota rilevante non ha effettuato invii ai centri nell'ultimo anno, evidenziando bassa fiducia	

	nella procedura e nelle strutture di *follow-up*. • **Svezia e Polonia.** La conoscenza della chirurgia correla positivamente con l'invio dei pazienti, mentre le preoccupazioni sulle complicanze correlano negativamente. Emergono errate conoscenze cliniche, bisogno di LG pratiche e formazione strutturata, oltre a difficoltà organizzative nei percorsi di presa in carico. • **Grecia.** *Survey* su 300 medici. Solo il 20–30% raccomanda e/o invia alla chirurgia. Le barriere: scarsa formazione, bassa familiarità con LG, costi, limitata fiducia. Forte richiesta di formazione: problema di fattibilità a livello di sistema e invii ai centri. • **Europa (studio multicentrico).** Lo studio di Rubino 2021 ha valutato conoscenze, atteggiamenti e pratiche di 197 medici appartenenti a diverse specialità cliniche in otto Paesi europei tramite *survey online*. L'89% considerava l'obesità una malattia e il 96% riteneva che dovesse essere trattata. Sebbene fosse riconosciuto il beneficio clinico della perdita di peso sulle complicanze, nella pratica i medici raccomandavano prevalentemente modifiche dello stile di vita, mentre erano meno frequentemente utilizzati farmaci anti-obesità e chirurgia. L'accettabilità dei trattamenti farmacologici aumentava quando disponibili e rimborsati. Le principali barriere includevano scarsa familiarità con i farmaci, dubbi su efficacia e sicurezza e fattori organizzativi. Lo studio evidenzia quindi una buona accettazione teorica, ma una limitata implementazione pratica. • **Contesto internazionale**. A livello specialistico, una *survey* globale tra 742 chirurghi membri dell'IFSO ha mostrato elevata accettabilità e fiducia nella chirurgia metabolica e bariatrica. La maggioranza dei chirurghi	

aveva ampia esperienza e la chirurgia costituiva la parte principale dell'attività clinica. I professionisti consideravano il *bypass* gastrico altamente efficace e ritenevano le complicanze gestibili, sottolineando l'importanza di competenze tecniche avanzate e formazione specialistica.

Conclusioni. Gli interventi chirurgici e farmacologici per l'obesità risultano clinicamente accettabili ma organizzativamente sottoutilizzati. L'accettabilità aumenta con esperienza, formazione e supporto strutturato, mentre diminuisce in presenza di insicurezza clinica e barriere sistemiche. Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *dropout* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Intervento	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Differenza assoluta di rischio (IC 95%)**	**Certezza evidenza**	**Interpretazione**
Orlistat (13 RCT, 5107 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.64 (1.29-2.1)	+46/1000 (20-78)		Effetto piccolo
Naltrexone-Bupropione (1 RCT, 502 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.91 (1.29-2.83)	+66/1000 (21-130)		Effetto piccolo

Liraglutide (2 RCT, 751 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.37 (0.96-1.95)	+26/1000 (da -3 a +67)		Effetto irrilevante	
Semaglutide (3 RCT, 18 490 partecipanti, evidenza diretta)	RR 2.04 (1.88-2.22)	+74/1000 (62-86)		Effetto piccolo	
Tirzepatide (5 RCT, 2115 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.7 (1.08-2.67)	+50/1000 (6-119)		Effetto piccolo	
Modifiche dello stile di vita	Comparatore		Comparatore		

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Orlistat, Naltrexone-Bupropione, Liraglutide, Semaglutide, Tirzepatide, Bendaggio gastrico, *Sleeve gastrectomy*, RYGBP, altri *bypass* gastrici **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci.	

	Chirurgia Lo studio di **Chan 2016** aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli esiti di un modello organizzativo "decentrato" per migliorare l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nelle **aree rurali** del Canada, dove i pazienti sono solitamente costretti a percorrere lunghe distanze per ricevere cure. È stato implementato un programma multidisciplinare a Whitehorse (Yukon), collegato a un centro di riferimento urbano (Edmonton). Le visite pre- e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento chirurgico era eseguito nel centro principale. Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi e somministrati questionari di soddisfazione a pazienti e operatori sanitari. Sono stati confrontati 39 pazienti trattati nel centro rurale con 203 pazienti seguiti interamente nel centro urbano. Gli esiti clinici sono risultati sovrapponibili tra i gruppi. Il tasso di *follow-up* è risultato significativamente più alto nel modello locale. Anche la soddisfazione dei pazienti è risultata elevata. Dal punto di vista dell'implementazione, il modello ha mostrato diversi vantaggi: riduzione dei costi e del tempo di viaggio, maggiore continuità assistenziale, miglior aderenza ai controlli, maggiore supporto familiare e sociale. Le principali criticità riguardavano la necessità di coordinamento costante tra centro periferico e centro chirurgico, l'assenza del chirurgo in loco in caso di complicanze acute, i tempi di attesa ancora lunghi. Nel complesso, il modello è risultato fattibile, sicuro e capace di migliorare l'accesso, riducendo barriere geografiche senza compromettere la qualità delle cure. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare percezioni, indicazioni, tecniche, esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del **GBP** e quello, inoltre, di mostrare come queste tecniche vengono gestite a livello mondiale. Fra ottobre del 2019 e gennaio 2020 è stata inviata una *survey* ai chirurghi membri dell'IFSO. Il	

	questionario conteneva domande riguardanti esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine. All'indagine hanno risposto 742 chirurghi, appartenenti sia all'ambito accademico, sia pubblico che privato. L'81% aveva un'esperienza di 5 anni e il 56% > 10 anni. Il 60% aveva eseguito più di 125 procedure/anno, che includevano interventi bariatrici, sia laparotomici che laparoscopici. Per l'82% dei rispondenti, la chirurgia metabolica e bariatrica costituiva più del 50% della loro pratica clinica. Le complicazioni rare ma potenzialmente gravi della GBP sono la malnutrizione, l'insufficienza epatica e il reflusso biliare, le quali potrebbero richiedere una correzione chirurgica; dai risultati viene evidenziato che la RYGBP è la procedura più utilizzata per affrontare le complicanze sia acute che tardive. Quindi è necessario che i chirurghi che utilizzano questa tecnica abbiano competenze ed esperienza anche nella RYGBP. Lo studio di **DeNino 2010** aveva l'obiettivo di valutare se la distanza dal centro chirurgico rappresenti una barriera alla partecipazione ai controlli post-operatori e all'efficacia del trattamento nei pazienti sottoposti a **LAGB** in un contesto rurale statunitense. È stata condotta una revisione retrospettiva su 116 pazienti. Per ciascun paziente è stata calcolata la distanza domicilio-clinica e analizzata la relazione con l'aderenza ai *follow-up* e con la perdita di peso. Il tasso medio di partecipazione alle visite è stato del 68%. La distanza non è risultata un predittore significativo di mancata adesione. Dal punto di vista organizzativo, i pazienti motivati hanno continuato a presentarsi ai controlli nonostante lunghi spostamenti. Lo studio suggerisce che: • *reminder* e appuntamenti programmati facilitano la continuità assistenziale; • il *team* multidisciplinare migliora l'aderenza;	

	• la distanza geografica, da sola, non costituisce una barriera decisiva. Nel complesso, il *follow-up* risulta organizzativamente fattibile anche in aree rurali, purché siano presenti protocolli strutturati di monitoraggio. **Conclusioni***:* i risultati suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità è influenzata principalmente da fattori organizzativi, economici e di disponibilità delle risorse.	

Riassunto dei giudizi

	Orlistat	Naltrexone-bupropione	Liraglutide	Semaglutide	Tirzepatide	Bendaggio gastrico	Gastrectomia *sleeve*	RYGBP	Altri *bypass* gastrici
Problema	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Effetti desiderabili	Piccoli	Piccoli	Piccoli	Grandi	Moderati	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Moderati	Moderati	Moderati	Grandi	Moderati	Moderati	
Bilancio netto	Moderatamente a sfavore	Leggermente a sfavore	Leggermente a sfavore	Leggermente a favore	Nullo	Nullo	Leggermente a favore	Leggermente a favore	Nullo
Certezza dell'evidenza	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯	Molto bassa ⊕◯◯◯
Valori	Possibile importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità
Bilancio degli	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente

effetti	favorisce il confronto	favorisce il confronto	favorisce il confronto	favorisce l'intervento	favorisce l'intervento	favorisce l'intervento	favorisce l'intervento	favorisce l'intervento	favorisce l'intervento
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati	Costi elevati
Certezza dell'evidenza sulle risorse	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Costo-efficacia	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Equità	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata
Accettabilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì Sì	Probabilmente sì ì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì
Fattibilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì	Probabilmente sì

Tipo di raccomandazione

Intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Orlistat	○	•	○	○	○
Naltrexone/ bupropione	○	•	○	○	○
Liraglutide	○	○	•	○	○
Semaglutide	○	○	○	•	○
Tirzepatide				•	
Bendaggio gastrico	○	○	•	○	○
Gastrectomia *sleeve*	○	○	○	•	○
RYGBP	○	○	○	•	○
***Bypass* gastrico**	○	○	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazioni
Nel paziente adulto affetto da 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 (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide 2.4 mg (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento). Nel paziente adulto affetto da 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 (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di tirzepatide (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento). Nel paziente adulto affetto da 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 (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non suggerisce l'utilizzo di orlistat. 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 intolleranza agli stessi (raccomandazione condizionata contro l'intervento). Nel paziente adulto affetto da 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 (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non suggerisce l'utilizzo di naltrexone-bupropione. Tale trattamento può essere considerato nei pazienti affetti da disturbi dell'alimentazione (raccomandazione condizionata contro l'intervento). Nel paziente adulto affetto da 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 (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non si

esprime né a favore né contro l'utilizzo di liraglutide 3 mg. Tale trattamento può essere considerato nel paziente affetto da diabete mellito tipo 2 che rifiuta o in caso di intolleranza ai farmaci suggeriti da questa LG (raccomandazione condizionata contro l'intervento).

Nel paziente adulto con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m^2) e con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce la *sleeve gastrectomy* (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

Nel paziente adulto con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m^2) e con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce *Roux en Y Gastric Bypass* (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

Nel paziente adulto con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m^2) e con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non si esprime né a favore né contro il bendaggio gastrico (raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto).

Nel paziente adulto con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m^2) e con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (una o più delle seguenti: MASLD, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa) resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non esprime alcuna raccomandazione relativa alle altre forme di *gastric bypass* diverse dalla *Roux en Y*.

Giustificazione

La mortalità è stata definita come *outcome* critico, ma la maggior parte degli studi inclusi non l'aveva inclusa fra gli esiti considerati. Inoltre gli studi sui farmaci hanno un orizzonte temporale breve, che non permette di ricavare questo dato. Il metodo GRADE impone la valutazione della riduzione del rischio assoluto e non

relativo (che viene indicato in alcuni studi), che risulta comunque utile nella pratica clinica. Per quanto riguarda la qualità di vita, questa è descritta solo in pochi studi con *follow-up* breve.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non proporre o eseguire interventi malassorbitivi (bariatrici o farmacologici) nelle donne con programma di gravidanza.

Poiché i dati di letteratura non sono disaggregati per genere, non è possibile esprimere raccomandazioni specifiche rispetto a questo parametro, che comunque condiziona sia l'accesso alle cure, sia il loro corretto monitoraggio. È possibile che pazienti con caratteristiche differenti per genere, età e complicanze, possano rispondere in modo diverso ai trattamenti.

Considerazioni per l'implementazione

Il fattore limitante per l'utilizzo di tutti i farmaci considerati è il costo elevato senza rimborsabilità SSN.

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Studi che abbiano come esito specifico la mortalità.

Studi con esiti differenziati per genere.

Per tutti i farmaci: studi sulla popolazione anziana.

Per semaglutide: studi con *follow-up* > 5 anni.

Per naltrexone-bupropione: studi con *follow-up* > 5 anni.

Per le chirurgie: persistenza di efficacia a lungo termine e complicanze.

Per le chirurgie e semaglutide: riduzione di comparsa e mortalità oncologica obesità-correlata.

10.6.2 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (OSAS)	
POPOLAZIONE:	Adulti in sovrappeso o con obesità con complicanze e patologie correlate all'obesità (OSAS)
INTERVENTO:	Liraglutide, tirzepatide
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg e BMI) Riduzione circonferenza vita Miglioramento AHI Qualità della vita Mortalità Eventi avversi Eventi avversi gravi Le soglie sono riportate nelle SoF di riferimento di ogni esito (Appendice 7)
***SETTING*:**	**Ambulatoriale e ospedaliero**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**
CONFLITTI DI INTERESSE	

Problema: il problema è una priorità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente, che determina la comparsa di numerose patologie, (metaboliche, motorie, ortopediche, cardiocircolatorie, respiratorie e oncologiche), che determinano una significativa riduzione della aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni. È un problema sanitario e sociale importante, che per anni non ha avuto opzioni terapeutiche valide. Da qualche anno sono disponibili tecniche chirurgiche e farmaci, in grado di determinare una significativa perdita di peso nella maggior parte dei pazienti trattati e un significativo miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Lo scopo della LG è, attraverso la revisione delle prove di efficacia, indicare la terapia più adatta per i pazienti adulti affetti da sovrappeso o obesità complicata da OSAS, resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Irrilevante: **Piccolo:** Liraglutide **Moderato:** **Grande:** Tirzepatide **Variabile:** **Non so:**	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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza presente nei pazienti. Per gli esiti specifici relativi alla complicanza OSAS sono stati considerati solo i due studi che includevano pazienti con OSAS.: uno è stato individuato con la ricerca bibliografica (Blackman 2016), l'altro è stato suggerito dagli esperti (Malhotra 2024). **Blackman 2016** include 359 partecipanti (età media 48.5 anni, maschi 71.9%), con obesità (peso medio 117.6 kg, BMI medio 39.1 kg m^2), senza diabete ma con OSAS (*apnea-hypopnea index* – AHI –basale 49.2 eventi/ora), moderata (15–29.9 eventi/ora) o severa (AHI ≥30 eventi/ora, 67.1%). Tra i partecipanti, il 63.2% ha pre-diabete (HbA1c media 5.7%), il 33% dislipidemia, il 42% ipertensione. I partecipanti sono stati randomizzati a liraglutide 3 mg o *placebo* per 32	Per tirzepatide tutti gli effetti desiderabili sono stati valutati "grandi", eccetto la QoL che è "piccola". La valutazione complessiva degli effetti desiderabili è stata mantenuta "grande" perché l'esito QoL è descritto in pochi studi con breve *follow-up* e sono stati estratti i dati relativi solo per i pazienti con

	settimane, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico. **Malhotra 2024 (SURMONT-OSA**) include 469 pazienti (età media 50 anni, maschi 70%), con obesità (peso medio 115 kg, BMI 38.9 kg m^2), senza diabete ma con OSAS (AHI basale 50.5 eventi/ora) moderata o severa (65.5%). Tra i partecipanti, il 61% ha pre-diabete (HbA1c media 5.65%), l'83% dislipidemia, il 77.5% ipertensione. I partecipanti sono stati randomizzati a tirzepatide 10 o 15 mg o *placebo* per 52 settimane, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico. Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato ed effetto grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto. Si veda Appendice 7 per le SoF.	la complicanza OSAS. Questo fa ipotizzare che non sia stata raggiunta la significatività per la popolazione non ampia, la breve durata e la presenza di dati riportati in modo non completo.

Intervento*	**Giudizio per esito**							**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**AHI**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi gravi****	
Liraglutide	Piccoli	Piccoli	Piccoli	Piccoli	Piccoli		Piccoli	Piccoli
Tirzepatide	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli		Irrilevanti	Grandi

*Vengono riportati solo i risultati relativi agli interventi che hanno valutato il parametro di interesse in questa popolazione, cioè AHI.

**Qui riportati perché con segno negativo nelle SOF

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Irrilevante: **Piccolo:** **Moderato:** **Grande:** Liraglutide, Tirzepatide **Variabile:** **Non so:**	Si veda Appendice 7 per le SoF.	Per liraglutide gli effetti "grandi" verosimilmente sono dovuti alla frequenza della complicanza, non alla *magnitudo* dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione del farmaco. Inoltre, il *panel* sottolinea che questo è stato il primo farmaco della classe utilizzato nel trattamento dell'obesità, quindi la gestione medica delle complicanze all'inizio era più incerta. Inoltre, gli eventi avversi gravi sono minori nella popolazione trattata con il farmaco rispetto al confronto.

Intervento	**Giudizio per esito**			**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Eventi avversi	**Eventi avversi gravi**	**Mortalità***	
Liraglutide	Grandi		Piccoli	Grandi
Tirzepatide	Grandi			Grandi

*qui riportata perché con segno negativo nelle SOF

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
Intervento	**Effetti desiderabili**	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Liraglutide	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore
Tirzepatide	Grandi	Grandi	Nullo

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza complessiva sull'evidenza di efficacia e sicurezza?									
Intervento	**Giudizio per esito**								**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**AHI**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi**	**Eventi avversi gravi**	
Liraglutide	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Tirzepatide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Relativamente agli effetti collaterali, alcuni partecipanti hanno dato molta importanza a quelli immediati, riferendo che impattano sul loro stile e abitudini di vita, altri invece	La percezione del rischio e le priorità sono specifiche in base alle caratteristiche dei pazienti. Il livello di incertezza è maggiore per le chirurgie, dove il *counseling* clinico è fondamentale, ma la percezione del paziente di efficacia del trattamento chirurgico è nettamente maggiore rispetto a quello degli effetti avversi, pertanto

	hanno dichiarato di temere quelli a lungo termine. Lo scopo dello studio di **Choi 2023** era identificare i fattori clinici, personali e psicosociali associati alla decisione dei pazienti con obesità di intraprendere trattamenti più intensivi per la perdita di peso, con particolare attenzione alla scelta tra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale mediante questionario *online* rivolto a membri statunitensi dell'*Obesity Action Coalition*. Sono stati inclusi adulti con obesità interessati o coinvolti in percorsi terapeutici per la gestione del peso. Hanno partecipato complessivamente 4192 individui, in gran parte con obesità moderata o severa e con frequenti complicanze correlate al peso. Lo studio ha raccolto informazioni su precedenti tentativi di perdita di peso, sull'utilizzo di farmaci anti-obesità (tra cui naltrexone/bupropione e liraglutide) e sull'eventuale ricorso alla chirurgia metabolica e bariatrica. Dall'analisi è emerso che la decisione verso trattamenti più invasivi risultava fortemente influenzata dalla gravità della condizione clinica, dalla storia di insuccessi con dieta, attività fisica o farmaci, nonché da fattori motivazionali e psicologici individuali. I pazienti attribuivano grande importanza a interventi percepiti come più efficaci e duraturi, in grado di determinare un marcato calo ponderale e un miglioramento significativo della qualità di vita. L'esperienza di precedenti terapie farmacologiche era spesso associata a maggiore disponibilità a considerare la chirurgia come opzione successiva. Nel complesso, lo studio evidenzia come le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'efficacia attesa e dalla percezione di una soluzione definitiva, più che dal tipo specifico di trattamento. Lo scopo dello studio di **Le Roux 2024** era esplorare atteggiamenti, preferenze, barriere e fattori decisionali relativi	vi è meno incertezza e variabilità nel giudizio delle chirurgie rispetto alle terapie farmacologiche.

	all'utilizzo dei farmaci per l'obesità sia dal punto di vista dei pazienti sia dei professionisti sanitari, al fine di comprendere le cause del loro limitato utilizzo nella pratica clinica. È stata condotta una *survey* trasversale multinazionale in Europa e negli Stati Uniti, che ha coinvolto persone con obesità e operatori sanitari impegnati nella gestione del peso. Hanno partecipato circa 2500 adulti con obesità (BMI ≥30 kg/m² oppure ≥27 kg/m² con complicanze) e circa 500 professionisti sanitari. I trattamenti considerati comprendevano la classe dei farmaci anti-obesità, inclusi orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg e semaglutide 2.4 mg. Dai risultati è emerso che solo una minoranza dei pazienti aveva effettivamente utilizzato farmaci per l'obesità, nonostante un interesse diffuso verso questa opzione terapeutica. I principali fattori che guidavano la scelta erano l'efficacia attesa in termini di perdita di peso, la sicurezza e la raccomandazione del medico curante. Tra le barriere più frequentemente riportate figuravano il timore degli effetti collaterali, la scarsa conoscenza delle opzioni disponibili, la sfiducia nei trattamenti farmacologici e i problemi di accesso o rimborso economico. Molti pazienti hanno espresso la necessità di maggiori informazioni e supporto da parte dei professionisti sanitari, evidenziando come la decisione di iniziare una terapia farmacologica sia strettamente legata al *counseling* medico e alla percezione di un percorso di cura strutturato. Nel complesso, lo studio suggerisce che l'accettabilità dei farmaci per l'obesità dipende non solo dalle caratteristiche cliniche del trattamento, ma anche da fattori informativi, economici e organizzativi che possono limitarne l'adozione nella pratica reale.	

	Chirurgia metabolica e bariatrica Lo studio di **Rozier 2019** ha utilizzato l'approccio "*conjoint analysis*", basato su sondaggi *online,* per misurare le preferenze dei pazienti candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli Stati Uniti: RYGB, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy* e *duodenal switch*. I risultati permettono di confrontare gli aspetti chiave delle procedure chirurgiche, ma non di confrontare le procedure stesse. Un *panel* di 12 persone sottoposte in passato a chirurgia metabolica e bariatrica è stato chiamato a stilare un elenco di variabili ritenute importanti nella scelta di un trattamento. Questo elenco è stato revisionato da pazienti in un *focus group*, scegliendone 9 riguardanti il modo in cui il trattamento favorisce la perdita di peso, la difficoltà della procedura chirurgica e i giorni di degenza necessari, il tempo necessario affinché la procedura fosse disponibile, la quantità di perdita di peso, la risoluzione delle complicanze correlate all'obesità, i rischi correlati, le complicanze correlate alla procedura, il cambio nella dieta e il costo associato al trattamento. Fra maggio 2015 e gennaio 2016, 815 persone hanno risposto al questionario (76.7% fra i 30 e 59 anni, 79.9% di sesso femminile). Le variabili più significative per coloro che hanno risposto sono state la risoluzione delle complicanze, la perdita di peso totale e il costo associato al trattamento. In confronto a quelli di età superiore, i soggetti di 18-44 anni hanno scelto come variabili più importanti la perdita di peso e il costo associato al trattamento. Dai risultati del questionario emerge come i partecipanti sarebbero disposti a pagare di più per le procedure che ottengono maggiore perdita di peso e risolvono le complicanze. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia metabolica e	

	bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia metabolica e bariatrica come un cambio di vita che ha inciso in diversi ambiti. Dall'analisi dei dati emerge complessivamente il concetto di "nuova normalità" e quindi anche l'entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita dopo la chirurgia. È stata ritrovata la normalità in tanti e diversi ambiti della vita: mobilità, facilità nello svolgere le *routine* giornaliere, riduzione dei farmaci, benessere fisico, fiducia in sé stessi e principalmente il rapporto col cibo e il modo di mangiare. Sebbene la chirurgia abbia migliorato i problemi di salute esistenti, cinque partecipanti hanno riferito di aver sviluppato nuovi problemi di salute dopo l'intervento chirurgico, come ad esempio carenze di micronutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. Lo studio di **Yates 2020** aveva l'obiettivo di valutare l'esperienza dei soggetti sottoposti alla *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG). Sono stati coinvolti 102 soggetti, sottoposti a tale chirurgia tra aprile 2013 e marzo 2016. Gli intervistati che hanno completato le interviste telefoniche (3 uomini e 19 donne, età media 43.9 anni, BMI medio 41.5 kg/m^2) erano stati sottoposti a LSG uno, due o tre anni prima e prima dell'intervento avevano almeno una delle seguenti complicanze: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastroesofageo (10%), diabete di tipo 2 (10%). Fra i partecipanti è stato ricorrente il tema della "nuova normalità", cioè il fatto di ripensare i propri comportamenti e atteggiamenti: • peso e salute: la perdita di peso subito dopo l'intervento chirurgico è stata motivante per tutti; • cambiamenti fisici e quotidiani miglioramenti della vita: alcune modifiche sono state funzionali, mentre altre solo relative all'aspetto fisico;	

	• comportamento alimentare e relazione con il cibo: i partecipanti hanno spesso riflettuto sui cambiamenti e i modi in cui interagiscono con il cibo dopo la chirurgia. La capacità di controllare le dimensioni delle porzioni e la quantità di cibo è stata menzionata come fattore chiave del successo dell'operazione; • QoL: la perdita di peso ha permesso di avere la possibilità di partecipare a una vasta gamma di attività quotidiane. Lo studio di **Apovian 2013** aveva l'obiettivo di identificare i fattori clinici, comportamentali e percettivi associati alla scelta dei pazienti tra LAGB e RYGB. Sono stati reclutati candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica provenienti da due centri accademici di Boston. Hanno partecipato 536 adulti (239 LAGB e 297 RYGB), intervistati prima dell'intervento mediante questionari su qualità di vita, comportamento alimentare, rischio percepito e motivazioni. Dalle analisi è emerso che la scelta della procedura era fortemente influenzata da: • tolleranza al rischio: i pazienti disposti ad accettare maggior rischio di mortalità preferivano il *bypass*; • desiderio di maggiore perdita di peso: preferenza per *bypass*; • qualità di vita più elevata e minore sofferenza clinica: maggiore probabilità di scegliere bendaggio; • presenza di diabete tipo 2: orientamento verso *bypass*; • comportamenti alimentari disinibiti e peso ideale molto distante dal peso attuale: *bypass*. In sintesi, la scelta non era guidata tanto da variabili cliniche oggettive, quanto da valori soggettivi, percezione del rischio e aspettative di efficacia, evidenziando l'importanza delle preferenze individuali nel processo decisionale. Lo studio di **Ho 2014** aveva l'obiettivo di quantificare le preferenze dei pazienti con obesità rispetto al bilancio tra	

	benefici e rischi dei dispositivi per la perdita di peso, per supportare le decisioni regolatorie della FDA. È stato condotto un esperimento di scelta fra scelte alternative su 540 adulti statunitensi con BMI ≥ 30 kg/m², ai quali venivano presentati scenari ipotetici di dispositivi con differenti livelli di efficacia, durata dell'effetto e rischi (mortalità, ospedalizzazioni, effetti collaterali). I partecipanti hanno mostrato che: • attribuiscono grande valore alla perdita di peso sostenuta nel tempo; • accettano rischi non trascurabili se i benefici sono rilevanti; • esiste una forte eterogeneità nella tolleranza al rischio (alcuni molto cauti, altri più "spavaldi"); • per accettare un rischio di mortalità minimo (0.01%), molti richiedevano almeno il 10% di perdita di peso. Lo studio evidenzia come le decisioni terapeutiche debbano considerare il bilancio personalizzato tra rischio ed efficacia, mostrando la variabilità dei valori dei pazienti. Lo studio di **Ternovits 2006** aveva l'obiettivo di esplorare le motivazioni che portano i pazienti a scegliere tra *bypass* gastrico (RYGBP) e bendaggio gastrico (LAGB) e il loro livello di soddisfazione post-operatoria. È stato somministrato un questionario a 101 pazienti operati (22 LAGB, 79 RYGBP) a 3–24 mesi dall'intervento. I motivi principali della scelta sono risultati per il *bypass* la maggior perdita di peso attesa, per il bendaggio la maggior sicurezza e il minor rischio chirurgico. I pazienti con *bypass* hanno riportato maggior soddisfazione complessiva e percezione che l'alternativa sarebbe stata meno efficace. I pazienti sottoposti a bendaggio riportavano maggiore attenzione alla sicurezza e percezione di risultati simili tra le due tecniche. Lo studio di **Wee 2012**aveva l'obiettivo di quantificare il peso dell'obesità sulla qualità di vita e stimare quanto i	

	pazienti fossero disposti ad accettare rischi pur di migliorare il proprio stato di salute. L'utilità media dello stato di salute riportata dai partecipanti era 0.87, indicando una percezione significativa di perdita di benessere rispetto alla salute perfetta. Molti soggetti risultavano disposti ad accettare un rischio non trascurabile di mortalità per ottenere una riduzione sostanziale del peso o un miglioramento funzionale, suggerendo un'elevata motivazione al trattamento. Fra i fattori associati a *utilities* più basse sono emersi soprattutto aspetti psicosociali e relazionali, più che il solo BMI: • stigma sociale e imbarazzo pubblico; • limitazioni nelle attività quotidiane e lavorative; • ridotta qualità di vita fisica e mentale. Nel complesso, lo studio evidenzia che le preferenze dei pazienti non sono determinate esclusivamente dal rischio clinico o dal peso corporeo, ma riflettono soprattutto il desiderio di recuperare funzionamento sociale, autonomia e dignità personale, elementi che influenzano fortemente l'accettabilità di interventi intensivi come la chirurgia metabolica e bariatrica. Lo studio di **Whitty 2015** aveva l'obiettivo di derivare le preferenze della popolazione generale per la prioritizzazione dell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nel sistema pubblico australiano. È stato condotto un esperimento di scelta fra alternative su 1994 adulti, ai quali venivano presentati pazienti ipotetici con diverse caratteristiche (BMI, comorbilità, età, impegno nello stile di vita, tempo in lista d'attesa, probabilità di successo). I partecipanti hanno mostrato di voler dare priorità a:	

	• soggetti con maggior gravità clinica (BMI elevato/complicanze); • chi dimostra impegno nel cambiamento dello stile di vita (criterio più importante); • chi attende da più tempo. L'età risultava poco rilevante. Lo studio evidenzia come le decisioni di allocazione riflettano valori di equità, responsabilità personale e gravità della malattia. Nel **complesso**, le evidenze disponibili suggeriscono che le preferenze dei pazienti con obesità nei confronti dei trattamenti farmacologici e chirurgici sono principalmente guidate dall'efficacia attesa, dal miglioramento della qualità di vita e dal bilancio percepito tra benefici e rischi.	

Intervento	Bilancio netto	Certezza dell'evidenza	Valori
Liraglutide	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Tirzepatide	**Nullo**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?						
Intervento	**Giudizio**					**Bilancio complessivo degli effetti**
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**	
Liraglutide	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Tirzepatide	Grandi	Grandi	Nullo	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Costi**
Liraglutide	Grandi
Tirzepatide	Grandi

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Giudizio**
Liraglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata
Tirzepatide	⨁⨁⨁◯ Moderata

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto		
Si veda Analisi economica all'Appendice 9		**Considerazioni aggiuntive**
Intervento	**Giudizio**	Attualmente non sono noti gli effetti a lungo termine dei farmaci, pertanto non è possibile esprimere un giudizio di costo-efficacia nel lungo periodo. La valutazione dei costi dei farmaci risente del fatto che la liraglutide ha al momento un costo minore, ma è meno efficace di tirzepatide.
Liraglutide	Probabilmente favorisce il confronto	
Tirzepatide	Probabilmente favorisce l'intervento	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Ridotta: Liraglutide, Tirzepatide **Probabilmente ridotta:** **Probabilmente nessun impatto:** **Probabilmente aumentata:** **Aumentata:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010). **Colangeli 2024 – Italia (Lazio)** Lo studio ha esplorato atteggiamenti, stigma e conoscenze dei pazienti con obesità che accedono per la prima volta ai centri specialistici della Regione Lazio, valutando come percezioni e barriere culturali possano influenzare l'accesso ai trattamenti. È stata condotta un'indagine anonima su 300 pazienti (BMI medio 35.3 kg/m²). Una quota rilevante ha riportato stigma sanitario (≈32%), percezione di scarso supporto del sistema sanitario (≈62%) e scarsa informazione sui farmaci anti-obesità (≈72%). Sebbene molti considerassero utili farmaci e chirurgia, una parte esitava per paura degli effetti collaterali o convinzione che lo stile di vita fosse sufficiente. Lo studio evidenzia quindi barriere informative, stigma	Sebbene i farmaci siano indicati per un'ampia popolazione di pazienti, il loro utilizzo risulta inferiore tra le persone con svantaggio socioeconomico, senza copertura sanitaria o appartenenti a minoranze etniche, nonostante queste categorie possano beneficiare in misura significativa del trattamento. La valutazione dell'equità è fortemente condizionata dal fatto che i farmaci con l'indicazione specifica per

	e carenze organizzative, che possono limitare l'equità di accesso alle cure, oltre ai fattori puramente economici. **Farmacoterapia** Lo studio di **Lu 2022** (**USA**) ha valutato la distribuzione nella popolazione statunitense degli adulti eleggibili al trattamento farmacologico dell'obesità con semaglutide 2.4 mg e ha analizzato le caratteristiche socioeconomiche e di accesso alle cure associate all'effettivo utilizzo di terapie per la perdita di peso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sono stati inclusi 13 711 adulti rappresentativi della popolazione statunitense, identificando i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² oppure ≥ 27 kg/m² con complicanze correlate al peso, criteri compatibili con l'indicazione regolatoria del farmaco. I risultati mostrano che circa la metà della popolazione adulta (≈ 51%) risulta teoricamente eleggibile al trattamento con semaglutide; tuttavia, solo una piccola quota utilizza effettivamente farmaci per la perdita di peso (circa 2–3%). L'eleggibilità risultava più frequente tra soggetti con diabete tipo 2, ipertensione e dislipidemia, ma l'accesso reale al trattamento era fortemente influenzato da fattori socioeconomici. In particolare, i soggetti con reddito più basso, senza assicurazione sanitaria o senza un medico di riferimento, così come alcune minoranze etniche (afroamericani e ispanici), presentavano minore probabilità di ricevere trattamenti farmacologici, nonostante un bisogno clinico comparabile o maggiore. L'indagine evidenzia quindi una marcata	l'obesità non sono rimborsati dal SSN. Si sottolinea che la tirzepatide nel paziente con diabete mellito tipo 2 è rimborsata, e questo riduce ulteriormente l'equità della terapia farmacologica. Il trattamento chirurgico invece è rimborsato dal SSN, mentre non lo sono i trattamenti successivi all'intervento.

	disuguaglianza nell'accesso alle terapie anti-obesità, suggerendo che barriere economiche e organizzative limitino l'implementazione dei trattamenti farmacologici, con un impatto sproporzionato sulle fasce socioeconomiche più svantaggiate. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Ahmad 2014** ha valutato quanti adulti in **Inghilterra** risultino eleggibili alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo i criteri NICE e ne ha descritto le caratteristiche sociodemografiche, per identificare possibili disuguaglianze di accesso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati rappresentativi nazionali dell'*Health Survey for England* 2006 su 9425 adulti con disponibili dati su BMI e complicanze. Circa il 5.4% della popolazione adulta (≈2.1 milioni di persone) risultava eleggibile alla chirurgia. Gli eleggibili erano più frequentemente donne, pensionati e soggetti con basso livello di istruzione o senza qualifiche formali. I risultati indicano che la platea potenzialmente beneficiaria appartiene in misura maggiore a fasce socioeconomiche svantaggiate, suggerendo che, senza adeguata pianificazione delle risorse, l'accesso alla chirurgia potrebbe risultare ineguale rispetto al bisogno clinico. Lo studio di **Desogus 2019 in Inghilterra** ha stimato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo le LG NICE aggiornate e ha confrontato le caratteristiche demografiche degli eleggibili con quelle dei pazienti effettivamente operati. Analisi secondaria dell'*Health Survey for England* 2014 (6938 adulti). Circa il 7.8% della popolazione (≈3,.6 milioni) risultava eleggibile. Tuttavia,	

	i pazienti operati erano sproporzionatamente donne e più giovani, con distribuzione diversa rispetto alla popolazione eleggibile. La discrepanza tra eleggibilità e utilizzo suggerisce potenziali disuguaglianze di accesso, con gruppi che rimangono sottotrattati nonostante il bisogno clinico. Lo studio di **Fysekidis 2016** in **Francia** ha valutato se persistano disuguaglianze socioeconomiche nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica anche in un sistema sanitario pubblico con copertura totale dei costi. Studio prospettico su 100 candidati alla chirurgia confrontati con 578 soggetti con obesità della stessa area. I candidati alla chirurgia presentavano minore deprivazione socioeconomica rispetto al gruppo di controllo, nonostante l'assenza di barriere economiche dirette. Questo suggerisce che fattori sociali, culturali e di supporto continuano a rappresentare ostacoli indipendenti all'accesso, anche quando la chirurgia è gratuita. Lo studio di **Donnan 2020** in **Canada** ha valutato le preferenze dei pazienti riguardo ai criteri di priorità per l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica in presenza di liste d'attesa prolungate. È stato condotto un esperimento *online* di scelta fra alternative su 515 adulti con obesità. I partecipanti hanno attribuito maggiore priorità a pazienti con gravi limitazioni funzionali, più complicanze cardio-vascolari e forte impatto sulla salute mentale, mentre avevano peso minore BMI e tempo di attesa. I risultati suggeriscono che i pazienti privilegiano criteri di gravità clinica e impatto sulla vita quotidiana, supportando sistemi di scelta delle priorità che riducano iniquità basate solo sull'ordine cronologico di lista. Lo studio di **Korda 2012 (Australia)** ha valutato la diseguaglianza socioeconomica nell'accesso alla	

	chirurgia metabolica e bariatrica nella popolazione con obesità del *New South Wales*, Australia fra gli anni 2006 e il 2008. È stato inviato un questionario a una coorte di 49 364 soggetti di età 45-74 anni e con BMI ≥ 30 kg/m^2. I dati raccolti mostrano che il tasso di chirurgia metabolica e bariatrica è di 27.92/10 000 persone; risulta più elevato fra le donne con diabete o altre patologie croniche, abitanti nelle grandi città, con BMI elevato e con reddito familiare > 70 000 dollari/anno. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica, che è proporzionale allo stato socioeconomico dei soggetti, dato che gran parte accede alla chirurgia attraverso un'assicurazione privata correlata al reddito. Questo svantaggio si evidenzia maggiormente quando si parla di soggetti con obesità e complicanze e in situazione socioeconomica sfavorevole. Lo studio di **Hoffman 2019** ha analizzato le disparità etniche e di genere nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica negli **Stati Uniti**. Utilizzando dati nazionali, ha confrontato eleggibilità e utilizzo. Gli uomini afroamericani rappresentavano circa l'11% degli eleggibili ma solo il 2.4% degli operati, pur presentando maggiori complicanze. I dati evidenziano una marcata sottoutilizzazione della chirurgia tra gruppi etnici svantaggiati, indicativa di barriere sistemiche e organizzative. Lo studio di **Livingston 2004 (USA)** ha confrontato le caratteristiche socioeconomiche della popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con quelle dei pazienti operati, utilizzando *database* nazionali. Gli eleggibili erano più frequentemente neri, con basso reddito, scarsa istruzione e copertura pubblica, ma tali gruppi risultavano sottorappresentati tra i pazienti operati. Emergono quindi	

	disuguaglianze strutturali legate a povertà e assicurazione sanitaria. Lo studio di **Mainous 2013 (USA)** ha analizzato l'utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica tra bianchi e neri eleggibili, confrontando *database* nazionali di eleggibilità e interventi. Sebbene i neri avessero maggiore eleggibilità, i bianchi ricevevano più frequentemente la chirurgia, probabilmente per maggiore copertura assicurativa privata. Ciò suggerisce inequità legate all'accesso economico e assicurativo. Lo studio di **Martin 2010 (USA)** ha confrontato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con i pazienti effettivamente operati utilizzando *database* nazionali. La popolazione eleggibile mostrava reddito più basso, minore istruzione, minore accesso sanitario e maggiore quota di minoranze etniche, mentre gli operati erano prevalentemente bianchi, con reddito medio-alto e assicurazione privata. Gli autori concludono che reddito, assicurazione e istruzione rappresentano determinanti chiave dell'accesso, con persistenti disparità socioeconomiche.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Liraglutide, Tirzepatide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022). **Accettabilità e aderenza agli interventi farmacologici** Cinque studi osservazionali, qualitativi e sperimentali (Abdel-Bary 2025, Gasoyan 2025, Donnan 2022, Avenell 2018, Torgerson 2004) hanno valutato accettabilità, preferenze, aderenza e persistenza ai farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide,). Nel complesso emerge che l'accettabilità percepita è generalmente elevata per efficacia, ma l'aderenza reale è spesso limitata da barriere economiche, effetti collaterali e fattori organizzativi.	La terapia farmacologica risulta accettabile nel breve periodo, non sono noti dati a lungo termine. L'accettabilità dei trattamenti chirurgici è favorita da un adeguato *counseling*. il giudizio è inteso come probabile aderenza al trattamento.

	Negli studi di pratica clinica reale con agonisti GLP-1, **Abdel-Bary 2025** ha mostrato che una quota rilevante di pazienti non avvia o interrompe precocemente la terapia: circa un quarto non inizia il trattamento e oltre un terzo lo sospende entro due anni. Le principali cause di interruzione riportate sono perdita al *follow-up*, effetti collaterali gastrointestinali e problemi di copertura assicurativa/costi. Analogamente, **Gasoyan 2025** ha evidenziato che tra i pazienti che interrompono semaglutide o tirzepatide entro un anno, quasi la metà cita il costo o problemi assicurativi, seguiti da effetti avversi e carenze di disponibilità del farmaco. Questi dati indicano che la persistenza terapeutica è il principale determinante dell'efficacia clinica nella pratica reale. Lo studio qualitativo di **Donnan 2022** (Canada), basato su interviste a 21 adulti con obesità severa, ha identificato cinque fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide): costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici attesi e alternative non farmacologiche. Le preferenze sono risultate eterogenee: alcuni pazienti preferiscono l'iniezione settimanale, altri la compressa orale. Costi e effetti avversi rappresentano i principali deterrenti. Ciò suggerisce che l'accettabilità è fortemente individuale e guidata dal bilancio di aspetti pratici più che dalla sola efficacia. La RS di **Avenell 2018** ha evidenziato che i trattamenti farmacologici risultano più accettabili e sostenibili quando integrati con *counselling* e programmi strutturati di supporto comportamentale. Senza tale supporto, l'aderenza a lungo termine tende a diminuire. **Bloom 2018** ha inoltre mostrato che i pazienti desiderano una maggiore guida da parte dei professionisti sanitari, con	

	piani concreti e *follow-up* regolare, fattori associati a maggior coinvolgimento e continuità terapeutica. Nel RCT di **Torgerson 2004** (orlistat *vs placebo* per 4 anni, n = 3305), la *compliance* è stata misurata tramite conteggio delle compresse ed è risultata molto elevata e sovrapponibile nei due gruppi (93.3% orlistat *vs* 92.8% *placebo*). Questo indica che, in contesti sperimentali strutturati con monitoraggio continuo, l'aderenza può essere ottimale, suggerendo che organizzazione dell'assistenza e *follow-up* intensivo siano determinanti chiave. **Conclusione**: complessivamente, i farmaci anti-obesità risultano clinicamente accettabili ma operativamente fragili. Gli studi indicano che l'efficacia farmacologica da sola non garantisce persistenza: per assicurare accettabilità e aderenza nel lungo periodo, servono supporto organizzativo, *counselling*, accessibilità economica e gestione degli effetti avversi. I risultati suggeriscono che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come accettabili in termini di efficacia attesa, ma l'accettabilità reale e la persistenza nel tempo risultano influenzate da diversi fattori pratici. Costi, copertura assicurativa, effetti collaterali (in particolare gastrointestinali), modalità di somministrazione e disponibilità del farmaco rappresentano le principali barriere riportate. Gli studi di Abdel-Bary 2025 e Gasoyan 2025 mostrano tassi rilevanti di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, mentre contesti strutturati con monitoraggio e *follow-up* intensivo evidenziano livelli di aderenza più elevati. Programmi integrati con *counselling* e supporto comportamentale sembrano favorire maggiore accettabilità e continuità terapeutica. **Accettabilità e aderenza alla chirurgia metabolica e bariatrica** Dieci studi qualitativi, osservazionali e sperimentali (Chevallier 2007, Goldenshluger 2018, da Silva 2013, Tang	

	2018, Colangeli 2024, Craig 2023, Roh 2020, Coulman 2020, Arterburn 2013, Engström 2018). **Chevallier 2007 (Francia) – LAGB**: coorte prospettica (n = 1236). Il successo dipendeva da modifiche dello stile di vita ed esperienza del centro. L'elevato volume e il supporto multidisciplinare migliorano fattibilità e accettabilità organizzativa. **Goldenshluger 2018 (Israele) - *sleeve gastrectomy***: studio retrospettivo (n = 178). Solo 46.6% è aderente al *follow-up*. Barriere principali: lavoro e logistica. Il *follow-up* rappresenta un punto critico di implementazione. **da Silva 2013 (Portogallo):** studio qualitativo che ha fatto interviste post-chirurgia. Migliore accettabilità quando la chirurgia è vista come parte di un percorso comportamentale; aspettative "miracolistiche" associate a insoddisfazione. **Tang 2018 (Cina)**: *survey* ai candidati a chirurgia metabolica e bariatrica. Il 78% accetta l'intervento. Facilitatori: alto BMI, complicanze, assicurazione e supporto familiare → ruolo di fattori socioeconomici/equità. **Colangeli 2024 (Italia):** i risultati della *survey* nei pazienti con obesità mostra che l'accettabilità è ridotta da stigma, scarsa informazione e fiducia limitata nel sistema sanitario. Gli autori concludono che è necessaria un'educazione strutturata. **Craig 2023 (Irlanda)**: studio qualitativo. Le scelte dipendono da accesso ai servizi, autonomia e fiducia nel *team*. Informazioni chiare e decisione condivisa aumentano l'accettabilità. **Roh 2020 (Corea del Sud)**: *survey* relativa agli interventi preferiti (*sleeve gastrectomy* preferita dal 75%). Le preferenze sono guidate da percezione di sicurezza/efficacia. Motivi di rifiuto: complicanze, complessità tecnica, visite frequenti.	

	Coulman 2020 (UK): studio qualitativo. La chirurgia viene descritta come "nuova normalità". Il *follow-up* (monitoraggio, dietista, contatto con il *team*, continuità di cura) è percepito come fondamentale per sicurezza e accettabilità. **Arterburn 2013 (USA)**: lo studio ha valutato un processo decisionale condiviso. Dopo informazione strutturata, solo una minoranza sceglie la chirurgia; molti preferiscono opzioni conservative o sono incerti. L'accettabilità dipende fortemente dal processo decisionale e dai valori individuali. **Engström 2018 (Svezia) GBP**: studio prospettico (n = 39). Miglioramento precoce di dolore, nausea e funzione sociale a 1 mese, ma disturbi gastrointestinali persistenti. Buona accettabilità precoce con effetti collaterali transitori. **Conclusione**: l'accettabilità della chirurgia è alta tra pazienti informati e con supporto strutturato, ma limitata da timori di rischio, aspettative irrealistiche, barriere logistiche, costi e disuguaglianze di accesso, nonché scarsa formazione dei clinici. I risultati degli studi suggeriscono che la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita come accettabile tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. L'accettabilità appare maggiore quando l'intervento è integrato in programmi di cambiamento comportamentale e quando sono garantiti informazione chiara, processo decisionale condiviso e continuità del *follow-up*. Studi qualitativi indicano che molti pazienti interpretano la chirurgia come un cambiamento di vita verso una "nuova normalità", con miglioramenti nella qualità di vita e nel funzionamento quotidiano. Tuttavia, l'aderenza al *follow-up* e la continuità assistenziale rappresentano criticità rilevanti. Timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, complessità del percorso e barriere logistiche o socioeconomiche possono limitare l'accettabilità. Le preferenze dei	

	pazienti risultano influenzate da percezione di sicurezza ed efficacia, supporto familiare e accesso ai servizi. **Soddisfazione degli interventi** (Van Wieren 2019, Chan 2016, Gupta 2016, Hegland 2019, Plenn 2025) Diversi studi hanno valutato la soddisfazione dei pazienti come esito soggettivo rilevante per comprendere l'accettabilità reale degli interventi bariatrici e farmacologici, considerando che una maggiore soddisfazione si associa a migliore aderenza, continuità del *follow-up* e minore abbandono del percorso terapeutico. Lo studio qualitativo di esperienza d'uso con semaglutide (**Plenn 2025**) ha mostrato elevata soddisfazione per la perdita di peso e il miglioramento psicologico, ma frequenti problemi di nausea, disturbi gastrointestinali, costi elevati e difficoltà di accesso, indicando buona accettabilità soggettiva ma limitata fattibilità pratica. Analogamente, **Sørensen 2025** ha rilevato che molti utenti riportano effetti collaterali e aspettative irrealistiche sulla durata della terapia, elementi che favoriscono l'interruzione precoce. Lo studio di **Van Wieren 2019** aveva l'obiettivo di valutare l'impatto dei sintomi di reflusso gastroesofageo (GERD) sulla soddisfazione dei pazienti dopo ***sleeve gastrectomy***. Sono stati analizzati i dati prospettici di 6608 pazienti operati, con questionari pre-operatori e a 1 anno. I risultati hanno mostrato che: • il 78% era complessivamente soddisfatto; • la soddisfazione dipendeva fortemente dall'andamento dei sintomi di reflusso; • i pazienti con peggioramento del GERD avevano tassi di soddisfazione molto inferiori (~49%); • il reflusso spiegava più della perdita di peso la variabilità della soddisfazione.	

	Pertanto, gli esiti sintomatici e di qualità di vita contano più del solo calo ponderale nella valutazione soggettiva del trattamento. Lo studio canadese **di Chan 2016** ha valutato un modello organizzativo di chirurgia metabolica e bariatrica "**decentrata rurale**", in cui visite pre e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento era eseguito in un centro urbano. I risultati hanno mostrato punteggi di soddisfazione molto elevati, maggiore aderenza al *follow-up* e percezione positiva di accessibilità, comodità e supporto familiare. La soddisfazione era quindi legata soprattutto all'organizzazione del servizio e alla riduzione delle barriere logistiche. **Metodi per perdere peso (Stati Uniti)** **Gupta 2016** ha confrontato chirurgia/farmacoterapia con sole modifiche dello stile di vita, mostrando che gli interventi più intensivi riportavano livelli di soddisfazione quasi doppi rispetto alle sole modifiche dello stile di vita. Ciò suggerisce che trattamenti con benefici clinici più tangibili sono percepiti come maggiormente accettabili. **Hegland 2019** (Norvegia) riporta che la maggior parte dei pazienti risultava soddisfatta o molto soddisfatta a lungo termine (5 anni). L'insoddisfazione era associata a BMI più elevato al *follow-up* e minore qualità di vita, indicando che il beneficio clinico percepito condiziona fortemente l'accettabilità. **Conclusioni***:* nel complesso, la soddisfazione emerge come indicatore affidabile dell'accettabilità degli interventi per l'obesità. La soddisfazione risulta maggiore quando migliorano sintomi, qualità di vita, risultati clinici e accessibilità dei servizi, mentre diminuisce in presenza di complicanze, persistenza dei sintomi o barriere	

organizzative. Pertanto, oltre all'efficacia clinica, fattori soggettivi ed esperienziali devono essere considerati centrali nella valutazione dell'implementazione reale dei trattamenti.

Accettabilità degli interventi dal punto di vista dei professionisti sanitari

È stata valutata in 12 studi (Agarwal 2022, Avidor 2007, Conaty, Martini, McGlone 2018, Memarian 2021, Zawadzka 2022, Auspitz 2016, Haddad 2021, Rubino 2021, Sarwer 2012, Zacharoulis 2017).

Gli studi condotti in Stati Uniti, Canada, Francia, Regno Unito, Svezia, Polonia, in un contesto internazionale globale (IFSO) e in diversi Paesi europei hanno esplorato conoscenze, atteggiamenti, esperienze e comportamenti di medici di medicina generale, endocrinologi, diabetologi, internisti, specialisti di varie discipline e chirurghi bariatrici nei confronti della chirurgia bariatrica/metabolica e, in alcuni casi, dei farmaci anti-obesità. Nel complesso emerge un quadro coerente: l'accettabilità teorica degli interventi è generalmente elevata, ma l'implementazione pratica e gli invii risultano limitati, soprattutto tra i clinici non specialisti. La maggior parte dei professionisti riconosce che la chirurgia metabolica e bariatrica è efficace per la perdita di peso, migliora o risolve il diabete tipo 2, riduce le comorbilità metaboliche. Tuttavia, molti riportano insicurezza nella gestione clinica e scarsa familiarità con indicazioni e *follow-up*, con conseguente sottoutilizzo delle procedure.

- **Stati Uniti.** Tra medici di medicina generale, internisti ed endocrinologi, l'obesità viene riconosciuta come malattia cronica e la chirurgia come trattamento efficace; tuttavia, pochi prescrivono farmaci anti-obesità, pochi effettuano invii sistematici e molti non conoscono criteri di eleggibilità o LG. Sono frequenti timori legati a

	complicanze e responsabilità post-operatorie. Le principali barriere includono mancanza di formazione specifica, scarsa esperienza diretta, limitata conoscenza dei centri di riferimento e difficoltà organizzative nel *follow-up*. • **Canada.** I professionisti segnalano carenza di attrezzature adeguate per pazienti con obesità severa, mancanza di percorsi chiari per l'invio ai centri e limitata formazione sulla gestione post-operatoria. I medici con maggiore esperienza e conoscenza mostrano maggiore propensione all'invio, suggerendo che l'accettabilità aumenta con l'esposizione clinica. • **Francia.** I medici di medicina generale seguono frequentemente pazienti operati e riconoscono il valore della chirurgia, ma riportano lacune di competenze cliniche e una forte richiesta di programmi educativi e supporto specialistico, indicando che la fattibilità dipende dall'integrazione con *team* multidisciplinari. • **Regno Unito.** Molti clinici sovrastimano la mortalità e le complicanze chirurgiche e sottostimano i benefici metabolici. Una quota rilevante non ha effettuato invii ai centri nell'ultimo anno, evidenziando bassa fiducia nella procedura e nelle strutture di *follow-up*. • **Svezia e Polonia.** La conoscenza della chirurgia correla positivamente con l'invio dei pazienti, mentre le preoccupazioni sulle complicanze correlano negativamente. Emergono errate conoscenze cliniche, bisogno di LG pratiche e formazione strutturata, oltre a difficoltà organizzative nei percorsi di presa in carico. • **Grecia.** *Survey* su 300 medici. Solo il 20–30% raccomanda e/o invia alla chirurgia. Le barriere: scarsa formazione, bassa familiarità con LG, costi, limitata fiducia. Forte richiesta di formazione: problema di fattibilità a livello di sistema e invii ai centri.	

	• **Europa (studio multicentrico).** Lo studio di Rubino 2021 ha valutato conoscenze, atteggiamenti e pratiche di 197 medici appartenenti a diverse specialità cliniche in otto Paesi europei tramite *survey online*. L'89% considerava l'obesità una malattia e il 96% riteneva che dovesse essere trattata. Sebbene fosse riconosciuto il beneficio clinico della perdita di peso sulle complicanze, nella pratica i medici raccomandavano prevalentemente modifiche dello stile di vita, mentre erano meno frequentemente utilizzati farmaci anti-obesità e chirurgia. L'accettabilità dei trattamenti farmacologici aumentava quando disponibili e rimborsati. Le principali barriere includevano scarsa familiarità con i farmaci, dubbi su efficacia e sicurezza e fattori organizzativi. Lo studio evidenzia quindi una buona accettazione teorica, ma una limitata implementazione pratica. • **Contesto internazionale**. A livello specialistico, una *survey* globale tra 742 chirurghi membri dell'IFSO ha mostrato elevata accettabilità e fiducia nella chirurgia metabolica e bariatrica. La maggioranza dei chirurghi aveva ampia esperienza e la chirurgia costituiva la parte principale dell'attività clinica. I professionisti consideravano il *bypass* gastrico altamente efficace e ritenevano le complicanze gestibili, sottolineando l'importanza di competenze tecniche avanzate e formazione specialistica. **Conclusioni**. Gli interventi chirurgici e farmacologici per l'obesità risultano clinicamente accettabili ma organizzativamente sottoutilizzati. L'accettabilità aumenta con esperienza, formazione e supporto strutturato, mentre diminuisce in presenza di insicurezza clinica e barriere sistemiche. Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *dropout* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.	

Intervento	Effetto relativo (IC 95%)	Differenza assoluta di rischio (IC 95%)	Certezza evidenza	Interpretazione
Liraglutide (2 RCT, 751 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.37 (0.96-1.95)	+26/1000 (da -3 a +67)		Effetto irrilevante
Tirzepatide (5 RCT, 2115 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.7 (1.08-2.67)	+50/1000 (6-119)		Effetto piccolo
Modifiche dello stile di vita	Comparatore		Comparatore	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Liraglutide, Tirzepatide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010). **Farmaco-terapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci.	

	Chirurgia Lo studio di **Chan 2016** aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli esiti di un modello organizzativo "decentrato" per migliorare l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nelle **aree rurali** del Canada, dove i pazienti sono solitamente costretti a percorrere lunghe distanze per ricevere cure. È stato implementato un programma multi-disciplinare a Whitehorse (Yukon), collegato a un centro di riferimento urbano (Edmonton). Le visite pre- e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento chirurgico era eseguito nel centro principale. Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi e somministrati questionari di soddisfazione a pazienti e operatori sanitari. Sono stati confrontati 39 pazienti trattati nel centro rurale con 203 pazienti seguiti interamente nel centro urbano. Gli esiti clinici sono risultati sovrapponibili tra i gruppi. Il tasso di *follow-up* è risultato significativamente più alto nel modello locale. Anche la soddisfazione dei pazienti è risultata elevata. Dal punto di vista dell'implementazione, il modello ha mostrato diversi vantaggi: riduzione dei costi e del tempo di viaggio, maggiore continuità assistenziale, miglior aderenza ai controlli, maggiore supporto familiare e sociale. Le principali criticità riguardavano la necessità di coordinamento costante tra centro periferico e centro chirurgico, l'assenza del chirurgo in loco in caso di complicanze acute, i tempi di attesa ancora lunghi. Nel complesso, il modello è risultato fattibile, sicuro e capace di migliorare l'accesso, riducendo barriere geografiche senza compromettere la qualità delle cure. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare percezioni, indicazioni, tecniche, esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del **GBP** e quello, inoltre, di mostrare come queste tecniche vengono gestite a livello mondiale. Fra ottobre del 2019 e gennaio 2020 è stata inviata una *survey* ai chirurghi membri dell'IFSO.	

	Il questionario conteneva domande riguardanti esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine. All'indagine hanno risposto 742 chirurghi, appartenenti sia all'ambito accademico, sia pubblico che privato. L'81% aveva un'esperienza di 5 anni e il 56% > 10 anni. Il 60% aveva eseguito più di 125 procedure/anno, che includevano interventi bariatrici, sia laparotomici che laparoscopici. Per l'82% dei rispondenti, la chirurgia metabolica e bariatrica costituiva più del 50% della loro pratica clinica. Le complicazioni rare ma potenzialmente gravi della GBP sono la malnutrizione, l'insufficienza epatica e il reflusso biliare, le quali potrebbero richiedere una correzione chirurgica; dai risultati viene evidenziato che la RYGBP è la procedura più utilizzata per affrontare le complicanze sia acute che tardive. Quindi è necessario che i chirurghi che utilizzano questa tecnica abbiano competenze ed esperienza anche nella RYGBP. Lo studio di **DeNino 2010** aveva l'obiettivo di valutare se la distanza dal centro chirurgico rappresenti una barriera alla partecipazione ai controlli post-operatori e all'efficacia del trattamento nei pazienti sottoposti a **LAGB** in un contesto rurale statunitense. È stata condotta una revisione retrospettiva su 116 pazienti. Per ciascun paziente è stata calcolata la distanza domicilio-clinica e analizzata la relazione con l'aderenza ai *follow-up* e con la perdita di peso. Il tasso medio di partecipazione alle visite è stato del 68%. La distanza non è risultata un predittore significativo di mancata adesione. Dal punto di vista organizzativo, i pazienti motivati hanno continuato a presentarsi ai controlli nonostante lunghi spostamenti. Lo studio suggerisce che: • *reminder* e appuntamenti programmati facilitano la continuità assistenziale; • il *team* multidisciplinare migliora l'aderenza;	

	• la distanza geografica, da sola, non costituisce una barriera decisiva. Nel complesso, il *follow-up* risulta organizzativamente fattibile anche in aree rurali, purché siano presenti protocolli strutturati di monitoraggio. **Conclusioni***:* i risultati suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità è influenzata principalmente da fattori organizzativi, economici e di disponibilità delle risorse.	

Riassunto dei giudizi

	Liraglutide	Tirzepatide
Problema	Sì	Sì
Effetti desiderabili	Piccoli	Grandi
Effetti indesiderabili	Grandi	Grandi
Bilancio netto	Moderatamente a sfavore	Nullo
Certezza dell'evidenza	⨁◯◯◯ Molto bassa	⨁◯◯◯ Molto bassa
Valori	Possibile incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante
Bilancio degli effetti	Probabilmente favorisce il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi elevati
Certezza dell'evidenza sulle risorse	⨁⨁⨁◯ Moderata	⨁⨁⨁◯ Moderata
Costo-efficacia	Probabilmente favorisce il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento
Equità	Ridotta	Ridotta
Accettabilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì
Fattibilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì

Tipo di raccomandazione

Intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Liraglutide	○	○	●	○	○
Tirzepatide	○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazioni
Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con OSAS, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di tirzepatide per migliorare la funzione respiratoria (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento). Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con OSAS, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non si esprime né a favore né contro l'utilizzo di liraglutide 3 mg per migliorare la funzione respiratoria (raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto).
Giustificazione

La mortalità è stata definita come*outcome* critico, ma la maggior parte degli studi inclusi non l'aveva inclusa fra gli esiti considerati. Inoltre gli studi sui farmaci hanno un orizzonte temporale breve, che non permette di ricavare questo dato. Il metodo GRADE impone la valutazione della riduzione del rischio assoluto e non relativo (che viene indicato in alcuni studi), che risulta comunque utile nella pratica clinica. Per quanto riguarda la qualità di vita, questa è descritta solo in pochi studi con *follow-up* breve.

Anche se la frequenza degli effetti indesiderati con l'utilizzo dei farmaci è elevata, e tali effetti sono spesso riportati come importanti, si tratta comunque nella maggior parte dei casi di effetti transitori, gestibili al domicilio anche con il solo rallentamento della fase di titolazione del farmaco, che raramente portano alla necessità di interruzione.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Poiché i dati di letteratura non sono disaggregati per genere, non è possibile esprimere raccomandazioni specifiche rispetto a questo parametro, che comunque condiziona sia l'accesso alle cure, sia il loro corretto monitoraggio. È possibile che pazienti con caratteristiche differenti per genere, età e complicanze, possano rispondere in modo diverso ai trattamenti.

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Studi che abbiano come esito specifico la mortalità.

Studi con esiti differenziati per genere.

10.6.3 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia cardio-vascolare)	
POPOLAZIONE:	Adulti in sovrappeso o con obesità con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia cardio-vascolare)
INTERVENTO:	Semaglutide
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg e BMI) Riduzione circonferenza vita Miglioramento MACE e vasculopatia periferica Riduzione ricoveri per scompenso cardiaco Qualità della vita Mortalità Eventi avversi Eventi avversi gravi Le soglie sono riportate nelle SoF di riferimento di ogni esito (Appendice 7).
***SETTING*:**	**Ospedaliero e ambulatoriale**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**

CONFLITTI DI INTERESSE

Problema: il problema è una priorità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente, che determina la comparsa di numerose patologie, (metaboliche, motorie, ortopediche, cardiocircolatorie, respiratorie e oncologiche), che determinano una significativa riduzione della aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni. È un problema sanitario e sociale importante, che per anni non ha avuto opzioni terapeutiche valide. Da qualche anno sono disponibili tecniche chirurgiche e farmaci, in grado di determinare una significativa perdita di peso nella maggior parte dei pazienti trattati e un significativo miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Lo scopo della LG è, attraverso la revisione delle prove di efficacia, indicare la terapia più adatta per i pazienti adulti affetti da sovrappeso o obesità complicata da malattia cardio-vascolare (vasculopatia periferica, IMA e *ictus* non fatale) resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza presente nei pazienti. Per gli esiti specifici relativi alla complicanza malattia cardio-vascolare è stato incluso un solo studio. **Lincoff 2023** include 17 604 partecipanti (di almeno 45 anni ,età media 61.6 anni, maschi 72%), con obesità (peso medio 96.5 kg, BMI ≥ 27 kg/m^2, medio 33.3 kg m^2) e malattia CV, con o senza storia precedente di diabete. I partecipanti sono stati randomizzati a semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*.. Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto	L'unico dato è ricavato da un unico studio interrotto precocemente a 4 anni per il raggiungimento della significatività. È da rilevare che anche se il giudizio non può essere formalmente più alto di questo, perché si guarda alla riduzione assoluta del rischio (e non a quella relativa che è clinicamente molto importante), si tratta di risultati ottenuti in prevenzione secondaria, quindi in una popolazione ad altissimo rischio cardio-vascolare residuo, nonostante l'ottimizzazione di tutta la restante terapia anti-

	piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato ed effetto grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto. Si veda Appendice 7 per le SoF.	ipertensiva, anti-aggregante e ipolipemizzante.

Intervento*	**Giudizio per esito**								**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**MACE e vasculopatia periferica**	**Ricovero per scompenso**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi gravi****	
Semaglutide	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Irrilevanti	Piccoli	Irrilevanti	Piccoli	Piccoli

*Vengono riportati solo i risultati relativi agli interventi che hanno valutato il parametro di interesse in questa popolazione, cioè MACE.

** Qui riportati perché con segno negativo nelle SOF

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?				
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**			**Considerazioni aggiuntive**
	Si veda Appendice 7 per le SoF.			Gli effetti "grandi" sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla *magnitudo* dell'effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione del farmaco.
Intervento	**Giudizio per esito**		**Giudizio complessivo sull'intervento**	
	Eventi avversi	**Eventi avversi gravi**		
Semaglutide	Grandi		Grandi	

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
Intervento	**Effetti desiderabili**	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Semaglutide	Piccoli	Grandi	**Moderatamente a sfavore**

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza complessiva sull'evidenza di efficacia e sicurezza?										
Intervento	**Giudizio per esito**									**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**MACE e vasculopatia periferica**	**Ricovero per scompenso**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi**	**Eventi avversi gravi**	
Semaglutide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Relativamente agli effetti collaterali, alcuni partecipanti hanno dato molta importanza a quelli immediati, riferendo che impattano sul loro stile e abitudini di vita, altri invece hanno dichiarato di temere quelli a lungo	La percezione del rischio e le priorità sono specifiche in base alle caratteristiche dei pazienti. Il livello di incertezza è maggiore per le chirurgie, dove il *counseling* clinico è fondamentale, ma la percezione del paziente di efficacia del trattamento chirurgico è nettamente maggiore rispetto a quello degli effetti avversi, pertanto vi è meno incertezza e variabilità nel giudizio delle chirurgie rispetto alle terapie farmacologiche.

	termine. Lo scopo dello studio di **Choi 2023** era identificare i fattori clinici, personali e psicosociali associati alla decisione dei pazienti con obesità di intraprendere trattamenti più intensivi per la perdita di peso, con particolare attenzione alla scelta tra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale mediante questionario *online* rivolto a membri statunitensi dell'*Obesity Action Coalition*. Sono stati inclusi adulti con obesità interessati o coinvolti in percorsi terapeutici per la gestione del peso. Hanno partecipato complessivamente 4192 individui, in gran parte con obesità moderata o severa e con frequenti complicanze correlate al peso. Lo studio ha raccolto informazioni su precedenti tentativi di perdita di peso, sull'utilizzo di farmaci anti-obesità (tra cui naltrexone/bupropione e liraglutide) e sull'eventuale ricorso alla chirurgia metabolica e bariatrica. Dall'analisi è emerso che la decisione verso trattamenti più invasivi risultava fortemente influenzata dalla gravità della condizione clinica, dalla storia di insuccessi con dieta, attività fisica o farmaci, nonché da fattori motivazionali e psicologici individuali. I pazienti attribuivano grande importanza a interventi percepiti come più efficaci e duraturi, in grado di determinare un marcato calo ponderale e un miglioramento significativo della qualità di vita. L'esperienza di precedenti terapie farmacologiche era spesso associata a maggiore disponibilità a considerare la chirurgia come opzione successiva. Nel complesso, lo studio evidenzia come le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'efficacia attesa e dalla percezione di una soluzione definitiva, più che dal tipo specifico di trattamento.	

	Lo scopo dello studio di **Le Roux 2024** era esplorare atteggiamenti, preferenze, barriere e fattori decisionali relativi all'utilizzo dei farmaci per l'obesità sia dal punto di vista dei pazienti sia dei professionisti sanitari, al fine di comprendere le cause del loro limitato utilizzo nella pratica clinica. È stata condotta una *survey* trasversale multinazionale in Europa e negli Stati Uniti, che ha coinvolto persone con obesità e operatori sanitari impegnati nella gestione del peso. Hanno partecipato circa 2500 adulti con obesità (BMI ≥30 kg/m² oppure ≥27 kg/m² con complicanze) e circa 500 professionisti sanitari. I trattamenti considerati comprendevano la classe dei farmaci anti-obesità, inclusi orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg e semaglutide 2.4 mg. Dai risultati è emerso che solo una minoranza dei pazienti aveva effettivamente utilizzato farmaci per l'obesità, nonostante un interesse diffuso verso questa opzione terapeutica. I principali fattori che guidavano la scelta erano l'efficacia attesa in termini di perdita di peso, la sicurezza e la raccomandazione del medico curante. Tra le barriere più frequentemente riportate figuravano il timore degli effetti collaterali, la scarsa conoscenza delle opzioni disponibili, la sfiducia nei trattamenti farmacologici e i problemi di accesso o rimborso economico. Molti pazienti hanno espresso la necessità di maggiori informazioni e supporto da parte dei professionisti sanitari, evidenziando come la decisione di iniziare una terapia farmacologica sia strettamente legata al *counseling* medico e alla percezione di un percorso di cura strutturato. Nel complesso, lo studio suggerisce che l'accettabilità dei farmaci per l'obesità dipende non solo dalle caratteristiche cliniche del trattamento, ma anche da fattori informativi, economici e organizzativi che possono limitarne l'adozione nella pratica reale.	

	Chirurgia metabolica e bariatrica Lo studio di **Rozier 2019** ha utilizzato l'approccio "*conjoint analysis*", basato su sondaggi *online,* per misurare le preferenze dei pazienti candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli Stati Uniti: RYGB, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy* e *duodenal switch*. I risultati permettono di confrontare gli aspetti chiave delle procedure chirurgiche, ma non di confrontare le procedure stesse. Un *panel* di 12 persone sottoposte in passato a chirurgia metabolica e bariatrica è stato chiamato a stilare un elenco di variabili ritenute importanti nella scelta di un trattamento. Questo elenco è stato revisionato da pazienti in un *focus group*, scegliendone 9 riguardanti il modo in cui il trattamento favorisce la perdita di peso, la difficoltà della procedura chirurgica e i giorni di degenza necessari, il tempo necessario affinché la procedura fosse disponibile, la quantità di perdita di peso, la risoluzione delle complicanze correlate all'obesità, i rischi correlati, le complicanze correlate alla procedura, il cambio nella dieta e il costo associato al trattamento. Fra maggio 2015 e gennaio 2016, 815 persone hanno risposto al questionario (76.7% fra i 30 e 59 anni, 79.9% di sesso femminile). Le variabili più significative per coloro che hanno risposto sono state la risoluzione delle complicanze, la perdita di peso totale e il costo associato al trattamento. In confronto a quelli di età superiore, i soggetti di 18-44 anni hanno scelto come variabili più importanti la perdita di peso e il costo associato al trattamento. Dai risultati del questionario emerge come i partecipanti sarebbero disposti a pagare di più per le procedure che ottengono maggiore perdita di peso e risolvono le complicanze.	

	Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia metabolica e bariatrica come un cambio di vita che ha inciso in diversi ambiti. Dall'analisi dei dati emerge complessivamente il concetto di "nuova normalità" e quindi anche l'entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita dopo la chirurgia. È stata ritrovata la normalità in tanti e diversi ambiti della vita: mobilità, facilità nello svolgere le *routine* giornaliere, riduzione dei farmaci, benessere fisico, fiducia in sé stessi e principalmente il rapporto col cibo e il modo di mangiare. Sebbene la chirurgia abbia migliorato i problemi di salute esistenti, cinque partecipanti hanno riferito di aver sviluppato nuovi problemi di salute dopo l'intervento chirurgico, come ad esempio carenze di micronutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. Lo studio di **Yates 2020** aveva l'obiettivo di valutare l'esperienza dei soggetti sottoposti alla *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG). Sono stati coinvolti 102 soggetti, sottoposti a tale chirurgia tra aprile 2013 e marzo 2016. Gli intervistati che hanno completato le interviste telefoniche (3 uomini e 19 donne, età media 43.9 anni, BMI medio 41.5 kg/m^2) erano stati sottoposti a LSG uno, due o tre anni prima e prima dell'intervento avevano almeno una delle seguenti complicanze: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastroesofageo (10%), diabete di tipo 2 (10%). Fra i partecipanti è stato ricorrente il tema della "nuova normalità", cioè il fatto di ripensare i propri comportamenti e atteggiamenti: • peso e salute: la perdita di peso subito dopo l'intervento chirurgico è stata motivante per tutti;	

	• cambiamenti fisici e quotidiani miglioramenti della vita: alcune modifiche sono state funzionali, mentre altre solo relative all'aspetto fisico; • comportamento alimentare e relazione con il cibo: i partecipanti hanno spesso riflettuto sui cambiamenti e i modi in cui interagiscono con il cibo dopo la chirurgia. La capacità di controllare le dimensioni delle porzioni e la quantità di cibo è stata menzionata come fattore chiave del successo dell'operazione; • QoL: la perdita di peso ha permesso di avere la possibilità di partecipare a una vasta gamma di attività quotidiane. Lo studio di **Apovian 2013** aveva l'obiettivo di identificare i fattori clinici, comportamentali e percettivi associati alla scelta dei pazienti tra LAGB e RYGB. Sono stati reclutati candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica provenienti da due centri accademici di Boston. Hanno partecipato 536 adulti (239 LAGB e 297 RYGB), intervistati prima dell'intervento mediante questionari su qualità di vita, comportamento alimentare, rischio percepito e motivazioni. Dalle analisi è emerso che la scelta della procedura era fortemente influenzata da: • tolleranza al rischio: i pazienti disposti ad accettare maggior rischio di mortalità preferivano il *bypass*; • desiderio di maggiore perdita di peso: preferenza per *bypass*; • qualità di vita più elevata e minore sofferenza clinica: maggiore probabilità di scegliere bendaggio; • presenza di diabete tipo 2: orientamento verso *bypass*; • comportamenti alimentari disinibiti e peso ideale molto distante dal peso attuale: *bypass*.	

	In sintesi, la scelta non era guidata tanto da variabili cliniche oggettive, quanto da valori soggettivi, percezione del rischio e aspettative di efficacia, evidenziando l'importanza delle preferenze individuali nel processo decisionale. Lo studio di **Ho 2014** aveva l'obiettivo di quantificare le preferenze dei pazienti con obesità rispetto al bilancio tra benefici e rischi dei dispositivi per la perdita di peso, per supportare le decisioni regolatorie della FDA. È stato condotto un esperimento di scelta fra scelte alternative su 540 adulti statunitensi con BMI ≥ 30 kg/m², ai quali venivano presentati scenari ipotetici di dispositivi con differenti livelli di efficacia, durata dell'effetto e rischi (mortalità, ospedalizzazioni, effetti collaterali). I partecipanti hanno mostrato che: • attribuiscono grande valore alla perdita di peso sostenuta nel tempo; • accettano rischi non trascurabili se i benefici sono rilevanti; • esiste una forte eterogeneità nella tolleranza al rischio (alcuni molto cauti, altri più "spavaldi"); • per accettare un rischio di mortalità minimo (0.01%), molti richiedevano almeno il 10% di perdita di peso. Lo studio evidenzia come le decisioni terapeutiche debbano considerare il bilancio personalizzato tra rischio ed efficacia, mostrando la variabilità dei valori dei pazienti. Lo studio di **Ternovits 2006** aveva l'obiettivo di esplorare le motivazioni che portano i pazienti a scegliere tra *bypass* gastrico (RYGBP) e bendaggio gastrico (LAGB) e il loro livello di soddisfazione post-operatoria. È stato somministrato un questionario a 101 pazienti operati (22 LAGB, 79 RYGBP) a 3–24 mesi dall'intervento. I motivi principali della scelta sono risultati per il *bypass* la maggior perdita di peso attesa, per il bendaggio la	

	maggior sicurezza e il minor rischio chirurgico. I pazienti con *bypass* hanno riportato maggior soddisfazione complessiva e percezione che l'alternativa sarebbe stata meno efficace. I pazienti sottoposti a bendaggio riportavano maggiore attenzione alla sicurezza e percezione di risultati simili tra le due tecniche. Lo studio di **Wee 2012**aveva l'obiettivo di quantificare il peso dell'obesità sulla qualità di vita e stimare quanto i pazienti fossero disposti ad accettare rischi pur di migliorare il proprio stato di salute. L'utilità media dello stato di salute riportata dai partecipanti era 0.87, indicando una percezione significativa di perdita di benessere rispetto alla salute perfetta. Molti soggetti risultavano disposti ad accettare un rischio non trascurabile di mortalità per ottenere una riduzione sostanziale del peso o un miglioramento funzionale, suggerendo un'elevata motivazione al trattamento. Fra i fattori associati a *utilities* più basse sono emersi soprattutto aspetti psicosociali e relazionali, più che il solo BMI: • stigma sociale e imbarazzo pubblico; • limitazioni nelle attività quotidiane e lavorative; • ridotta qualità di vita fisica e mentale. Nel complesso, lo studio evidenzia che le preferenze dei pazienti non sono determinate esclusivamente dal rischio clinico o dal peso corporeo, ma riflettono soprattutto il desiderio di recuperare funzionamento sociale, autonomia e dignità personale, elementi che influenzano fortemente l'accettabilità di interventi intensivi come la chirurgia metabolica e bariatrica. Lo studio di **Whitty 2015** aveva l'obiettivo di derivare le preferenze della popolazione generale per la	

	prioritizzazione dell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nel sistema pubblico australiano. È stato condotto un esperimento di scelta fra alternative su 1994 adulti, ai quali venivano presentati pazienti ipotetici con diverse caratteristiche (BMI, comorbilità, età, impegno nello stile di vita, tempo in lista d'attesa, probabilità di successo). I partecipanti hanno mostrato di voler dare priorità a: • soggetti con maggior gravità clinica (BMI elevato/complicanze); • chi dimostra impegno nel cambiamento dello stile di vita (criterio più importante); • chi attende da più tempo. L'età risultava poco rilevante. Lo studio evidenzia come le decisioni di allocazione riflettano valori di equità, responsabilità personale e gravità della malattia. Nel **complesso**, le evidenze disponibili suggeriscono che le preferenze dei pazienti con obesità nei confronti dei trattamenti farmacologici e chirurgici sono principalmente guidate da dall'efficacia attesa, dal miglioramento della qualità di vita e dal bilancio percepito tra benefici e rischi.	

Intervento	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**
Semaglutide	Moderatamente a sfavore	⨁◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?						
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**					**Considerazioni aggiuntive**
						Anche se gli effetti indesiderabili sono grandi per frequenza e talvolta intensità, sono quasi sempre transitori, gestibili al domicilio e raramente portano alla interruzione del trattamento.
Intervento	**Giudizio**					**Bilancio complessivo degli effetti**
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**	
Semaglutide	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento*

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Costi**
Semaglutide	Grandi

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Giudizio**
Semaglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto		
Si veda Analisi economica all'Appendice 9		**Considerazioni aggiuntive**
Intervento	**Giudizio**	Attualmente non sono noti gli effetti a lungo termine dei farmaci, pertanto non è possibile esprimere un giudizio di costo-efficacia nel lungo periodo.
Semaglutide	Probabilmente favorisce l'intervento	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Ridotta: semaglutide **Probabilmente ridotta:** **Probabilmente nessun impatto:** **Probabilmente aumentata:** **Aumentata:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010). **Colangeli 2024 – Italia (Lazio)** Lo studio ha esplorato atteggiamenti, stigma e conoscenze dei pazienti con obesità che accedono per la prima volta ai centri specialistici della Regione Lazio, valutando come percezioni e barriere culturali possano influenzare l'accesso ai trattamenti. È stata condotta un'indagine anonima su 300 pazienti (BMI medio 35.3 kg/m²). Una quota rilevante ha riportato stigma sanitario (≈32%), percezione di scarso supporto del sistema sanitario (≈62%) e scarsa informazione sui farmaci anti-obesità (≈72%). Sebbene molti considerassero utili farmaci e chirurgia, una parte esitava per paura degli effetti collaterali o convinzione che lo stile di vita fosse sufficiente. Lo studio evidenzia quindi	Sebbene i farmaci siano indicati per un'ampia popolazione di pazienti, il loro utilizzo risulta inferiore tra le persone con svantaggio socioeconomico, senza copertura sanitaria o appartenenti a minoranze etniche, nonostante queste categorie possano beneficiare in misura significativa del trattamento. La valutazione dell'equità è fortemente condizionata dal fatto che i farmaci con l'indicazione specifica per l'obesità non sono rimborsati dal SSN. Si sottolinea che la tirzepatide nel paziente con diabete mellito tipo 2 è rimborsata, e questo riduce ulteriormente l'equità della terapia farmacologica. Il

	barriere informative, stigma e carenze organizzative, che possono limitare l'equità di accesso alle cure, oltre ai fattori puramente economici. **Farmacoterapia** Lo studio di **Lu 2022** (**USA**) ha valutato la distribuzione nella popolazione statunitense degli adulti eleggibili al trattamento farmacologico dell'obesità con semaglutide 2.4 mg e ha analizzato le caratteristiche socioeconomiche e di accesso alle cure associate all'effettivo utilizzo di terapie per la perdita di peso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sono stati inclusi 13 711 adulti rappresentativi della popolazione statunitense, identificando i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² oppure ≥ 27 kg/m² con complicanze correlate al peso, criteri compatibili con l'indicazione regolatoria del farmaco. I risultati mostrano che circa la metà della popolazione adulta (≈ 51%) risulta teoricamente eleggibile al trattamento con semaglutide; tuttavia, solo una piccola quota utilizza effettivamente farmaci per la perdita di peso (circa 2–3%). L'eleggibilità risultava più frequente tra soggetti con diabete tipo 2, ipertensione e dislipidemia, ma l'accesso reale al trattamento era fortemente influenzato da fattori socioeconomici. In particolare, i soggetti con reddito più basso, senza assicurazione sanitaria o senza un medico di riferimento, così come alcune minoranze etniche (afroamericani e ispanici), presentavano minore probabilità di ricevere trattamenti farmacologici, nonostante un bisogno clinico	trattamento chirurgico invece è rimborsato dal SSN, mentre non lo sono i trattamenti successivi all'intervento.

	comparabile o maggiore. L'indagine evidenzia quindi una marcata disuguaglianza nell'accesso alle terapie anti-obesità, suggerendo che barriere economiche e organizzative limitino l'implementazione dei trattamenti farmacologici, con un impatto sproporzionato sulle fasce socioeconomiche più svantaggiate. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Ahmad 2014** ha valutato quanti adulti in **Inghilterra** risultino eleggibili alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo i criteri NICE e ne ha descritto le caratteristiche sociodemografiche, per identificare possibili disuguaglianze di accesso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati rappresentativi nazionali dell'*Health Survey for England* 2006 su 9425 adulti con disponibili dati su BMI e complicanze. Circa il 5.4% della popolazione adulta (≈2.1 milioni di persone) risultava eleggibile alla chirurgia. Gli eleggibili erano più frequentemente donne, pensionati e soggetti con basso livello di istruzione o senza qualifiche formali. I risultati indicano che la platea potenzialmente beneficiaria appartiene in misura maggiore a fasce socioeconomiche svantaggiate, suggerendo che, senza adeguata pianificazione delle risorse, l'accesso alla chirurgia potrebbe risultare ineguale rispetto al bisogno clinico. Lo studio di **Desogus 2019 in Inghilterra** ha stimato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo le LG NICE aggiornate e ha confrontato le caratteristiche	

	demografiche degli eleggibili con quelle dei pazienti effettivamente operati. Analisi secondaria dell'*Health Survey for England* 2014 (6938 adulti). Circa il 7.8% della popolazione (≈3,.6 milioni) risultava eleggibile. Tuttavia, i pazienti operati erano sproporzionatamente donne e più giovani, con distribuzione diversa rispetto alla popolazione eleggibile. La discrepanza tra eleggibilità e utilizzo suggerisce potenziali disuguaglianze di accesso, con gruppi che rimangono sottotrattati nonostante il bisogno clinico. Lo studio di **Fysekidis 2016** in **Francia** ha valutato se persistano disuguaglianze socioeconomiche nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica anche in un sistema sanitario pubblico con copertura totale dei costi. Studio prospettico su 100 candidati alla chirurgia confrontati con 578 soggetti con obesità della stessa area. I candidati alla chirurgia presentavano minore deprivazione socio-economica rispetto al gruppo di controllo, nonostante l'assenza di barriere economiche dirette. Questo suggerisce che fattori sociali, culturali e di supporto continuano a rappresentare ostacoli indipendenti all'accesso, anche quando la chirurgia è gratuita. Lo studio di **Donnan 2020** in **Canada** ha valutato le preferenze dei pazienti riguardo ai criteri di priorità per l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica in presenza di liste d'attesa prolungate. È stato condotto un esperimento *online* di scelta fra alternative su 515 adulti con obesità. I partecipanti hanno attribuito maggiore priorità a pazienti con gravi limitazioni funzionali, più complicanze cardio-vascolari e forte impatto sulla salute mentale, mentre avevano peso minore BMI e tempo di	

	attesa. I risultati suggeriscono che i pazienti privilegiano criteri di gravità clinica e impatto sulla vita quotidiana, supportando sistemi di scelta delle priorità che riducano iniquità basate solo sull'ordine cronologico di lista. Lo studio di **Korda 2012 (Australia)** ha valutato la diseguaglianza socioeconomica nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nella popolazione con obesità del *New South Wales*, Australia fra gli anni 2006 e il 2008. È stato inviato un questionario a una coorte di 49 364 soggetti di età 45-74 anni e con BMI ≥ 30 kg/m^2. I dati raccolti mostrano che il tasso di chirurgia metabolica e bariatrica è di 27.92/10 000 persone; risulta più elevato fra le donne con diabete o altre patologie croniche, abitanti nelle grandi città, con BMI elevato e con reddito familiare > 70 000 dollari/anno. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica, che è proporzionale allo stato socioeconomico dei soggetti, dato che gran parte accede alla chirurgia attraverso un'assicurazione privata correlata al reddito. Questo svantaggio si evidenzia maggiormente quando si parla di soggetti con obesità e complicanze e in situazione socioeconomica sfavorevole. Lo studio di **Hoffman 2019** ha analizzato le disparità etniche e di genere nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica negli **Stati Uniti**. Utilizzando dati nazionali, ha confrontato eleggibilità e utilizzo. Gli uomini afroamericani rappresentavano circa l'11% degli eleggibili ma solo il 2.4% degli operati, pur presentando maggiori complicanze. I dati evidenziano una marcata sottoutilizzazione	

	della chirurgia tra gruppi etnici svantaggiati, indicativa di barriere sistemiche e organizzative. Lo studio di **Livingston 2004 (USA)** ha confrontato le caratteristiche socioeconomiche della popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con quelle dei pazienti operati, utilizzando *database* nazionali. Gli eleggibili erano più frequentemente neri, con basso reddito, scarsa istruzione e copertura pubblica, ma tali gruppi risultavano sottorappresentati tra i pazienti operati. Emergono quindi disuguaglianze strutturali legate a povertà e assicurazione sanitaria. Lo studio di **Mainous 2013 (USA)** ha analizzato l'utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica tra bianchi e neri eleggibili, confrontando *database* nazionali di eleggibilità e interventi. Sebbene i neri avessero maggiore eleggibilità, i bianchi ricevevano più frequentemente la chirurgia, probabilmente per maggiore copertura assicurativa privata. Ciò suggerisce inequità legate all'accesso economico e assicurativo. Lo studio di **Martin 2010 (USA)** ha confrontato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con i pazienti effettivamente operati utilizzando *database* nazionali. La popolazione eleggibile mostrava reddito più basso, minore istruzione, minore accesso sanitario e maggiore quota di minoranze etniche, mentre gli operati erano prevalentemente bianchi, con reddito medio-alto e assicurazione privata. Gli autori concludono che reddito, assicurazione e istruzione rappresentano determinanti chiave dell'accesso, con persistenti disparità socioeconomiche.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022). **Accettabilità e aderenza agli interventi farmacologici** Cinque studi osservazionali, qualitativi e sperimentali (Abdel-Bary 2025, Gasoyan 2025, Donnan 2022, Avenell 2018, Torgerson 2004) hanno valutato accettabilità, preferenze, aderenza e persistenza ai farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide,). Nel complesso emerge che l'accettabilità percepita è generalmente elevata per efficacia, ma l'aderenza reale è spesso limitata da barriere economiche, effetti collaterali e fattori organizzativi.	La terapia farmacologica risulta accettabile nel breve periodo, non sono noti dati a lungo termine. L'accettabilità dei trattamenti chirurgici è favorita da un adeguato *counseling*. il giudizio è inteso come probabile aderenza al trattamento.

	Negli studi di pratica clinica reale con agonisti GLP-1, **Abdel-Bary 2025** ha mostrato che una quota rilevante di pazienti non avvia o interrompe precocemente la terapia: circa un quarto non inizia il trattamento e oltre un terzo lo sospende entro due anni. Le principali cause di interruzione riportate sono perdita al *follow-up*, effetti collaterali gastrointestinali e problemi di copertura assicurativa/costi. Analogamente, **Gasoyan 2025** ha evidenziato che tra i pazienti che interrompono semaglutide o tirzepatide entro un anno, quasi la metà cita il costo o problemi assicurativi, seguiti da effetti avversi e carenze di disponibilità del farmaco. Questi dati indicano che la persistenza terapeutica è il principale determinante dell'efficacia clinica nella pratica reale. Lo studio qualitativo di **Donnan 2022** (Canada), basato su interviste a 21 adulti con obesità severa, ha identificato cinque fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide): costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici attesi e alternative non farmacologiche. Le preferenze sono risultate eterogenee: alcuni pazienti preferiscono l'iniezione settimanale, altri la compressa orale. Costi e effetti avversi rappresentano i principali deterrenti. Ciò suggerisce che l'accettabilità è fortemente individuale e guidata dal bilancio di aspetti pratici più che dalla sola efficacia. La RS di **Avenell 2018** ha evidenziato che i trattamenti farmacologici risultano più accettabili e sostenibili quando integrati con *counselling* e programmi strutturati di supporto comportamentale. Senza tale supporto, l'aderenza a lungo termine tende a diminuire. **Bloom 2018** ha inoltre mostrato che i pazienti desiderano una maggiore guida da parte dei professionisti sanitari,	

	con piani concreti e *follow-up* regolare, fattori associati a maggior coinvolgimento e continuità terapeutica. Nel RCT di **Torgerson 2004** (orlistat *vs placebo* per 4 anni, n = 3305), la *compliance* è stata misurata tramite conteggio delle compresse ed è risultata molto elevata e sovrapponibile nei due gruppi (93.3% orlistat *vs* 92.8% *placebo*). Questo indica che, in contesti sperimentali strutturati con monitoraggio continuo, l'aderenza può essere ottimale, suggerendo che organizzazione dell'assistenza e *follow-up* intensivo siano determinanti chiave. **Conclusione**: complessivamente, i farmaci anti-obesità risultano clinicamente accettabili ma operativamente fragili. Gli studi indicano che l'efficacia farmacologica da sola non garantisce persistenza: per assicurare accettabilità e aderenza nel lungo periodo, servono supporto organizzativo, *counselling*, accessibilità economica e gestione degli effetti avversi. I risultati suggeriscono che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come accettabili in termini di efficacia attesa, ma l'accettabilità reale e la persistenza nel tempo risultano influenzate da diversi fattori pratici. Costi, copertura assicurativa, effetti collaterali (in particolare gastrointestinali), modalità di somministrazione e disponibilità del farmaco rappresentano le principali barriere riportate. Gli studi di Abdel-Bary 2025 e Gasoyan 2025 mostrano tassi rilevanti di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, mentre contesti strutturati con monitoraggio e *follow-up* intensivo evidenziano livelli di aderenza più elevati. Programmi integrati con *counselling* e supporto comportamentale sembrano favorire maggiore accettabilità e continuità terapeutica. **Accettabilità e aderenza alla chirurgia metabolica e bariatrica** Dieci studi qualitativi, osservazionali e sperimentali (Chevallier 2007, Goldenshluger 2018, da Silva 2013, Tang	

	2018, Colangeli 2024, Craig 2023, Roh 2020, Coulman 2020, Arterburn 2013, Engström 2018). **Chevallier 2007 (Francia) – LAGB**: coorte prospettica (n = 1236). Il successo dipendeva da modifiche dello stile di vita ed esperienza del centro. L'elevato volume e il supporto multidisciplinare migliorano fattibilità e accettabilità organizzativa. **Goldenshluger 2018 (Israele) - *sleeve gastrectomy***: studio retrospettivo (n = 178). Solo 46.6% è aderente al *follow-up*. Barriere principali: lavoro e logistica. Il *follow-up* rappresenta un punto critico di implementazione. **da Silva 2013 (Portogallo):** studio qualitativo che ha fatto interviste post-chirurgia. Migliore accettabilità quando la chirurgia è vista come parte di un percorso comportamentale; aspettative "miracolistiche" associate a insoddisfazione. **Tang 2018 (Cina)**: *survey* ai candidati a chirurgia metabolica e bariatrica. Il 78% accetta l'intervento. Facilitatori: alto BMI, complicanze, assicurazione e supporto familiare → ruolo di fattori socioeconomici/equità. **Colangeli 2024 (Italia):** i risultati della *survey* nei pazienti con obesità mostra che l'accettabilità è ridotta da stigma, scarsa informazione e fiducia limitata nel sistema sanitario. Gli autori concludono che è necessaria un'educazione strutturata. **Craig 2023 (Irlanda)**: studio qualitativo. Le scelte dipendono da accesso ai servizi, autonomia e fiducia nel *team*. Informazioni chiare e decisione condivisa aumentano l'accettabilità. **Roh 2020 (Corea del Sud)**: *survey* relativa agli interventi preferiti (*sleeve gastrectomy* preferita dal 75%). Le preferenze sono guidate da percezione di sicurezza/efficacia. Motivi di rifiuto: complicanze, complessità tecnica,	

	visite frequenti. **Coulman 2020 (UK)**: studio qualitativo. La chirurgia viene descritta come "nuova normalità". Il *follow-up* (monitoraggio, dietista, contatto con il *team*, continuità di cura) è percepito come fondamentale per sicurezza e accettabilità. **Arterburn 2013 (USA)**: lo studio ha valutato un processo decisionale condiviso. Dopo informazione strutturata, solo una minoranza sceglie la chirurgia; molti preferiscono opzioni conservative o sono incerti. L'accettabilità dipende fortemente dal processo decisionale e dai valori individuali. **Engström 2018 (Svezia) GBP**: studio prospettico (n = 39). Miglioramento precoce di dolore, nausea e funzione sociale a 1 mese, ma disturbi gastrointestinali persistenti. Buona accettabilità precoce con effetti collaterali transitori. **Conclusione**: l'accettabilità della chirurgia è alta tra pazienti informati e con supporto strutturato, ma limitata da timori di rischio, aspettative irrealistiche, barriere logistiche, costi e disuguaglianze di accesso, nonché scarsa formazione dei clinici. I risultati degli studi suggeriscono che la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita come accettabile tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. L'accettabilità appare maggiore quando l'intervento è integrato in programmi di cambiamento comportamentale e quando sono garantiti informazione chiara, processo decisionale condiviso e continuità del *follow-up*. Studi qualitativi indicano che molti pazienti interpretano la chirurgia come un cambiamento di vita verso una "nuova normalità", con miglioramenti nella qualità di vita e nel funzionamento quotidiano. Tuttavia, l'aderenza al *follow-up* e la continuità	

	assistenziale rappresentano criticità rilevanti. Timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, complessità del percorso e barriere logistiche o socioeconomiche possono limitare l'accettabilità. Le preferenze dei pazienti risultano influenzate da percezione di sicurezza ed efficacia, supporto familiare e accesso ai servizi. **Soddisfazione degli interventi** (Van Wieren 2019, Chan 2016, Gupta 2016, Hegland 2019, Plenn 2025) Diversi studi hanno valutato la soddisfazione dei pazienti come esito soggettivo rilevante per comprendere l'accettabilità reale degli interventi bariatrici e farmacologici, considerando che una maggiore soddisfazione si associa a migliore aderenza, continuità del *follow-up* e minore abbandono del percorso terapeutico. Lo studio qualitativo di esperienza d'uso con semaglutide (**Plenn 2025**) ha mostrato elevata soddisfazione per la perdita di peso e il miglioramento psicologico, ma frequenti problemi di nausea, disturbi gastrointestinali, costi elevati e difficoltà di accesso, indicando buona accettabilità soggettiva ma limitata fattibilità pratica. Analogamente, **Sørensen 2025** ha rilevato che molti utenti riportano effetti collaterali e aspettative irrealistiche sulla durata della terapia, elementi che favoriscono l'interruzione precoce. Lo studio di **Van Wieren 2019** aveva l'obiettivo di valutare l'impatto dei sintomi di reflusso gastroesofageo (GERD) sulla soddisfazione dei pazienti dopo ***sleeve gastrectomy***. Sono stati analizzati i dati prospettici di 6608 pazienti operati, con questionari pre-operatori e a 1 anno. I risultati hanno mostrato che: • il 78% era complessivamente soddisfatto;	

	• la soddisfazione dipendeva fortemente dall'andamento dei sintomi di reflusso; • i pazienti con peggioramento del GERD avevano tassi di soddisfazione molto inferiori (~49%); • il reflusso spiegava più della perdita di peso la variabilità della soddisfazione. Pertanto, gli esiti sintomatici e di qualità di vita contano più del solo calo ponderale nella valutazione soggettiva del trattamento. Lo studio canadese **di Chan 2016** ha valutato un modello organizzativo di chirurgia metabolica e bariatrica "**decentrata rurale**", in cui visite pre e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento era eseguito in un centro urbano. I risultati hanno mostrato punteggi di soddisfazione molto elevati, maggiore aderenza al *follow-up* e percezione positiva di accessibilità, comodità e supporto familiare. La soddisfazione era quindi legata soprattutto all'organizzazione del servizio e alla riduzione delle barriere logistiche. **Metodi per perdere peso (Stati Uniti)** **Gupta 2016** ha confrontato chirurgia/farmacoterapia con sole modifiche dello stile di vita, mostrando che gli interventi più intensivi riportavano livelli di soddisfazione quasi doppi rispetto alle sole modifiche dello stile di vita. Ciò suggerisce che trattamenti con benefici clinici più tangibili sono percepiti come maggiormente accettabili. **Hegland 2019** (Norvegia) riporta che la maggior parte dei pazienti risultava soddisfatta o molto soddisfatta a lungo termine (5 anni). L'insoddisfazione era associata a BMI più elevato al *follow-up* e minore qualità di vita, indicando che il beneficio clinico percepito condiziona fortemente l'accettabilità.	

	Conclusioni*:* nel complesso, la soddisfazione emerge come indicatore affidabile dell'accettabilità degli interventi per l'obesità. La soddisfazione risulta maggiore quando migliorano sintomi, qualità di vita, risultati clinici e accessibilità dei servizi, mentre diminuisce in presenza di complicanze, persistenza dei sintomi o barriere organizzative. Pertanto, oltre all'efficacia clinica, fattori soggettivi ed esperienziali devono essere considerati centrali nella valutazione dell'implementazione reale dei trattamenti. **Accettabilità degli interventi dal punto di vista dei professionisti sanitari** È stata valutata in 12 studi (Agarwal 2022, Avidor 2007, Conaty, Martini, McGlone 2018, Memarian 2021, Zawadzka 2022, Auspitz 2016, Haddad 2021, Rubino 2021, Sarwer 2012, Zacharoulis 2017). Gli studi condotti in Stati Uniti, Canada, Francia, Regno Unito, Svezia, Polonia, in un contesto internazionale globale (IFSO) e in diversi Paesi europei hanno esplorato conoscenze, atteggiamenti, esperienze e comportamenti di medici di medicina generale, endocrinologi, diabetologi, internisti, specialisti di varie discipline e chirurghi bariatrici nei confronti della chirurgia bariatrica/metabolica e, in alcuni casi, dei farmaci anti-obesità. Nel complesso emerge un quadro coerente: l'accettabilità teorica degli interventi è generalmente elevata, ma l'implementazione pratica e gli invii risultano limitati, soprattutto tra i clinici non specialisti. La maggior parte dei professionisti riconosce che la chirurgia metabolica e bariatrica è efficace per la perdita di peso, migliora o risolve il diabete tipo 2, riduce le comorbilità metaboliche. Tuttavia, molti riportano insicurezza nella gestione clinica e scarsa familiarità con indicazioni e *follow-up*, con conseguente sottoutilizzo delle procedure.	

	• **Stati Uniti.** Tra medici di medicina generale, internisti ed endocrinologi, l'obesità viene riconosciuta come malattia cronica e la chirurgia come trattamento efficace; tuttavia, pochi prescrivono farmaci anti-obesità, pochi effettuano invii sistematici e molti non conoscono criteri di eleggibilità o LG. Sono frequenti timori legati a complicanze e responsabilità post-operatorie. Le principali barriere includono mancanza di formazione specifica, scarsa esperienza diretta, limitata conoscenza dei centri di riferimento e difficoltà organizzative nel *follow-up*. • **Canada.** I professionisti segnalano carenza di attrezzature adeguate per pazienti con obesità severa, mancanza di percorsi chiari per l'invio ai centri e limitata formazione sulla gestione post-operatoria. I medici con maggiore esperienza e conoscenza mostrano maggiore propensione all'invio, suggerendo che l'accettabilità aumenta con l'esposizione clinica. • **Francia.** I medici di medicina generale seguono frequentemente pazienti operati e riconoscono il valore della chirurgia, ma riportano lacune di competenze cliniche e una forte richiesta di programmi educativi e supporto specialistico, indicando che la fattibilità dipende dall'integrazione con *team* multidisciplinari. • **Regno Unito.** Molti clinici sovrastimano la mortalità e le complicanze chirurgiche e sottostimano i benefici metabolici. Una quota rilevante non ha effettuato invii ai centri nell'ultimo anno, evidenziando bassa fiducia nella procedura e nelle strutture di *follow-up*. • **Svezia e Polonia.** La conoscenza della chirurgia correla positivamente con l'invio dei pazienti, mentre le preoccupazioni sulle complicanze correlano negativamente. Emergono errate conoscenze cliniche, bisogno di	

	LG pratiche e formazione strutturata, oltre a difficoltà organizzative nei percorsi di presa in carico. • **Grecia.** *Survey* su 300 medici. Solo il 20–30% raccomanda e/o invia alla chirurgia. Le barriere: scarsa formazione, bassa familiarità con LG, costi, limitata fiducia. Forte richiesta di formazione: problema di fattibilità a livello di sistema e invii ai centri. • **Europa (studio multicentrico).** Lo studio di Rubino 2021 ha valutato conoscenze, atteggiamenti e pratiche di 197 medici appartenenti a diverse specialità cliniche in otto Paesi europei tramite *survey online*. L'89% considerava l'obesità una malattia e il 96% riteneva che dovesse essere trattata. Sebbene fosse riconosciuto il beneficio clinico della perdita di peso sulle complicanze, nella pratica i medici raccomandavano prevalentemente modifiche dello stile di vita, mentre erano meno frequentemente utilizzati farmaci anti-obesità e chirurgia. L'accettabilità dei trattamenti farmacologici aumentava quando disponibili e rimborsati. Le principali barriere includevano scarsa familiarità con i farmaci, dubbi su efficacia e sicurezza e fattori organizzativi. Lo studio evidenzia quindi una buona accettazione teorica, ma una limitata implementazione pratica. • **Contesto internazionale**. A livello specialistico, una *survey* globale tra 742 chirurghi membri dell'IFSO ha mostrato elevata accettabilità e fiducia nella chirurgia metabolica e bariatrica. La maggioranza dei chirurghi aveva ampia esperienza e la chirurgia costituiva la parte principale dell'attività clinica. I professionisti consideravano il *bypass* gastrico altamente efficace e ritenevano le complicanze gestibili, sottolineando l'importanza di competenze tecniche avanzate e formazione specialistica.	

Conclusioni. Gli interventi chirurgici e farmacologici per l'obesità risultano clinicamente accettabili ma organizzativamente sottoutilizzati. L'accettabilità aumenta con esperienza, formazione e supporto strutturato, mentre diminuisce in presenza di insicurezza clinica e barriere sistemiche. Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *dropout* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Intervento	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Differenza assoluta di rischio (IC 95%)**	**Certezza evidenza**	**Interpretazione**
Liraglutide (2 RCT, 751 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.37 (0.96-1.95)	+26/1000 (da -3 a +67)		Effetto irrilevante
Tirzepatide (5 RCT, 2115 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.7 (1.08-2.67)	+50/1000 (6-119)		Effetto piccolo
Modifiche dello stile di vita	Comparatore		Comparatore	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci.	

	Chirurgia Lo studio di **Chan 2016** aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli esiti di un modello organizzativo "decentrato" per migliorare l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nelle **aree rurali** del Canada, dove i pazienti sono solitamente costretti a percorrere lunghe distanze per ricevere cure. È stato implementato un programma multidisciplinare a Whitehorse (Yukon), collegato a un centro di riferimento urbano (Edmonton). Le visite pre- e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento chirurgico era eseguito nel centro principale. Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi e somministrati questionari di soddisfazione a pazienti e operatori sanitari. Sono stati confrontati 39 pazienti trattati nel centro rurale con 203 pazienti seguiti interamente nel centro urbano. Gli esiti clinici sono risultati sovrapponibili tra i gruppi. Il tasso di *follow-up* è risultato significativamente più alto nel modello locale. Anche la soddisfazione dei pazienti è risultata elevata. Dal punto di vista dell'implementazione, il modello ha mostrato diversi vantaggi: riduzione dei costi e del tempo di viaggio, maggiore continuità assistenziale, miglior aderenza ai controlli, maggiore supporto familiare e sociale. Le principali criticità riguardavano la necessità di coordinamento costante tra centro periferico e centro chirurgico, l'assenza del chirurgo in loco in caso di complicanze acute, i tempi di attesa ancora lunghi. Nel complesso, il modello è risultato fattibile, sicuro e capace di migliorare l'accesso, riducendo barriere geografiche senza compromettere la qualità delle cure. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare percezioni, indicazioni, tecniche, esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del **GBP** e quello, inoltre, di mostrare come queste tecniche vengono gestite a livello mondiale. Fra ottobre del 2019 e gennaio 2020 è stata inviata una *survey* ai chirurghi membri dell'IFSO.	

	Il questionario conteneva domande riguardanti esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine. All'indagine hanno risposto 742 chirurghi, appartenenti sia all'ambito accademico, sia pubblico che privato. L'81% aveva un'esperienza di 5 anni e il 56% > 10 anni. Il 60% aveva eseguito più di 125 procedure/anno, che includevano interventi bariatrici, sia laparotomici che laparoscopici. Per l'82% dei rispondenti, la chirurgia metabolica e bariatrica costituiva più del 50% della loro pratica clinica. Le complicazioni rare ma potenzialmente gravi della GBP sono la malnutrizione, l'insufficienza epatica e il reflusso biliare, le quali potrebbero richiedere una correzione chirurgica; dai risultati viene evidenziato che la RYGBP è la procedura più utilizzata per affrontare le complicanze sia acute che tardive. Quindi è necessario che i chirurghi che utilizzano questa tecnica abbiano competenze ed esperienza anche nella RYGBP. Lo studio di **DeNino 2010** aveva l'obiettivo di valutare se la distanza dal centro chirurgico rappresenti una barriera alla partecipazione ai controlli post-operatori e all'efficacia del trattamento nei pazienti sottoposti a **LAGB** in un contesto rurale statunitense. È stata condotta una revisione retrospettiva su 116 pazienti. Per ciascun paziente è stata calcolata la distanza domicilio-clinica e analizzata la relazione con l'aderenza ai *follow-up* e con la perdita di peso. Il tasso medio di partecipazione alle visite è stato del 68%. La distanza non è risultata un predittore significativo di mancata adesione. Dal punto di vista organizzativo, i pazienti motivati hanno continuato a presentarsi ai controlli nonostante lunghi spostamenti. Lo studio suggerisce che: • *reminder* e appuntamenti programmati facilitano la continuità assistenziale; • il *team* multidisciplinare migliora l'aderenza;	

	• la distanza geografica, da sola, non costituisce una barriera decisiva. Nel complesso, il *follow-up* risulta organizzativamente fattibile anche in aree rurali, purché siano presenti protocolli strutturati di monitoraggio. **Conclusioni***:* i risultati suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità è influenzata principalmente da fattori organizzativi, economici e di disponibilità delle risorse.	

Riassunto dei giudizi

	Semaglutide
Problema	Sì
Effetti desiderabili	Piccoli
Effetti indesiderabili	Grandi
Bilancio netto	Moderatamente a sfavore
Certezza dell'evidenza	⨁◯◯◯ Molto bassa
Valori	Possibile incertezza o variabilità importante
Bilancio degli effetti	Probabilmente favorisce l'intervento
Risorse necessarie	Costi elevati
Certezza dell'evidenza sulle risorse	⨁⨁⨁◯ Moderata
Costo-efficacia	Probabilmente favorisce l'intervento
Equità	Ridotta
Accettabilità	Probabilmente sì
Fattibilità	Probabilmente sì

Tipo di raccomandazione

Intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Semaglutide	○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione
Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con malattia cardio-vascolare, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide per diminuire i MACE e la vasculopatia periferica (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).
Giustificazione
La mortalità è stata definita come*outcome* critico, ma la maggior parte degli studi inclusi non l'aveva inclusa fra gli esiti considerati. Inoltre gli studi sui farmaci hanno un orizzonte temporale breve, che non permette di ricavare questo dato. Il metodo GRADE impone la valutazione della riduzione del rischio assoluto e non relativo (che viene indicato in alcuni studi), che risulta comunque utile nella pratica clinica. Per quanto riguarda la qualità di vita, questa è descritta solo in pochi studi con *follow-up* breve. Anche se la frequenza degli effetti indesiderati con l'utilizzo dei farmaci è elevata, e tali effetti sono spesso riportati come importanti, si tratta comunque nella maggior parte dei casi di effetti transitori, gestibili al domicilio anche con il solo rallentamento della fase di titolazione del farmaco, che raramente portano alla necessità di interruzione.

Considerazioni relative ai sottogruppi
Poiché i dati di letteratura non sono disaggregati per genere, non è possibile esprimere raccomandazioni specifiche rispetto a questo parametro, che comunque condiziona sia l'accesso alle cure, sia il loro corretto monitoraggio. È possibile che pazienti con caratteristiche differenti per genere, età e complicanze, possano rispondere in modo diverso ai trattamenti.
Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione
Priorità della ricerca
Studi che abbiano come esito specifico la mortalità e studi con esiti differenziati per genere.

10.6.4 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (scompenso cardiaco)	
POPOLAZIONE:	Adulti in sovrappeso o con obesità con complicanze e patologie correlate all'obesità (scompenso cardiaco)
INTERVENTO:	Semaglutide, tirzepatide
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg e BMI) Riduzione circonferenza vita Riduzione ricoveri per scompenso cardiaco Qualità della vita Mortalità Eventi avversi Eventi avversi gravi Le soglie sono riportate nelle SoF di riferimento di ogni esito (Appendice 7).
***SETTING*:**	**Ospedaliero e ambulatoriale**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**
CONFLITTI DI INTERESSE	

Problema: il problema è una priorità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente, che determina la comparsa di numerose patologie, (metaboliche, motorie, ortopediche, cardiocircolatorie, respiratorie e oncologiche), che determinano una significativa riduzione della aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni. È un problema sanitario e sociale importante, che per anni non ha avuto opzioni terapeutiche valide. Da qualche anno sono disponibili tecniche chirurgiche e farmaci, in grado di determinare una significativa perdita di peso nella maggior parte dei pazienti trattati e un significativo miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Lo scopo della LG è, attraverso la revisione delle prove di efficacia, indicare la terapia più adatta per i pazienti adulti affetti da sovrappeso o obesità complicata da scompenso cardiaco, resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza presente nei pazienti. Per gli esiti specifici relativi alla complicanza scompenso cardiaco sono stati individuati 5 RCT (Beck da Silva 2005; Cocco 2005; Kosiborod 2023; Kosiborod 2024; Packer 2025). **Beck da Silva 2005**: include 21 partecipanti (età media 49.5 anni, maschi 80%), con obesità (BMI > 30 kg/m^2, peso medio 125 kg, BMI 42 kg/m^2 ed evidenza di stabilità del peso nei tre mesi precedenti), con insufficienza cardiaca sintomatica dovuta a disfunzione sistolica (frazione di eiezione ≤ 40%). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta alle cure *standard* (dieta e *counseling*) o solo cure *standard*. **Cocco 2005**: include 90 partecipanti (almeno 35 anni, tutti caucasici, maschi 50%), con obesità (BMI 31-40 kg/m^2, peso medio 106 kg, BMI medio 36 kg/m^2), con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ipertensione, con FE 42-50%. I	

	partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 28 settimane orlistat 120 mg x 3/die o *placebo*, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico. **Kosiborod 2023**: include 529 partecipanti (≥ 18 anni, media 69 anni, maschi 44%) con BMI ≥ 30 km/m^2 (medio 37) senza diabete, con insufficienza cardiaca documentata (FE ≤ 45% e classe funzionale AHA II, III o IV). Il punteggio del Kansas City *Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-CSS) era < 90 punti (punteggi da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano meno sintomi e limitazioni fisiche); distanza percorsa in 6 minuti ≤ 100 m. Il 52% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale, l'82% da ipertensione, il 18.5% da coronaropatia. I partecipanti sono stati randomizzati per 52 settimane a semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*. **Kosiborod 2024**: include 616 partecipanti (età media 70 anni, maschi 55%), con obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2, BMI medio 36.9 kg/m^2), diabete di tipo 2 (con HbA1c < 10%) e insufficienza cardiaca documentata (FE ≥ 45%). Il 40% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale, l'85% da ipertensione, il 25% da coronaropatia e il 9% da OSAS. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 52 settimane semaglutide 2.4 mg una volta a settimana o *placebo*, in aggiunta ai farmaci ipoglicemizzanti di base (qualsiasi classe diversa dagli agonisti del recettore GLP-1). **Packer 2025**: include 731 partecipanti (età media 65 anni, maschi 45%), con obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2, peso medio 103 kg, BMI medio 38 kg/m^2), con insufficienza cardiaca cronica (FE ≥ 50%). Il 25% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale e il 48% da DM2. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 12 mesi tirzepatide (iniziando da 2.5 mg alla settimana, titolando in relazione alla tollerabilità fino a 15 mg) o *placebo*, in aggiunta alla terapia usuale. Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2,	

	0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato ed effetto grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto. Si veda Appendice 7 per le SoF.	

Intervento*	**Giudizio per esito**							**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**Ricovero per scompenso**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi gravi****	
Semaglutide	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Piccoli	Irrilevanti	Piccoli	Piccoli
Tirzepatide	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Piccoli		Irrilevanti	Piccoli

*Vengono riportati solo i risultati relativi agli interventi che hanno valutato il parametro di interesse in questa popolazione, cioè ricoveri ospedalieri per scompenso.

** Qui riportati perché con segno negativo nelle SOF

<table>
<tr><th colspan="4">Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</th></tr>
<tr><th>Giudizi</th><th colspan="2">Ricerca delle prove di evidenza</th><th>Considerazioni aggiuntive</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Si veda Appendice 7 per le SoF.</td><td rowspan="4">Gli effetti “grandi” sono verosimilmente dovuti alla frequenza della complicanza, non alla magnitudo dell’effetto. Gli effetti indesiderabili sono comuni e transitori, facilmente gestibili e raramente determinano la sospensione della terapia.</td></tr>
<tr><th rowspan="2">Intervento</th><th colspan="2">Giudizio per esito</th><th rowspan="2">Giudizio complessivo sull’intervento</th></tr>
<tr><th>Eventi avversi</th><th>Eventi avversi gravi</th></tr>
<tr><td>Semaglutide</td><td>Grandi</td><td></td><td>Grandi</td></tr>
<tr><td>Tirzepatide</td><td>Grandi</td><td>Irrilevanti</td><td>Grandi</td></tr>
</table>

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
Intervento	**Effetti desiderabili**	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Semaglutide	Piccoli	Grandi	**Moderatamente a sfavore**
Tirzepatide	Piccoli	Grandi	**Moderatamente a sfavore**

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza complessiva sull'evidenza di efficacia e sicurezza?									
Intervento	**Giudizio per esito**								**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**Ospedalizzazione**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi**	**Eventi avversi gravi**	
Semaglutide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata		⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Tirzepatide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Relativamente agli effetti collaterali, alcuni partecipanti hanno dato molta importanza a quelli immediati, riferendo che impattano sul loro stile e abitudini di vita, altri invece hanno dichiarato di temere quelli a lungo termine.	La percezione del rischio e le priorità sono specifiche in base alle caratteristiche dei pazienti. Il livello di incertezza è maggiore per le chirurgie, dove il *counseling* clinico è fondamentale, ma la percezione del paziente di efficacia del trattamento chirurgico è nettamente maggiore rispetto a quello degli effetti avversi, pertanto vi è meno incertezza e variabilità nel

	Lo scopo dello studio di **Choi 2023** era identificare i fattori clinici, personali e psicosociali associati alla decisione dei pazienti con obesità di intraprendere trattamenti più intensivi per la perdita di peso, con particolare attenzione alla scelta tra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale mediante questionario *online* rivolto a membri statunitensi dell'*Obesity Action Coalition*. Sono stati inclusi adulti con obesità interessati o coinvolti in percorsi terapeutici per la gestione del peso. Hanno partecipato complessivamente 4192 individui, in gran parte con obesità moderata o severa e con frequenti complicanze correlate al peso. Lo studio ha raccolto informazioni su precedenti tentativi di perdita di peso, sull'utilizzo di farmaci anti-obesità (tra cui naltrexone/bupropione e liraglutide) e sull'eventuale ricorso alla chirurgia metabolica e bariatrica. Dall'analisi è emerso che la decisione verso trattamenti più invasivi risultava fortemente influenzata dalla gravità della condizione clinica, dalla storia di insuccessi con dieta, attività fisica o farmaci, nonché da fattori motivazionali e psicologici individuali. I pazienti attribuivano grande importanza a interventi percepiti come più efficaci e duraturi, in grado di determinare un marcato calo ponderale e un miglioramento significativo della qualità di vita. L'esperienza di precedenti terapie farmacologiche era spesso associata a maggiore disponibilità a considerare la chirurgia come opzione successiva. Nel complesso, lo studio evidenzia come le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'efficacia attesa e dalla percezione di una soluzione definitiva, più che dal tipo specifico di trattamento. Lo scopo dello studio di **Le Roux 2024** era esplorare atteggiamenti, preferenze, barriere e fattori decisionali relativi all'utilizzo dei farmaci per l'obesità sia dal punto di vista dei pazienti sia dei professionisti sanitari, al fine di comprendere le cause del loro limitato utilizzo nella pratica clinica. È stata condotta una *survey* trasversale	giudizio delle chirurgie rispetto alle terapie farmacologiche.

	multinazionale in Europa e negli Stati Uniti, che ha coinvolto persone con obesità e operatori sanitari impegnati nella gestione del peso. Hanno partecipato circa 2500 adulti con obesità (BMI ≥30 kg/m² oppure ≥27 kg/m² con complicanze) e circa 500 professionisti sanitari. I trattamenti considerati comprendevano la classe dei farmaci anti-obesità, inclusi orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg e semaglutide 2.4 mg. Dai risultati è emerso che solo una minoranza dei pazienti aveva effettivamente utilizzato farmaci per l'obesità, nonostante un interesse diffuso verso questa opzione terapeutica. I principali fattori che guidavano la scelta erano l'efficacia attesa in termini di perdita di peso, la sicurezza e la raccomandazione del medico curante. Tra le barriere più frequentemente riportate figuravano il timore degli effetti collaterali, la scarsa conoscenza delle opzioni disponibili, la sfiducia nei trattamenti farmacologici e i problemi di accesso o rimborso economico. Molti pazienti hanno espresso la necessità di maggiori informazioni e supporto da parte dei professionisti sanitari, evidenziando come la decisione di iniziare una terapia farmacologica sia strettamente legata al *counseling* medico e alla percezione di un percorso di cura strutturato. Nel complesso, lo studio suggerisce che l'accettabilità dei farmaci per l'obesità dipende non solo dalle caratteristiche cliniche del trattamento, ma anche da fattori informativi, economici e organizzativi che possono limitarne l'adozione nella pratica reale. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Rozier 2019** ha utilizzato l'approccio "*conjoint analysis*", basato su sondaggi *online,* per misurare le preferenze dei pazienti candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli	

	Stati Uniti: RYGB, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy* e *duodenal switch*. I risultati permettono di confrontare gli aspetti chiave delle procedure chirurgiche, ma non di confrontare le procedure stesse. Un *panel* di 12 persone sottoposte in passato a chirurgia metabolica e bariatrica è stato chiamato a stilare un elenco di variabili ritenute importanti nella scelta di un trattamento. Questo elenco è stato revisionato da pazienti in un *focus group*, scegliendone 9 riguardanti il modo in cui il trattamento favorisce la perdita di peso, la difficoltà della procedura chirurgica e i giorni di degenza necessari, il tempo necessario affinché la procedura fosse disponibile, la quantità di perdita di peso, la risoluzione delle complicanze correlate all'obesità, i rischi correlati, le complicanze correlate alla procedura, il cambio nella dieta e il costo associato al trattamento. Fra maggio 2015 e gennaio 2016, 815 persone hanno risposto al questionario (76.7% fra i 30 e 59 anni, 79.9% di sesso femminile). Le variabili più significative per coloro che hanno risposto sono state la risoluzione delle complicanze, la perdita di peso totale e il costo associato al trattamento. In confronto a quelli di età superiore, i soggetti di 18-44 anni hanno scelto come variabili più importanti la perdita di peso e il costo associato al trattamento. Dai risultati del questionario emerge come i partecipanti sarebbero disposti a pagare di più per le procedure che ottengono maggiore perdita di peso e risolvono le complicanze. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia metabolica e bariatrica come un cambio di vita che ha inciso in diversi ambiti. Dall'analisi dei dati emerge complessivamente il concetto di "nuova normalità" e quindi anche l'entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita dopo la chirurgia. È stata ritrovata la normalità in tanti e diversi ambiti della vita: mobilità, facilità nello svolgere le *routine*	

	giornaliere, riduzione dei farmaci, benessere fisico, fiducia in sé stessi e principalmente il rapporto col cibo e il modo di mangiare. Sebbene la chirurgia abbia migliorato i problemi di salute esistenti, cinque partecipanti hanno riferito di aver sviluppato nuovi problemi di salute dopo l'intervento chirurgico, come ad esempio carenze di micronutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. Lo studio di **Yates 2020** aveva l'obiettivo di valutare l'esperienza dei soggetti sottoposti alla *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG). Sono stati coinvolti 102 soggetti, sottoposti a tale chirurgia tra aprile 2013 e marzo 2016. Gli intervistati che hanno completato le interviste telefoniche (3 uomini e 19 donne, età media 43.9 anni, BMI medio 41.5 kg/m^2) erano stati sottoposti a LSG uno, due o tre anni prima e prima dell'intervento avevano almeno una delle seguenti complicanze: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastroesofageo (10%), diabete di tipo 2 (10%). Fra i partecipanti è stato ricorrente il tema della "nuova normalità", cioè il fatto di ripensare i propri comportamenti e atteggiamenti: • peso e salute: la perdita di peso subito dopo l'intervento chirurgico è stata motivante per tutti; • cambiamenti fisici e quotidiani miglioramenti della vita: alcune modifiche sono state funzionali, mentre altre solo relative all'aspetto fisico; • comportamento alimentare e relazione con il cibo: i partecipanti hanno spesso riflettuto sui cambiamenti e i modi in cui interagiscono con il cibo dopo la chirurgia. La capacità di controllare le dimensioni delle porzioni e la quantità di cibo è stata menzionata come fattore chiave del successo dell'operazione; • QoL: la perdita di peso ha permesso di avere la possibilità di partecipare a una vasta gamma di attività quotidiane.	

	Lo studio di **Apovian 2013** aveva l'obiettivo di identificare i fattori clinici, comportamentali e percettivi associati alla scelta dei pazienti tra LAGB e RYGB. Sono stati reclutati candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica provenienti da due centri accademici di Boston. Hanno partecipato 536 adulti (239 LAGB e 297 RYGB), intervistati prima dell'intervento mediante questionari su qualità di vita, comportamento alimentare, rischio percepito e motivazioni. Dalle analisi è emerso che la scelta della procedura era fortemente influenzata da: • tolleranza al rischio: i pazienti disposti ad accettare maggior rischio di mortalità preferivano il *bypass*; • desiderio di maggiore perdita di peso: preferenza per *bypass*; • qualità di vita più elevata e minore sofferenza clinica: maggiore probabilità di scegliere bendaggio; • presenza di diabete tipo 2: orientamento verso *bypass*; • comportamenti alimentari disinibiti e peso ideale molto distante dal peso attuale: *bypass*. In sintesi, la scelta non era guidata tanto da variabili cliniche oggettive, quanto da valori soggettivi, percezione del rischio e aspettative di efficacia, evidenziando l'importanza delle preferenze individuali nel processo decisionale. Lo studio di **Ho 2014** aveva l'obiettivo di quantificare le preferenze dei pazienti con obesità rispetto al bilancio tra benefici e rischi dei dispositivi per la perdita di peso, per supportare le decisioni regolatorie della FDA. È stato condotto un esperimento di scelta fra scelte alternative su 540 adulti statunitensi con BMI $\geq$ 30 kg/m², ai quali venivano presentati scenari ipotetici di dispositivi con differenti livelli di efficacia, durata dell'effetto e rischi (mortalità, ospedalizzazioni, effetti collaterali). I partecipanti hanno mostrato che: • attribuiscono grande valore alla perdita di peso sostenuta nel tempo;	

	• accettano rischi non trascurabili se i benefici sono rilevanti; • esiste una forte eterogeneità nella tolleranza al rischio (alcuni molto cauti, altri più "spavaldi"); • per accettare un rischio di mortalità minimo (0.01%), molti richiedevano almeno il 10% di perdita di peso. Lo studio evidenzia come le decisioni terapeutiche debbano considerare il bilancio personalizzato tra rischio ed efficacia, mostrando la variabilità dei valori dei pazienti. Lo studio di **Ternovits 2006** aveva l'obiettivo di esplorare le motivazioni che portano i pazienti a scegliere tra *bypass* gastrico (RYGBP) e bendaggio gastrico (LAGB) e il loro livello di soddisfazione post-operatoria. È stato somministrato un questionario a 101 pazienti operati (22 LAGB, 79 RYGBP) a 3–24 mesi dall'intervento. I motivi principali della scelta sono risultati per il *bypass* la maggior perdita di peso attesa, per il bendaggio la maggior sicurezza e il minor rischio chirurgico. I pazienti con *bypass* hanno riportato maggior soddisfazione complessiva e percezione che l'alternativa sarebbe stata meno efficace. I pazienti sottoposti a bendaggio riportavano maggiore attenzione alla sicurezza e percezione di risultati simili tra le due tecniche. Lo studio di **Wee 2012**aveva l'obiettivo di quantificare il peso dell'obesità sulla qualità di vita e stimare quanto i pazienti fossero disposti ad accettare rischi pur di migliorare il proprio stato di salute. L'utilità media dello stato di salute riportata dai partecipanti era 0.87, indicando una percezione significativa di perdita di benessere rispetto alla salute perfetta. Molti soggetti risultavano disposti ad accettare un rischio non trascurabile di mortalità per ottenere una riduzione sostanziale del peso o un miglioramento funzionale, suggerendo un'elevata motivazione al trattamento. Fra i fattori associati a *utilities* più basse sono emersi soprattutto aspetti psicosociali e relazionali, più che il solo	

	BMI: • stigma sociale e imbarazzo pubblico; • limitazioni nelle attività quotidiane e lavorative; • ridotta qualità di vita fisica e mentale. Nel complesso, lo studio evidenzia che le preferenze dei pazienti non sono determinate esclusivamente dal rischio clinico o dal peso corporeo, ma riflettono soprattutto il desiderio di recuperare funzionamento sociale, autonomia e dignità personale, elementi che influenzano fortemente l'accettabilità di interventi intensivi come la chirurgia metabolica e bariatrica. Lo studio di **Whitty 2015** aveva l'obiettivo di derivare le preferenze della popolazione generale per la prioritizzazione dell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nel sistema pubblico australiano. È stato condotto un esperimento di scelta fra alternative su 1994 adulti, ai quali venivano presentati pazienti ipotetici con diverse caratteristiche (BMI, comorbilità, età, impegno nello stile di vita, tempo in lista d'attesa, probabilità di successo). I partecipanti hanno mostrato di voler dare priorità a: • soggetti con maggior gravità clinica (BMI elevato/complicanze); • chi dimostra impegno nel cambiamento dello stile di vita (criterio più importante); • chi attende da più tempo. L'età risultava poco rilevante. Lo studio evidenzia come le decisioni di allocazione riflettano valori di equità, responsabilità personale e gravità della malattia.	

	Nel **complesso**, le evidenze disponibili suggeriscono che le preferenze dei pazienti con obesità nei confronti dei trattamenti farmacologici e chirurgici sono principalmente guidate da dall'efficacia attesa, dal miglioramento della qualità di vita e dal bilancio percepito tra benefici e rischi.	

Intervento	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**
Semaglutide	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
Tirzepatide	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?						
Intervento	**Giudizio**					**Bilancio complessivo degli effetti**
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**	
Semaglutide	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Tirzepatide	Piccoli	Grandi	Moderatamente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Costi**
Semaglutide	Grandi
Tirzepatide	Grandi

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Giudizio**
Semaglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata
Tirzepatide	⨁⨁⨁◯ Moderata

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto		
Si veda Analisi economica all'Appendice 9		**Considerazioni aggiuntive**
Intervento	**Giudizio**	Attualmente non sono noti gli effetti a lungo termine dei farmaci, pertanto non è possibile esprimere un giudizio di costo-efficacia nel lungo periodo.
Semaglutide	Probabilmente favorisce l'intervento	
Tirzepatide	Probabilmente favorisce l'intervento	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Ridotta: semaglutide, tirzepatide **Probabilmente ridotta:** **Probabilmente nessun impatto:** **Probabilmente aumentata:** **Aumentata:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010). **Colangeli 2024 – Italia (Lazio)** Lo studio ha esplorato atteggiamenti, stigma e conoscenze dei pazienti con obesità che accedono per la prima volta ai centri specialistici della Regione Lazio, valutando come percezioni e barriere culturali possano influenzare l'accesso ai trattamenti. È stata condotta un'indagine anonima su 300 pazienti (BMI medio 35.3 kg/m²). Una quota rilevante ha riportato stigma sanitario (≈32%), percezione di scarso supporto del sistema sanitario (≈62%) e scarsa informazione sui farmaci anti-obesità (≈72%). Sebbene molti considerassero utili farmaci e chirurgia, una parte esitava per paura degli effetti collaterali o convinzione che lo stile di vita fosse sufficiente. Lo studio evidenzia quindi	Sebbene i farmaci siano indicati per un'ampia popolazione di pazienti, il loro utilizzo risulta inferiore tra le persone con svantaggio socioeconomico, senza copertura sanitaria o appartenenti a minoranze etniche, nonostante queste categorie possano beneficiare in misura significativa del trattamento. La valutazione dell'equità è fortemente condizionata dal fatto che i farmaci con l'indicazione specifica per l'obesità non sono rimborsati dal SSN. Si sottolinea che la tirzepatide nel paziente con

	barriere informative, stigma e carenze organizzative, che possono limitare l'equità di accesso alle cure, oltre ai fattori puramente economici. **Farmacoterapia** Lo studio di **Lu 2022** (**USA**) ha valutato la distribuzione nella popolazione statunitense degli adulti eleggibili al trattamento farmacologico dell'obesità con semaglutide 2.4 mg e ha analizzato le caratteristiche socio-economiche e di accesso alle cure associate all'effettivo utilizzo di terapie per la perdita di peso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sono stati inclusi 13 711 adulti rappresentativi della popolazione statunitense, identificando i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² oppure ≥ 27 kg/m² con complicanze correlate al peso, criteri compatibili con l'indicazione regolatoria del farmaco. I risultati mostrano che circa la metà della popolazione adulta (≈ 51%) risulta teoricamente eleggibile al trattamento con semaglutide; tuttavia, solo una piccola quota utilizza effettivamente farmaci per la perdita di peso (circa 2–3%). L'eleggibilità risultava più frequente tra soggetti con diabete tipo 2, ipertensione e dislipidemia, ma l'accesso reale al trattamento era fortemente influenzato da fattori socio-economici. In particolare, i soggetti con reddito più basso, senza assicurazione sanitaria o senza un medico di riferimento, così come alcune minoranze etniche (afro-americani e ispanici), presentavano minore probabilità di ricevere trattamenti farmacologici, nonostante un bisogno clinico	diabete mellito tipo 2 è rimborsata, e questo riduce ulteriormente l'equità della terapia farmacologica. Il trattamento chirurgico invece è rimborsato dal SSN, mentre non lo sono i trattamenti successivi all'intervento.

	comparabile o maggiore. L'indagine evidenzia quindi una marcata disuguaglianza nell'accesso alle terapie anti-obesità, suggerendo che barriere economiche e organizzative limitino l'implementazione dei trattamenti farmacologici, con un impatto sproporzionato sulle fasce socioeconomiche più svantaggiate. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Ahmad 2014** ha valutato quanti adulti in **Inghilterra** risultino eleggibili alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo i criteri NICE e ne ha descritto le caratteristiche sociodemografiche, per identificare possibili disuguaglianze di accesso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati rappresentativi nazionali dell'*Health Survey for England* 2006 su 9425 adulti con disponibili dati su BMI e complicanze. Circa il 5.4% della popolazione adulta (≈2.1 milioni di persone) risultava eleggibile alla chirurgia. Gli eleggibili erano più frequentemente donne, pensionati e soggetti con basso livello di istruzione o senza qualifiche formali. I risultati indicano che la platea potenzialmente beneficiaria appartiene in misura maggiore a fasce socioeconomiche svantaggiate, suggerendo che, senza adeguata pianificazione delle risorse, l'accesso alla chirurgia potrebbe risultare ineguale rispetto al bisogno clinico. Lo studio di **Desogus 2019 in Inghilterra** ha stimato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo le LG NICE aggiornate e ha confrontato le caratteristiche	

	demografiche degli eleggibili con quelle dei pazienti effettivamente operati. Analisi secondaria dell'*Health Survey for England* 2014 (6938 adulti). Circa il 7.8% della popolazione (≈3,.6 milioni) risultava eleggibile. Tuttavia, i pazienti operati erano sproporzionatamente donne e più giovani, con distribuzione diversa rispetto alla popolazione eleggibile. La discrepanza tra eleggibilità e utilizzo suggerisce potenziali disuguaglianze di accesso, con gruppi che rimangono sottotrattati nonostante il bisogno clinico. Lo studio di **Fysekidis 2016** in **Francia** ha valutato se persistano disuguaglianze socioeconomiche nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica anche in un sistema sanitario pubblico con copertura totale dei costi. Studio prospettico su 100 candidati alla chirurgia confrontati con 578 soggetti con obesità della stessa area. I candidati alla chirurgia presentavano minore deprivazione socioeconomica rispetto al gruppo di controllo, nonostante l'assenza di barriere economiche dirette. Questo suggerisce che fattori sociali, culturali e di supporto continuano a rappresentare ostacoli indipendenti all'accesso, anche quando la chirurgia è gratuita. Lo studio di **Donnan 2020** in **Canada** ha valutato le preferenze dei pazienti riguardo ai criteri di priorità per l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica in presenza di liste d'attesa prolungate. È stato condotto un esperimento *online* di scelta fra alternative su 515 adulti con obesità. I partecipanti hanno attribuito maggiore priorità a pazienti con gravi limitazioni funzionali, più complicanze cardio-vascolari e forte impatto sulla salute mentale, mentre avevano peso minore BMI e tempo di	

	attesa. I risultati suggeriscono che i pazienti privilegiano criteri di gravità clinica e impatto sulla vita quotidiana, supportando sistemi di scelta delle priorità che riducano iniquità basate solo sull'ordine cronologico di lista. Lo studio di **Korda 2012 (Australia)** ha valutato la diseguaglianza socioeconomica nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nella popolazione con obesità del *New South Wales*, Australia fra gli anni 2006 e il 2008. È stato inviato un questionario a una coorte di 49 364 soggetti di età 45-74 anni e con BMI ≥ 30 kg/m^2. I dati raccolti mostrano che il tasso di chirurgia metabolica e bariatrica è di 27.92/10 000 persone; risulta più elevato fra le donne con diabete o altre patologie croniche, abitanti nelle grandi città, con BMI elevato e con reddito familiare > 70 000 dollari/anno. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica, che è proporzionale allo stato socioeconomico dei soggetti, dato che gran parte accede alla chirurgia attraverso un'assicurazione privata correlata al reddito. Questo svantaggio si evidenzia maggiormente quando si parla di soggetti con obesità e complicanze e in situazione socioeconomica sfavorevole. Lo studio di **Hoffman 2019** ha analizzato le disparità etniche e di genere nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica negli **Stati Uniti**. Utilizzando dati nazionali, ha confrontato eleggibilità e utilizzo. Gli uomini afroamericani rappresentavano circa l'11% degli eleggibili ma solo il 2.4% degli operati, pur presentando maggiori complicanze. I dati evidenziano una marcata sottoutilizzazione	

	della chirurgia tra gruppi etnici svantaggiati, indicativa di barriere sistemiche e organizzative. Lo studio di **Livingston 2004 (USA)** ha confrontato le caratteristiche socioeconomiche della popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con quelle dei pazienti operati, utilizzando *database* nazionali. Gli eleggibili erano più frequentemente neri, con basso reddito, scarsa istruzione e copertura pubblica, ma tali gruppi risultavano sottorappresentati tra i pazienti operati. Emergono quindi disuguaglianze strutturali legate a povertà e assicurazione sanitaria. Lo studio di **Mainous 2013 (USA)** ha analizzato l'utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica tra bianchi e neri eleggibili, confrontando *database* nazionali di eleggibilità e interventi. Sebbene i neri avessero maggiore eleggibilità, i bianchi ricevevano più frequentemente la chirurgia, probabilmente per maggiore copertura assicurativa privata. Ciò suggerisce inequità legate all'accesso economico e assicurativo. Lo studio di **Martin 2010 (USA)** ha confrontato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con i pazienti effettivamente operati utilizzando *database* nazionali. La popolazione eleggibile mostrava reddito più basso, minore istruzione, minore accesso sanitario e maggiore quota di minoranze etniche, mentre gli operati erano prevalentemente bianchi, con reddito medio-alto e assicurazione privata. Gli autori concludono che reddito, assicurazione e istruzione rappresentano determinanti chiave dell'accesso, con persistenti disparità socioeconomiche.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide, Tirzepatide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022). **Accettabilità e aderenza agli interventi farmacologici** Cinque studi osservazionali, qualitativi e sperimentali (Abdel-Bary 2025, Gasoyan 2025, Donnan 2022, Avenell 2018, Torgerson 2004) hanno valutato accettabilità, preferenze, aderenza e persistenza ai farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide,). Nel complesso emerge che l'accettabilità percepita è generalmente elevata per efficacia, ma l'aderenza reale è spesso limitata da barriere economiche, effetti collaterali e fattori organizzativi.	La terapia farmacologica risulta accettabile nel breve periodo, non sono noti dati a lungo termine. L'accettabilità dei trattamenti chirurgici è favorita da un adeguato *counseling*. il giudizio è inteso come probabile aderenza al trattamento.

	Negli studi di pratica clinica reale con agonisti GLP-1, **Abdel-Bary 2025** ha mostrato che una quota rilevante di pazienti non avvia o interrompe precocemente la terapia: circa un quarto non inizia il trattamento e oltre un terzo lo sospende entro due anni. Le principali cause di interruzione riportate sono perdita al *follow-up*, effetti collaterali gastrointestinali e problemi di copertura assicurativa/costi. Analogamente, **Gasoyan 2025** ha evidenziato che tra i pazienti che interrompono semaglutide o tirzepatide entro un anno, quasi la metà cita il costo o problemi assicurativi, seguiti da effetti avversi e carenze di disponibilità del farmaco. Questi dati indicano che la persistenza terapeutica è il principale determinante dell'efficacia clinica nella pratica reale. Lo studio qualitativo di **Donnan 2022** (Canada), basato su interviste a 21 adulti con obesità severa, ha identificato cinque fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide): costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici attesi e alternative non farmacologiche. Le preferenze sono risultate eterogenee: alcuni pazienti preferiscono l'iniezione settimanale, altri la compressa orale. Costi e effetti avversi rappresentano i principali deterrenti. Ciò suggerisce che l'accettabilità è fortemente individuale e guidata dal bilancio di aspetti pratici più che dalla sola efficacia. La RS di **Avenell 2018** ha evidenziato che i trattamenti farmacologici risultano più accettabili e sostenibili quando integrati con *counselling* e programmi strutturati di supporto comportamentale. Senza tale supporto, l'aderenza a lungo termine tende a diminuire. **Bloom 2018** ha inoltre mostrato che i pazienti desiderano una maggiore guida da parte dei professionisti sanitari, con	

	piani concreti e *follow-up* regolare, fattori associati a maggior coinvolgimento e continuità terapeutica. Nel RCT di **Torgerson 2004** (orlistat *vs placebo* per 4 anni, n = 3305), la *compliance* è stata misurata tramite conteggio delle compresse ed è risultata molto elevata e sovrapponibile nei due gruppi (93.3% orlistat *vs* 92.8% *placebo*). Questo indica che, in contesti sperimentali strutturati con monitoraggio continuo, l'aderenza può essere ottimale, suggerendo che organizzazione dell'assistenza e *follow-up* intensivo siano determinanti chiave. **Conclusione**: complessivamente, i farmaci anti-obesità risultano clinicamente accettabili ma operativamente fragili. Gli studi indicano che l'efficacia farmacologica da sola non garantisce persistenza: per assicurare accettabilità e aderenza nel lungo periodo, servono supporto organizzativo, *counselling*, accessibilità economica e gestione degli effetti avversi. I risultati suggeriscono che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come accettabili in termini di efficacia attesa, ma l'accettabilità reale e la persistenza nel tempo risultano influenzate da diversi fattori pratici. Costi, copertura assicurativa, effetti collaterali (in particolare gastrointestinali), modalità di somministrazione e disponibilità del farmaco rappresentano le principali barriere riportate. Gli studi di Abdel-Bary 2025 e Gasoyan 2025 mostrano tassi rilevanti di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, mentre contesti strutturati con monitoraggio e *follow-up* intensivo evidenziano livelli di aderenza più elevati. Programmi integrati con *counselling* e supporto comportamentale sembrano favorire maggiore accettabilità e continuità terapeutica. **Accettabilità e aderenza alla chirurgia metabolica e bariatrica** Dieci studi qualitativi, osservazionali e sperimentali (Chevallier 2007, Goldenshluger 2018, da Silva 2013, Tang	

	2018, Colangeli 2024, Craig 2023, Roh 2020, Coulman 2020, Arterburn 2013, Engström 2018). **Chevallier 2007 (Francia) – LAGB**: coorte prospettica (n = 1236). Il successo dipendeva da modifiche dello stile di vita ed esperienza del centro. L'elevato volume e il supporto multidisciplinare migliorano fattibilità e accettabilità organizzativa. **Goldenshluger 2018 (Israele) - *sleeve gastrectomy***: studio retrospettivo (n = 178). Solo 46.6% è aderente al *follow-up*. Barriere principali: lavoro e logistica. Il *follow-up* rappresenta un punto critico di implementazione. **da Silva 2013 (Portogallo):** studio qualitativo che ha fatto interviste post-chirurgia. Migliore accettabilità quando la chirurgia è vista come parte di un percorso comportamentale; aspettative "miracolistiche" associate a insoddisfazione. **Tang 2018 (Cina)**: *survey* ai candidati a chirurgia metabolica e bariatrica. Il 78% accetta l'intervento. Facilitatori: alto BMI, complicanze, assicurazione e supporto familiare → ruolo di fattori socioeconomici/equità. **Colangeli 2024 (Italia):** i risultati della *survey* nei pazienti con obesità mostra che l'accettabilità è ridotta da stigma, scarsa informazione e fiducia limitata nel sistema sanitario. Gli autori concludono che è necessaria un'educazione strutturata. **Craig 2023 (Irlanda)**: studio qualitativo. Le scelte dipendono da accesso ai servizi, autonomia e fiducia nel *team*. Informazioni chiare e decisione condivisa aumentano l'accettabilità. **Roh 2020 (Corea del Sud)**: *survey* relativa agli interventi preferiti (*sleeve gastrectomy* preferita dal 75%). Le preferenze sono guidate da percezione di sicurezza/efficacia. Motivi di rifiuto: complicanze, complessità tecnica, visite frequenti.	

	Coulman 2020 (UK): studio qualitativo. La chirurgia viene descritta come "nuova normalità". Il *follow-up* (monitoraggio, dietista, contatto con il *team*, continuità di cura) è percepito come fondamentale per sicurezza e accettabilità. **Arterburn 2013 (USA)**: lo studio ha valutato un processo decisionale condiviso. Dopo informazione strutturata, solo una minoranza sceglie la chirurgia; molti preferiscono opzioni conservative o sono incerti. L'accettabilità dipende fortemente dal processo decisionale e dai valori individuali. **Engström 2018 (Svezia) GBP**: studio prospettico (n = 39). Miglioramento precoce di dolore, nausea e funzione sociale a 1 mese, ma disturbi gastrointestinali persistenti. Buona accettabilità precoce con effetti collaterali transitori. **Conclusione**: l'accettabilità della chirurgia è alta tra pazienti informati e con supporto strutturato, ma limitata da timori di rischio, aspettative irrealistiche, barriere logistiche, costi e disuguaglianze di accesso, nonché scarsa formazione dei clinici. I risultati degli studi suggeriscono che la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita come accettabile tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. L'accettabilità appare maggiore quando l'intervento è integrato in programmi di cambiamento comportamentale e quando sono garantiti informazione chiara, processo decisionale condiviso e continuità del *follow-up*. Studi qualitativi indicano che molti pazienti interpretano la chirurgia come un cambiamento di vita verso una "nuova normalità", con miglioramenti nella qualità di vita e nel funzionamento quotidiano. Tuttavia, l'aderenza al *follow-up* e la continuità assistenziale rappresentano criticità rilevanti. Timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, complessità del percorso e barriere logistiche o socioeconomiche possono limitare l'accettabilità. Le preferenze dei	

	pazienti risultano influenzate da percezione di sicurezza ed efficacia, supporto familiare e accesso ai servizi. **Soddisfazione degli interventi** (Van Wieren 2019, Chan 2016, Gupta 2016, Hegland 2019, Plenn 2025) Diversi studi hanno valutato la soddisfazione dei pazienti come esito soggettivo rilevante per comprendere l'accettabilità reale degli interventi bariatrici e farmacologici, considerando che una maggiore soddisfazione si associa a migliore aderenza, continuità del *follow-up* e minore abbandono del percorso terapeutico. Lo studio qualitativo di esperienza d'uso con semaglutide (**Plenn 2025**) ha mostrato elevata soddisfazione per la perdita di peso e il miglioramento psicologico, ma frequenti problemi di nausea, disturbi gastrointestinali, costi elevati e difficoltà di accesso, indicando buona accettabilità soggettiva ma limitata fattibilità pratica. Analogamente, **Sørensen 2025** ha rilevato che molti utenti riportano effetti collaterali e aspettative irrealistiche sulla durata della terapia, elementi che favoriscono l'interruzione precoce. Lo studio di **Van Wieren 2019** aveva l'obiettivo di valutare l'impatto dei sintomi di reflusso gastroesofageo (GERD) sulla soddisfazione dei pazienti dopo ***sleeve gastrectomy***. Sono stati analizzati i dati prospettici di 6608 pazienti operati, con questionari pre-operatori e a 1 anno. I risultati hanno mostrato che: • il 78% era complessivamente soddisfatto; • la soddisfazione dipendeva fortemente dall'andamento dei sintomi di reflusso; • i pazienti con peggioramento del GERD avevano tassi di soddisfazione molto inferiori (~49%); • il reflusso spiegava più della perdita di peso la variabilità della soddisfazione.	

	Pertanto, gli esiti sintomatici e di qualità di vita contano più del solo calo ponderale nella valutazione soggettiva del trattamento. Lo studio canadese **di Chan 2016** ha valutato un modello organizzativo di chirurgia metabolica e bariatrica "**decentrata rurale**", in cui visite pre e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento era eseguito in un centro urbano. I risultati hanno mostrato punteggi di soddisfazione molto elevati, maggiore aderenza al *follow-up* e percezione positiva di accessibilità, comodità e supporto familiare. La soddisfazione era quindi legata soprattutto all'organizzazione del servizio e alla riduzione delle barriere logistiche. **Metodi per perdere peso (Stati Uniti)** **Gupta 2016** ha confrontato chirurgia/farmacoterapia con sole modifiche dello stile di vita, mostrando che gli interventi più intensivi riportavano livelli di soddisfazione quasi doppi rispetto alle sole modifiche dello stile di vita. Ciò suggerisce che trattamenti con benefici clinici più tangibili sono percepiti come maggiormente accettabili. **Hegland 2019** (Norvegia) riporta che la maggior parte dei pazienti risultava soddisfatta o molto soddisfatta a lungo termine (5 anni). L'insoddisfazione era associata a BMI più elevato al *follow-up* e minore qualità di vita, indicando che il beneficio clinico percepito condiziona fortemente l'accettabilità. **Conclusioni***:* nel complesso, la soddisfazione emerge come indicatore affidabile dell'accettabilità degli interventi per l'obesità. La soddisfazione risulta maggiore quando migliorano sintomi, qualità di vita, risultati clinici e accessibilità dei servizi, mentre diminuisce in presenza di complicanze, persistenza dei sintomi o barriere	

	organizzative. Pertanto, oltre all'efficacia clinica, fattori soggettivi ed esperienziali devono essere considerati centrali nella valutazione dell'implementazione reale dei trattamenti. **Accettabilità degli interventi dal punto di vista dei professionisti sanitari** È stata valutata in 12 studi (Agarwal 2022, Avidor 2007, Conaty, Martini, McGlone 2018, Memarian 2021, Zawadzka 2022, Auspitz 2016, Haddad 2021, Rubino 2021, Sarwer 2012, Zacharoulis 2017). Gli studi condotti in Stati Uniti, Canada, Francia, Regno Unito, Svezia, Polonia, in un contesto internazionale globale (IFSO) e in diversi Paesi europei hanno esplorato conoscenze, atteggiamenti, esperienze e comportamenti di medici di medicina generale, endocrinologi, diabetologi, internisti, specialisti di varie discipline e chirurghi bariatrici nei confronti della chirurgia bariatrica/metabolica e, in alcuni casi, dei farmaci anti-obesità. Nel complesso emerge un quadro coerente: l'accettabilità teorica degli interventi è generalmente elevata, ma l'implementazione pratica e gli invii risultano limitati, soprattutto tra i clinici non specialisti. La maggior parte dei professionisti riconosce che la chirurgia metabolica e bariatrica è efficace per la perdita di peso, migliora o risolve il diabete tipo 2, riduce le comorbilità metaboliche. Tuttavia, molti riportano insicurezza nella gestione clinica e scarsa familiarità con indicazioni e *follow-up*, con conseguente sottoutilizzo delle procedure. • **Stati Uniti.** Tra medici di medicina generale, internisti ed endocrinologi, l'obesità viene riconosciuta come malattia cronica e la chirurgia come trattamento efficace; tuttavia, pochi prescrivono farmaci anti-obesità, pochi effettuano invii sistematici e molti non conoscono criteri di eleggibilità o LG. Sono frequenti timori legati a	

	complicanze e responsabilità post-operatorie. Le principali barriere includono mancanza di formazione specifica, scarsa esperienza diretta, limitata conoscenza dei centri di riferimento e difficoltà organizzative nel *follow-up*. • **Canada.** I professionisti segnalano carenza di attrezzature adeguate per pazienti con obesità severa, mancanza di percorsi chiari per l'invio ai centri e limitata formazione sulla gestione post-operatoria. I medici con maggiore esperienza e conoscenza mostrano maggiore propensione all'invio, suggerendo che l'accettabilità aumenta con l'esposizione clinica. • **Francia.** I medici di medicina generale seguono frequentemente pazienti operati e riconoscono il valore della chirurgia, ma riportano lacune di competenze cliniche e una forte richiesta di programmi educativi e supporto specialistico, indicando che la fattibilità dipende dall'integrazione con *team* multidisciplinari. • **Regno Unito.** Molti clinici sovrastimano la mortalità e le complicanze chirurgiche e sottostimano i benefici metabolici. Una quota rilevante non ha effettuato invii ai centri nell'ultimo anno, evidenziando bassa fiducia nella procedura e nelle strutture di *follow-up*. • **Svezia e Polonia.** La conoscenza della chirurgia correla positivamente con l'invio dei pazienti, mentre le preoccupazioni sulle complicanze correlano negativamente. Emergono errate conoscenze cliniche, bisogno di LG pratiche e formazione strutturata, oltre a difficoltà organizzative nei percorsi di presa in carico. • **Grecia.** *Survey* su 300 medici. Solo il 20–30% raccomanda e/o invia alla chirurgia. Le barriere: scarsa formazione, bassa familiarità con LG, costi, limitata fiducia. Forte richiesta di formazione: problema di fattibilità a livello di sistema e invii ai centri.	

	• **Europa (studio multicentrico).** Lo studio di Rubino 2021 ha valutato conoscenze, atteggiamenti e pratiche di 197 medici appartenenti a diverse specialità cliniche in otto Paesi europei tramite *survey online*. L'89% considerava l'obesità una malattia e il 96% riteneva che dovesse essere trattata. Sebbene fosse riconosciuto il beneficio clinico della perdita di peso sulle complicanze, nella pratica i medici raccomandavano prevalentemente modifiche dello stile di vita, mentre erano meno frequentemente utilizzati farmaci anti-obesità e chirurgia. L'accettabilità dei trattamenti farmacologici aumentava quando disponibili e rimborsati. Le principali barriere includevano scarsa familiarità con i farmaci, dubbi su efficacia e sicurezza e fattori organizzativi. Lo studio evidenzia quindi una buona accettazione teorica, ma una limitata implementazione pratica. • **Contesto internazionale**. A livello specialistico, una *survey* globale tra 742 chirurghi membri dell'IFSO ha mostrato elevata accettabilità e fiducia nella chirurgia metabolica e bariatrica. La maggioranza dei chirurghi aveva ampia esperienza e la chirurgia costituiva la parte principale dell'attività clinica. I professionisti consideravano il *bypass* gastrico altamente efficace e ritenevano le complicanze gestibili, sottolineando l'importanza di competenze tecniche avanzate e formazione specialistica. **Conclusioni**. Gli interventi chirurgici e farmacologici per l'obesità risultano clinicamente accettabili ma organizzativamente sottoutilizzati. L'accettabilità aumenta con esperienza, formazione e supporto strutturato, mentre diminuisce in presenza di insicurezza clinica e barriere sistemiche. Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *dropout* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.	

Intervento	Effetto relativo (IC 95%)	Differenza assoluta di rischio (IC 95%)	Certezza evidenza	Interpretazione
Liraglutide (2 RCT, 751 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.37 (0.96-1.95)	+26/1000 (da -3 a +67)		Effetto irrilevante
Tirzepatide (5 RCT, 2115 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.7 (1.08-2.67)	+50/1000 (6-119)		Effetto piccolo
Modifiche dello stile di vita	Comparatore		Comparatore	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide, Tirzepatide **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci.	

	Chirurgia Lo studio di **Chan 2016** aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli esiti di un modello organizzativo "decentrato" per migliorare l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nelle **aree rurali** del Canada, dove i pazienti sono solitamente costretti a percorrere lunghe distanze per ricevere cure. È stato implementato un programma multidisciplinare a Whitehorse (Yukon), collegato a un centro di riferimento urbano (Edmonton). Le visite pre- e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento chirurgico era eseguito nel centro principale. Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi e somministrati questionari di soddisfazione a pazienti e operatori sanitari. Sono stati confrontati 39 pazienti trattati nel centro rurale con 203 pazienti seguiti interamente nel centro urbano. Gli esiti clinici sono risultati sovrapponibili tra i gruppi. Il tasso di *follow-up* è risultato significativamente più alto nel modello locale. Anche la soddisfazione dei pazienti è risultata elevata. Dal punto di vista dell'implementazione, il modello ha mostrato diversi vantaggi: riduzione dei costi e del tempo di viaggio, maggiore continuità assistenziale, miglior aderenza ai controlli, maggiore supporto familiare e sociale. Le principali criticità riguardavano la necessità di coordinamento costante tra centro periferico e centro chirurgico, l'assenza del chirurgo in loco in caso di complicanze acute, i tempi di attesa ancora lunghi. Nel complesso, il modello è risultato fattibile, sicuro e capace di migliorare l'accesso, riducendo barriere geografiche senza compromettere la qualità delle cure. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare percezioni, indicazioni, tecniche, esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del **GBP** e quello, inoltre, di mostrare come queste tecniche vengono gestite a livello mondiale. Fra ottobre del 2019 e gennaio 2020 è stata inviata una *survey* ai chirurghi membri dell'IFSO.	

	Il questionario conteneva domande riguardanti esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine. All'indagine hanno risposto 742 chirurghi, appartenenti sia all'ambito accademico, sia pubblico che privato. L'81% aveva un'esperienza di 5 anni e il 56% > 10 anni. Il 60% aveva eseguito più di 125 procedure/anno, che includevano interventi bariatrici, sia laparotomici che laparoscopici. Per l'82% dei rispondenti, la chirurgia metabolica e bariatrica costituiva più del 50% della loro pratica clinica. Le complicazioni rare ma potenzialmente gravi della GBP sono la malnutrizione, l'insufficienza epatica e il reflusso biliare, le quali potrebbero richiedere una correzione chirurgica; dai risultati viene evidenziato che la RYGBP è la procedura più utilizzata per affrontare le complicanze sia acute che tardive. Quindi è necessario che i chirurghi che utilizzano questa tecnica abbiano competenze ed esperienza anche nella RYGBP. Lo studio di **DeNino 2010** aveva l'obiettivo di valutare se la distanza dal centro chirurgico rappresenti una barriera alla partecipazione ai controlli post-operatori e all'efficacia del trattamento nei pazienti sottoposti a **LAGB** in un contesto rurale statunitense. È stata condotta una revisione retrospettiva su 116 pazienti. Per ciascun paziente è stata calcolata la distanza domicilio-clinica e analizzata la relazione con l'aderenza ai *follow-up* e con la perdita di peso. Il tasso medio di partecipazione alle visite è stato del 68%. La distanza non è risultata un predittore significativo di mancata adesione. Dal punto di vista organizzativo, i pazienti motivati hanno continuato a presentarsi ai controlli nonostante lunghi spostamenti. Lo studio suggerisce che: • *reminder* e appuntamenti programmati facilitano la continuità assistenziale; • il *team* multidisciplinare migliora l'aderenza;	

	• la distanza geografica, da sola, non costituisce una barriera decisiva. Nel complesso, il *follow-up* risulta organizzativamente fattibile anche in aree rurali, purché siano presenti protocolli strutturati di monitoraggio. **Conclusioni***:* i risultati suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità è influenzata principalmente da fattori organizzativi, economici e di disponibilità delle risorse.	

Riassunto dei giudizi

	Semaglutide	Tirzepatide
Problema	Sì	Sì
Effetti desiderabili	Piccoli	Piccoli
Effetti indesiderabili	Grandi	Grandi
Bilancio netto	Moderatamente a sfavore	Moderatamente a sfavore
Certezza dell'evidenza	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Valori	Possibile incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante
Bilancio degli effetti	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi elevati
Certezza dell'evidenza sulle risorse	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Costo-efficacia	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento
Equità	Ridotta	Ridotta
Accettabilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì
Fattibilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì

Tipo di raccomandazione

Intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Semaglutide	○	○	○	●	○
Tirzepatide				●	○

Conclusioni

Raccomandazione
Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con scompenso cardiaco, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide per diminuire i ricoveri per scompenso (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento). Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con scompenso cardiaco, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di tirzepatide per diminuire i ricoveri per scompenso (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).
Giustificazione

La definizione di scompenso cardiaco si è modificata negli ultimi anni, con la distinzione fra scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e ridotta. Nel primo caso i primi farmaci efficaci sono stati gli inibitori di SGLT-2, introdotti da pochi anni. La letteratura pertanto è estremamente disomogenea. Si sottolinea che la popolazione inclusa negli studi analizzati ha un basso rischio di partenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, pertanto i risultati degli esiti di beneficio definiti "piccoli" sono inficiati dalla popolazione di partenza.

La mortalità è stata definita come*outcome* critico, ma la maggior parte degli studi inclusi non l'aveva inclusa fra gli esiti considerati. Inoltre gli studi sui farmaci hanno un orizzonte temporale breve, che non permette di ricavare questo dato. Il metodo GRADE impone la valutazione della riduzione del rischio assoluto e non relativo (che viene indicato in alcuni studi), che risulta comunque utile nella pratica clinica. Per quanto riguarda la qualità di vita, questa è descritta solo in pochi studi con *follow-up* breve.

Anche se la frequenza degli effetti indesiderati con l'utilizzo dei farmaci è elevata, e tali effetti sono spesso riportati come importanti, si tratta comunque nella maggior parte dei casi di effetti transitori, gestibili al domicilio anche con il solo rallentamento della fase di titolazione del farmaco, che raramente portano alla necessità di interruzione.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Poiché i dati di letteratura non sono disaggregati per genere, non è possibile esprimere raccomandazioni specifiche rispetto a questo parametro, che comunque condiziona sia l'accesso alle cure, sia il loro corretto monitoraggio. È possibile che pazienti con caratteristiche differenti per genere, età e complicanze, possano rispondere in modo diverso ai trattamenti.

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione
Priorità della ricerca
Studi che abbiano come esito specifico la mortalità, di durata adeguata alla valutazione della riduzione del rischio assoluto. Studi con esiti differenziati per genere.

10.6.5 Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia renale cronica)	
POPOLAZIONE:	Adulti in sovrappeso o con obesità con complicanze e patologie correlate all'obesità (malattia renale cronica)
INTERVENTO:	Semaglutide, *sleeve gastrectomy*, RYGBP
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg e BMI) Riduzione circonferenza vita Rapporto albuminuria/creatininuria (uACR) Filtrato glomerulare (eGFR) Qualità della vita Mortalità Eventi avversi Eventi avversi gravi Le soglie sono riportate nelle SoF di riferimento di ogni esito (Appendice 7).
***SETTING*:**	**Ospedaliero e ambulatoriale**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**

CONFLITTI DI INTERESSE

Problema: il problema è una priorità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente, che determina la comparsa di numerose patologie, (metaboliche, motorie, ortopediche, cardio-circolatorie, respiratorie e oncologiche), che determinano una significativa riduzione della aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni. È un problema sanitario e sociale importante, che per anni non ha avuto opzioni terapeutiche valide. Da qualche anno sono disponibili tecniche chirurgiche e farmaci, in grado di determinare una significativa perdita di peso nella maggior parte dei pazienti trattati e un significativo miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Lo scopo della LG è, attraverso la revisione delle prove di efficacia, indicare la terapia più adatta per i pazienti adulti affetti da sovrappeso o obesità complicata da complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (pre-diabete, diabete mellito, MASLD, dislipidemia e ipertensione) resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	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, senza limiti di data o di lingua, ma limitata agli RCT e senza distinzione per la tipologia di partecipanti (complicanze). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati valutati da titolo e *abstract* 3719 *record* per la chirurgia metabolica e bariatrica e 1544 per la terapia farmacologica. Complessivamente sono stati acquisiti in *full text* 394 studi. Sono stati inclusi in totale, 39 studi su farmacoterapia e 18 su chirurgia metabolica e bariatrica (Appendice 3). Per gli esiti relativi al peso sono stati considerati tutti gli studi, a prescindere dal tipo di complicanza presente nei pazienti. Per gli esiti specifici relativi alla complicanza malattia renale cronica sono stati considerati tre studi (Apperloo 2025, Cohen 2020, MacLaughlin 2014). **Apperloo 2025** include 101 partecipanti (età media 55.8 anni, maschi 60%), con obesità (peso medio 105 kg, BMI medio 36.2 kg/m^2), senza diabete (HbA1c media 5.6%), con malattia renale cronica (GFR ≥ 25 mL/min/1.73 m^2, medio 65, e uACR ≥ 30 e < 3500 mg/g, mediana 251). Il colesterolo LDL era 2.7 mmol/L, la PA media sistolica era 131.7 mm Hg e la diastolica 81 mm Hg. I partecipanti sono stati randomizzati a semaglutide 2.4 mg/settimana o *placebo* per 24 settimane.	Per quanto riguarda **semaglutide**, per poter evidenziare una modifica significativa di eGFR è necessario un lungo *follow-up.* Il giudizio "piccolo" viene interpretato quindi alla luce della breve durata dello studio, portando a valutare il giudizio complessivo come "moderato". L'assenza di dati relativi a uACR, sommata al fatto che la ***sleeve gastrectomy*** nella popolazione di interesse è stata valutata in un solo studio con un numero esiguo di partecipanti (n = 11) ha portato il *panel* a decidere di non valutare

	Cohen 2020 include 100 partecipanti (età media 51 anni, maschi 55%), con obesità (BMI 30-35 kg/m^2, media 32.5,), diabetici (HbA1c media 9%), e con malattia renale cronica in stadio iniziale (livello mediano di creatininemia 0.79 mg/dL, di creatininuria 0.95 mg/dL, uACR mediana 72.5 mg/g, filtrato glomerulare medio 95 mL/min/1.73 m^2). Il colesterolo totale era 187 mg/dL, il colesterolo HDL 40 mg/dL, la PA media sistolica 139 mm Hg e la diastolica 87 mm Hg. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB) in aggiunta al miglior trattamento medico o solo il miglior trattamento medico. Questo consisteva nella somministrazione di metformina, glitazoni, incretine (inibitori di DPP-4 e analoghi di GLP-1) e insulina, se necessario. Inoltre, le altre complicanze, come ipertensione e dislipidemia, se presenti, venivano trattate con terapia specifica. Nel braccio di trattamento medico sono stati continuati i farmaci con effetto benefico sugli esiti micro- e macrovascolari, come ACE-inibitori, sartani, empagliflozin, liraglutide e statine. ACE-inibitori, sartani e statine sono stati continuati nel braccio RYGB anche se l'albuminuria era regredita, e empagliflozin e liraglutide sono stati aggiunti al RYGB nei rari casi di ripresa di peso o di recidiva della remissione del diabete. I farmaci ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, sono stati dosati in base al controllo glicemico. La metformina è stata mantenuta in tutti i pazienti; tuttavia, le dosi sono state ridotte o interrotte quando l'HbA1c era < 5.7%, la glicemia a digiuno era < 100 mg/dL e/o il farmaco causava effetti collaterali gastrointestinali. Lo studio è durato 5 anni. **MacLaughlin 2014** include 11 partecipanti (età media 52 anni, maschi 18%), con obesità (peso medio 108 kg, BMI medio 39 kg/m^2), con malattia renale cronica di fase III-IV, con sindrome metabolica e che	ulteriormente l'intervento. Il dato "irrilevante" per le modifiche di eGFR post **RYGBP** deriva dal fatto che i valori basali di filtrato glomerulare erano normali (circa 95 mL/min); pertanto, era difficile valutare un ulteriore miglioramento con il trattamento. Per questo la valutazione complessiva ha portato al giudizio di "moderata".

	assumevano farmaci anti-ipertensivi. Il 45% dei partecipanti era affetto da diabete e il 64% utilizzava statine. I partecipanti sono stati randomizzati a sottoporsi a *sleeve gastrectomy* laparoscopica o migliore assistenza medica, con prescrizione personalizzata di dieta e attività fisica oltre a prescrizione di orlistat per sei mesi. Per valutare l'imprecisione delle stime, per gli esiti continui misurati con SMD sono state utilizzate le soglie di effetto 0.2, 0.5, 0.8, dove 0.2 distingue fra effetto irrilevante o nullo ed effetto piccolo, 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato e 0.8 distingue fra effetto moderato ed effetto grande (Cohen 2013). Per gli esiti dicotomici abbiamo condotto una *survey* rivolta a tutti i componenti del *panel*, chiedendo loro di definire le *utilities*, che sono state utilizzate per calcolare le soglie di effetto. Si veda Appendice 7 per le SoF.	

Intervento*	**Giudizio per esito**								**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**uACR**	**eGFR**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi gravi****	
Semaglutide	Grandi	Grandi	Grandi	Grandi	Piccoli	Piccoli	Irrilevanti	Piccoli	Moderati
Sleeve gastrectomy	Grandi	Grandi	Grandi	No so***	Grandi	Grandi	Piccoli		Non so
RYGBP	Grandi	Grandi	Grandi	Moderati	Irrilevanti	Moderati			Moderati

*Vengono riportati solo i risultati relativi agli interventi che hanno valutato il parametro di interesse in questa popolazione, cioè uACR e eGFR.

**Qui riportati perché con segno negativo nelle SOF.

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?					
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**				**Considerazioni aggiuntive**
	Si veda Appendice 7 per le SoF				Gli effetti indesiderabili di RYGBP includono anche l'aumento della mortalità e altri effetti avversi non reversibili, pertanto vengono valutati "grandi".
Intervento	**Giudizio per esito**			**Giudizio complessivo sull'intervento**	
	Eventi avversi	**Eventi avversi gravi**	**Mortalità**		
Semaglutide	Grandi			Grandi	
RYGBP	Grandi	Grandi	Piccoli	Grandi	

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
Intervento	**Effetti desiderabili**	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Semaglutide	Moderati	Grandi	**Lievemente a sfavore**
RYGBP	Moderati	Grandi	**Lievemente a sfavore**

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza complessiva sull'evidenza di efficacia e sicurezza?										
Intervento	**Giudizio per esito**									**Giudizio complessivo sull'intervento**
	Calo ponderale	**Calo BMI**	**Circonferenza vita**	**uACR**	**eGFR**	**QoL**	**Mortalità**	**Eventi avversi**	**Eventi avversi gravi**	
Semaglutide	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
RYGBP	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati PubMed ed Embase, fino al 19 gennaio 2026.Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Donnan 2022, Choi 2023, Le Roux 2024, Rozier 2019, Coulman 2020, Yates 2020, Apovian 2013, Ho 2014, Ternovits 2006, Wee 2012, Whitty 2015). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Relativamente agli effetti collaterali, alcuni partecipanti hanno dato molta importanza a quelli immediati, riferendo che impattano sul loro stile e abitudini di vita, altri invece hanno dichiarato di temere quelli a lungo termine. Lo scopo dello studio di **Choi 2023** era identificare i fattori clinici, personali e psicosociali associati alla decisione dei pazienti con	La percezione del rischio e le priorità sono specifiche in base alle caratteristiche dei pazienti. Il livello di incertezza è maggiore per le chirurgie, dove il *counseling* clinico è fondamentale, ma la percezione

	obesità di intraprendere trattamenti più intensivi per la perdita di peso, con particolare attenzione alla scelta tra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale mediante questionario *online* rivolto a membri statunitensi dell'*Obesity Action Coalition*. Sono stati inclusi adulti con obesità interessati o coinvolti in percorsi terapeutici per la gestione del peso. Hanno partecipato complessivamente 4192 individui, in gran parte con obesità moderata o severa e con frequenti complicanze correlate al peso. Lo studio ha raccolto informazioni su precedenti tentativi di perdita di peso, sull'utilizzo di farmaci anti-obesità (tra cui naltrexone/bupropione e liraglutide) e sull'eventuale ricorso alla chirurgia metabolica e bariatrica. Dall'analisi è emerso che la decisione verso trattamenti più invasivi risultava fortemente influenzata dalla gravità della condizione clinica, dalla storia di insuccessi con dieta, attività fisica o farmaci, nonché da fattori motivazionali e psicologici individuali. I pazienti attribuivano grande importanza a interventi percepiti come più efficaci e duraturi, in grado di determinare un marcato calo ponderale e un miglioramento significativo della qualità di vita. L'esperienza di precedenti terapie farmacologiche era spesso associata a maggiore disponibilità a considerare la chirurgia come opzione successiva. Nel complesso, lo studio evidenzia come le preferenze dei pazienti sono guidate principalmente dall'efficacia attesa e dalla percezione di una soluzione definitiva, più che dal tipo specifico di trattamento. Lo scopo dello studio di **Le Roux 2024** era esplorare atteggiamenti, preferenze, barriere e fattori decisionali relativi all'utilizzo dei farmaci per l'obesità sia dal punto di vista dei pazienti sia dei professionisti sanitari, al fine di comprendere le cause del loro limitato utilizzo nella pratica clinica. È stata condotta una *survey* trasversale multinazionale in Europa e negli Stati Uniti, che ha coinvolto persone con obesità e operatori sanitari impegnati nella gestione del peso. Hanno partecipato circa 2500 adulti con obesità (BMI ≥30 kg/m² oppure ≥27 kg/m² con complicanze) e circa 500 professionisti sanitari. I trattamenti considerati comprendevano la classe	del paziente di efficacia del trattamento chirurgico è nettamente maggiore rispetto a quello degli effetti avversi, pertanto vi è meno incertezza e variabilità nel giudizio delle chirurgie rispetto alle terapie farmacologiche.

	dei farmaci anti-obesità, inclusi orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg e semaglutide 2.4 mg. Dai risultati è emerso che solo una minoranza dei pazienti aveva effettivamente utilizzato farmaci per l'obesità, nonostante un interesse diffuso verso questa opzione terapeutica. I principali fattori che guidavano la scelta erano l'efficacia attesa in termini di perdita di peso, la sicurezza e la raccomandazione del medico curante. Tra le barriere più frequentemente riportate figuravano il timore degli effetti collaterali, la scarsa conoscenza delle opzioni disponibili, la sfiducia nei trattamenti farmacologici e i problemi di accesso o rimborso economico. Molti pazienti hanno espresso la necessità di maggiori informazioni e supporto da parte dei professionisti sanitari, evidenziando come la decisione di iniziare una terapia farmacologica sia strettamente legata al *counseling* medico e alla percezione di un percorso di cura strutturato. Nel complesso, lo studio suggerisce che l'accettabilità dei farmaci per l'obesità dipende non solo dalle caratteristiche cliniche del trattamento, ma anche da fattori informativi, economici e organizzativi che possono limitarne l'adozione nella pratica reale. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Rozier 2019** ha utilizzato l'approccio "*conjoint analysis*", basato su sondaggi *online,* per misurare le preferenze dei pazienti candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli Stati Uniti: RYGB, bendaggio gastrico, *sleeve gastrectomy* e *duodenal switch*. I risultati permettono di confrontare gli aspetti chiave delle procedure chirurgiche, ma non di confrontare le procedure stesse. Un *panel* di 12 persone sottoposte in passato a chirurgia metabolica e bariatrica è stato chiamato a stilare un elenco di variabili ritenute importanti nella scelta di un trattamento. Questo elenco è stato revisionato da pazienti in un *focus group*, scegliendone 9 riguardanti il modo in cui il trattamento favorisce la perdita di peso, la	

	difficoltà della procedura chirurgica e i giorni di degenza necessari, il tempo necessario affinché la procedura fosse disponibile, la quantità di perdita di peso, la risoluzione delle complicanze correlate all'obesità, i rischi correlati, le complicanze correlate alla procedura, il cambio nella dieta e il costo associato al trattamento. Fra maggio 2015 e gennaio 2016, 815 persone hanno risposto al questionario (76.7% fra i 30 e 59 anni, 79.9% di sesso femminile). Le variabili più significative per coloro che hanno risposto sono state la risoluzione delle complicanze, la perdita di peso totale e il costo associato al trattamento. In confronto a quelli di età superiore, i soggetti di 18-44 anni hanno scelto come variabili più importanti la perdita di peso e il costo associato al trattamento. Dai risultati del questionario emerge come i partecipanti sarebbero disposti a pagare di più per le procedure che ottengono maggiore perdita di peso e risolvono le complicanze. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia metabolica e bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia metabolica e bariatrica come un cambio di vita che ha inciso in diversi ambiti. Dall'analisi dei dati emerge complessivamente il concetto di "nuova normalità" e quindi anche l'entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita dopo la chirurgia. È stata ritrovata la normalità in tanti e diversi ambiti della vita: mobilità, facilità nello svolgere le *routine* giornaliere, riduzione dei farmaci, benessere fisico, fiducia in sé stessi e principalmente il rapporto col cibo e il modo di mangiare. Sebbene la chirurgia abbia migliorato i problemi di salute esistenti, cinque partecipanti hanno riferito di aver sviluppato nuovi problemi di salute dopo l'intervento chirurgico, come ad esempio carenze di micronutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. Lo studio di **Yates 2020** aveva l'obiettivo di valutare l'esperienza dei soggetti sottoposti alla *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG). Sono stati coinvolti 102 soggetti, sottoposti a tale chirurgia tra aprile 2013 e marzo 2016. Gli intervistati che hanno completato le	

	interviste telefoniche (3 uomini e 19 donne, età media 43.9 anni, BMI medio 41.5 kg/m^2) erano stati sottoposti a LSG uno, due o tre anni prima e prima dell'intervento avevano almeno una delle seguenti complicanze: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastroesofageo (10%), diabete di tipo 2 (10%). Fra i partecipanti è stato ricorrente il tema della "nuova normalità", cioè il fatto di ripensare i propri comportamenti e atteggiamenti: • peso e salute: la perdita di peso subito dopo l'intervento chirurgico è stata motivante per tutti; • cambiamenti fisici e quotidiani miglioramenti della vita: alcune modifiche sono state funzionali, mentre altre solo relative all'aspetto fisico; • comportamento alimentare e relazione con il cibo: i partecipanti hanno spesso riflettuto sui cambiamenti e i modi in cui interagiscono con il cibo dopo la chirurgia. La capacità di controllare le dimensioni delle porzioni e la quantità di cibo è stata menzionata come fattore chiave del successo dell'operazione; • QoL: la perdita di peso ha permesso di avere la possibilità di partecipare a una vasta gamma di attività quotidiane. Lo studio di **Apovian 2013** aveva l'obiettivo di identificare i fattori clinici, comportamentali e percettivi associati alla scelta dei pazienti tra LAGB e RYGB. Sono stati reclutati candidati alla chirurgia metabolica e bariatrica provenienti da due centri accademici di Boston. Hanno partecipato 536 adulti (239 LAGB e 297 RYGB), intervistati prima dell'intervento mediante questionari su qualità di vita, comportamento alimentare, rischio percepito e motivazioni. Dalle analisi è emerso che la scelta della procedura era fortemente influenzata da: • tolleranza al rischio: i pazienti disposti ad accettare maggior rischio di mortalità preferivano il *bypass*; • desiderio di maggiore perdita di peso: preferenza per *bypass*;	

	• qualità di vita più elevata e minore sofferenza clinica: maggiore probabilità di scegliere bendaggio; • presenza di diabete tipo 2: orientamento verso *bypass*; • comportamenti alimentari disinibiti e peso ideale molto distante dal peso attuale: *bypass*. In sintesi, la scelta non era guidata tanto da variabili cliniche oggettive, quanto da valori soggettivi, percezione del rischio e aspettative di efficacia, evidenziando l'importanza delle preferenze individuali nel processo decisionale. Lo studio di **Ho 2014** aveva l'obiettivo di quantificare le preferenze dei pazienti con obesità rispetto al bilancio tra benefici e rischi dei dispositivi per la perdita di peso, per supportare le decisioni regolatorie della FDA. È stato condotto un esperimento di scelta fra scelte alternative su 540 adulti statunitensi con BMI $\geq$ 30 kg/m², ai quali venivano presentati scenari ipotetici di dispositivi con differenti livelli di efficacia, durata dell'effetto e rischi (mortalità, ospedalizzazioni, effetti collaterali). I partecipanti hanno mostrato che: • attribuiscono grande valore alla perdita di peso sostenuta nel tempo; • accettano rischi non trascurabili se i benefici sono rilevanti; • esiste una forte eterogeneità nella tolleranza al rischio (alcuni molto cauti, altri più "spavaldi"); • per accettare un rischio di mortalità minimo (0.01%), molti richiedevano almeno il 10% di perdita di peso. Lo studio evidenzia come le decisioni terapeutiche debbano considerare il bilancio personalizzato tra rischio ed efficacia, mostrando la variabilità dei valori dei pazienti. Lo studio di **Ternovits 2006** aveva l'obiettivo di esplorare le motivazioni che portano i pazienti a scegliere tra *bypass* gastrico (RYGBP) e bendaggio gastrico (LAGB) e il loro livello di soddisfazione post-operatoria. È stato somministrato un questionario a	

	101 pazienti operati (22 LAGB, 79 RYGBP) a 3–24 mesi dall'intervento. I motivi principali della scelta sono risultati per il *bypass* la maggior perdita di peso attesa, per il bendaggio la maggior sicurezza e il minor rischio chirurgico. I pazienti con *bypass* hanno riportato maggior soddisfazione complessiva e percezione che l'alternativa sarebbe stata meno efficace. I pazienti sottoposti a bendaggio riportavano maggiore attenzione alla sicurezza e percezione di risultati simili tra le due tecniche. Lo studio di **Wee 2012**aveva l'obiettivo di quantificare il peso dell'obesità sulla qualità di vita e stimare quanto i pazienti fossero disposti ad accettare rischi pur di migliorare il proprio stato di salute. L'utilità media dello stato di salute riportata dai partecipanti era 0.87, indicando una percezione significativa di perdita di benessere rispetto alla salute perfetta. Molti soggetti risultavano disposti ad accettare un rischio non trascurabile di mortalità per ottenere una riduzione sostanziale del peso o un miglioramento funzionale, suggerendo un'elevata motivazione al trattamento. Fra i fattori associati a *utilities* più basse sono emersi soprattutto aspetti psicosociali e relazionali, più che il solo BMI: • stigma sociale e imbarazzo pubblico; • limitazioni nelle attività quotidiane e lavorative; • ridotta qualità di vita fisica e mentale. Nel complesso, lo studio evidenzia che le preferenze dei pazienti non sono determinate esclusivamente dal rischio clinico o dal peso corporeo, ma riflettono soprattutto il desiderio di recuperare funzionamento sociale, autonomia e dignità personale, elementi che influenzano fortemente l'accettabilità di interventi intensivi come la chirurgia metabolica e bariatrica. Lo studio di **Whitty 2015** aveva l'obiettivo di derivare le preferenze della popolazione generale per la prioritizzazione dell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nel sistema pubblico australiano. È stato condotto un esperimento di scelta fra alternative su	

	1994 adulti, ai quali venivano presentati pazienti ipotetici con diverse caratteristiche (BMI, comorbilità, età, impegno nello stile di vita, tempo in lista d'attesa, probabilità di successo). I partecipanti hanno mostrato di voler dare priorità a: • soggetti con maggior gravità clinica (BMI elevato/complicanze); • chi dimostra impegno nel cambiamento dello stile di vita (criterio più importante); • chi attende da più tempo. L'età risultava poco rilevante. Lo studio evidenzia come le decisioni di allocazione riflettano valori di equità, responsabilità personale e gravità della malattia. Nel **complesso**, le evidenze disponibili suggeriscono che le preferenze dei pazienti con obesità nei confronti dei trattamenti farmacologici e chirurgici sono principalmente guidate da dall'efficacia attesa, dal miglioramento della qualità di vita e dal bilancio percepito tra benefici e rischi.	

Intervento	Bilancio netto	Certezza dell'evidenza	Valori
Semaglutide	**Lievemente a sfavore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante
RYGBP	**Lievemente a sfavore**	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?							
Intervento	**Giudizio**					**Bilancio complessivo degli effetti**	**Considerazioni aggiuntive**
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza dell'evidenza**	**Valori**		
Semaglutide	Moderati	Grandi	Lievemente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento	*Il confronto nell'unico studio in esame per RYGBP non era la semplice modifica dello stile di vita ma il miglior trattamento medico, che prevedeva l'utilizzo di farmaci con importante attività anti-proteinurica.
RYGBP	Moderati	Grandi	Lievemente a sfavore	⊕◯◯◯ Molto bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce il confronto*	

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Costi**
Semaglutide	Grandi
RYGBP	Grandi

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?	
Si veda Analisi economica all'Appendice 9	
Intervento	**Giudizio**
Semaglutide	⨁⨁⨁◯ Moderata
RYGBP	⨁⨁⨁◯ Moderata

<table>
<tr><th colspan="3">Costo-efficacia: l’analisi di costo-efficacia favorisce l’intervento o il confronto</th></tr>
<tr><td colspan="2">Si veda Analisi economica all’Appendice 9</td><td>Considerazioni aggiuntive</td></tr>
<tr><td>Intervento</td><td>Giudizio</td><td rowspan="3">Attualmente non sono noti gli effetti a lungo termine dei farmaci, pertanto non è possibile esprimere un giudizio di costo-efficacia nel lungo periodo.</td></tr>
<tr><td>Semaglutide</td><td>Probabilmente favorisce l’intervento</td></tr>
<tr><td>RYGBP</td><td>Favorisce l’intervento</td></tr>
</table>

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
Ridotta: semaglutide **Probabilmente ridotta:** **Probabilmente nessun impatto:** **Probabilmente aumentata:** RYGBP **Aumentata:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Inoltre, è stato esaminato anche lo studio incluso per l'analisi degli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 11 studi (Lu 2022, Korda 2012, Ahmad 2014, Desogus 2019, Colangeli 2024, Fysekidis 2016, Donnan 2020, Hoffman 2019, Livingston 2004, Mainous 2013, Martin 2010). **Colangeli 2024 – Italia (Lazio)** Lo studio ha esplorato atteggiamenti, stigma e conoscenze dei pazienti con obesità che accedono per la prima volta ai centri specialistici della Regione Lazio, valutando come percezioni e barriere culturali possano influenzare l'accesso ai trattamenti. È stata condotta un'indagine anonima su 300 pazienti (BMI medio 35.3 kg/m²). Una quota rilevante ha riportato stigma sanitario (≈32%), percezione di scarso supporto del sistema sanitario (≈62%) e scarsa informazione sui farmaci anti-obesità (≈72%). Sebbene molti considerassero utili farmaci e chirurgia, una parte esitava per paura degli effetti collaterali o convinzione che lo stile di vita fosse sufficiente. Lo studio evidenzia quindi	Sebbene i farmaci siano indicati per un'ampia popolazione di pazienti, il loro utilizzo risulta inferiore tra le persone con svantaggio socioeconomico, senza copertura sanitaria o appartenenti a minoranze etniche, nonostante queste categorie possano beneficiare in misura significativa del trattamento. La valutazione dell'equità è fortemente condizionata dal fatto che i farmaci con l'indicazione specifica per l'obesità non sono rimborsati dal SSN. Si sottolinea che la tirzepatide nel paziente con

	barriere informative, stigma e carenze organizzative, che possono limitare l'equità di accesso alle cure, oltre ai fattori puramente economici. **Farmacoterapia** Lo studio di **Lu 2022** (**USA**) ha valutato la distribuzione nella popolazione statunitense degli adulti eleggibili al trattamento farmacologico dell'obesità con semaglutide 2.4 mg e ha analizzato le caratteristiche socioeconomiche e di accesso alle cure associate all'effettivo utilizzo di terapie per la perdita di peso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sono stati inclusi 13 711 adulti rappresentativi della popolazione statunitense, identificando i soggetti con BMI ≥ 30 kg/m² oppure ≥ 27 kg/m² con complicanze correlate al peso, criteri compatibili con l'indicazione regolatoria del farmaco. I risultati mostrano che circa la metà della popolazione adulta (≈ 51%) risulta teoricamente eleggibile al trattamento con semaglutide; tuttavia, solo una piccola quota utilizza effettivamente farmaci per la perdita di peso (circa 2–3%). L'eleggibilità risultava più frequente tra soggetti con diabete tipo 2, ipertensione e dislipidemia, ma l'accesso reale al trattamento era fortemente influenzato da fattori socioeconomici. In particolare, i soggetti con reddito più basso, senza assicurazione sanitaria o senza un medico di riferimento, così come alcune minoranze etniche (afroamericani e ispanici), presentavano minore probabilità di ricevere trattamenti farmacologici, nonostante un bisogno clinico	diabete mellito tipo 2 è rimborsata, e questo riduce ulteriormente l'equità della terapia farmacologica. Il trattamento chirurgico invece è rimborsato dal SSN, mentre non lo sono i trattamenti successivi all'intervento.

	comparabile o maggiore. L'indagine evidenzia quindi una marcata disuguaglianza nell'accesso alle terapie anti-obesità, suggerendo che barriere economiche e organizzative limitino l'implementazione dei trattamenti farmacologici, con un impatto sproporzionato sulle fasce socioeconomiche più svantaggiate. **Chirurgia metabolica e bariatrica** Lo studio di **Ahmad 2014** ha valutato quanti adulti in **Inghilterra** risultino eleggibili alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo i criteri NICE e ne ha descritto le caratteristiche sociodemografiche, per identificare possibili disuguaglianze di accesso. È stata condotta un'analisi trasversale utilizzando i dati rappresentativi nazionali dell'*Health Survey for England* 2006 su 9425 adulti con disponibili dati su BMI e complicanze. Circa il 5.4% della popolazione adulta (≈2.1 milioni di persone) risultava eleggibile alla chirurgia. Gli eleggibili erano più frequentemente donne, pensionati e soggetti con basso livello di istruzione o senza qualifiche formali. I risultati indicano che la platea potenzialmente beneficiaria appartiene in misura maggiore a fasce socioeconomiche svantaggiate, suggerendo che, senza adeguata pianificazione delle risorse, l'accesso alla chirurgia potrebbe risultare ineguale rispetto al bisogno clinico. Lo studio di **Desogus 2019 in Inghilterra** ha stimato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica secondo le LG NICE aggiornate e ha confrontato le caratteristiche	

	demografiche degli eleggibili con quelle dei pazienti effettivamente operati. Analisi secondaria dell'*Health Survey for England* 2014 (6938 adulti). Circa il 7.8% della popolazione (≈3,.6 milioni) risultava eleggibile. Tuttavia, i pazienti operati erano sproporzionatamente donne e più giovani, con distribuzione diversa rispetto alla popolazione eleggibile. La discrepanza tra eleggibilità e utilizzo suggerisce potenziali disuguaglianze di accesso, con gruppi che rimangono sottotrattati nonostante il bisogno clinico. Lo studio di **Fysekidis 2016** in **Francia** ha valutato se persistano disuguaglianze socioeconomiche nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica anche in un sistema sanitario pubblico con copertura totale dei costi. Studio prospettico su 100 candidati alla chirurgia confrontati con 578 soggetti con obesità della stessa area. I candidati alla chirurgia presentavano minore deprivazione socio-economica rispetto al gruppo di controllo, nonostante l'assenza di barriere economiche dirette. Questo suggerisce che fattori sociali, culturali e di supporto continuano a rappresentare ostacoli indipendenti all'accesso, anche quando la chirurgia è gratuita. Lo studio di **Donnan 2020** in **Canada** ha valutato le preferenze dei pazienti riguardo ai criteri di priorità per l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica in presenza di liste d'attesa prolungate. È stato condotto un esperimento *online* di scelta fra alternative su 515 adulti con obesità. I partecipanti hanno attribuito maggiore priorità a pazienti con gravi limitazioni funzionali, più complicanze cardio-vascolari e forte impatto sulla salute mentale, mentre avevano peso minore BMI e tempo di	

	attesa. I risultati suggeriscono che i pazienti privilegiano criteri di gravità clinica e impatto sulla vita quotidiana, supportando sistemi di scelta delle priorità che riducano iniquità basate solo sull'ordine cronologico di lista. Lo studio di **Korda 2012 (Australia)** ha valutato la diseguaglianza socioeconomica nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nella popolazione con obesità del *New South Wales*, Australia fra gli anni 2006 e il 2008. È stato inviato un questionario a una coorte di 49 364 soggetti di età 45-74 anni e con BMI ≥ 30 kg/m^2. I dati raccolti mostrano che il tasso di chirurgia metabolica e bariatrica è di 27.92/10 000 persone; risulta più elevato fra le donne con diabete o altre patologie croniche, abitanti nelle grandi città, con BMI elevato e con reddito familiare > 70 000 dollari/anno. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica, che è proporzionale allo stato socioeconomico dei soggetti, dato che gran parte accede alla chirurgia attraverso un'assicurazione privata correlata al reddito. Questo svantaggio si evidenzia maggiormente quando si parla di soggetti con obesità e complicanze e in situazione socioeconomica sfavorevole. Lo studio di **Hoffman 2019** ha analizzato le disparità etniche e di genere nell'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica negli **Stati Uniti**. Utilizzando dati nazionali, ha confrontato eleggibilità e utilizzo. Gli uomini afroamericani rappresentavano circa l'11% degli eleggibili ma solo il 2.4% degli operati, pur presentando maggiori complicanze. I dati evidenziano una marcata sottoutilizzazione	

	della chirurgia tra gruppi etnici svantaggiati, indicativa di barriere sistemiche e organizzative. Lo studio di **Livingston 2004 (USA)** ha confrontato le caratteristiche socioeconomiche della popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con quelle dei pazienti operati, utilizzando *database* nazionali. Gli eleggibili erano più frequentemente neri, con basso reddito, scarsa istruzione e copertura pubblica, ma tali gruppi risultavano sottorappresentati tra i pazienti operati. Emergono quindi disuguaglianze strutturali legate a povertà e assicurazione sanitaria. Lo studio di **Mainous 2013 (USA)** ha analizzato l'utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica tra bianchi e neri eleggibili, confrontando *database* nazionali di eleggibilità e interventi. Sebbene i neri avessero maggiore eleggibilità, i bianchi ricevevano più frequentemente la chirurgia, probabilmente per maggiore copertura assicurativa privata. Ciò suggerisce inequità legate all'accesso economico e assicurativo. Lo studio di **Martin 2010 (USA)** ha confrontato la popolazione eleggibile alla chirurgia metabolica e bariatrica con i pazienti effettivamente operati utilizzando *database* nazionali. La popolazione eleggibile mostrava reddito più basso, minore istruzione, minore accesso sanitario e maggiore quota di minoranze etniche, mentre gli operati erano prevalentemente bianchi, con reddito medio-alto e assicurazione privata. Gli autori concludono che reddito, assicurazione e istruzione rappresentano determinanti chiave dell'accesso, con persistenti disparità socioeconomiche.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide, RYGBP **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 33 studi (Abdel-Bary 2025, Agarwal 2022, Arterburn 2013, Auspitz 2016, Avenell 2018, Avidor 2007, Bloom 2018, Chan 2016, Chevallier 2007, Colangeli 2024, Conaty 2019, Coulman 2020, Craig 2023, da Silva 2013, Donnan 2022, Engström 2018, Gasoyan 2025, Goldenshluger 2018, Gupta 2016, Haddad 2021, Hegland 2019, Martini 2018, McGlone 2018, Memarian 2021, Plenn 2025, Roh 2020, Rubino 2021, Sarwer 2012, Tang 2018, Torgerson 2004, Van Wieren 2019, Zacharoulis 2017, Zawadzka 2022). **Accettabilità e aderenza agli interventi farmacologici** Cinque studi osservazionali, qualitativi e sperimentali (Abdel-Bary 2025, Gasoyan 2025, Donnan 2022, Avenell 2018, Torgerson 2004) hanno valutato accettabilità, preferenze, aderenza e persistenza ai farmaci anti-obesità (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide, tirzepatide,). Nel complesso emerge che l'accettabilità percepita è generalmente elevata per efficacia, ma l'aderenza reale è spesso limitata da barriere economiche, effetti collaterali e fattori organizzativi.	La terapia farmacologica risulta accettabile nel breve periodo, non sono noti dati a lungo termine. L'accettabilità dei trattamenti chirurgici è favorita da un adeguato *counseling*. il giudizio è inteso come probabile aderenza al trattamento.

	Negli studi di pratica clinica reale con agonisti GLP-1, **Abdel-Bary 2025** ha mostrato che una quota rilevante di pazienti non avvia o interrompe precocemente la terapia: circa un quarto non inizia il trattamento e oltre un terzo lo sospende entro due anni. Le principali cause di interruzione riportate sono perdita al *follow-up*, effetti collaterali gastrointestinali e problemi di copertura assicurativa/costi. Analogamente, **Gasoyan 2025** ha evidenziato che tra i pazienti che interrompono semaglutide o tirzepatide entro un anno, quasi la metà cita il costo o problemi assicurativi, seguiti da effetti avversi e carenze di disponibilità del farmaco. Questi dati indicano che la persistenza terapeutica è il principale determinante dell'efficacia clinica nella pratica reale. Lo studio qualitativo di **Donnan 2022** (Canada), basato su interviste a 21 adulti con obesità severa, ha identificato cinque fattori che influenzano l'accettabilità dei farmaci (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide): costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici attesi e alternative non farmacologiche. Le preferenze sono risultate eterogenee: alcuni pazienti preferiscono l'iniezione settimanale, altri la compressa orale. Costi e effetti avversi rappresentano i principali deterrenti. Ciò suggerisce che l'accettabilità è fortemente individuale e guidata dal bilancio di aspetti pratici più che dalla sola efficacia. La RS di **Avenell 2018** ha evidenziato che i trattamenti farmacologici risultano più accettabili e sostenibili quando integrati con *counselling* e programmi strutturati di supporto comportamentale. Senza tale supporto, l'aderenza a lungo termine tende a diminuire. **Bloom 2018** ha inoltre mostrato che i pazienti desiderano una maggiore guida da parte dei professionisti sanitari,	

	con piani concreti e *follow-up* regolare, fattori associati a maggior coinvolgimento e continuità terapeutica. Nel RCT di **Torgerson 2004** (orlistat *vs placebo* per 4 anni, n = 3305), la *compliance* è stata misurata tramite conteggio delle compresse ed è risultata molto elevata e sovrapponibile nei due gruppi (93.3% orlistat *vs* 92.8% *placebo*). Questo indica che, in contesti sperimentali strutturati con monitoraggio continuo, l'aderenza può essere ottimale, suggerendo che organizzazione dell'assistenza e *follow-up* intensivo siano determinanti chiave. **Conclusione**: complessivamente, i farmaci anti-obesità risultano clinicamente accettabili ma operativamente fragili. Gli studi indicano che l'efficacia farmacologica da sola non garantisce persistenza: per assicurare accettabilità e aderenza nel lungo periodo, servono supporto organizzativo, *counselling*, accessibilità economica e gestione degli effetti avversi. I risultati suggeriscono che i farmaci anti-obesità sono generalmente percepiti come accettabili in termini di efficacia attesa, ma l'accettabilità reale e la persistenza nel tempo risultano influenzate da diversi fattori pratici. Costi, copertura assicurativa, effetti collaterali (in particolare gastrointestinali), modalità di somministrazione e disponibilità del farmaco rappresentano le principali barriere riportate. Gli studi di Abdel-Bary 2025 e Gasoyan 2025 mostrano tassi rilevanti di mancato avvio o interruzione precoce della terapia, mentre contesti strutturati con monitoraggio e *follow-up* intensivo evidenziano livelli di aderenza più elevati. Programmi integrati con *counselling* e supporto comportamentale sembrano favorire maggiore accettabilità e continuità terapeutica. **Accettabilità e aderenza alla chirurgia metabolica e bariatrica** Dieci studi qualitativi, osservazionali e sperimentali (Chevallier 2007, Goldenshluger 2018, da Silva 2013, Tang	

	2018, Colangeli 2024, Craig 2023, Roh 2020, Coulman 2020, Arterburn 2013, Engström 2018). **Chevallier 2007 (Francia) – LAGB**: coorte prospettica (n = 1236). Il successo dipendeva da modifiche dello stile di vita ed esperienza del centro. L'elevato volume e il supporto multidisciplinare migliorano fattibilità e accettabilità organizzativa. **Goldenshluger 2018 (Israele) - *sleeve gastrectomy***: studio retrospettivo (n = 178). Solo 46.6% è aderente al *follow-up*. Barriere principali: lavoro e logistica. Il *follow-up* rappresenta un punto critico di implementazione. **da Silva 2013 (Portogallo):** studio qualitativo che ha fatto interviste post-chirurgia. Migliore accettabilità quando la chirurgia è vista come parte di un percorso comportamentale; aspettative "miracolistiche" associate a insoddisfazione. **Tang 2018 (Cina)**: *survey* ai candidati a chirurgia metabolica e bariatrica. Il 78% accetta l'intervento. Facilitatori: alto BMI, complicanze, assicurazione e supporto familiare → ruolo di fattori socioeconomici/equità. **Colangeli 2024 (Italia):** i risultati della *survey* nei pazienti con obesità mostra che l'accettabilità è ridotta da stigma, scarsa informazione e fiducia limitata nel sistema sanitario. Gli autori concludono che è necessaria un'educazione strutturata. **Craig 2023 (Irlanda)**: studio qualitativo. Le scelte dipendono da accesso ai servizi, autonomia e fiducia nel *team*. Informazioni chiare e decisione condivisa aumentano l'accettabilità. **Roh 2020 (Corea del Sud)**: *survey* relativa agli interventi preferiti (*sleeve gastrectomy* preferita dal 75%). Le preferenze sono guidate da percezione di sicurezza/efficacia. Motivi di rifiuto: complicanze, complessità tecnica,	

	visite frequenti. **Coulman 2020 (UK)**: studio qualitativo. La chirurgia viene descritta come "nuova normalità". Il *follow-up* (monitoraggio, dietista, contatto con il *team*, continuità di cura) è percepito come fondamentale per sicurezza e accettabilità. **Arterburn 2013 (USA)**: lo studio ha valutato un processo decisionale condiviso. Dopo informazione strutturata, solo una minoranza sceglie la chirurgia; molti preferiscono opzioni conservative o sono incerti. L'accettabilità dipende fortemente dal processo decisionale e dai valori individuali. **Engström 2018 (Svezia) GBP**: studio prospettico (n = 39). Miglioramento precoce di dolore, nausea e funzione sociale a 1 mese, ma disturbi gastrointestinali persistenti. Buona accettabilità precoce con effetti collaterali transitori. **Conclusione**: l'accettabilità della chirurgia è alta tra pazienti informati e con supporto strutturato, ma limitata da timori di rischio, aspettative irrealistiche, barriere logistiche, costi e disuguaglianze di accesso, nonché scarsa formazione dei clinici. I risultati degli studi suggeriscono che la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita come accettabile tra pazienti informati e supportati da percorsi multidisciplinari strutturati. L'accettabilità appare maggiore quando l'intervento è integrato in programmi di cambiamento comportamentale e quando sono garantiti informazione chiara, processo decisionale condiviso e continuità del *follow-up*. Studi qualitativi indicano che molti pazienti interpretano la chirurgia come un cambiamento di vita verso una "nuova normalità", con miglioramenti nella qualità di vita e nel funzionamento quotidiano. Tuttavia, l'aderenza al *follow-up* e la continuità	

	assistenziale rappresentano criticità rilevanti. Timori legati a rischio chirurgico, complicanze, effetti gastrointestinali, complessità del percorso e barriere logistiche o socioeconomiche possono limitare l'accettabilità. Le preferenze dei pazienti risultano influenzate da percezione di sicurezza ed efficacia, supporto familiare e accesso ai servizi. **Soddisfazione degli interventi** (Van Wieren 2019, Chan 2016, Gupta 2016, Hegland 2019, Plenn 2025) Diversi studi hanno valutato la soddisfazione dei pazienti come esito soggettivo rilevante per comprendere l'accettabilità reale degli interventi bariatrici e farmacologici, considerando che una maggiore soddisfazione si associa a migliore aderenza, continuità del *follow-up* e minore abbandono del percorso terapeutico. Lo studio qualitativo di esperienza d'uso con semaglutide (**Plenn 2025**) ha mostrato elevata soddisfazione per la perdita di peso e il miglioramento psicologico, ma frequenti problemi di nausea, disturbi gastrointestinali, costi elevati e difficoltà di accesso, indicando buona accettabilità soggettiva ma limitata fattibilità pratica. Analogamente, **Sørensen 2025** ha rilevato che molti utenti riportano effetti collaterali e aspettative irrealistiche sulla durata della terapia, elementi che favoriscono l'interruzione precoce. Lo studio di **Van Wieren 2019** aveva l'obiettivo di valutare l'impatto dei sintomi di reflusso gastroesofageo (GERD) sulla soddisfazione dei pazienti dopo ***sleeve gastrectomy***. Sono stati analizzati i dati prospettici di 6608 pazienti operati, con questionari pre-operatori e a 1 anno. I risultati hanno mostrato che: • il 78% era complessivamente soddisfatto;	

	• la soddisfazione dipendeva fortemente dall'andamento dei sintomi di reflusso; • i pazienti con peggioramento del GERD avevano tassi di soddisfazione molto inferiori (~49%); • il reflusso spiegava più della perdita di peso la variabilità della soddisfazione. Pertanto, gli esiti sintomatici e di qualità di vita contano più del solo calo ponderale nella valutazione soggettiva del trattamento. Lo studio canadese **di Chan 2016** ha valutato un modello organizzativo di chirurgia metabolica e bariatrica "**decentrata rurale**", in cui visite pre e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento era eseguito in un centro urbano. I risultati hanno mostrato punteggi di soddisfazione molto elevati, maggiore aderenza al *follow-up* e percezione positiva di accessibilità, comodità e supporto familiare. La soddisfazione era quindi legata soprattutto all'organizzazione del servizio e alla riduzione delle barriere logistiche. **Metodi per perdere peso (Stati Uniti)** **Gupta 2016** ha confrontato chirurgia/farmacoterapia con sole modifiche dello stile di vita, mostrando che gli interventi più intensivi riportavano livelli di soddisfazione quasi doppi rispetto alle sole modifiche dello stile di vita. Ciò suggerisce che trattamenti con benefici clinici più tangibili sono percepiti come maggiormente accettabili. **Hegland 2019** (Norvegia) riporta che la maggior parte dei pazienti risultava soddisfatta o molto soddisfatta a lungo termine (5 anni). L'insoddisfazione era associata a BMI più elevato al *follow-up* e minore qualità di vita, indicando che il beneficio clinico percepito condiziona fortemente l'accettabilità.	

	Conclusioni*:* nel complesso, la soddisfazione emerge come indicatore affidabile dell'accettabilità degli interventi per l'obesità. La soddisfazione risulta maggiore quando migliorano sintomi, qualità di vita, risultati clinici e accessibilità dei servizi, mentre diminuisce in presenza di complicanze, persistenza dei sintomi o barriere organizzative. Pertanto, oltre all'efficacia clinica, fattori soggettivi ed esperienziali devono essere considerati centrali nella valutazione dell'implementazione reale dei trattamenti. **Accettabilità degli interventi dal punto di vista dei professionisti sanitari** È stata valutata in 12 studi (Agarwal 2022, Avidor 2007, Conaty, Martini, McGlone 2018, Memarian 2021, Zawadzka 2022, Auspitz 2016, Haddad 2021, Rubino 2021, Sarwer 2012, Zacharoulis 2017). Gli studi condotti in Stati Uniti, Canada, Francia, Regno Unito, Svezia, Polonia, in un contesto internazionale globale (IFSO) e in diversi Paesi europei hanno esplorato conoscenze, atteggiamenti, esperienze e comportamenti di medici di medicina generale, endocrinologi, diabetologi, internisti, specialisti di varie discipline e chirurghi bariatrici nei confronti della chirurgia bariatrica/metabolica e, in alcuni casi, dei farmaci anti-obesità. Nel complesso emerge un quadro coerente: l'accettabilità teorica degli interventi è generalmente elevata, ma l'implementazione pratica e gli invii risultano limitati, soprattutto tra i clinici non specialisti. La maggior parte dei professionisti riconosce che la chirurgia metabolica e bariatrica è efficace per la perdita di peso, migliora o risolve il diabete tipo 2, riduce le comorbilità metaboliche. Tuttavia, molti riportano insicurezza nella gestione clinica e scarsa familiarità con indicazioni e *follow-up*, con conseguente sottoutilizzo delle procedure.	

	• **Stati Uniti.** Tra medici di medicina generale, internisti ed endocrinologi, l'obesità viene riconosciuta come malattia cronica e la chirurgia come trattamento efficace; tuttavia, pochi prescrivono farmaci anti-obesità, pochi effettuano invii sistematici e molti non conoscono criteri di eleggibilità o LG. Sono frequenti timori legati a complicanze e responsabilità post-operatorie. Le principali barriere includono mancanza di formazione specifica, scarsa esperienza diretta, limitata conoscenza dei centri di riferimento e difficoltà organizzative nel *follow-up*. • **Canada.** I professionisti segnalano carenza di attrezzature adeguate per pazienti con obesità severa, mancanza di percorsi chiari per l'invio ai centri e limitata formazione sulla gestione post-operatoria. I medici con maggiore esperienza e conoscenza mostrano maggiore propensione all'invio, suggerendo che l'accettabilità aumenta con l'esposizione clinica. • **Francia.** I medici di medicina generale seguono frequentemente pazienti operati e riconoscono il valore della chirurgia, ma riportano lacune di competenze cliniche e una forte richiesta di programmi educativi e supporto specialistico, indicando che la fattibilità dipende dall'integrazione con *team* multidisciplinari. • **Regno Unito.** Molti clinici sovrastimano la mortalità e le complicanze chirurgiche e sottostimano i benefici metabolici. Una quota rilevante non ha effettuato invii ai centri nell'ultimo anno, evidenziando bassa fiducia nella procedura e nelle strutture di *follow-up*. • **Svezia e Polonia.** La conoscenza della chirurgia correla positivamente con l'invio dei pazienti, mentre le preoccupazioni sulle complicanze correlano negativamente. Emergono errate conoscenze cliniche, bisogno di	

	LG pratiche e formazione strutturata, oltre a difficoltà organizzative nei percorsi di presa in carico. • **Grecia.** *Survey* su 300 medici. Solo il 20–30% raccomanda e/o invia alla chirurgia. Le barriere: scarsa formazione, bassa familiarità con LG, costi, limitata fiducia. Forte richiesta di formazione: problema di fattibilità a livello di sistema e invii ai centri. • **Europa (studio multicentrico).** Lo studio di Rubino 2021 ha valutato conoscenze, atteggiamenti e pratiche di 197 medici appartenenti a diverse specialità cliniche in otto Paesi europei tramite *survey online*. L'89% considerava l'obesità una malattia e il 96% riteneva che dovesse essere trattata. Sebbene fosse riconosciuto il beneficio clinico della perdita di peso sulle complicanze, nella pratica i medici raccomandavano prevalentemente modifiche dello stile di vita, mentre erano meno frequentemente utilizzati farmaci anti-obesità e chirurgia. L'accettabilità dei trattamenti farmacologici aumentava quando disponibili e rimborsati. Le principali barriere includevano scarsa familiarità con i farmaci, dubbi su efficacia e sicurezza e fattori organizzativi. Lo studio evidenzia quindi una buona accettazione teorica, ma una limitata implementazione pratica. • **Contesto internazionale**. A livello specialistico, una *survey* globale tra 742 chirurghi membri dell'IFSO ha mostrato elevata accettabilità e fiducia nella chirurgia metabolica e bariatrica. La maggioranza dei chirurghi aveva ampia esperienza e la chirurgia costituiva la parte principale dell'attività clinica. I professionisti consideravano il *bypass* gastrico altamente efficace e ritenevano le complicanze gestibili, sottolineando l'importanza di competenze tecniche avanzate e formazione specialistica.	

Conclusioni. Gli interventi chirurgici e farmacologici per l'obesità risultano clinicamente accettabili ma organizzativamente sottoutilizzati. L'accettabilità aumenta con esperienza, formazione e supporto strutturato, mentre diminuisce in presenza di insicurezza clinica e barriere sistemiche. Inoltre, sono stati estratti i dati relativi ai *dropout* dovuti a eventi avversi dai singoli studi inclusi per effetti desiderabili e indesiderabili.

Intervento	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Differenza assoluta di rischio (IC 95%)**	**Certezza evidenza**	**Interpretazione**
Liraglutide (2 RCT, 751 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.37 (0.96-1.95)	+26/1000 (da -3 a +67)		Effetto irrilevante
Tirzepatide (5 RCT, 2115 partecipanti, evidenza diretta)	RR 1.7 (1.08-2.67)	+50/1000 (6-119)		Effetto piccolo
Modifiche dello stile di vita	Comparatore		Comparatore	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
No: **Probabilmente no:** **Probabilmente sì:** Semaglutide, RYGBP **Sì:** **Varia:** **Non so:**	Sono state condotte due ricerche bibliografiche separate, una per gli interventi farmacologici e una per quelli chirurgici, nelle banche dati *PubMed* ed *Embase*, fino al 19 gennaio 2026. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati identificati 1976 *record* per i farmaci e 1982 *record* per la chirurgia. Sono stati valutati a testo completo 95 studi. Infine, sono stati inclusi 4 studi (Donnan 2022, Chan 2016, Haddad 2021, DeNino 2010). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare la scelta da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Naltrexone/Bupropione, Liraglutide, Semaglutide) per l'obesità di cui soffrono. Sono state condotte interviste a distanza con partecipanti canadesi di età ≥ 18 anni e con gravi problemi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m^2). Hanno partecipato in totale 21 individui (85.7% femmine, 76.2% ≥ 40 anni) con BMI medio di 44.3 kg/m^2. Durante le interviste sono stati affrontati molti problemi successivamente classificati in cinque categorie: costi, modalità di somministrazione, effetti collaterali, benefici ed eventuali interventi non farmacologici. Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci.	

	Chirurgia Lo studio di **Chan 2016** aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità e gli esiti di un modello organizzativo "decentrato" per migliorare l'accesso alla chirurgia metabolica e bariatrica nelle **aree rurali** del Canada, dove i pazienti sono solitamente costretti a percorrere lunghe distanze per ricevere cure. È stato implementato un programma multidisciplinare a Whitehorse (Yukon), collegato a un centro di riferimento urbano (Edmonton). Le visite pre- e post-operatorie venivano effettuate localmente, mentre l'intervento chirurgico era eseguito nel centro principale. Sono stati raccolti dati clinici retrospettivi e somministrati questionari di soddisfazione a pazienti e operatori sanitari. Sono stati confrontati 39 pazienti trattati nel centro rurale con 203 pazienti seguiti interamente nel centro urbano. Gli esiti clinici sono risultati sovrapponibili tra i gruppi. Il tasso di *follow-up* è risultato significativamente più alto nel modello locale. Anche la soddisfazione dei pazienti è risultata elevata. Dal punto di vista dell'implementazione, il modello ha mostrato diversi vantaggi: riduzione dei costi e del tempo di viaggio, maggiore continuità assistenziale, miglior aderenza ai controlli, maggiore supporto familiare e sociale. Le principali criticità riguardavano la necessità di coordinamento costante tra centro periferico e centro chirurgico, l'assenza del chirurgo in loco in caso di complicanze acute, i tempi di attesa ancora lunghi. Nel complesso, il modello è risultato fattibile, sicuro e capace di migliorare l'accesso, riducendo barriere geografiche senza compromettere la qualità delle cure. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare percezioni, indicazioni, tecniche, esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del **GBP** e quello, inoltre, di mostrare come queste tecniche vengono gestite a livello mondiale. Fra ottobre del 2019 e gennaio 2020 è stata inviata una *survey* ai chirurghi membri dell'IFSO.	

	Il questionario conteneva domande riguardanti esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine. All'indagine hanno risposto 742 chirurghi, appartenenti sia all'ambito accademico, sia pubblico che privato. L'81% aveva un'esperienza di 5 anni e il 56% > 10 anni. Il 60% aveva eseguito più di 125 procedure/anno, che includevano interventi bariatrici, sia laparotomici che laparoscopici. Per l'82% dei rispondenti, la chirurgia metabolica e bariatrica costituiva più del 50% della loro pratica clinica. Le complicazioni rare ma potenzialmente gravi della GBP sono la malnutrizione, l'insufficienza epatica e il reflusso biliare, le quali potrebbero richiedere una correzione chirurgica; dai risultati viene evidenziato che la RYGBP è la procedura più utilizzata per affrontare le complicanze sia acute che tardive. Quindi è necessario che i chirurghi che utilizzano questa tecnica abbiano competenze ed esperienza anche nella RYGBP. Lo studio di **DeNino 2010** aveva l'obiettivo di valutare se la distanza dal centro chirurgico rappresenti una barriera alla partecipazione ai controlli post-operatori e all'efficacia del trattamento nei pazienti sottoposti a **LAGB** in un contesto rurale statunitense. È stata condotta una revisione retrospettiva su 116 pazienti. Per ciascun paziente è stata calcolata la distanza domicilio-clinica e analizzata la relazione con l'aderenza ai *follow-up* e con la perdita di peso. Il tasso medio di partecipazione alle visite è stato del 68%. La distanza non è risultata un predittore significativo di mancata adesione. Dal punto di vista organizzativo, i pazienti motivati hanno continuato a presentarsi ai controlli nonostante lunghi spostamenti. Lo studio suggerisce che: • *reminder* e appuntamenti programmati facilitano la continuità assistenziale; • il *team* multidisciplinare migliora l'aderenza;	

	• la distanza geografica, da sola, non costituisce una barriera decisiva. Nel complesso, il *follow-up* risulta organizzativamente fattibile anche in aree rurali, purché siano presenti protocolli strutturati di monitoraggio. **Conclusioni***:* i risultati suggeriscono che la fattibilità degli interventi per l'obesità è influenzata principalmente da fattori organizzativi, economici e di disponibilità delle risorse.	

Riassunto dei giudizi

	Semaglutide	RYGBP
Problema	Sì	Sì
Effetti desiderabili	Moderati	Moderati
Effetti indesiderabili	Grandi	Grandi
Bilancio netto	Lievemente a sfavore	Lievemente a sfavore
Certezza dell'evidenza	⊕◯◯◯ Molto bassa	⊕◯◯◯ Molto bassa
Valori	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità
Bilancio degli effetti	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce il confronto
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi elevati
Certezza dell'evidenza sulle risorse	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Costo-efficacia	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento
Equità	Ridotta	Probabilmente migliorata
Accettabilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì
Fattibilità	Probabilmente sì	Probabilmente sì

Tipo di raccomandazione

Intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Semaglutide	○	○	○	●	○
RYGBP	○	○	●	○	○

Conclusioni

Raccomandazione
Nel paziente adulto affetto da sovrappeso (BMI tra 27 e 30 kg/m^2) o obesità (BMI tra 30 e 40 kg/m^2) con malattia renale cronica, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide per rallentare/invertire la progressione della nefropatia (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento). Nel paziente adulto con obesità di II grado (BMI tra 35 e 40 kg/m^2) e malattia renale cronica, resistente alla modifica dello stile di vita, il *panel* non si esprime né a favore né contro il *Roux en Y gastric bypass* per rallentare/invertire la progressione della nefropatia (raccomandazione condizionata né per l'intervento né per il confronto).
Giustificazione

La mortalità è stata definita come*outcome* critico, ma la maggior parte degli studi inclusi non l'aveva inclusa fra gli esiti considerati. Inoltre gli studi sui farmaci hanno un orizzonte temporale breve, che non permette di ricavare questo dato. Il metodo GRADE impone la valutazione della riduzione del rischio assoluto e non relativo (che viene indicato in alcuni studi), che risulta comunque utile nella pratica clinica. Per quanto riguarda la qualità di vita, questa è descritta solo in pochi studi con *follow-up* breve.

Anche se la frequenza degli effetti indesiderati con l'utilizzo dei farmaci è elevata, e tali effetti sono spesso riportati come importanti, si tratta comunque nella maggior parte dei casi di effetti transitori, gestibili al domicilio anche con il solo rallentamento della fase di titolazione del farmaco, che raramente portano alla necessità di interruzione.

Per quanto riguarda il RYGBP, il confronto nell'unico studio in esame non era la semplice modifica dello stile di vita ma il miglior trattamento medico, che prevedeva l'utilizzo di farmaci con importante attività anti-proteinurica. Inoltre, i pazienti inclusi avevano normali valori basali di eGFR; pertanto, era difficile valutare un ulteriore miglioramento con il trattamento.

La *sleeve gastrectomy* non è stata più considerata, perché è stata valutata nella popolazione di interesse in un solo studio con un numero esiguo di partecipanti e senza la valutazione di uACR.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Poiché i dati di letteratura non sono disaggregati per genere, non è possibile esprimere raccomandazioni specifiche rispetto a questo parametro, che comunque condiziona sia l'accesso alle cure, sia il loro corretto monitoraggio. È possibile che pazienti con caratteristiche differenti per genere, età e complicanze, possano rispondere in modo diverso ai trattamenti.

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione
Priorità della ricerca
Studi che abbiano come esito specifico la mortalità. Studi con esiti differenziati per genere.

10.6.6 Dimensione salute del pianeta

DIETA E MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Cambiamento climatico

Le modifiche nella dieta e nello stile di vita per il trattamento dell'obesità offrono notevoli benefici collaterali sul clima, attraverso la riduzione delle emissioni di gas serra.

La produzione alimentare genera annualmente 17.2 miliardi di tonnellate di CO_2e, rappresentando oltre un terzo (35%) delle emissioni globali (1). Gli individui con obesità consumano circa il 30% in più di energia da cibi e bevande per mantenere il maggior peso corporeo e dispendio energetico (2), creando un ulteriore onere ambientale. Infatti, nelle persone che vivono con l'obesità (rispetto a quelle che vivono senza obesità) c'è una produzione aggiuntiva media di CO_2e (per persona) di:

- 81 kg/anno derivante dal metabolismo più elevato (7% del totale);
- 593 kg/anno derivante dal maggior consumo di cibi e bevande (52% del totale);
- 476 kg/anno per il trasporto in auto e aereo (41% del totale).

Pertanto, l'obesità potrebbe essere responsabile di un aumento stimato delle emissioni totali di gas serra pari a 1.149 tonnellate/anno di CO_2eq per persona, circa il 20% in più rispetto alle emissioni attribuibili a una persona magra (2).

Il potenziale di riduzione delle emissioni attraverso modifiche dietetiche varia a seconda del tipo di intervento. In tutta Europa, l'impronta ecologica legata all'alimentazione si attesta in genere tra 1400 e 3200 kg di CO_2e/persona/anno, a seconda del paese e del paniere di alimenti (3), con una gerarchia decrescente di impatto ambientale: carne di ruminanti, altre carni, latticini e alimenti di origine vegetale (3). Le diete vegane mostrano i maggiori benefici climatici, con riduzioni del 25-55% rispetto alle diete medie attuali, equivalenti a circa 760 kg di CO_2e/persona/anno. Le diete vegetariane raggiungono riduzioni del 20-35%, equivalenti a 540 kg di CO_2e/persona/anno. Anche una dieta onnivora sana può ridurre le emissioni di gas serra dello 0-35%, con una riduzione media di 210 kg di CO_2e/persona/anno.

Per quanto riguarda le attività legate allo stile di vita, in un gruppo di sette città europee è stato rilevato che ogni ulteriore spostamento quotidiano in bicicletta si associava a una riduzione di circa il 14% delle emissioni giornaliere di CO_2 derivanti dagli spostamenti, e che chi si sposta abitualmente in bicicletta ottiene una diminuzione di circa l'84% delle emissioni giornaliere di CO_2 derivanti dagli spostamenti rispetto ai non ciclisti

(4).

Nuove realtà

Ridurre la dipendenza da alimenti ultraprocessati e altamente confezionati può diminuire l'utilizzo di plastica e l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti (ad esempio, ftalati, bisfenoli, sostanze peri- e poli-fluoro-alchiliche) (5). Inoltre, la riduzione dell'apporto calorico diminuisce direttamente la domanda di prodotti chimici agricoli e di plastica per imballaggi alimentari. Modifiche dello stile di vita che promuovono il mantenimento della salute a lungo termine possono richiedere un minor numero di interventi medici e la conseguente produzione di rifiuti plastici sanitari.

Integrità della biosfera

Le modifiche nella dieta e nello stile di vita per il trattamento dell'obesità possono contribuire alla conservazione della biodiversità, riducendo la domanda di alimenti ad alta intensità di risorse. La produzione agricola è uno dei principali fattori di perdita di biodiversità, attraverso la conversione degli *habitat*, l'uso di sostanze chimiche e il degrado del suolo, con il maggior ruolo giocato dall'allevamento animale (6). Ampie analisi di coorte confermano che le diete con minor consumo di prodotti di origine animale hanno impatto costantemente inferiore sulla biodiversità. Nello studio UK *Biobank* su oltre 55 000 individui, vegani, vegetariani e consumatori di pesce hanno avuto un impatto sulla biodiversità e sugli ecosistemi sostanzialmente inferiore rispetto a chi consumava molta carne (7).

Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce

Complessivamente, il 70% di tutti i prelievi di acqua dolce viene utilizzato per l'irrigazione delle colture, di cui il 24% è destinato all'alimentazione del bestiame (8). Per produrre 1 kg di carne bovina sono necessari circa 15 400 litri d'acqua, mentre per produrre 1 kg di cereali ne occorrono solo 1000-1600 (9,10). Uno studio ha rilevato che la riduzione del consumo di prodotti di origine animale ridurrebbe il consumo globale di acqua verde (acqua piovana immagazzinata nel suolo) e blu (acque superficiali e sotterranee utilizzate per l'irrigazione), rispettivamente, del 21% e del 14% (11).

Cambiamento nell'utilizzo dei terreni

Per l'Europa, una RS stima che la dieta tipica richieda circa 1400-2100 m²/persona/anno, mentre i modelli vegani e vegetariani riducono questo valore, rispettivamente, a circa 700-1100 e 900-1500 m²/persona/anno, e i modelli onnivori sani riducono il consumo di suolo di circa il 15-35% (3). Sostituire 1 kg di carne bovina (circa 20-200 m²/anno di terreno) con 1 kg di legumi (circa 1-10 m²/anno) esemplifica la diminuzione assoluta per kg potenzialmente ottenibile attraverso sostituzioni alimentari (12).

Immissione di aerosol nell'atmosfera

In Europa, l'agricoltura è la principale fonte di ammoniaca (NH_3) (circa il 93% delle emissioni), proveniente principalmente da letame e fertilizzanti, che contribuiscono alla formazione secondaria di $PM_{2.5}$ (13). Abbandonare i modelli alimentari basati sull'allevamento intensivo riduce direttamente le emissioni di NH_3, con benefici collaterali per la qualità dell'aria e la salute, che vanno oltre i vantaggi climatici e di utilizzo del suolo (13). Negli Stati Uniti, la produzione agricola è responsabile di circa 17 900 decessi all'anno legati alla qualità dell'aria, di cui circa 15 900 sono riconducibili alla produzione alimentare; circa l'80% di questi è attribuibile a cibi di origine animale, direttamente dagli allevamenti o indirettamente dalla coltivazione di foraggio (14).

Per quanto riguarda lo stile di vita, sostituire gli spostamenti in auto con la bicicletta o le passeggiate riduce le emissioni locali di NO_x/$PM_{2.5}$

ORLISTAT *vs* modifiche dello stile di vita

Non sono state identificate prove dirette di valutazione del ciclo di vita (LCA) per l'orlistat. Poiché è una compressa orale, che non richiede dispositivi per iniezione, aghi o la catena del freddo, si prevede che la sua impronta annuale di carbonio sia inferiore al limite inferiore riportato per le terapie iniettabili a base di GLP-1 RA (15). I *blister* e le scatole che contengono le compresse generano in genere una quantità di materiale considerevolmente inferiore per paziente-anno rispetto alle penne pre-riempite; pertanto, si prevede che il carico di plastica sia inferiore a ≈0.35-0.37 kg/anno riportato per Ozempic® (15). Poiché l'orlistat viene in gran parte escreto immodificato nelle feci, le preoccupazioni ambientali a valle riguardano principalmente i residui del farmaco che entrano nelle acque reflue e nel suolo, piuttosto che la plastica del dispositivo. Le

modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini planetari (3,4).

Codice colori per le successive tabelle: 🔴 evidente svantaggio; 🟡 impatto misto o moderato; 🟢 evidente vantaggio o basso impatto; ⚪ non evidenze misurate.

Orlistat			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Non sono state trovate prove dirette di LCA. Trattandosi di una compressa orale che non richiede l'uso di dispositivi o la catena del freddo di *routine*, si prevede che la sua impronta di carbonio annuale sia inferiore all'intervallo inferiore riportato per le terapie iniettabili a base di GLP-1 RA.	Previsto consumo di CO_2e < 5-6 kg/anno.	Produzione di principi attivi farmaceutici, confezionamento in compresse, blister/ scatole di cartone, trasporto e distribuzione in farmacia.
Nuove realtà	La richiesta di imballaggi è bassa, ma l'orlistat viene escreto in gran parte inalterato, quindi i residui che finiscono nelle acque reflue rappresentano una preoccupazione più rilevante	Si prevede un consumo di plastica < 0.35 kg/anno; non è stato quantificato il carico ambientale dei residui escreti.	*Blister*, cartoni, scarichi di produzione e residui di farmaci escreti nelle acque reflue.

	rispetto alla plastica dei dispositivi.		
Integrità della biosfera	Non sono stati trovati indicatori di biodiversità. Il carico complessivo è probabilmente basso, ma i residui di farmaci escreti potrebbero influenzare gli organismi acquatici nel caso di trattamento insufficiente delle acque di scarico.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Quantità di materiale inferiore rispetto ai farmaci iniettabili, residui di acque reflue ed esposizione acquatica.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il fabbisogno idrico per la produzione è probabilmente modesto, ma i residui delle acque reflue e gli scarichi industriali potrebbero contribuire alla contaminazione delle acque dolci.	Non sono disponibili valori quantitativi relativi al consumo idrico.	Sintesi di principi attivi farmaceutici, pulizia delle apparecchiature, trattamento delle acque reflue ed esposizione degli ecosistemi acquatici a valle.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Il fabbisogno di terreno è limitato alla produzione e alle catene di approvvigionamento di imballaggi e prodotti chimici.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Impianti industriali e filiere a monte di approvvigionamento di prodotti chimici e plastici.

Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non è stata trovata alcuna prova relativa a precursori di aerosol o emissioni di particolato.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	Consumo energetico nella produzione e nei trasporti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali

	mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.		per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.

	acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.		
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 $m^2 \cdot$anno/kg *vs* legumi 1-10 $m^2 \cdot$anno/kg.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	**Orlistat**	**Modifiche dello stile di vita**	**Interpretazione comparata**
Cambiamento climatico	🟡 Previsto consumo di CO_2e < 5-6 kg/anno.	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%.	L'orlistat ha probabilmente un impatto diretto limitato,

			ma i cambiamenti nello stile di vita generano riduzioni molto più consistenti nel tempo.
Nuove realtà	🟢 Imballaggio minimi; possibili residui escreti.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	La richiesta di materiali è bassa, ma permangono le preoccupazioni relative ai residui acquatici.
Integrità della biosfera	🟡 Probabilmente alterazioni di piccola entità; preoccupazione per la contaminazione delle acque legata ai residui.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	Il cambiamento dello stile di vita ha benefici più chiari e ampi a livello dell'ecosistema.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Uso moderato; possibili residui di acque reflue.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento	La dieta offre un beneficio maggiore e meglio documentato derivante dal consumo di acqua dolce.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	Orlistat è un sistema a basso consumo di suolo, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	⚪ Non evidenza diretta	🟢 Minori emissioni di NH_3	La modifica dello stile di vita ha benefici collaterali più evidenti in termini di aerosol.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* decide di non cambiare la raccomandazione (raccomandazione condizionata contro l'intervento).

NALTREXONE-BUPROPIONE *vs* modifiche dello stile di vita

Non sono state individuate prove dirette di valutazione del ciclo di vita (LCA) per la combinazione naltrexone-bupropione. Poiché il regime terapeutico viene somministrato sotto forma di compresse orali, senza dispositivo di iniezione, senza aghi e senza necessità di catena del freddo durante l'uso, si prevede che l'impronta di carbonio annuale sia inferiore a quella riportata per gli agonisti del recettore GLP-1 iniettabili somministrati tramite penne pre-riempite (ovvero, < ≈5-6 kg CO_2e/anno riportati per Ozempic® FlexTouch®) (15). I *blister* e le scatole che contengono le compresse generano in genere una quantità di materiale sostanzialmente inferiore per paziente-anno rispetto alle penne pre-riempite con aghi monouso; pertanto, si prevede che il carico di plastica sia inferiore a ≈0.35-0.37 kg/anno riportato per Ozempic® (15). I *database* ambientali pubblici suggeriscono un basso rischio ecotossicologico complessivo per il bupropione a livelli di utilizzo nella popolazione (16), anche se sono stati rilevati anti-depressivi e loro metaboliti nelle acque reflue urbane a valle degli impianti di produzione (17). Al contrario, le modifiche dello stile di vita conferiscono benefici ambientali collaterali sistemici e duraturi in tutti i domini relativi ai limiti planetari, in particolare attraverso la riduzione del consumo di prodotti di origine animale e l'aumento degli spostamenti attivi (3,4).

Naltrexone-bupropione			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Non sono state trovate prove dirette di LCA. Trattandosi di una compressa orale che non richiede dispositivi di iniezione, aghi o catena del freddo, si prevede che la sua	Si prevede un consumo di CO_2e < 5-6 kg/anno, probabilmente di quanto riportato per Ozempic® FlexTouch.	Produzione di principi attivi farmaceutici, confezionamento in compresse, *blister*/ cartoni, trasporto e distribuzione in

	impronta di carbonio annuale sia inferiore a quella delle penne di semaglutide.		farmacia.
Nuove realtà	Si prevede che l'impatto ambientale sarà ridotto poiché il trattamento utilizza compresse anziché penne. I rifiuti di imballaggio dovrebbero essere modesti, sebbene residui farmaceutici possano comunque raggiungere le acque reflue.	Si prevede un consumo di plastica < 0.35 kg/anno; residui di bupropione sono stati rilevati nelle acque reflue, ma non sono disponibili dati quantitativi sul peso complessivio della combinazione.	*Blister*, cartoni, residui farmaceutici ed effluenti industriali.
Integrità della biosfera	Non sono stati rilevati indicatori di biodiversità. L'impatto ecologico è probabilmente inferiore rispetto alle terapie iniettabili, poiché il carico di materiali è minore, sebbene i residui possano comunque creare rischi localizzati nelle acque.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Minore utilizzo di dispositivi/plastica rispetto agli iniettabili, residui di acque reflue e prestazioni degli impianti di trattamento degli scarichi.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Si prevede che il consumo di acqua sarà modesto e legato principalmente alla sintesi e al confezionamento dei prodotti farmaceutici; inquinamento delle acque	Non sono stati quantificati valori relativi al consumo idrico.	Utilizzo di acqua per la sintesi farmaceutica, pulizia delle apparecchiature, trattamento delle acque reflue e controllo locale

	dolci potrebbe derivare dagli scarichi industriali o dai residui non metabolizzati.		degli scarichi.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Il fabbisogno di terreno è limitato agli impianti industriali e alle catene di approvvigionamento per imballaggi e precursori chimici.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Impianti di produzione e catene di approvvigionamento a monte di prodotti chimici e plastici.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non è stata trovata alcuna prova relativa a precursori di aerosol o emissioni di particolato.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	Consumo di energia nella produzione e nei trasporti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite

	riduzione del consumo di carne di ruminanti.	bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.

	carne.		
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della

	Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.		bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	Naltrexone-bupropione	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	🟡 Previsto consumo di CO_2e < 5-6 kg/anno.	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	La terapia in compresse ha un impatto minimo, ma un cambiamento dello stile di vita può generare riduzioni durature a livello sistemico.
Nuove realtà	🟢 Imballaggio minimi; possibili residui escreti.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	Entrambe le possibilità hanno impatto relativamente poco intenso, ma il cambiamento dello stile di vita evita i residui di farmaci.
Integrità della biosfera	🟡 Probabilmente alterazioni di piccola entità, minori rispetto ai farmaci iniettabili.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	Il cambiamento dello stile di vita comporta benefici collaterali più evidenti per l'ecosistema.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Uso moderato; possibili residui nelle acque reflue.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	La dieta offre un beneficio maggiore e meglio caratterizzato sull'acqua dolce.

Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	L'impatto ambientale del farmaco è limitato in termini di utilizzo del suolo, ma i cambiamenti nello stile di vita consentono di risparmiare spazio a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	⚪ Non evidenza diretta	🟢 Minori emissioni di NH_3	La modifica dello stile di vita presenta benefici più evidenti legati all'uso di aerosol.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la raccomandazione precedente (raccomandazione condizionata contro l'intervento).

LIRAGLUTIDE *vs* modifiche dello stile di vita

Secondo la valutazione del LCA da parte del produttore Novo Nordisk, l'impronta di carbonio del trattamento con liraglutide (Saxenda®) è di circa 23-24 kg di CO_2e/anno nel mercato europeo, ovvero circa 63 g/die, equivalente a percorrere circa 221 km/anno con un'auto europea nuova (18). Il carico di plastica della liraglutide è di circa 1.54-1.55 kg/anno, imballaggio incluso, derivante principalmente dalla penna pre-riempita e dagli aghi monouso (18). Il rapporto del produttore non quantifica i residui farmaceutici di liraglutide. Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini sui limiti planetari (3,4).

Liraglutide			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	I dati del produttore relativi a LCA mostrano che liraglutide somministrata quotidianamente ha una delle impronte di carbonio annuali più elevate tra le farmacoterapie per l'obesità esaminate, derivante dalla sintesi dei peptidi e dall'uso quotidiano della penna.	In Europa circa 23-24 kg di CO_2e/anno (circa 63 g/die), equivalenti a circa 221 km di guida con un'auto europea nuova.	Sintesi peptidica in fase solida (SPPS), produzione di penne, aghi monouso, imballaggio e consumo energetico nella produzione.
Nuove realtà	L'impatto ambientale è dovuto principalmente a penne pre-riempite, aghi, imballaggi e alla sintesi di peptidi che richiede un uso intensivo di solventi. I rapporti pubblici non quantificano i residui nelle acque di scarico.	Circa 1.54-1.55 kg di plastica all'anno, imballaggio incluso; il processo SPPS può richiedere fino a circa 14 tonnellate di solvente organico per chilogrammo di peptide.	Plastica per penne, rifiuti taglienti, imballaggi, dimetil-formamide / diclorometano e altri solventi, e gestione dei rifiuti chimici.
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti assoluti sono probabilmente limitati rispetto all'agricoltura, ma i rifiuti di	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Scarichi di solventi, perdite di rifiuti plastici, prodotti petrolchimici a monte e *mix* energetico del settore manifatturiero.

	solventi e le perdite di plastica potrebbero creare rischi ecologici localizzati.		
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Non sono stati trovati dati quantitativi sull'utilizzo di acqua. Il consumo di acqua è legato alla sintesi dei peptidi, al trattamento dei solventi, alla produzione dei dispositivi e alla pulizia; gli scarichi ricchi di solventi potrebbero comportare rischi di contaminazione.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Utilizzo di acqua nella sintesi chimica, purificazione dei solventi, fabbricazione di dispositivi, pulizia delle apparecchiature e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato agli impianti industriali e alle filiere di approvvigionamento delle materie prime.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Impianti di produzione, materie plastiche e filiere di approvvigionamento di precursori chimici.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non sono stati trovati indicatori diretti.	Non disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	Emissioni di combustione legate all'utilizzo di energia e possibile volatilizzazione dei solventi in caso di controllo inadeguato.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.

	plastica.		
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della

terreni	Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	**Liraglutide**	**Modifiche dello stile di vita**	**Interpretazione comparata**
Cambiamento climatico	🔴 23-24 kg CO_2e/anno.	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	La terapia iniettiva quotidiana ha un impatto assoluto modesto, ma ben al di sotto delle riduzioni durature ottenibili con modifiche dietetiche e di attività fisica.

Nuove realtà	🔴 ~1.5 kg plastica/anno + SPPS ad alta intensità di solventi.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	Tra le farmacoterapie esaminate, liraglutide presenta il più alto impatto in termini di materiali.
Integrità della biosfera	🟡 Rischi legati ai rifiuti di plastica e solventi.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	La dieta apporta benefici misurabili alla biodiversità; la liraglutide crea rischi localizzati legati ai rifiuti.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Possibili scarichi ricchi di solventi.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	Il consumo idrico industriale è probabilmente modesto, ma un cambiamento nello stile di vita porta a risparmi ben maggiori.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	La liraglutide è un scelta a basso consumo di suolo, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	⚪ Non evidenza diretta	🟢 Minori emissioni di NH_3	L'impatto della liraglutide è da neutro a incerto; i cambiamenti nello stile di vita migliorano chiaramente gli esiti correlati all'esposizione agli aerosol.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la raccomandazione precedente (raccomandazione condizionata contraria all'intervento).

SEMAGLUTIDE *vs* modifiche dello stile di vita

Secondo la valutazione del LCA da parte del produttore Novo Nordisk, la formulazione ad alto dosaggio di semaglutide utilizzata per l'obesità (Wegovy®, dispositivo monodose, 2.4 mg/settimana) genera circa 21.5 kg di CO_2e/anno nel mercato europeo, equivalenti a circa 202 km di guida di un'auto europea nuova all'anno (19). Il carico annuale di plastica è di circa 0.89-0.90 kg, imballaggio incluso, derivante principalmente dal dispositivo a penna pre-riempito e dagli aghi monouso (19). Il rapporto del produttore non quantifica i residui di semaglutide che finiscono nelle acque di scarico. Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini relativi ai limiti planetari (3,4).

Semaglutide			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	I dati del produttore Novo Nordisk relativi a LCA mostrano che l'impronta di carbonio della semaglutide dipende fortemente dalla formulazione e dal dispositivo. Per la formulazione contro l'obesità (Wegovy® 2.4 mg), l'impronta annuale è considerevole, ma	Con Wegovy® in Europa circa 21.5 kg di CO_2e all'anno nell'UE, equivalenti a circa 202 km di guida con un'auto europea nuova.	SPPS, produzione di penne, aghi monouso, imballaggio e consumo energetico nella produzione.

	comunque molto inferiore alle emissioni della filiera alimentare.		
Nuove realtà	L'impatto ambientale è dovuto principalmente a penne pre-riempite, aghi, imballaggi e alla sintesi di peptidi che richiede un uso intensivo di solventi. I rapporti pubblici dei produttorinon quantificano i residui nelle acque di scarico.	Circa 0.89-0.90 kg di plastica all'anno, imballaggio incluso; il processo SPPS può richiedere fino a circa 14 tonnellate di solvente organico per chilogrammo di peptide.	Plastica per penne, rifiuti taglienti, imballaggi, utilizzo di solventi (ad esempio dimetil-formamide/ diclorometano) e gestione dei rifiuti chimici.
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti assoluti sono probabilmente limitati rispetto all'agricoltura, ma i rifiuti di plastica e solventi potrebbero creare rischi ecologici localizzati se gestiti in modo inadeguato.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Scarichi di solventi, perdite di rifiuti plastici, prodotti petrolchimici a monte e *mix* energetico del settore manifatturiero.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Non sono stati trovati dati quantitativi sull'utilizzo di acqua. Il consumo di acqua è legato alla sintesi dei peptidi, al trattamento dei	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Utilizzo di acqua nella sintesi chimica, purificazione dei solventi, fabbricazione di dispositivi, pulizia

	solventi, alla produzione dei dispositivi e alla pulizia; gli scarichi ricchi di solventi potrebbero comportare rischi di contaminazione se non trattati.		delle apparecchiature e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato agli impianti industriali e alle filiere di approvvigionamento per materie plastiche e precursori chimici.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Impianti di produzione, materie plastiche e filiere di approvvigionamento di precursori chimici.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non sono stati trovati indicatori diretti relativi a precursori di aerosol o emissioni di particolato.	Non disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	Emissioni di combustione legate all'utilizzo di energia e possibile volatilizzazione dei solventi in caso di controllo inadeguato.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle

	associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*,	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere;

	EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.		minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di	L'agricoltura (~93% di NH_3	Negli Stati Uniti si	Riduzione di NH_3 da

aerosol nell'atmosfera	nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	**Semaglutide**	**Modifiche dello stile di vita**	**Interpretazione comparata**
Cambiamento climatico	🟡 21.5 kg CO_2e/anno.	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	La semaglutide ha un impatto ambientale assoluto modesto, ma non consente di ottenere i miglioramenti climatici a livello di sistema che si possono raggiungere con cambiamenti nella dieta e nell'attività fisica.
Nuove realtà	🔴 ~0.9 kg plastica/anno + SPPS ad alta intensità di solventi.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	La semaglutide comporta un onere di risorse significativamente maggiore rispetto alle terapie orali e alle modifiche dello stile di

			vita.
Integrità della biosfera	🟡 Rischi legati ai rifiuti di plastica e solventi.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	La dieta apporta benefici misurabili alla biodiversità; la semaglutide comporta rischi localizzati legati ai rifiuti.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Possibili scarichi ricchi di solventi.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	Il consumo idrico industriale è probabilmente modesto, ma un cambiamento nello stile di vita porta a risparmi ben maggiori.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	La semaglutide è una scelta a basso consumo di suolo, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	⚪ Non evidenza diretta	🟢 Minori emissioni di NH_3	L'impatto della semaglutide è da neutro a incerto; i cambiamenti nello stile di vita migliorano chiaramente gli esiti correlati all'esposizione agli aerosol.

Considerazioni del *panel*: l'impronta diretta di carbonio e di materiali di semaglutide 2.4 mg non è trascurabile rispetto alle terapie farmacologiche orali e alle sole modifiche dello stile di vita, sebbene rimanga bassa in termini assoluti rispetto alle emissioni del sistema alimentare. Il *panel* ha ritenuto che, poiché semaglutide 2.4 mg è efficace nel raggiungere e mantenere una perdita di peso clinicamente significativa e può inoltre facilitare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita riducendo l'appetito e supportando un cambiamento comportamentale duraturo, il costo a lungo termine per la salute planetaria delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e dell'utilizzo delle risorse sanitarie nel gruppo di confronto compenserà probabilmente, almeno in parte, la maggiore impronta acuta dell'intervento. I due effetti sono stati giudicati sostanzialmente compensativi.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la raccomandazione precedente (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

TIRZEPATIDE vs modifiche dello stile di vita

Non sono state individuate prove dirette di LCA per tirzepatide. Nell'Unione Europea, il tirzepatide (Mounjaro®) è fornito sotto forma di penne pre-riempite; la KwikPen® è una penna multidose monouso contenente quattro dosi settimanali, dopodiché la penna viene smaltita, sebbene siano autorizzate anche le penne monodose e le fiale. Data la frequenza di somministrazione, la classe di dispositivi e i volumi di materiale comparabili, si prevede che l'impronta annuale di carbonio e plastica del tirzepatide sia dello stesso ordine di grandezza di altri agonisti iniettabili del recettore GLP-1. Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini di confine planetari (3,4).

Tirzepatide			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Non è stato trovato alcuno studio diretto sull'impronta	Non è stato identificato alcun valore diretto; si	Sintesi peptidica, produzione di penne,

	di carbonio del tirzepatide. Poiché viene somministrato tramite penne pre-riempite con dosaggio settimanale, si prevede che la sua impronta annuale sia dello stesso ordine di grandezza di altri farmaci iniettabili della classe dei GLP-1 RA.	prevede che sia dello stesso ordine di grandezza di semaglutide e liraglutide.	aghi monouso, imballaggio e consumo energetico nella produzione.
Nuove realtà	Non sono stati trovati dati diretti sull'impronta dei materiali. L'impatto è probabilmente dovuto alla plastica dei dispositivi, agli oggetti taglienti, agli imballaggi e alla sintesi di peptidi che richiede l'uso intensivo di solventi, analogamente ad altre terapie iniettabili a base di incretine.	Non è stato identificato alcun valore diretto della plastica; la plastica del dispositivo + SPPS potrebbe rappresentare un onere significativo.	Plastica per penne, rifiuti taglienti, imballaggi, dimetil-formamide/ diclorometano e altri solventi, e gestione dei rifiuti chimici.
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti assoluti sono probabilmente limitati rispetto all'agricoltura, ma i rifiuti di plastica e solventi	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Scarichi di solventi, perdite di rifiuti plastici, prodotti petrolchimici a monte e *mix* energetico del settore manifatturiero.

	potrebbero creare rischi ecologici localizzati.		
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Non sono stati trovati dati quantitativi sull'utilizzo di acqua. Il consumo di acqua è legato alla sintesi dei peptidi, al trattamento dei solventi, alla produzione dei dispositivi e alla pulizia; gli scarichi ricchi di solventi potrebbero comportare rischi di contaminazione.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Utilizzo di acqua nella sintesi chimica, purificazione dei solventi, fabbricazione di dispositivi, pulizia delle apparecchiature e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato agli impianti industriali e alle filiere di approvvigionamento per materie plastiche e precursori chimici.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Impianti di produzione, materie plastiche e filiere di approvvigionamento di precursori chimici.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non sono stati trovati indicatori diretti relativi a precursori di aerosol o emissioni di particolato.	Non disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	Emissioni di combustione legate all'utilizzo di energia e possibile volatilizzazione dei solventi in caso di controllo inadeguato.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.

Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m²/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi	Dieta vegana: 700-1100 m²/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m²/anno. Consumo di manzo: 20-200 m²·anno/kg *vs*	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso

	produce un'elevata mitigazione per kg.	legumi 1-10 m^2·anno/kg.	del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	**Tirzepatide**	**Modifiche dello stile di vita**	**Interpretazione comparata**
Cambiamento climatico	🟡 Nessun dato diretto; si prevede un'impronta simile a quella dei GLP-1 RA.	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	La tirzepatide ha probabilmente un impatto ambientale assoluto modesto, ma il cambiamento dello stile di vita rimane l'opzione con ampi e ricorrenti benefici collaterali sul clima..
Nuove realtà	🔴 Plastica per dispositivi + SPPS ad alta intensità di solventi.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	Il probabile carico materiale è chiaramente superiore alle modifiche dello stile di vita, sebbene manchino dati diretti.

Integrità della biosfera	🟡 Rischi legati ai rifiuti di plastica e solventi.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	La dieta apporta benefici misurabili alla biodiversità; gli effetti della tirzepatide sono incerti, ma probabilmente localizzati.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Possibili scarichi ricchi di solventi.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	Il consumo idrico industriale è probabilmente modesto; il cambiamento dello stile di vita offre risparmi maggiori e meglio caratterizzati.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	La tirzepatide è una scelta a basso consumo di suolo, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	⚪ Non evidenza diretta	🟢 Minori emissioni di NH_3	L'impatto della tirzepatide è da neutro a incerto; i cambiamenti nello stile di vita migliorano chiaramente gli esiti correlati all'esposizione agli aerosol.

Considerazioni del *panel*: sebbene manchino dati diretti sull'analisi del LCA, l'impatto ambientale previsto di tirzepatide è chiaramente superiore a quello delle sole modifiche dello stile di vita. Il *panel* ha ritenuto che, analogamente a quanto osservato per semaglutide 2.4 mg, l'elevata efficacia di tirzepatide nel raggiungere e mantenere una perdita di peso clinicamente significativa, unitamente al potenziale di una farmacoterapia efficace nel facilitare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita, si tradurrà probabilmente nel tempo in una riduzione delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e in un minore utilizzo a lungo termine delle risorse sanitarie, compensando ampiamente il maggiore impatto ambientale acuto dell'intervento.
Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la raccomandazione precedente (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

BENDAGGIO GASTRICO REGOLABILE (AGB) *vs* modifiche dello stile di vita

I principali fattori che incidono sulla salute planetaria legati al bendaggio gastrico regolabile (AGB) sono la produzione dell'impianto permanente (fascia in silicone/polimero, accesso, tubi e componenti metallici) e il tempo impiegato in sala operatoria per la laparoscopia (energia, strumenti, sterilizzazione, possibili anestetici volatili). Una RS di sette studi ha riportato impronte di carbonio per interventi di chirurgia generale che vanno da 28.49 kg a 505.1 kg di CO_2e per intervento (20). Uno studio suggerisce che l'AGB utilizzi circa il 60% in meno di materiale rispetto alla *sleeve gastrectomy* (21), dato che quantificherebbe la sua impronta di carbonio intorno ai 50 kg di CO_2e per procedura. L'AGB genera anche rifiuti sanitari regolamentati (*trocar* monouso, teli chirurgici, imballaggi). Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini relativi ai limiti planetari (3,4).

Bendaggio gastrico regolabile (AGB)			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione del dispositivo e il tempo impiegato in sala operatoria	Circa 50 kg di CO_2e/procedura; la letteratura chirurgica riporta	Produzione del dispositivo, elettricità per la sala operatoria,

	per la laparoscopia incidono notevolmente sulle emissioni. L'AGB ha probabilmente un impatto ambientale inferiore rispetto a procedure bariatriche più complesse, ma rimane comunque significativamente superiore a quello dei farmaci.	complessivamente valori compresi tra ~28 e 505 kg di CO_2e/ procedura a seconda della procedura e del contesto.	strumenti, sterilizzazione e anestetici volatili.
Nuove realtà	L'AGB richiede un impianto permanente in polimero/ metallo, oltre a materiali di consumo monouso peri-operatori, il che comporta un onere materiale *una tantum*.	Uno studio suggerisce un utilizzo di materiale inferiore di circa il 60% rispetto alla *sleeve gastrectomy*, ma rimane un impianto permanente e la produzione di rifiuti regolamentati.	Bendaggio, accesso, tubi, *trocar*, teli chirurgici, imballaggi e rifiuti sanitari regolamentati.
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti assoluti sono probabilmente limitati rispetto all'agricoltura, ma i rifiuti di plastica e solventi potrebbero creare rischi ecologici localizzati.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Produzione di plastica, sterilizzanti, trattamento dei rifiuti e *mix* energetico ospedaliero.

Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il consumo di acqua dolce è legato alla produzione del dispositivo, alla sterilizzazione e alla gestione degli impianti. L'AGB ha probabilmente un impatto minore rispetto a interventi chirurgici più complessi, ma non sono disponibili misurazioni dirette.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Sterilizzazione, produzione del dispositivo, gestione degli impianti e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato alle infrastrutture ospedaliere e alle catene di approvvigionamento.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Strutture ospedaliere, produzione del dispositivo e dei relativi materiali a monte.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'impatto deriva principalmente dal consumo di energia e dai gas anestetici.	Non disponibili dati quantitativi relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	*Mix* energetico, anestetici volatili ed emissioni derivanti dall'incenerimento dei rifiuti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno).	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del

	emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione

	esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	(EPIC-Oxford).	dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame;

	dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	**AGB**	**Modifiche dello stile di vita**	**Interpretazione comparata**
Cambiamento climatico	🟡 ~50 kg di CO_2e/procedura (da ripetere 2 volte: posizionamento e rimozione)	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	L'AGB ha un impatto minore rispetto a interventi chirurgici più complessi, ma provoca comunque un picco acuto di emissioni senza le riduzioni ricorrenti ottenute con la dieta.
Nuove realtà	🔴 Impianto permanente + dispositivi monouso.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	L'AGB presenta un chiaro onere materiale *una tantum*, nonostante la minore complessità procedurale.
Integrità della biosfera	🟡 Dipendente dai rifiuti.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	Il cambiamento dello stile di vita ha benefici ecologici più ampi; gli effetti dell'AGB si manifestano

			principalmente attraverso i flussi di rifiuti ospedalieri.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🟡 Sterilizzazione + acqua impiegata nella produzione.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	L'utilizzo di acqua in ambito chirurgico è localizzato; il cambiamento dello stile di vita riduce la domanda di acqua da parte del sistema alimentare.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	L'AGB è una scelta a basso consumo di suolo per procedura, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	🟡 Gas anestetici + elettricità	🟢 Minori emissioni di NH_3	L'AGB aggiunge emissioni peri-operatorie; il cambiamento dello stile di vita le riduce.

Considerazioni del *panel*: l'AGB genera un'impronta di carbonio e di materiali significativamente superiore a quella delle terapie farmacologiche o delle sole modifiche dello stile di vita. Il *panel* ha osservato che l'efficacia dell'AGB è più variabile rispetto a quella della *sleeve gastrectomy* o del *bypass* gastrico Roux-en-Y. L'impatto del bendaggio gastrico è maggiore, perché deve considerare due interventi: quello di inserimento e quello di rimozione del dispositivo. Nelle altre chirurgie può essere necessario un reintervento ma è più raro. Laddove l'AGB si dimostri efficace nel raggiungere una perdita di peso duratura – con

conseguenti riduzioni delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, dell'utilizzo delle risorse sanitarie e una maggiore capacità di aderire alle modifiche dello stile di vita – lo svantaggio diretto dell'AGB per la salute del pianeta potrebbe essere almeno parzialmente compensato nel tempo; tale ragionamento, tuttavia, è subordinato al raggiungimento dell'efficacia.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la precedente raccomandazione (raccomandazione condizionata né a favore né contro l'intervento).

***SLEEVE GASTRECTOMY* (SG) *vs* modifiche dello stile di vita**

La SG è una procedura chirurgica laparoscopica maggiore, che prevede l'utilizzo di più suturatrici meccaniche, dispositivi energetici e materiali di consumo sterili monouso. Uno studio riporta che l'impatto ambientale totale della SG è di circa 80 kg di CO_2e per procedura (21); la RS di Robinson et al. riporta un intervallo compreso tra 28.49 e 505.1 kg di CO_2e per le procedure di chirurgia generale, con i casi laparoscopici particolarmente influenzati dagli strumenti monouso e dal carico delle suturatrici (20). La SG genera anche una notevole quantità di rifiuti di plastica monouso (teli chirurgici, *trocar*, cartucce per suturatrici, *set* di aspirazione/irrigazione), oggetti taglienti e rifiuti a rischio biologico. Le suturatrici multiuso con rinforzi pre-installati possono ridurre i rifiuti di circa il 40-92% rispetto alle equivalenti monouso (22,23). Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini dei limiti planetari (3,4).

***Sleeve gastrectomy* (SG)**			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La SG è una procedura laparoscopica eseguita in sala operatoria più lunga e ad alta intensità di risorse. I materiali di consumo, il	Circa 80 kg di CO_2e/procedura; la letteratura chirurgica riporta complessivamente valori compresi tra ~28 e 505 kg di	Eelettricità per la sala operatoria, azionamenti multipli di suturatrici, dispositivi a energia, strumenti monouso e

	consumo energetico e l'anestesia sono i principali fattori coinvolti.	CO_2e/procedura a seconda della procedura e del contesto.	gas anestetici.
Nuove realtà	La SG utilizza grandi quantità di materiali sterili monouso e cartucce per suturatrici, generando un notevole onere di materiale *una tantum*.	Le suturatrici multi-uso con rinforzo possono ridurre gli sprechi di prodotto del 40-92% circa rispetto ai sistemi monouso.	Suturatrici, teli chirurgici, *trocar*, *set* di aspirazione/irrigazione, imballaggi in plastica e rifiuti sanitari regolamentati.
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti ambientali derivano principalmente dalla produzione a monte e dalla gestione dei rifiuti a valle.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Produzione di plastica, sterilizzanti, trattamento dei rifiuti e *mix* energetico ospedaliero.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il consumo di acqua dolce è considerevole a causa della sterilizzazione, del trattamento degli strumenti, della pulizia degli ambienti e della produzione di numerosi dispositivi monouso.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Autoclavi, lavatrici-sterilizzatrici, produzione di dispositivi, detergenti e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato alle infrastrutture ospedaliere e alle catene di approvvigionamento.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Strutture ospedaliere, produzione dei dispositivi e dei relativi materiali a monte.

Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'impatto deriva principalmente dal consumo di energia e dai gas anestetici, soprattutto se si utilizzano agenti ad alto potenziale di riscaldamento globale.	Non disponibili dati quantitativi specifici per SG relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	*Mix* energetico, anestetici volatili ed emissioni derivanti dall'incenerimento dei rifiuti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/

	sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica.	prodotti chimici per l'agricoltura.	fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle

	bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	*Sleeve Gastrectomy*	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	🔴 ~80 kg di CO_2e/procedura (*una tantum*)	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	La SG crea un picco acuto di emissioni considerevole, mentre un cambiamento dello stile di vita può garantire riduzioni annuali durature.
Nuove realtà	🔴 Elevato numero di dispositivi monouso + suturatrici.	🟢 Imballaggi dei cibi ultraprocessati ridotti.	La SG comporta un onere materiale *una tantum* molto più elevato.
Integrità della biosfera	🟡 Dipendente dai rifiuti.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	Il cambiamento dello stile di vita ha benefici ecologici più ampi; gli effetti della SG si manifestano principalmente attraverso i flussi di rifiuti ospedalieri.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🔴 Elevato fabbisogno idrico legato alla sterilizzazione e ai dispositivi.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	La SG ha un impatto idrico più evidente rispetto ad AGB; il cambiamento dello stile di vita offre comunque maggiori risparmi a livello di sistema.
Cambiamento	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	La SG è una scelta a basso

nell'utilizzo dei terreni			consumo di suolo per procedura, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	🔴 Gas anestetici + elettricità	🟢 Minori emissioni di NH_3	La SG aggiunge emissioni peri-operatorie; il cambiamento dello stile di vita le riduce.

Considerazioni del *panel*: la SG ha un elevato impatto ambientale in termini di emissioni di carbonio e consumo di materiali rispetto alle sole terapie farmacologiche e alle modifiche dello stile di vita. Il *panel* ha ritenuto che l'efficacia duratura e sostanziale della SG sulla perdita di peso, rispetto all'efficacia abituale delle sole modifiche dello stile di vita, dovrebbe ridurre il carico a lungo termine delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e il relativo utilizzo delle risorse sanitarie, attività di per sé ad alta intensità di impatto sulla salute del pianeta. Un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica efficace può inoltre facilitare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita attraverso cambiamenti nella fisiologia e nella regolazione dell'appetito. I due effetti (elevato impatto ambientale acuto rispetto ai risparmi a lungo termine derivanti dall'efficacia) sono stati giudicati sostanzialmente compensativi.

Giudizio del gruppo di esperti: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la precedente raccomandazione (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

***ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS (RYGBP) vs* modifiche dello stile di vita**

Il RYGB è una ricostruzione laparoscopica tecnicamente complessa, con utilizzo di materiali e produzione di rifiuti almeno paragonabili a quelli della *sleeve gastrectomy*, probabilmente superiori a causa dei tempi operatori più lunghi. Uno studio riporta un'impronta di carbonio totale correlata alla procedura simile a quella

della SG (circa 80 kg di CO_2e per caso) (21); la letteratura sull'impronta di carbonio chirurgica indica valori più elevati, compresi tra 28 e 505 kg di CO_2e, per interventi più lunghi e ad alta intensità di consumo (20). Il RYGB comporta un elevato carico di consumo (*trocar*, suturatrici e cartucce, suture, occasionalmente reti, sistemi di irrigazione e raccolta campioni), generando una notevole quantità di rifiuti sanitari regolamentati. La scelta del gas anestetico (evitando desflurano e N_2O e utilizzando bassi flussi di gas fresco) influenza in modo significativo le emissioni peri-operatorie (20). Al contrario, le modifiche dello stile di vita conferiscono benefici ambientali collaterali sistemici e duraturi in tutti i domini dei limiti planetari (3,4).

***Roux-En-Y Gastric Bypass* (RYGBP)**			
I limiti del pianeta	Riassunto **delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Gli interventi di *bypass* gastrico sono ricostruzioni laparoscopiche tecnicamente complesse. I rifiuti che comportano e il carico sulla sala operatoria sono almeno paragonabili a quelli della *sleeve gastrectomy*, e potrebbero essere superiori a causa dei tempi operatori più lunghi.	Circa 80 kg di CO_2e/procedura; nei casi più lunghi e con elevato consumo di materiali, le emissioni di CO_2e potrebbero aumentare (nell'intervallo compreso tra ~28 e 505 kg, come riportato per gli interventi chirurgici).	Tempi operatori più lunghi, suturatrici meccaniche, *trocar*, suture, dispositivi a energia, sterilizzazione e gas anestetici.
Nuove realtà	La procedura richiede un elevato consumo di materiali e genera una notevole quantità di rifiuti sanitari regolamentati.	Elevato utilizzo di *trocar*, suturatrici/cartucce, suture, sistemi di irrigazione e imballaggi; non è stata individuata una singola stima aggregata dei	Materiali di consumo laparoscopici monouso, imballaggi in plastica e flussi di rifiuti sanitari regolamentati.

		materiali.	
Integrità della biosfera	Non vengono riportati indicatori diretti di biodiversità. Gli effetti ambientali derivano principalmente dalla produzione a monte e dalla gestione dei rifiuti a valle.	Non sono disponibili metriche quantitative sulla biodiversità.	Produzione di plastica, sterilizzanti, trattamento dei rifiuti e *mix* energetico ospedaliero.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il consumo di acqua dolce è legato al ritrattamento, alla sterilizzazione, alla pulizia degli ambienti e alla produzione di un gran numero di materiali monouso.	Non sono disponibili dati quantitativi relativi al consumo idrico.	Riprocessamento degli strumenti, cicli di sterilizzazione, pulizia e trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'utilizzo diretto del suolo è limitato alle infrastrutture ospedaliere e alle catene di approvvigionamento.	Probabilmente trascurabile rispetto all'utilizzo del suolo per la produzione alimentare.	Strutture ospedaliere, produzione dei dispositivi e dei relativi materiali a monte.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'impatto deriva principalmente dal consumo di energia e dai gas anestetici, soprattutto nelle procedure di lunga durata..	Non disponibili dati quantitativi specifici per RYGBP relativi a NH_3 o $PM_{2.5}$.	*Mix* energetico, anestetici volatili ed emissioni derivanti dall'incenerimento dei rifiuti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive. I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno. Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio.	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.

	plastica.		
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale. Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne.	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame. I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale.	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg. La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento nell'utilizzo dei	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m²/persona/anno.	Dieta vegana: 700-1100 m²/anno.	Minore espansione dei pascoli; riduzione della

terreni	Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno. Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg.	Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno. Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg.	coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi.	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura; circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale.	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

I limiti del pianeta	RYGBP	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	🔴 ~80 kg di CO_2e/procedura (*una tantum*)	🟢 Emissioni inferiori del 25-55%	Il RYGBP crea un considerevole picco acuto di emissioni, mentre un cambiamento dello stile di vita può garantire riduzioni annuali durature.
Nuove realtà	🔴 Elevato numero di	🟢 Imballaggi dei cibi	Il RYGBP comporta un

	dispositivi monouso + suturatrici.	ultraprocessati ridotti.	onere materiale *una tantum* molto elevato.
Integrità della biosfera	🟡 Dipendente dai rifiuti.	🟢 Minor perdita di biodiversità.	Il cambiamento dello stile di vita ha benefici ecologici più ampi; gli effetti del RYGBP si manifestano principalmente attraverso i flussi di rifiuti ospedalieri.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	🔴 Elevata richiesta di riprocessamento e pulizia.	🟢 Minore fabbisogno idrico per l'allevamento.	Le procedure di bypass comportano un notevole consumo di acqua; il cambiamento dello stile di vita offre comunque maggiori risparmi a livello di sistema.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	⚪ Trascurabile	🟢 700-1500 m^2/anno	Il RYGBP è una scelta a basso consumo di suolo per procedura, ma il cambiamento dello stile di vita crea un risparmio di terreno a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	🔴 Gas anestetici + elettricità	🟢 Minori emissioni di NH_3	Il RYGBP aggiunge emissioni peri-operatorie; il cambiamento dello stile di vita le riduce.

Considerazioni del *panel*: come la SG, il RYGB presenta un'elevata impronta di carbonio e di materiali in fase acuta rispetto alle terapie farmacologiche e alle sole modifiche dello stile di vita. Il *panel* ha ritenuto che l'efficacia duratura e sostanziale della RYGB sulla perdita di peso, unitamente al potenziale della chirurgia metabolica e bariatrica di facilitare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita attraverso cambiamenti fisiologici, dovrebbe tradursi in una riduzione a lungo termine delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e in un minore utilizzo delle risorse sanitarie, compensando ampiamente la maggiore impronta di carbonio in fase acuta dell'intervento.

Giudizio del *panel*: non desiderabile nè indesiderabile. Il *panel* ha deciso di non modificare la precedente raccomandazione (raccomandazione condizionata a favore dell'intervento).

CONSDERAZIONI FINALI GENERALI

Il *panel* sottolinea che gli interventi proposti sono più efficaci delle modifiche dello stile di vita nel determinare un calo ponderale, pertanto il confronto è complesso. Inoltre gli interventi proposti sono sempre in aggiunta alle modifiche dello stile di vita. I pazienti che si sottopongono a questi interventi mangiano meno, pertanto consumano meno e hanno minore impatto sulla salute planetaria

Gli interventi chirurgici vengono ritenuti migliori in termini di salute planetaria, perché vengono effettuati una sola volta (eccetto il bendaggio gastrico che viene effettuato due volte), mentre le terapie farmacologiche devono essere proseguite. Queste sono però speculazioni poiché non vi sono dati chiari in letteratura.

Nel 25% degli interventi chirurgici si assiste poi alla ripresa del peso; in questi casi è indicata la terapia farmacologica (e quindi la salute planetaria risente di entrambi gli interventi).

CONSIDERAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE

Il *panel* ha individuato una serie di considerazioni pratiche di implementazione, applicabili sia agli interventi farmacologici che chirurgici, che dovrebbero ridurre l'impatto ambientale della cura dell'obesità senza comprometterne l'efficacia clinica.

Interventi farmacologici

Quando l'efficacia sia comparabile, è preferibile optare per le formulazioni orali rispetto a quelle iniettabili. Qualora si preveda che due interventi producano risultati sostanzialmente equivalenti in termini di perdita di peso, le terapie orali sono generalmente preferibili da una prospettiva di salute ambientale: i *blister* e le confezioni delle compresse generano una quantità di materiale significativamente inferiore per paziente-anno rispetto alle penne pre-riempite con aghi monouso, e le compresse non richiedono una catena del freddo durante l'uso, né processi di produzione complessi o smaltimento di oggetti taglienti. Questa considerazione non dovrebbe tuttavia prevalere sull'efficacia clinica, la tollerabilità o la preferenza del paziente, qualora queste differiscano in modo significativo tra le formulazioni.

I produttori dovrebbero puntare a una maggiore durata di conservazione per le penne per iniezione. Una parte sostanziale dell'impatto ambientale complessivo degli agonisti del recettore GLP-1 iniettabili deriva dalla produzione del dispositivo, dal confezionamento e dalla logistica della catena del freddo. Una breve durata di conservazione comporta la scadenza del prodotto e lo smaltimento delle penne non utilizzate, amplificando questi impatti a monte. I produttori sono pertanto incoraggiati a ottimizzare la formulazione, il confezionamento primario e le specifiche di conservazione, per estendere la durata di conservazione delle penne e ridurre le emissioni generate dai rifiuti durante l'intero ciclo di vita.

I produttori dovrebbero preferire i dispositivi multidose rispetto a quelli monodose, laddove clinicamente appropriato. Le penne multidose monouso (ad esempio, dispositivi contenenti diverse dosi settimanali per penna) ammortizzano il costo dei materiali e degli imballaggi su più somministrazioni, generando meno rifiuti di plastica e imballaggi per dose rispetto ai dispositivi monodose monouso. Laddove considerazioni cliniche, normative e di sicurezza lo consentano, nella progettazione di sistemi di somministrazione di farmaci per il trattamento dell'obesità dovrebbero pertanto essere preferiti i dispositivi multidose.

Procedure chirurgiche

Le seguenti considerazioni sull'implementazione, tratte dalla letteratura sulla salute planetaria in ambito chirurgico, si applicano a tutte le procedure bariatriche e metaboliche (20-26).

- **Telemedicina** per l'assistenza pre- e post-operatoria. La sostituzione della maggior parte delle consultazioni in presenza con visite virtuali è stata associata a una significativa riduzione delle emissioni derivanti dagli spostamenti dei pazienti (in Italia da 150.2 a 0.05 kg di CO_2/paziente, con una riduzione di

circa il 99.7%; negli Stati Uniti da 201 a 36.6 kg di CO_2/paziente, con una riduzione di circa l'80%), senza differenze negli esiti clinic (25,26). Un modello ibrido che preservi almeno una visita in presenza pre-ricovero può bilanciare la sicurezza procedurale, la fiducia tra paziente e medico e il risparmio di emissioni. I programmi dovrebbero affrontare esplicitamente le disuguaglianze digitali, per garantire l'accesso ai pazienti anziani, residenti in zone rurali, a basso reddito e con analfabetismo digitale.

- **Gestione di dispositivi e strumenti**. Il riciclo degli strumenti chirurgici monouso (ad es. suturatrici) per recuperare le frazioni di metallo e plastica può far risparmiare circa 6 kg di CO_2e per ogni *sleeve gastrectomy*, con risparmi dello stesso ordine di grandezza per il RYGB (21). La razionalizzazione dei vassoi degli strumenti per includere solo gli elementi essenziali riduce il carico dell'autoclave e l'energia di sterilizzazione (circa 0.8 kg di CO_2e risparmiati per ogni *sleeve gastrectomy*) (21).
- **Gestione dei rifiuti**. Il miglioramento della separazione tra rifiuti contaminati e rifiuti generici riduce l'incenerimento non necessario di rifiuti non infettivi (circa 0.6 kg di CO_2e risparmiati per ogni *sleeve gastrectomy*) (21). I programmi di ritiro da parte dei produttori facilitano il riciclo e la gestione responsabile dei dispositivi monouso alla fine del ciclo vitale.
- **Gestione dell'anestesia**. La cattura e il riciclo degli agenti volatili (ad es. sevoflurano, desflurano) possono far risparmiare circa 4-22 kg di CO_2e per intervento di 10 ore (21). Ove possibile dovrebbero essere evitati gli agenti ad alto potenziale di riscaldamento globale (ad es. desflurano, N_2O) e dovrebbero essere utilizzati bassi flussi di gas fresco quando sono necessari agenti inalatori (24).
- **Materiali monouso**. Ove possibile, dovrebbero essere preferiti camici, teli e accessori riutilizzabili rispetto agli equivalenti monouso (21). Le suturatrici multiuso con rinforzi pre-installati possono ridurre di circa il 40-92% gli sprechi rispetto ai sistemi monouso (22,23).
- **Approccio graduale** nell'obesità di classe I. Laddove la farmacoterapia o il trattamento endoscopico siano clinicamente appropriati e probabilmente efficaci a un BMI inferiore, prima dell'intervento di chirurgia metabolica e bariatrica possono essere ragionevolmente prese in considerazione queste opzioni meno intensive in termini di risorse. Ciò non implica che la chirurgia, quando indicata, debba essere scoraggiata per motivi di salute planetaria; piuttosto, riconosce che alcune emissioni potrebbero essere differite o evitate, laddove le opzioni non chirurgiche forniscano un'efficacia adeguata (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Springmann M, Clark M, Mason-D'Croz D, et al. Options for keeping the food system within environmental limits. Nature 2018, 562: 519-525. DOI: 10.1038/s41586-018-0594-0.
2. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. The environmental foodprint of obesity. Obesity 2020, 28: 73-79. DOI: 10.1002/oby.22657.
3. Hallström E, Carlsson-Kanyama A, Börjesson P. Environmental impact of dietary change: a systematic review. J Cleaner Prod 2015, 91: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.12.008.
4. Brand C, Dons E, Anaya-Boig E, et al. The climate change mitigation effects of daily active travel in cities. Transp Res D Transp Environ 2021, 93: 102764. https://doi.org/10.1016/j.trd.2021.102764.
5. Clark MA, Springmann M, Hill J, Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. Proc Natl Acad Sci USA 2019, 116: 23357-23362. DOI: 10.1073/pnas.1906908116.
6. Aleksandrowicz L, Green R, Joy EJ, et al. The impacts of dietary change on greenhouse gas emissions, land use, water use, and health: a systematic review. PLoS One 2016, 11: e0165797. DOI: 10.1371/journal.pone.0165797.
7. Scarborough P, Clark M, Cobiac L, et al. Vegans, vegetarians, fish-eaters and meat-eaters in the UK show discrepant environmental impacts. Nat Food 2023, 4: 565-574. DOI: 10.1038/s43016-023-00795-w.
8. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019, 393: 447-492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
9. Pimentel D, Berger B, Filiberto D, et al. Water resources: agricultural and environmental issues. BioScience 2004, 54: 909-918. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0909:WRAAEI]2.0.CO;2.
10. Mekonnen MM, Hoekstra AY. The green, blue and grey water footprint of farm animals and animal products. Volume 1: Main Report. Value of Water Research Report Series No. 48. Delft, The Netherlands: UNESCO-IHE Institute for Water Education, 2010.
11. Jalava M, Kummu M, Porkka M, et al. Diet change—a solution to reduce water use? Environ Res Lett 2014, 9: 074016. DOI: 10.1088/1748-9326/9/7/074016.
12. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science 2018, 360: 987-992. DOI: 10.1126/science.aaq0216.
13. European Environment Agency. Ammonia emissions from agriculture and other sources (Indicator). 2025.
14. Domingo NGG, Balasubramanian S, Thakrar SK, et al. Air quality-related health damages of food. Proc

Natl Acad Sci USA 2021, 118: e2013637118. DOI: 10.1073/pnas.2013637118.

15. Novo Nordisk A/S. FlexTouch® incl. API and needle product carbon footprint. Version 3.2. Bagsværd, Denmark: 2021 (rev 2023).
16. Bupropion - Pharmaceuticals and Environment, Janusinfo. 2023. Available from https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databaseenven/bupropion.5.30a7505616a041a09b06237b.html.
17. Metcalfe CD, Chu S, Judt C, et al. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. Environ Toxicol Chem 2010, 29: 79-89. DOI: 10.1002/etc.27.
18. Novo Nordisk A/S. Annual treatment with FlexTouch® incl. drug and needles - Carbon Footprint Report, Version Bagsværd, Denmark. 2025.
19. Novo Nordisk AS. Annual treatment with Single Dose Device (SDD SHL) including drug. Carbon footprint report. 2025. https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/sustainable-business/pdfs/esg-portal/lca/2025-annual-treatment-sdd-v1.0.pdf.
20. Robinson PN, Surendran K, Lim SJ, Robinson M. The carbon footprint of surgical operations: a systematic review update. Ann R Coll Surg Engl 2023, 105: 692-708. DOI: 10.1308/rcsann.2023.0057.
21. Dargent J. Reducing greenhouse gas emissions in a bariatric surgical unit is a complex but feasible project. Sci Rep 2024, 14: 1252. DOI: 10.1038/s41598-024-51441-9.
22. Meissner M, Lichtnegger S, Gibson S, Saunders R. Evaluating the waste prevention potential of a multi- versus single-use surgical stapler. Risk Manag Healthc Policy 2021, 14: 3911-3921. DOI: 10.2147/RMHP.S325017.
23. Meissner M, Hafermann J, Silas U, Saunders R. Evaluating the environmental impact of single-use and multi-use surgical staplers with staple line buttressing in laparoscopic bariatric surgery. Risk Manag Healthc Policy 2023, 16: 1423-1433. DOI: 10.2147/RMHP.S415989.
24. American Society of Anesthesiologists. Committee on Environmental Health. The environmental impact of inhaled anesthetics. Greening the operating room and perioperative arena. 2024.
25. Sillcox R, Blaustein M, Khandelwal S, et al. Telemedicine use decreases the carbon footprint of the bariatric surgery preoperative evaluation. Obes Surg 2023, 33: 2527-2532. DOI: 10.1007/s11695-023-06721-0.

26. Conte LE, Orsi M, Peruzzi A, et al. Preoperative remote consultation for a green bariatric surgery: can telemedicine be safe for patients and sustainable for the environment? Front Surg 2025, 12: 1604486. DOI: 10.3389/fsurg.2025.1604486

10.7 Appendice 7. Riassunto dei risultati (*summary of findings,* SOF)

10.7.1 SOF: calo ponderale (kg)

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

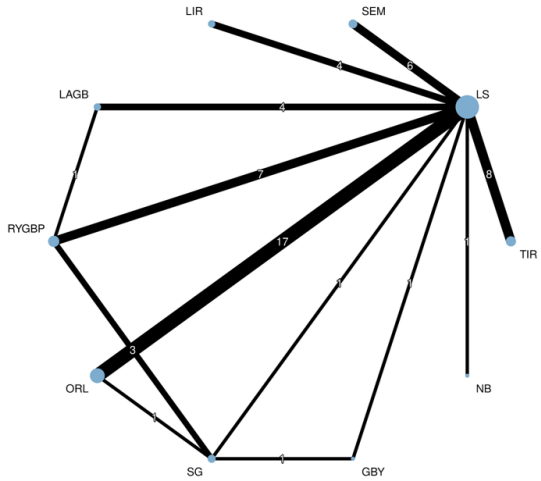
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], SG[c], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: chilogrammi

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
Tirzepatide (8 RCT, 3396 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.53** (da -1.86 a -1.2)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
Semaglutide (6 RCT, 19 505 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.27** (da -1.64 a -0.89)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
LAGB (4 RCT, 192 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-1.32** (da -1.84 a -0.79)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
SG (1 RCT, 85 partecipanti)	-	-	SMD **-1.61** (da -2.2 a -1.03)	⊕⊕OO Bassa[a]	Grande

Evidenza mista					
GBY (1 RCT, 87 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**2.02** (da -2.93 a -1.11)	⊕⊕OO Bassa[a]	Grande
Orlistat (17 RCT, 5387 partecipanti) Evidenza indiretta	-	-	SMD +**4.68** (1.68-7.69)	⊕⊕OO Bassa[b]	Grande
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 424 partecipanti) Evidenza diretta			SMD -**0.65** (da -1.55 a +0.26)	⊕⊕OO Bassa[c]	Moderata
Liraglutide (4 RCT, 1402 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.46** (da -1.93 a +0.02)	⊕OOO Molto bassa[d]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per rischio di *bias*

[b]Abbassato di livello a causa di problemi di incoerenza e grave imprecisione.

[c] Abbassato di livello per imprecisione.

[d] Abbassato di livello per *inconsistency*

Bibliografia

1. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278–285. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03327-6.
2. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
3. Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of Orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. Congest Heart Fail 2005, 11: 118-123. DOI: 10.1111/J.1527-5299.2005.03827.X.
4. Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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: 1310-1319. DOI: 10.1038/IJO.2016.52.
5. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
6. Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela 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: 1733-1744. DOI: 10.1007/s11695-020-05192-x.
7. Casajoana A, Pujol J, Garcia 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: 2235-2345. DOI: 10.1007/S11695-017-2669-7.
8. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
9. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart

Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.

10. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
11. Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
12. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
13. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
14. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
15. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
16. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
17. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.

18. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 1173-1179. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2004.01966.X.
19. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
20. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
21. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
22. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
23. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
24. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
25. Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. Hepatology 2009, 49: 80-86. DOI: 10.1002/HEP.22575
26. Heise T, DeVries JH, Urva S, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2023, 46: 998-1004.

DOI: 10.2337/dc22-1710.

27. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
28. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
29. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
30. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
31. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835
32. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248
33. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
34. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.

35. Katsogiannos P, Kamble PG, Wiklund U, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Endocrine 2020, 67: 344-353. DOI: 10.1007/s12020-020-02203-w.
36. Katsogiannos P, Randell E, Sundbom M, 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. DOI: 10.1186/s13098-020-00597-1.
37. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
38. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2019, 39: 941-949. DOI: 10.1111/liv.14065.
39. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
40. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM trial committees and investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
41. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
42. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

43. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.

44. MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/J.AJKD.2014.06.011.

45. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: N Engl J Med 2024, 391: 1464. DOI: 10.1056/NEJMx240005.

46. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.

47. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.

48. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.

49. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT trial study group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.

50. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.

51. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
52. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes. N Engl J Med 2014, 370: 2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMOA1401329.
53. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012, 366: 1567-1576. DOI: 10.1056/NEJMOA1200225.
54. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
55. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). Circulation 2018, 137: 1132-1142. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
56. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.
57. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
58. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.
59. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.2 SOF: calo ponderale (BMI)

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

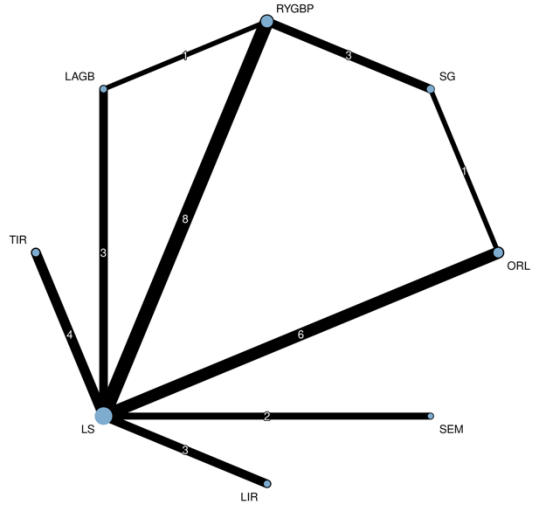
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], SG[c], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: BMI

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
RYGBP (8 RCT, 490 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-2.67** (da -3.27 a -2.08)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
Tirzepatide (4 RCT, 1635 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.44** (da -2.22 a -0.66)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
Semaglutide (2 RCT, 1064 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.27** (da -2.36 a -0.18)	⊕⊕OO Bassa[a]	Grande
SG Evidenza indiretta	-	-	SMD **-2.49** (da -3.56 a -1.43)	⊕OOO Moloto bassa[b]	Grande
Orlistat (6 RCT, 781 partecipanti) Evidenza indiretta	-	-	SMD +**5.2 higher** (1.44-8.96)	⊕OOO Molto bassa[c]	Grande

LAGB (3 RCT, 132 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-1.08** (da -1.99 a-0.17)	⊕OOO Molto bassa[a]	Grande
Liraglutide (3 RCT; 1010 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.26** (da -1.18 a +0.66)	⊕OOO Molto bassa[a]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*****Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per *inconsistency*.

[b]Abbassato di livello perchè evidenza solo indiretta.

[c]Abbassato di livello per problemi di incoerenza e grave imprecisione.

Bibliografia

1. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
2. Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of Orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. Congest Heart Fail 2005, 11: 118-123. DOI: 10.1111/J.1527-5299.2005.03827.X.
3. Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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: 1310-1319. DOI: 10.1038/IJO.2016.52.
4. Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela 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: 1733-1744. DOI: 10.1007/s11695-020-05192-x.
5. Casajoana A, Pujol J, Garcia 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: 2235-2345. DOI: 10.1007/S11695-017-2669-7.
6. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.

7. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
8. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
9. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
10. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
11. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
12. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
13. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
14. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.

15. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
16. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
17. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
18. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
19. Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. Hepatology 2009, 49: 80-86. DOI: 10.1002/HEP.22575.
20. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
21. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
22. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.

24. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
25. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
26. Katsogiannos P, Kamble PG, Boersma GJ, 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: 2601-2613. DOI: 10.1210/jc.2018-02165.
27. Katsogiannos P, Kamble PG, Wiklund U, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Endocrine 2020, 67: 344-353. DOI: 10.1007/s12020-020-02203-w.
28. Katsogiannos P, Randell E, Sundbom M, 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. DOI: 10.1186/s13098-020-00597-1.
29. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2019, 39: 941-949. DOI: 10.1111/liv.14065.
30. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
31. Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.

32. Maclaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/J.AJKD.2014.06.011.
33. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
34. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.
35. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
36. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.
37. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.3 **SOF: riduzione circonferenza addominale**

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

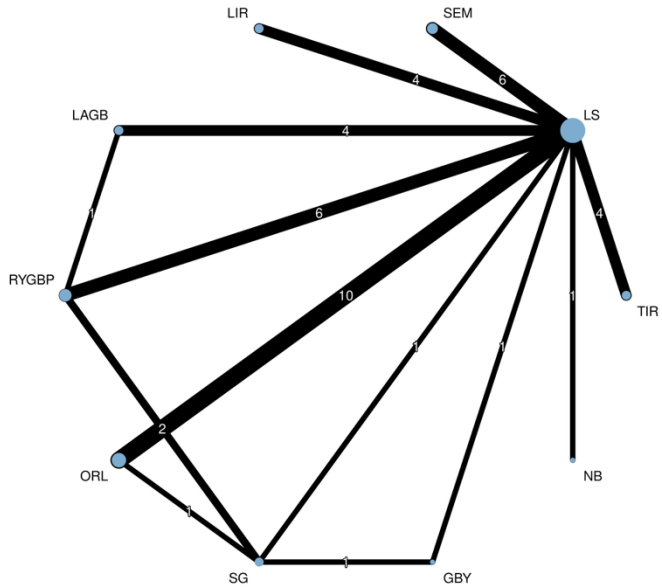
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], SG[c], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: circonferenza addominale

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
RYGBP (6 RCT, 342 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**1.67 lower** (da -2.08 a -1.26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
Tirzepatide (4 RCT, 1635 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**1.19** (da -1.65 a -0.73)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
Semaglutide (6 RCT, 19 912 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.86** (da -1.23 a -0.5)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 424			SMD -**0.27** (da -1.15 a +0.62)	⊕⊕⊕O Moderata[b]	Piccola

partecipanti) Evidenza diretta					
Orlistat (10 RCT, 3592 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.37** (da -0.66 a -0.08)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Piccola
SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**1.53** (da -2.14 a -0.92)	⊕⊕OO Bassa[c]	Grande
LAGB (4 RCT, 192 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**0.87** (da -1.38 a -0.37)	⊕⊕OO Bassa[a]	Grande
GBY (1 RCT; 87 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**1.78** (da -2.67 a -0.88)	⊕⊕OO Bassa[c]	Grande

Liraglutide (4 RCT, 1404 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.4** (da -0.87 a +0.07)	⨁OOO Molto bassa[a]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass* o *Mini-Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per *inconsistency*.

[b]Abbassato di livello per imprecisione.

[c]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias*.

Bibliografia

1. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278–285. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03327-6.
2. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
3. 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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.
4. Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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: 1310-1319. DOI: 10.1038/IJO.2016.52.
5. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
6. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
7. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.

8. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
9. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
10. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
11. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
12. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
13. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
14. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
15. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.

16. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
17. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
18. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
19. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
20. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
21. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
22. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
23. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.

25. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
26. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
28. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2019, 39: 941-949. DOI: 10.1111/liv.14065.
29. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
30. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM trial committees and investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
31. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
32. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl

J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

33. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
34. Maclaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/J.AJKD.2014.06.011.
35. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
36. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
37. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
38. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
39. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.
40. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.

10.7.4 SOF: riduzione HbA1c

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

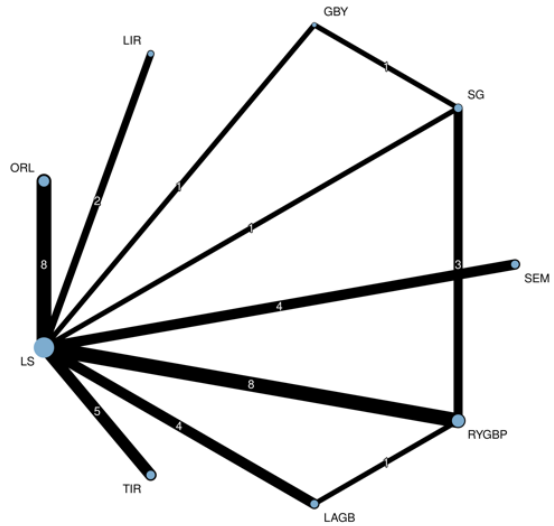
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: Hba1c

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
Tirzepatide (5 RCT, 2110 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD **-1.35** (da -2.32 a -0.38)	⨁⨁OO Bassa[a]	Grande
RYGBP (8 RCT, 422 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-1.67** (da -2.44 a -0.9)	⨁OOO Molto bassa[b]	Grande
LAGB (4 RCT, 192 partecipanti) Evidenza mista			SMD **-0.85** (da -1.93 a +0.23)	⨁OOO Molto bassa[a]	Grande
GBY (1 RCT, 87 partecipanti) Evidenza mista			SMD **-0.99** (da -2.99 a +1.01)	⨁OOO Molto bassa[b]	Grande
SG (1 RCT, 85 partecipanti)			SMD **-1.11** (da -2.36 a +0.15)	⨁OOO Molto bassa[b]	Grande

Evidenza mista					
Liraglutide (2 RCT, 1019 partecipanti) Evidenza diretta			SMD **-0.7** (da -2.22 a +0.83)	⨁OOO Molto bassa[a]	Moderata
Semaglutide (4 RCT 1871 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD **-0.92** (da -2.0 a +0.16)	⨁OOO Molto bassa[a]	Grande
Orlistat (8 RCT, 2181 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD **-0.53** (da -1.3 a +0.24)	⨁OOO Molto bassa[a]	Moderata
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

[c]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al comparatore (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per *inconsistency*.

[b]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

Bibliografia

1. Casajoana A, Pujol J, Garcia 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: 2235-2345. DOI: 10.1007/S11695-017-2669-7.
2. Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela 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: 1733-1744. DOI: 10.1007/s11695-020-05192-x.

3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
8. Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
9. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
10. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
11. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.

12. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
13. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
14. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
15. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
16. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
17. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
18. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
19. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
20. Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. Hepatology 2009, 49: 80-86. DOI: 10.1002/HEP.22575.

21. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
22. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
25. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
26. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
27. Katsogiannos P, Kamble PG, Wiklund U, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Endocrine 2020, 67: 344-353. DOI: 10.1007/s12020-020-02203-w.
28. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM trial committees and investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.

29. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
30. Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.
31. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
32. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
33. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.
34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
35. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
36. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.

37. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737-1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.

38. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.

39. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.

40. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.

41. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.5 SOF: riduzione trigliceridi

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

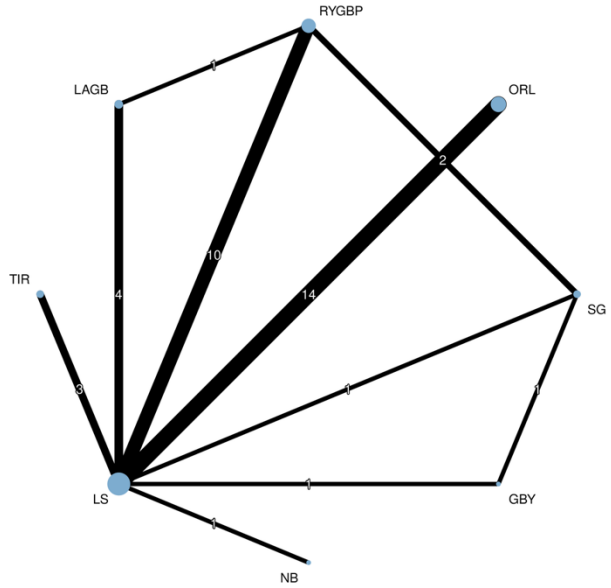
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], bupropione+naltrexone, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: colesterolo-LDL

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
Orlistat (14 RCT, 4620 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.16** (da -0.34 a +0.02)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Irrilevante
RYGBP (10 RCT 560 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-0.79** (da -1.05 a -0.53)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Moderata
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 505 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.38** (da -1.02 a +0.25)	⊕⊕OO Bassa[a]	Piccola
LAGB (4 RCT, 192	-	-	SMD **-0.32** (da -0.73 a +0.08)	⊕⊕OO Bassa[a]	Piccola

partecipanti) Evidenza mista					
GBY (1 RCT, 87 partecipanti) Evidenza indiretta	-	-	SMD -**1.6** (da -3.29 a +0.09)	⨁OOO Molto bassa[a]	Large effect
SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**0.61** (da -1.08 a -0.14)	⨁OOO Molto bassa[b]	Moderata
Tirzepatide (3 RCT, 1410 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.5** (da -0.87 a -0.13)	⨁OOO Molto bassa[c]	Moderata
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione

[b] Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

[c] Abbassato di livello per *inconsistency*

Bibliografia

1. 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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.
2. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J

Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.

3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
8. Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
9. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
10. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.

11. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
12. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
13. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
14. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
15. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
16. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
17. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
18. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
19. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.

20. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
21. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
22. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
25. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.
26. Katsogiannos P, Kamble PG, Boersma GJ, 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: 2601-2613. DOI: 10.1210/jc.2018-02165.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.

28. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
29. Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.
30. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
31. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.
32. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.
33. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
34. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
35. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
36. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.

37. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.

38. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.

39. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.6 SOF: riduzione colesterolo LDL

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

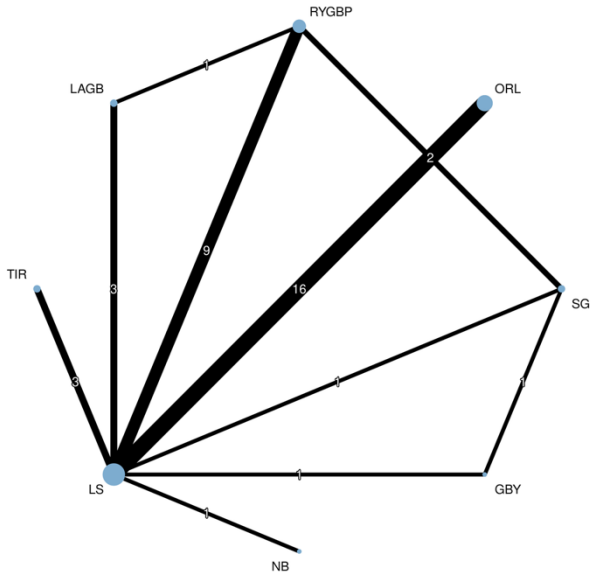
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], bupropione+naltrexone, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: colesterolo-LDL

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 505 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.67** (da -2.26 a +0.91)	⊕⊕OO Bassa[a]	Moderata
RYGBP (9 RCT, 528 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-0.66** (da -1.21 a -0.12)	⊕OOO Molto bassa[b]	Moderata
Orlistat (16 RCT, 5382 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.58** (da -0.98 a -0.17)	⊕OOO Molto bassa[b]	Moderata
Tirzepatide (3 RCT, 1410	-	-	SMD **-0.44** (da -1.34 a +0.47)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola

partecipanti) Evidenza diretta					
GBY (1 RCT; 87 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **0.22 lower** (da -1.72 a +1.28)	⨁OOO Molto bassa[c]	Piccola
SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-0.42** (da -1.43 a +0.59)	⨁OOO Molto bassa[c]	Piccola
LAGB (3 RCT, 132 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD **-0.01** (da -0.94 a +0.92)	⨁OOO Molto bassa[b]	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione

[b] Abbassato di livello per *inconsistency*

[c] Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

Bibliografia

1. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
2. 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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.

3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
8. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
9. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
10. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.

11. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
12. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 1173-1179. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2004.01966.X.
13. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
14. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
15. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
16. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
17. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
19. Harrison S, Fecht W, Brunt E, Neuschwander-Tetri. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial.

Hepatology 2009, 49: 80-86. DOI: 10.1002/HEP.22575.

20. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
21. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
22. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
25. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.
26. Katsogiannos P, Kamble PG, Boersma GJ, 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: 2601-2613. DOI: 10.1210/jc.2018-02165.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.

28. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
29. Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.
30. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
31. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.
32. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.
33. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
34. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
35. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
36. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.

37. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.

38. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.

39. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.7 SOF: aumento colesterolo HDL

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

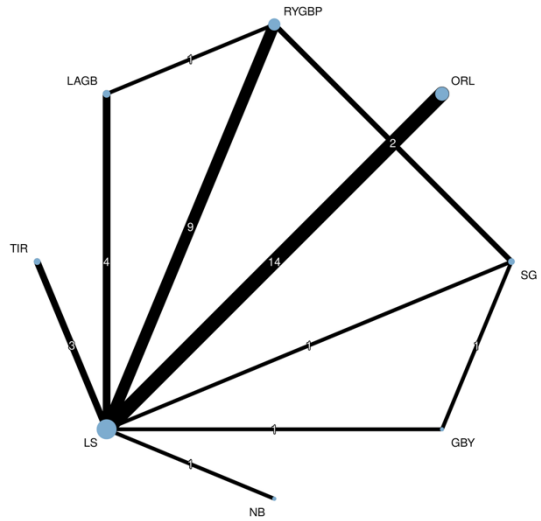
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], bupropione+naltrexone, orlistat, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: colesterolo-HDL

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 424 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD +**0.42** (da -0.56 a +1.39)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Piccola
RYGBP (9 RCT, 460 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD +**1.19** (0.82-1.57)	⊕⊕OO Bassa[b]	Grande
LAGB (4 RCT 192 partecipanti) Evidenza diretta			SMD +**0.79** (0.23-1.36)	⊕⊕OO Bassa[c]	Moderata
Orlistat (14 RCT, 4956 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD -**0.12** (da -0.39 a +0.14)	⊕⊕OO Bassa[b]	Irrilevante
GBY (1 RCT, 87 partecipanti)			SMD +**1.96** (da -0.46 a +4.37)	⊕OOO Molto bassa[a]	Grande

Evidenza indiretta					
SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza mista			SMD +**0.99** (0.33 -1.65)	⨁OOO Molto bassa[b]	Grande
Tirzepatide (3 RCT, 1410 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD +**0.41** (da -0.16 a +0.98)	⨁OOO Molto bassa[c]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*****Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia

sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione

[b]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

[c] Abbassato di livello per *inconsistency*

Bibliografia

1. 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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.
2. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.

6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
8. Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
9. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
10. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
11. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
12. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
13. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 1173-1179. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2004.01966.X.
14. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.

15. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
16. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
17. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
18. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.
19. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
20. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
21. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
22. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.

24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
25. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.
26. Katsogiannos P, Kamble PG, Boersma GJ, 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: 2601-2613. DOI: 10.1210/jc.2018-02165.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
28. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
29. Liang Z, Wu Q, Chen B, 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: 50-56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2013.04.005.
30. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
31. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.

32. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.
33. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
34. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
35. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
36. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: 1-9. DOI:10.1097/MD.0000000000003522.
37. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
38. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.
39. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.8 SOF: riduzione pressione sistolica

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

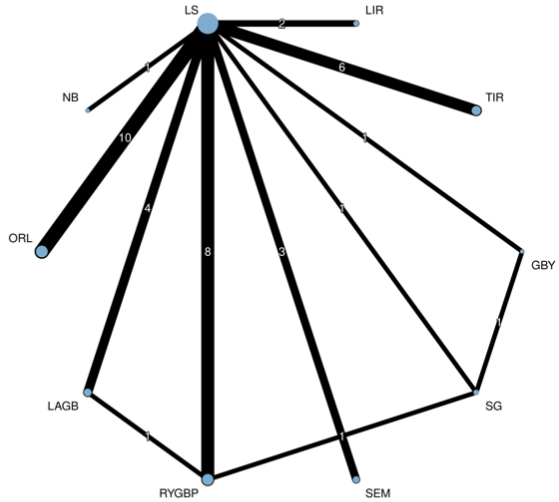
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], liraglutide, bupropione+naltrexone, orlistat, tirzepatide, semaglutide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: pressione arteriosa sistolica

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti

analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che

hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
LAGB (4 RCT, 189 partecipanti) Evidenza indiretta	-	-	SMD +**6.66** (2.19-11.13)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
Semaglutide (3 RCT, 1270 partecipanti) Evidenza diretta			SMD -**1.9** (da -3.15 a -0.65)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
RYGBP (8 RCT, 480 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**1.12** (da -1.88 a -0.36)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 424 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD +**0.09** (da -2.05 a +2.24)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Irrilevantet
Tirzepatide (6 RCT, 2582 partecipanti)	-	-	SMD -**0.67** (da -1.55 a +0.2)	⊕OOO Molto bassa[b]	Moderata

Evidenza diretta					
Orlistat (10 RCT 3587 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.41** (da -1.1 a +0.27)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola
Liraglutide (2 RCT, 1018 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.25** (da -1.77 a +1.27)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola
SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**0.36** (da -1.96 a +1.24)	⊕OOO Molto bassa[c]	Piccola
GBY (1 RCT, 87 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**0.05** (da -2.1 a +2 higher)	⊕OOO Molto bassa[c]	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	
Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete [a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*					

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al comparatore (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione

[b] Abbassato di livello per *inconsistency*

[c]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

Bibliografia

1. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.

2. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.
8. Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016, 59: 945-953. DOI: 10.1007/S00125-016-3903-X.
9. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
10. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.

11. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
12. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
13. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
14. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
15. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
16. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
17. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
18. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

19. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
20. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
21. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
22. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
25. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.
26. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.

27. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
28. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
29. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
30. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
31. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: N Engl J Med 2024, 391: 1464. DOI: 10.1056/NEJMx240005.
32. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
33. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.
34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398:

212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.

35. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
36. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
37. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
38. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
39. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.
40. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.9 SOF: riduzione pressione diastolica

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia metabolica

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

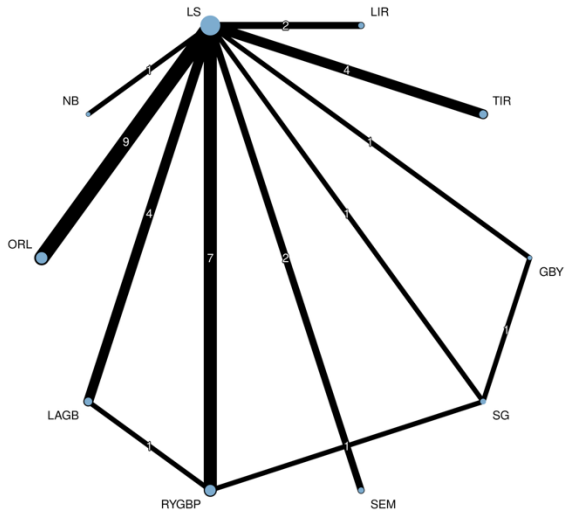
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia metabolica

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], GBY[c], SG[d], liraglutide, bupropione+naltrexone, orlistat, tirzepatide, semaglutide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: pressione arteriosa diastolica

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		
LAGB (4 RCT, 192 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.39** (da -1.95 a -0.82)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Grande
Semaglutide (2 RCT, 1064 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-1.12** (da -1.79 a -0.45)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Grande
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 424 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD **-0.65** (da -1.59 a +0.3)	⊕⊕OO Bassa[b]	Moderata
Orlistat (9 RCT, 3091	-	-	SMD **-0.23** (da -0.56 a +0.1)	⊕⊕OO Bassa[a]	Piccola

partecipanti) Evidenza diretta					
RYGBP (7 RCT 440 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**1.28** (da -1.68 a -0.88)	⨁OOO Molto bassa[c]	Large effect
Tirzepatide (4 RCT, 1175 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.61** (da -1.13 a –0.08)	⨁OOO Molto bassa[a]	Moderata
Liraglutide (2 RCT, 1019 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.21** (da -0.94 a +0.52)	⨁OOO Molto bassa[a]	Piccola
GBY (1 RCT, 87 partecipanti) Evidenza mista	-	-	SMD -**0.26** (da -1.21 a +0.69)	⨁OOO Molto bassa[c]	Piccola

SG (1 RCT, 85 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.3** (da -1.32 a +0.72)	⨁OOO Molto bassa[c]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]GBY: *Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o Mini Gastric Bypass*

[d]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per *inconsistency*

[b]Abbassato di livello per imprecisione

[c]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

Bibliografia

1. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. J Hypertens 2002, 20: 2257-67. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
2. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens 2003, 21: 2159-2165. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00026.
3. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
4. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome. Heart Drug 2005, 5: 68-74. DOI.ORG/10.1159/000083662.
5. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
6. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
7. Courcoulas A, Gallagher J, Neiberg R, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. J Clin

Endocrinol Metab 2020, 105: 866-876. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAA006.

8. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
9. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
10. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. 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: 1107-1122. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80070-X.
11. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
12. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
13. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, 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: 1124-1129. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2008.01800.X.
14. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
15. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.

16. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
17. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
18. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - A six-month randomized trial. Diabetes Obes Metab 2004, 6: 375-383. DOI: 10.1111/J.1462-8902.2004.00359.X.
19. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, 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: 716-726. DOI:10.1001/JAMASURG.2014.514.
20. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
21. Ikramuddin S, Billington C, Lee W, 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: 413-422. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00089-3.
22. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 266-278. DOI: 10.1001/JAMA.2017.20813.
23. Ikramuddin S, Korner J, Lee W, 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: 2240-2249. DOI: 10.1001/JAMA.2013.5835.
24. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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: 1510-1518. DOI: 10.2337/DC15-248.

25. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
26. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
28. Lau E, Belda E, Picq P, 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. DOI: 10.1186/s13098-021-00672-1.
29. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
30. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
31. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-

651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.

32. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.
33. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737 -1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
34. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
35. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 545-552. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.
36. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.10 SOF: miglioramento *Apnea-Hypopnea Index* (AHI)

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con OSAS

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

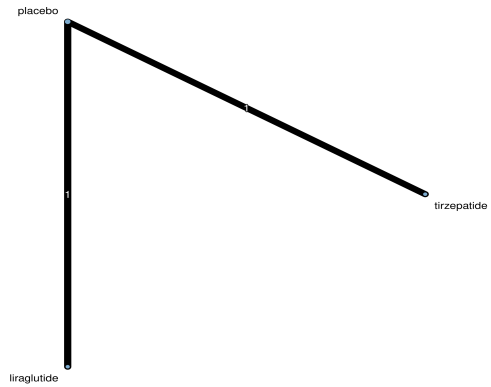
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con OSAS

Interventi: liraglutide, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: OSAS AHI (variazione rispetto al basale)

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)**		**Certezza dell'evidenza**	**Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è**
		Con modifiche dello stile di vita**	**Con l'intervento**		
Tirzepatide	**-**		SMD **-0.97**	⊕⊕⊕O	Grande

(1 RCT, 469 partecipanti) Evidenza diretta			(da -1.16 a -0.76)	Moderata[a]	
Liraglutide (1 RCT, 334 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD -**0.25** (da -0.46 a -0.03)	⊕⊕⊕O Moderata[b]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello

stimato.

Note di spiegazione

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 0.2 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato;
- 0.8 distingue fra effetto moderato e grande.

[a] Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC attraversa una soglia di rilevanza clinica (tra effetto moderato e grande)

[b] Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC attraversa una soglia di rilevanza clinica (tra effetto irrilevante e piccolo)

Bibliografia

1. Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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 (Lond) 2016, 40: 1310-1319. DOI: 10.1038/ijo.2016.52.
2. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881.

10.7.11 SOF: Riduzione MACE *(Major Adverse Cardiovascular Events)* **e vasculopatia periferica**

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia cardio-vascolare

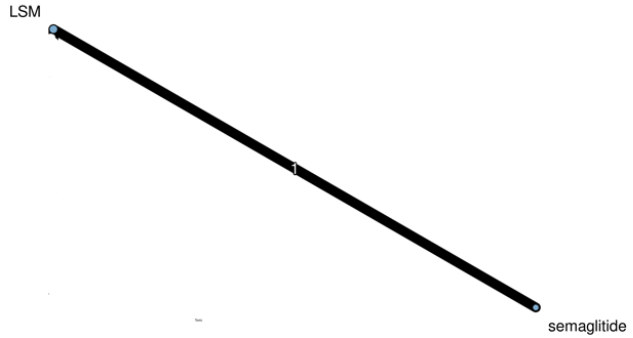
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia cardio-vascolare

Interventi: Semaglutide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: MACE e vasculopatia periferica (*follow-up* 40 mesi)

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)**		**Differenza di rischio assoluto**	**Certezza dell'evidenza**	**Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è**
		Con modifiche dello stile di vita**	**Con l'intervento**			
Semaglutide (1 RCT, 17 604	**RR 0.81** (0.73-0.90)	**80/1000**	**65/1000 (58-62)**	**-15/1000 (da -22 a -8)**	⊕⊕⊕⊕ Alta	Piccola***

partecipanti) Evidenza diretta						
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita).

*** Pazienti ad alto rischio cardio-vascolare residuo perché in prevenzione secondaria

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 30/1000 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 78/1000 distingue fra effetto piccolo e moderato;

- 148/1000 distingue fra effetto moderato e grande.

Bibliografia

- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

10.7.12 SOF: diminuzione ricoveri per scompenso cardiaco

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia cardio-vascolare

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

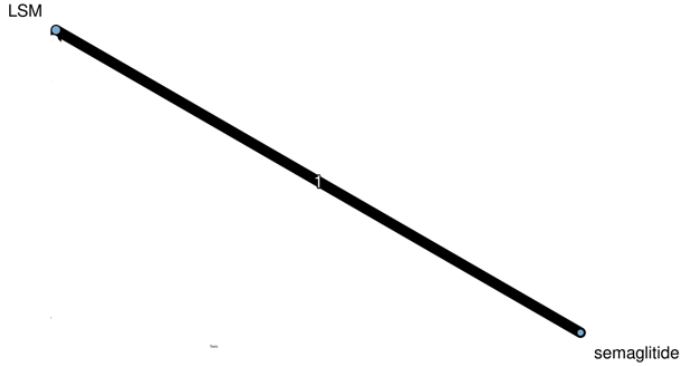
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia cardio-vascolare senza scompenso cardiaco

Interventi: Semaglutide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: ricovero per scompenso cardiaco ((*follow-up* 40 mesi)

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Differenza di rischio assoluto	Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento			
Semaglutide	**RR 0.79**	**14/1000**	**11/1000**	**-3/1000**	⊕⊕⊕⊕	Irrilevante

(1 RCT, 17 604 partecipanti) Evidenza diretta	(0.61-1.04)			(da -5 a +1)	Alta	
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Non stimabile		

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 30/1000 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 78/1000 distingue fra effetto piccolo e moderato;

- 148/1000 distingue fra effetto moderato e grande.

Bibliografia

- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

10.7.13 SOF: diminuzione ricoveri per scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia cardio-vascolare

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

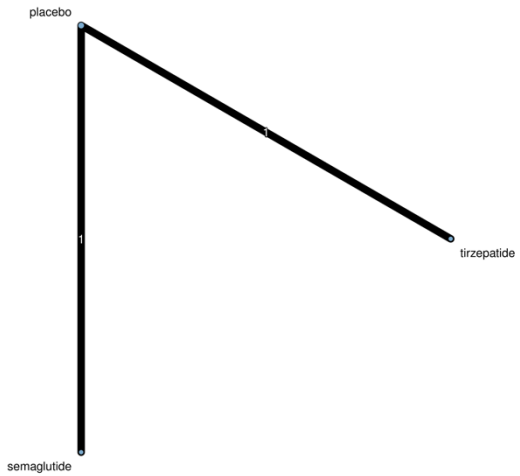
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia cardio-vascolare §

Interventi: semaglutide, tirzepatide

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: ricovero per scompenso cardiaco (*follow-up* 40 mesi)

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	**Effetto relativo (IC 95%)**	**Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)**		**Differenza di rischio assoluto**	**Certezza dell'evidenza**	**Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è**
		Con modifiche dello stile di vita**	**Con l'intervento**			

Semaglutide (1 RCT, 616 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 0.384 (0.16-0.91)**	**59/1000**	**22/1000**	**-40/1000 (da -55 a -6)**	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Piccola
Tirzepatide (1 RCT; 731 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 0.47 (0.24-2.21)**	**71/1000**	**33/1000**	**-35/1000 (da -50 a -6)**	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Non stimabile		

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

§Da notare l'eterogeneità della definizione di ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra negli studi inclusi.

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 30/1000 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 78/1000 distingue fra effetto piccolo e moderato;
- 148/1000 distingue fra effetto moderato e grande.

[a] Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC attraversa una soglia di rilevanza clinica (fra effetto irrilevante e piccolo).

Bibliografia

1. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
2. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
3. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.

10.7.14 SOF: miglioramento rapporto albuminuria/creatininuria

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia renale

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

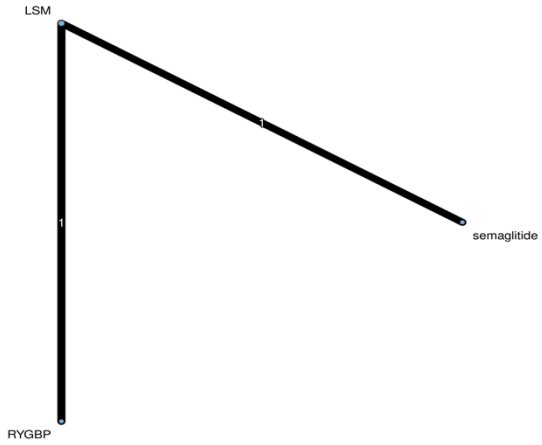
Pazienti o popolazioe: pazienti con obesità con malattia renale

Interventi: Semaglutide, RYGBP[a]

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: rapporto albuminuria/creatininuria

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		

Semaglutide (1 RCT, 101 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.85** (da -1.26 a -0.45)	⊕⊕OO Bassa[a]	Grande
RYGBP (1 RCT; 100 partecipanti) Evidenza diretta	-	-	SMD -**0.59** (da -0.99 a -0.19)	⊕OOO Molto bassa[b]	Moderata
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: Roux-en-Y *gastric bypass/Laparoscopic* Roux-en-Y *gastric bypass*

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita)..

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 0.2 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato;
- 0.8 distingue fra effetto moderato e grande.

[a]Abbassato di due livelli per imprecisione: l'IC attraversa due soglie di rilevanza clinica (effetto moderato e grande)

[b]Abbassato di tre livelli per imprecisione: l'IC attraversa tre soglie di rilevanza clinica (effetto piccolo, moderato e grande).

Bibliografia

1. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278-285. DOI: 10.1038/s41591-024-03327-6.
2. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.
3. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.

10.7.15 SOF: miglioramento filtrato glomerulare

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con malattia renale

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

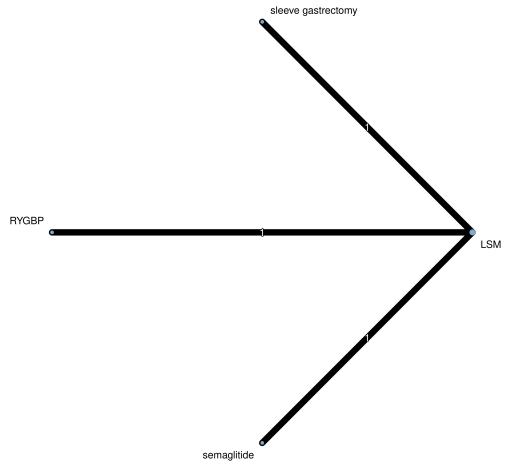
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con malattia renale

Interventi: Semaglutide, RYGBP[a], *sleeve gastrectomy*

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: filtrato glomerulare

Ambito(i): paziente ambulatoriale



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	Con l'intervento		

Semaglutide (1 RCT, 101 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD +**0.28** (da -0.11 a +0.68)	⊕⊕OO Bassa[a]	Piccola
RYGBP (1 RCT; 100 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD +**0.04** (da -0.35 a +0.44)	⊕⊕OO Bassa[b]	Irrilevante
Sleeve Gastrectomy (1 RCT; 11 partecipanti) Evidenza diretta	-		SMD +**0.91** (da -0.33 a +2.16)	⊕OOO Molto bassa[c,d]	Grande
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: Roux-en-Y *gastric bypass*/*Laparoscopic* Roux-en-Y *gastric bypass*

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza media delle variazioni dal basale rispetto al confronto di riferimento (modifiche dello stile di vita).

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia

sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

Soglie utilizzate per definire la precisione delle stime:

- 0.2 distingue fra effetto irrilevante e piccolo;
- 0.5 distingue fra effetto piccolo e moderato;
- 0.8 distingue fra effetto moderato e grande.

[a]Abbassato di due livelli per imprecisione: l'IC attraversa due soglie di rilevanza clinica (effetto piccolo e moderato).

[b]Abbassato di due livelli per imprecisione: l'IC attraversa due soglie di rilevanza clinica (effetto piccolo) che includono sia beneficio che danno.

[c]Abbassato di un livello per rischio di *attrition bias*.

[d]Abbassato di tre livelli per imprecisione: l'IC attraversa tre soglie di rilevanza clinica (effetti piccoli, moderati e grandi).

1. Bibliografia

2. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278-285. DOI: 10.1038/s41591-024-03327-6.
3. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0420.
4. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101725.

5. MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, 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: 660-663. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.011.

10.7.16 SOF: **qualunque evento avverso**

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

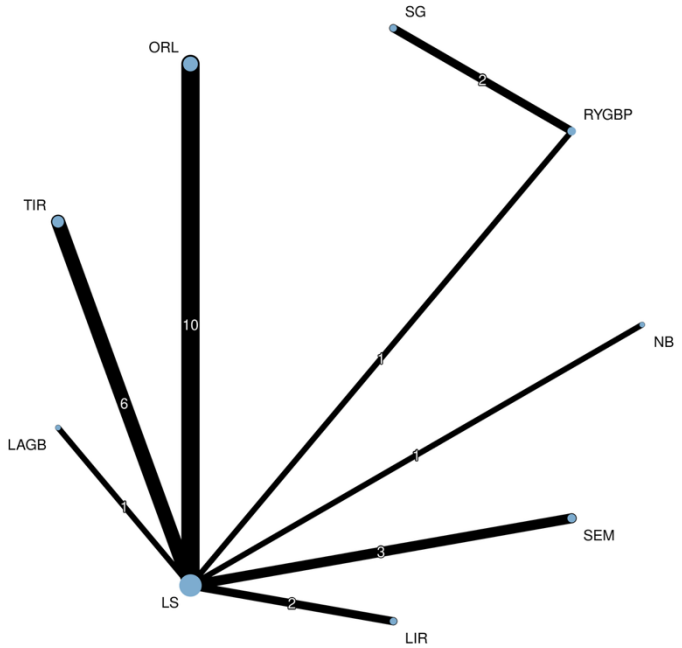
Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], SG[c], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide, bupropione+naltrexone

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: qualunque evento avverso

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto (dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)*	Differenza di rischio assoluta (IC 95%)	Certezza dell'evidenza**	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
Bupropione+Naltrexone (1 RCT, 502 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.06** (0.76-1.49)	**+42/1000** (da -168 a +336)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Piccola
Orlistat (10 RCT, 3461 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.33** (1.19-1.49)	**+226/1000** (128-337)	⊕⊕OO Bassa[b]	Grande
Tirzepatide (6 RCT, 2115 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.11** (0.96-1.29)	**+78/1000** (da -27 a + 200)	⊕⊕OO Bassa[b]	Piccola
Semaglutide (3 RCT, 1206 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.13** (0.91-1.39)	**+86/1000** (da -61 a +268)	⊕⊕OO Bassa[b]	Piccola
RYGBP (1 RCT, 26 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 8.17** (1.13-58.94)	**+4917/1000** (90-39 750)	⊕OOO Molto bassa[c]	Grande

SG Evidenza indiretta	**RR 2.04** (0.14-28.83)	**+715/1000** (da -587 a +19 093)	⊕OOO Molto bassa[a]	Grande
LAGB (1 RCT, 40 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.83** (0.75-4.46)	**+572/1000** (da -169 a +2372)	⊕OOO Molto bassa[c]	Grande
Liraglutide (2 RCT, 747 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.19** **(0.92-1.53)**	**+131/1000** (da -52 a +366)	⊕OOO Molto bassa[b]	Moderata
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento		Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

*IC: intervallo di confidenza.

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione.

[b]Abbassato di livello per *inconsistency*.

[c] Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

Bibliografia

1. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, 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: 278–285. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03327-6.
2. 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: 612-618. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2004.01474.x.
3. Blackman A, Foster GD, Zammit G, 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: 1310-1319. DOI: 10.1038/IJO.2016.52.
4. Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela 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: 1733-1744. DOI: 10.1007/s11695-020-05192-x.
5. Casajoana A, Pujol J, Garcia 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: 2235-2345. DOI: 10.1007/S11695-017-2669-7.

6. Cheng A, Yeoh E, Moh 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/m^2: a 5-year randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022, 188: 109900. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109900.
7. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
8. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008, 299: 316-323. DOI:10.1001/jama.299.3.316.
9. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
10. Simonson DC, Vernon A, Foster K, 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: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.
11. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
12. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, 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 controlled trial. Diabetes Care 2020, 43: 1085-1093. DOI: 10.2337/DC19-1745.
13. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
14. Halpern A, Mancini M, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003, 5: 180-188. DOI: 10.1046/J.1463-1326.2003.00262.X.

15. 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. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00237.x.
16. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, 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: 1288-1294. DOI: 10.2337/DIACARE.21.8.1288.
17. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, 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: 4022-4029. DOI: 10.2337/DC13-0234.
18. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
19. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
20. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, 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: 1033-1041. DOI: 10.2337/DIACARE.25.6.103.
21. Kopelman P, De H Groot G, Rissanen A, 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: 108-115. DOI:10.1038/OBY.2009.155.
22. 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. DOI: 10.1046/J.1365-2796.2000.00720.X.
23. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002, 25: 1123-

1128. DOI: 10.2337/DIACARE.25.7.1123.

24. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. 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: 1713-1721. DOI: 10.1038/SJ.IJO.0801814.
25. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT trial study group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.
26. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
27. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med 2005, 22: 1737-1743. DOI:10.1111/J.1464-5491.2005.01723.X.
28. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.
29. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA 2024, 332: 551-560. DOI: 10.1001/jama.2024.9217. Erratum in: JAMA 2024, 332: 595. DOI: 10.1001/jama.2024.12249.

10.7.17 SOF: miglioramento mortalità

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

Pazienti o popolazione: pazienti con obesità con qualunque complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità (OSAS, malattia metabolica, malattia renale, cardiopatia, scompenso cardiaco)

Interventi: RYGBP[a], LAGB[b], SG[c], GBY[d], liraglutide, semaglutide, orlistat, tirzepatide

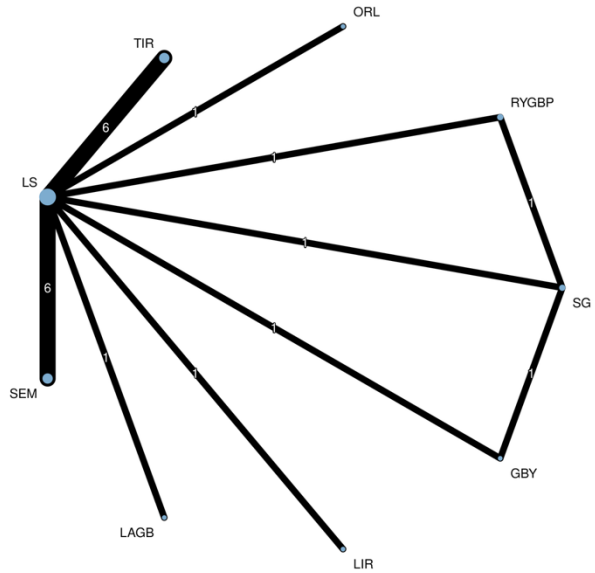
Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: mortalità

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita

Esito: BMI

Ambito(i): paziente ambulatoriale o ricoverato



Geometria della rete

Il diametro dei cerchi è proporzionale al numero dei pazienti analizzati e lo spessore dei segmenti è proporzionale al numero degli studi che hanno eseguito quel confronto(dettagliato nel numerino sovrapposto)

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)*	Differenza di rischio assoluta (IC 95%)	Certezza dell'evidenza**	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
Semaglutide (6 RCT, 20 063 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 0.82** (0.71-0.93)	**-8/1000** (da -12 a - 3)	⊕⊕⊕O Moderata[a]	Irrilevante
GBY (1 RCT, 100 partecipanti) Evidenza mista	**RR 0.39** (0.02-9.03)	**-26/1000** (da -42 a +346)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola
RYGBP (1 RCT, 100 partecipanti) Evidenza mista	**RR 1.63** (0.11-23.89)	**+27/1000** (da -38 a +987)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola
LAGB (1 RCT, 45 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 0.32** (0.01-7.43)	**-29/1000** (da -43 a +277)	⊕OOO Molto bassa[a]	Piccola
Liraglutide (1 RCT, 635 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.51** (0.06-36.8)	**+22/1000** (da -40 a +1543)	⊕OOO Molto bassa[a]	Piccola

SG (1 RCT, 100 partecipanti) Evidenza mista	**RR 0.61** (0.04-8.98)	**-17/1000** (da -41 a +344)	⊕OOO Molto bassa[b]	Piccola
Orlistat (1 RCT, 21 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 0.91** (0.07-12.69)	**-4/1000** (da -40 a +504)	⊕OOO Molto bassa[a]	Irrilevante
Tirzepatide (6 RCT, 3105 partecipanti) Evidenza diretta	**RR 1.06** (0.58-1.93)	**+2/1000** (da -18 a +40)	⊕OOO Molto bassa[a]	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento		Confronto di riferimento	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete

[a]RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass/Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*

[b]LAGB: l*aparoscopic adjustable gastric banding*

[c]SG: *Sleeve gastrectomy/Laparoscopic sleeve gastrectomy*

[d]GBY: Gastric bypass/Single Anastomosis Gastric Bypass o (Mini- Gastric Bypass)

*IC: intervallo di confidenza.

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*

Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Note di spiegazione

[a]Abbassato di livello per imprecisione.

[b]Abbassato di livello per alto rischio complessivo di *bias.*

[c] Abbassato di livello per *inconsistency*.

Bibliografia

1. Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of Orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. Congest Heart Fail 2005, 11: 118-123. DOI: 10.1111/J.1527-5299.2005.03827.X.
2. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
3. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015, 314: 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
4. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, 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: 2546-2556. DOI:10.1210/JC.2015-1443.
5. Simonson DC, Vernon A, Foster K, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes and obesity: three-year results of

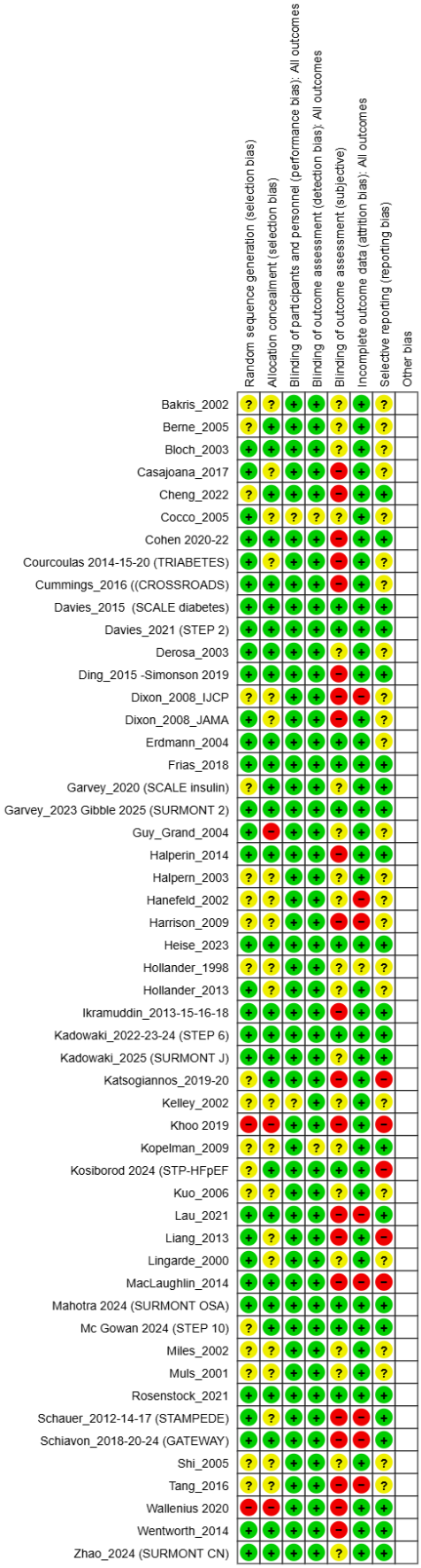
a randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2019, 15: 2052-2059. DOI: 10.1016/J.SOARD.2019.03.038.

6. Frias JP, Nauck MA, Van J, 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: 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
7. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. 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: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
8. Gibble HT, Cao D, Zhang XM, et al. Tirzepatide was associated with improved health-related quality of life in adults with obesity or overweight and type 2 diabetes: results from the phase 3 SURMOUNT-2 trial. Diabetes Ther 2025, 16: 977-991. DOI: 10.1007/s13300-025-01723-w.
9. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; STEP 6 investigators. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
10. Kadowaki T, Kiyosue A, Shingaki 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: 384-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00377-2.
11. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF trial committees and investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023, 389: 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
12. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM trial committees and investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024, 390: 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.
13. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023, 389: 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

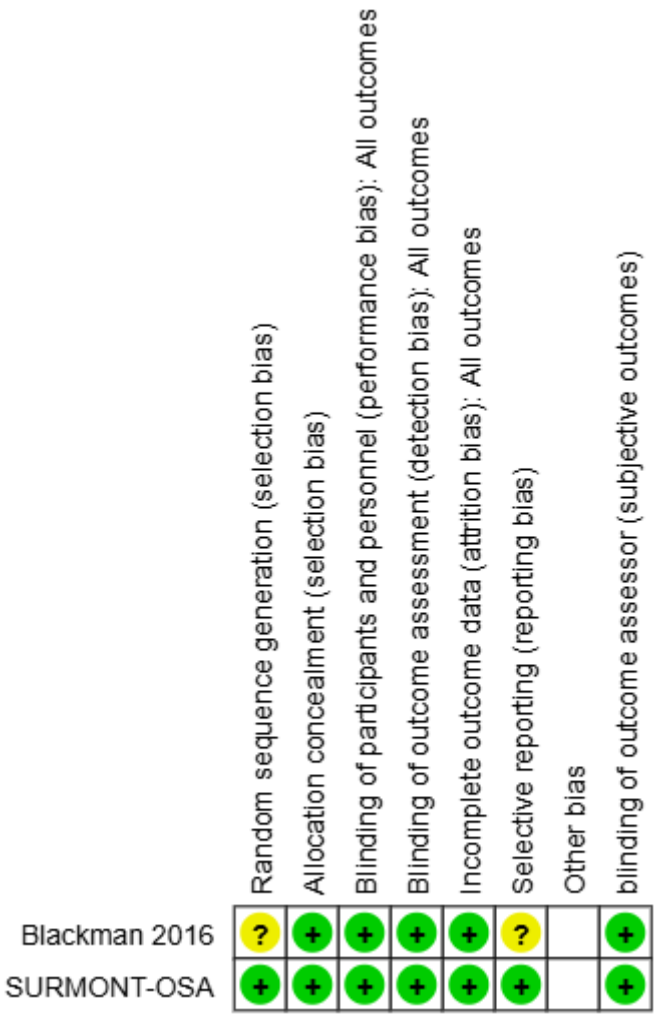
14. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med 2024, 391: 1193-1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: N Engl J Med 2024, 391: 1464. DOI: 10.1056/NEJMx240005.
15. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al; STEP 10 study group. 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: 631-642. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
16. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT trial study group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2025, 392: 427-437. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.
17. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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: 143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Erratum in: Lancet 2021, 398: 212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
18. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. N Engl J Med 2017, 376: 641-651. DOI: 10.1056/NEJMOA1600869.
19. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes. N Engl J Med 2014, 370: 2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMOA1401329.
20. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012, 366: 1567-1576. DOI: 10.1056/NEJMOA1200225.
21. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020, 173: 685-693. DOI:10.7326/M193781.

22. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). Circulation 2018, 137: 1132-1142. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
23. Wallenius V, Alaraj A, Björnfot N, 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: 1035-1044. DOI:10.1016/J.SOARD.2020.04.033.

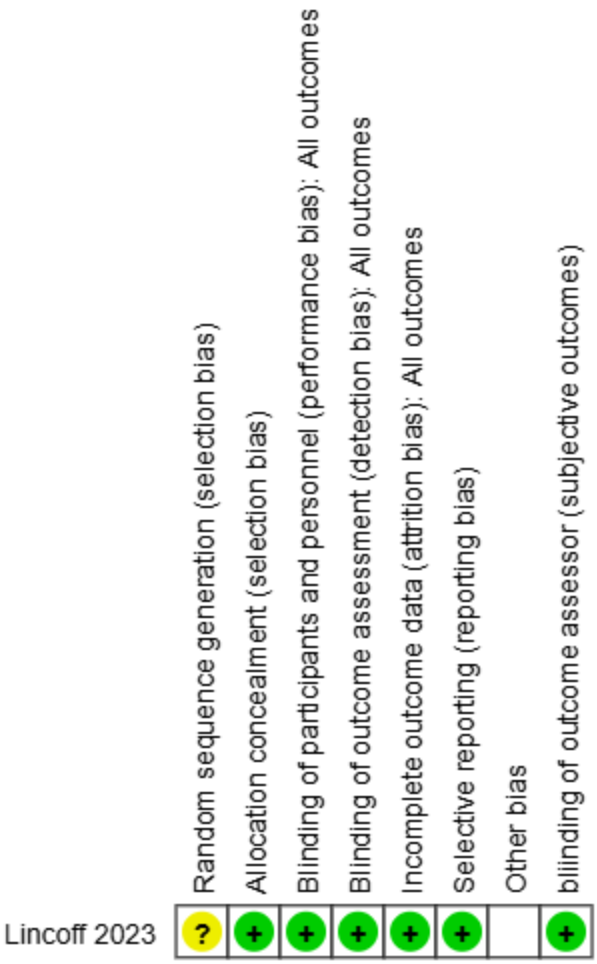
10.8 Appendice 8. Rischio di *bias* negli studi inclusi



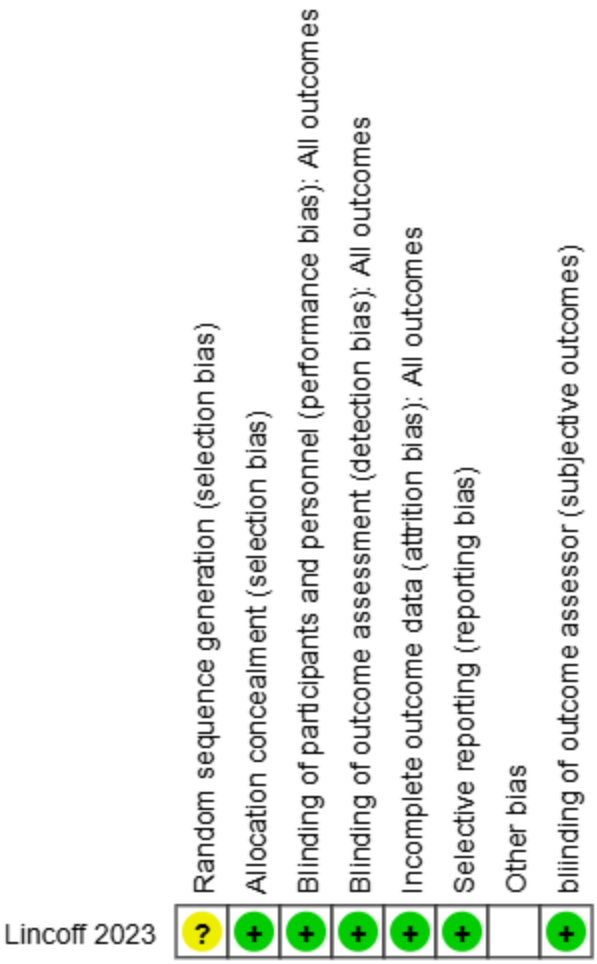
Rischio di *bias* degli studi che includono pazienti con malattia metabolica



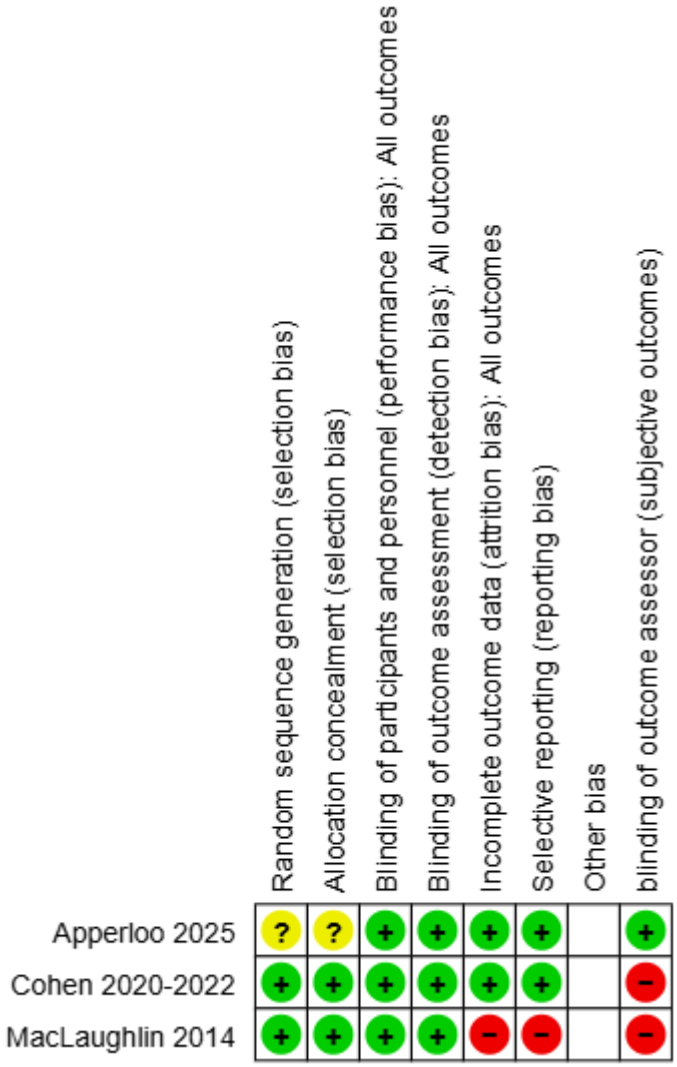
Rischio di *bias* degli studi che includono pazienti con OSAS



Rischio di *bias* degli studi che includono pazienti con malattia cardio-vascolare



Rischio di *bias* degli studi che includono pazienti con scompenso cardiaco



Rischio di *bias* degli studi che includono pazienti con malattia renale cronica

10.9 Appendice 9. Costi e costo-efficacia

10.9.1 *Overview* dei principi di valutazione economica

La valutazione economica sostiene il processo decisionale in materia di assistenza sanitaria ed è un requisito necessario per la formulazione di raccomandazioni per la pratica clinica.

La valutazione economica è l'analisi comparativa dei costi e dei benefici di diversi interventi sanitari. Confrontando diversi interventi (es. un nuovo intervento *vs* un controllo), si possono calcolare i costi incrementali e gli effetti incrementali che possono essere utilizzati nelle valutazioni economiche. Le valutazioni economiche possono assumere la forma di analisi della minimizzazione dei costi, di analisi costi-benefici, di analisi costo-efficacia (CEA) e costo-utilità (CUA). Le principali differenze tra i metodi risiedono nel modo in cui i benefici sono definiti e valutati. Per esempio, in un CEA, la misurazione del risultato di interesse può essere qualsiasi risultato clinicamente rilevante, misurata nelle sue unità naturali (ad es. anni di vita guadagnati, incidenza del diabete mellito evitata o kg di perdita di peso). I benefici sono più comunemente misurati in termini di QALY. I QALY forniscono una misura composita di lunghezza e qualità della vita, per cui ogni anno di vita è ponderato da un punteggio relativo alla QoL (o utilità) legato alla salute (ad es. 10 QALY potrebbero essere ottenuti vivendo 10 anni con massima QoL o 20 anni alla metà della massima QoL attesa).

Per aiutare nel processo decisionale, i costi incrementali e gli effetti incrementali sono confrontati in un rapporto singolo, chiamato rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), il costo aggiuntivo necessario per raggiungere un'unità di beneficio. Nelle CEA, l'ICER potrebbe essere ad esempio il costo aggiuntivo necessario per raggiungere 1 kg di perdita di peso.

In generale, sono preferiti valori più bassi dell'ICER, perché il sistema sanitario può raggiungere un beneficio in salute a costi inferiori. Al contrario, se un nuovo intervento consente di risparmiare denaro, ma genera decrementi di salute, è preferito un valore più elevato dell'ICER (ad es. maggiori risparmi sui costi per ogni unità persa di beneficio di salute).

Per determinare se un intervento è costo-efficace, bisogna paragonare il risultato delle analisi con una soglia, detta WTP: se il risultato delle analisi è inferiore alla WTP, allora l'intervento è ritenuto costo-efficace. In Italia non esistono soglie accettate di WTP.

Inoltre, tutti gli interventi che forniscono ulteriori benefici per la salute, oltre a un ulteriore risparmio di denaro (es. riduzione a lungo termine dei costi per evitare infarto miocardico supera i costi dell'intervento iniziale)

offrono una particolare opzione conveniente, che si dice sia dominante sul comparatore.

10.9.2 Costi italiani

Per i costi in Italia sono stati consultati il Nomenclatore tariffario 2021 (1) e la Gazzetta Ufficiale.

Nella tabella seguente si riportano i costi unitari a rimborso delle prestazioni attualmente erogate in Italia.

Prestazione	**Importo del rimborso**
Farmaci (i prezzi riportati sono quelli al pubblico, IVA inclusa)	
Orlistat Confezione "120 mg capsule rigide", 84 capsule in *blister* AL/PVC/PVDC). **Prezzo**: • Xenical® € 120.23, Beacita® € 108.90. • Alli® confezione "60 mg 84 capsule" € 86.90.	Classe di rimborsabilità C*
Naltrexone-Bupropione (Mysimba®) Confezione: 112 cpr a rilascio prolungato 8 mg/90 mg. **Prezzo:** € 149.99.	Classe di rimborsabilità: C
Liraglutide (Saxenda®) Confezione "6 mg/mL" - soluzione iniettabile in penna pre-riempita - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) in penna pre-riempita - 3 mL - 3 penne pre-riempite. **Prezzo:** € 220.50.	Classe di rimborsabilità C*
Semaglutide (Wegovy®) Confezioni: • 0.25 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 1.5 mL (0.5 mg/mL). **Prezzo:** € 220.00. • 0.5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 3 mL (1 mg/mL). **Prezzo:** € 230.00.	Classe di rimborsabilità: C.

• 1.0 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 3 mL (2 mg/mL). **Prezzo:** € 245.00. • 1.7 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 3 mL (2.27 mg/mL). **Prezzo:** € 294.00. • 2.4 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 3 mL (3.2 mg/mL). **Prezzo:** € 380.00. Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti endocrinologo, cardiologo, internista e specialista in scienza dell'alimentazione (RRL).	
Tirzepatide (Mounjaro®) Confezioni: • 2.5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 346.58. • 5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 346.58. • 7.5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 485.22. • 10 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 485.22. • 12.5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 623.86. • 15 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita con 4 dosi. **Prezzo:** € 623.86.	Classe di rimborsabilità: C
Chirurgie	
Chirurgia bariatrica metabolica	€ 5732.33
Intervento di chirurgia plastica addominale	€ 2537.00
Intervento di chirurgia plastica agli arti o di mastopessi	€ 2537.00

10.9.3 Glossario di farmaco-economia

- BIA/BIM, *Budget Impact Analysis/Model:* Stima le conseguenze finanziarie dell'adozione di un nuovo intervento in uno specifico SS.
- *Break even*: punto temporale in cui i costi cumulativi di un intervento diventano uguali (o inferiori) a quelli dell'alternativa di confronto, a seguito dei risparmi generati (es. riduzione delle complicanze). Oltre tale punto l'intervento diventa economicamente vantaggioso.
- CBA, *Cost-Benefit Analysis*: costi e benefici sono espressi in termini monetari.
- CEA, *Cost-Effectiveness Analysis:* Rapporto costi/esiti in unità naturali (es. kg persi).
- CHEERS, *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards:* 28 *item* per valutare trasparenza/qualità del reporting di studi economici.
- CUA, *Cost-Utility Analysis:* sottotipo di CEA con esiti in utilità (tipicamente QALY).
- Dominanza *Cost saving*: situazione in cui un intervento risulta più efficace e meno costoso rispetto al comparatore. In questo caso non è necessario calcolare un ICER.
- DRG, *Diagnosis Related Group:* classificazione dei pazienti dimessi da un ospedale in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate.
- DSA, *Deterministic Sensitivity Analysis*: tecnica per capire come le variazioni di singole variabili di input (ipotesi) influenzano i risultati di un modello, mantenendo invariate le altre
- ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*: costo aggiuntivo per unità di beneficio (es. €/QALY o altra unità).
- ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*: ICER quando l'esito è espresso in QALY. Stratificazione rilevante per convenienza economica di alcuni farmaci.
- ILI: *Intensive Lifestyle Intervention*.
- LYG, *Life Years Gained*: misura di efficacia basata sull'estensione della sopravvivenza.
- Modello di Markov: modello matematico utilizzato nelle valutazioni economiche per simulare l'evoluzione di una coorte di pazienti nel tempo attraverso stati di salute mutuamente esclusivi:
  - Markov classico: la probabilità di transizione dipende solo dallo stato corrente;
  - semi-Markov: la probabilità dipende anche dal tempo trascorso nello stato;
  - a 3 stati (tipicamente "sano/malattia controllata", "complicanze", "morte") è detto *state-transition*

model perché i pazienti transitano tra stati in cicli temporali discreti.

- NHS, *National Health Service*: prospettiva adottata in molti studi economici.
- NMB, *Net Monetary Benefit*: metrica che esprime il valore di un intervento sanitario in termini monetari, calcolando il beneficio clinico (spesso in QALY) convertito in denaro grazie a una WTP, e sottraendo i costi incrementali, per valutare se un trattamento vale economicamente la pena. L'NMB incrementale positivo indica che l'intervento è costo-efficace rispetto all'alternativa.
- PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*: Standard per documentare selezione e *reporting* nelle RS.
- Prospettiva (sociale / del pagatore): Definisce quali costi e benefici vengono inclusi nell'analisi:
  - sociale: include costi diretti sanitari, non sanitari e costi indiretti (es. perdita di produttività);
  - del pagatore: include solo i costi sostenuti dal sistema sanitario o dall'ente rimborsante.
- PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*: gestione dell'incertezza simulando contemporaneamente più incertezze attraverso distribuzioni di probabilità (spesso usando simulazioni Monte Carlo) per generare una gamma di risultati possibili e identificare i fattori di rischio più critici, offrendo una visione più completa e dinamica rispetto alla DSA.
- Utilità: Valori numerici (0 = morte, 1 = salute perfetta) che riflettono la qualità della vita associata a uno stato di salute. Sono utilizzati per calcolare i QALY e derivano da strumenti come EQ-5D, SF-6D o metodi di elicitazione diretta.
- QALY, *Quality-Adjusted Life Year*: unità che combina durata e qualità della vita per confronti tra interventi.
- Tasso di sconto: fattore utilizzato per attualizzare costi ed esiti futuri, riflettendo la preferenza per benefici immediati rispetto a quelli futuri.
- WTP, *Willingness-To-Pay*: soglia oltre la quale un SSN non rimborsa (es. per QALY guadagnato).

10.9.4 Metodi

10.9.4.1 Quesito di ricerca

Qual è il rapporto costo-efficacia delle terapie per l'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie metaboliche correlate

all'obesità?

10.9.4.2 Revisione della letteratura

È stata condotta una RS della letteratura in conformità alle raccomandazioni metodologiche internazionali per le revisioni di valutazione economica in ambito sanitario. L'obiettivo è stato identificare studi di economia sanitaria relativi alle terapie per l'obesità resistente al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, includendo analisi di costo, costo-efficacia, costo-utilità e costo-beneficio, nonché studi sul consumo di risorse sanitarie.

La ricerca bibliografica è stata effettuata nelle principali banche dati biomediche ed economiche (MEDLINE, Embase e Scopus), dalla loro data di indicizzazione fino al 28 ottobre 2025. La strategia di ricerca è stata sviluppata a partire da termini clinici relativi all'obesità e alle sue complicanze, combinati con un filtro validato per gli studi economici e di *costing*, al fine di massimizzare la sensibilità e la specificità della ricerca (Appendice 1).

È stata inoltre effettuata una ricerca mirata della letteratura grigia, seguendo un elenco standard di fonti istituzionali e *database* specializzati, tra cui l'*International HTA Database* e il *Tufts Cost-Effectiveness Analysis Registry*, allo scopo di identificare report di *Health Technology Assessment* e valutazioni economiche non indicizzate nelle banche dati tradizionali.

10.9.4.3 Criteri di eleggibilità

P. Popolazione

Adulti (≥ 18 anni) con sovrappeso o obesità e complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità o d'organo correlate al peso, resistenti alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica), inclusi BMI ≥ 27 kg/m² con almeno una complicanza e patologia metabolica correlata all'obesità, quali:

- diabete mellito di tipo 2 (DM2) o pre-diabete;
- dislipidemia;
- ipertensione arteriosa;
- epatopatia steatosica metabolica (MASLD);
- scompenso cardiaco;

- sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS);
- insufficienza renale cronica.

Criteri di esclusione:

- studi che includano esclusivamente pazienti con BMI > 40 kg/m²;
- gravidanza;
- condizioni cliniche legate esclusivamente a contraccezione o infertilità;
- popolazione pediatrica o adolescenziale (< 18 anni).

I. Intervento

In aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica):

1. Terapie farmacologiche anti-obesità:
   - bupropione + naltrexone;
   - orlistat;
   - liraglutide ad alto dosaggio (3 mg/die);
   - semaglutide ad alto dosaggio (2.4 mg/settimana);
   - tirzepatide.
2. Chirurgia bariatrica/metabolica:
   - bendaggio gastrico regolabile (AGB);
   - *sleeve gastrectomy* (SG);
   - *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB) o *one anastomosis gastric bypass* (OAGB);
   - *biliopancreatic diversion* (BPD) o *single anastomosis duodeno-ileal bypass* (SADI).

C. Comparatore

L'analisi ha preso in considerazione, tra i comparatori, i seguenti approcci:

- modificazioni dello stile di vita da sole (dieta e attività fisica);
- confronto tra differenti strategie terapeutiche (farmacologiche vs chirurgiche);
- confronto tra singoli interventi farmacologici o chirurgici, ove disponibile.

O. *Outcome*

1. *Outcome* economici:
   - costi diretti sanitari:
     - farmaci;
     - procedure chirurgiche;
     - ricoveri, *follow-up*;
     - gestione delle complicanze;
   - consumo di risorse sanitarie;
   - costi incrementali.
2. *Outcome clinici* e di efficacia economica:
   - variazione del peso corporeo e del BMI;
   - remissione o miglioramento delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (es. diabete mellito di tipo 2, ipertensione, dislipidemia, OSAS);
   - eventi avversi e complicanze;
   - mortalità e morbilità cardio-vascolare, ove riportate;
   - anni di vita aggiustati per la qualità (QALY);
   - anni di vita guadagnati (LYG), se disponibili;
   - rapporti incrementali di costo-efficacia (ICER);
   - esiti di costo-utilità, costo-efficacia o costo-beneficio, a seconda del disegno dello studio.

10.9.4.4 Selezione della letteratura

Dopo la rimozione dei duplicati, due revisori hanno condotto uno *screening* iniziale dei titoli e degli *abstract* utilizzando Rayyan. Gli articoli potenzialmente eleggibili, estratti e importati in un foglio Excel, sono stati quindi recuperati in *full text*. Successivamente, i due revisori hanno esaminato i *full text* e selezionato gli studi da includere. Eventuali disaccordi emersi durante le fasi di *screening* sono stati risolti per consenso. Infine, sono stati esaminati gli elenchi di riferimenti delle revisioni di letteratura sulle evidenze economiche, per identificare eventuali ulteriori studi idonei non individuati attraverso la ricerca.

10.9.4.5 Estrazione dei dati

Abbiamo estratto i dati rilevanti sulle caratteristiche degli studi e sugli esiti, al fine di raccogliere informazioni relative a:

- Informazioni sull'articolo: autori, anno di pubblicazione, paese, tipologia di studio;
- Metodi: intervento/i, comparatore/i, popolazione, disegno dello studio, tecnica analitica, prospettiva, orizzonte temporale;
- Esiti: costi, *outcome* di salute, ICER, analisi di sensibilità e conclusioni degli autori.

10.9.4.6 Valutazione della qualità degli studi

La qualità metodologica e di *reporting* degli studi inclusi è stata valutata utilizzando la *check-list* CHEERS 2022 (1), strumento di riferimento internazionale per la valutazione della completezza e della trasparenza delle valutazioni economiche in sanità. La *check-list* CHEERS 2022 comprende 28 *item*, organizzati in domini che coprono l'intero ciclo di una valutazione economica, inclusi titolo e *abstract*, contesto e obiettivi, popolazione e *setting*, prospettiva analitica, orizzonte temporale, tasso di sconto, selezione e misurazione degli *outcome*, identificazione e valorizzazione dei costi, struttura del modello, analisi di incertezza, risultati, fonti di finanziamento e conflitti di interesse.

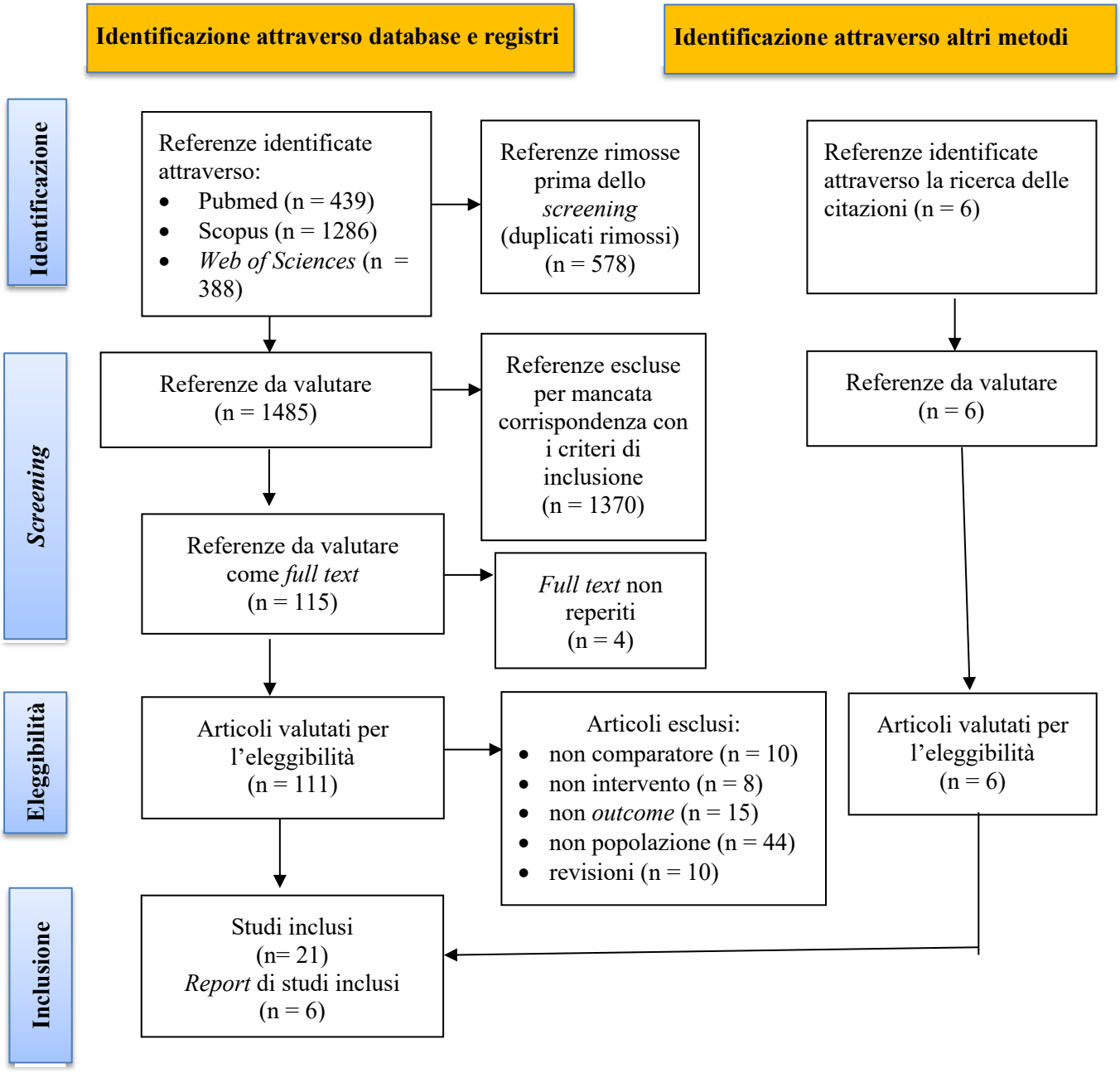
Ciascuno studio è stato valutato in modo indipendente rispetto a ogni *item* della *check-list*, classificando il grado di aderenza come "Sì" (*item* pienamente soddisfatto), "Sub" (*item* parzialmente soddisfatto o riportato in modo incompleto) oppure "No" (*item* non riportato). La valutazione è stata condotta a livello di singolo studio, senza l'attribuzione di un punteggio aggregato numerico.

10.9.5 Risultati

10.9.5.1 Ricerca della letteratura economica

La figura 1 presenta il diagramma di flusso PRISMA (2) relativo alla ricerca della letteratura economica.

Figura 1 – Diagramma di flusso PRISMA – Strategia di ricerca economica



La ricerca nelle banche dati della letteratura economica ha identificato 2063 citazioni pubblicate fino al 28 ottobre 2025. Dopo la rimozione di 578 duplicati, 1485 *record* sono stati sottoposti a *screening* per titolo e *abstract*; di questi, 1370 sono stati esclusi. Sono quindi stati valutati in *full text* 111 articoli, e 21 studi sono stati inclusi. L'Appendice 2 riporta l'elenco degli studi esclusi dopo la revisione del *full text*. Inoltre, tramite la consultazione delle revisioni di letteratura, sono stati individuati e inclusi ulteriori 6 studi. In totale, sono stati inclusi 27 studi.

10.9.5.2 Panoramica degli studi economici inclusi

Sono stati identificati 27 studi (3–29) che soddisfacevano i criteri di inclusione pre-definiti (tabella 1).

Tabella 1

Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione della letteratura economica

	Analisi					Popolazione			
Autore (anno), Paese (ref)	**Tipologia Analisi**	**Prospettiva, soglia WTP**	**Orizzonte Temporale**	**Tasso di sconto**	**Finanziamento**	**Popolazione**	**Età**	**Intervento**	**Confronto**
Ackroyd (2006), Germania, Francia, Regno Unito (3)	Analisi di costo-efficacia deterministica e analisi di impatto sul *budget*	Prospettiva del pagatore; soglia WTP non riportata	5 anni	3.5 % annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Adulti con BMI ≥ 35 kg/m² e DM2 (prevalenza 100%)	Non riportata	Chirurgia metabolica e bariatrica: *bypass* gastrico (GBP) o bendaggio gastrico regolabile (AGB)	Trattamento convenzionale: dieta guidata o monitoraggio clinico
Anselmino (2009), Italia, Austria, Spagna (4)	Analisi di costo-efficacia incrementale basata su modello di Markov e analisi di impatto sul *budget*	Prospettiva del pagatore sanitario pubblico; WTP = € 30 000/ QALY	5 anni	3.5 % annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Adulti con DM2 e BMI ≥ 35 kg/m²	Non riportata	Chirurgia metabolica e bariatrica laparoscopica: bendaggio gastrico regolabile (AGB) o *bypass* gastrico	Trattamento convenzionale: dieta guidata (1 anno) seguita da osservazione (4 anni)

								(GBP)	
Assumpção (2019), Brasile (5)	Analisi di costo-utilità (CUA) basata su modello di Markov ibrido	Prospettiva del sistema sanitario pubblico brasiliano; WTP = 1 × prodotto interno lordo (PIL) *pro capite* (Int$ 15 565/ QALY)	10 anni	5.0 % annuo per costi e utilità	*National Council for Scientific and Technological Development*, Brasile	Adulti con obesità grave (BMI > 40 kg/m² o > 35 kg/m² con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità), con o senza DM	Non riportata	*Bypass* gastrico (GBP) con approccio laparotomico	Trattamento clinico non chirurgico (dieta, esercizio fisico e supporto multidisciplinare)
Capehorn (2025), Regno Unito (6)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di simulazione individuale	Prospettiva del sistema sanitario britannico; WTP = £ 20 000/ QALY	Vita intera	3.5 % annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Popolazione dello studio SURMOUNT-1: BMI ≥ 30 o ≥ 27 con ≥ 1 complicanza. Sottogruppo NICE: BMI ≥ 35, pre-diabete e alto rischio CV	≥ 18 anni	Tirzepatide sc 5–15 mg/settimana, in aggiunta a dieta ed esercizio	Liraglutide sc 3.0 mg/die, in aggiunta a dieta ed esercizio
Daniel (2024)	Analisi di costo-efficacia basata su	Prospettiva del sistema sanitario;	5 anni e vita intera	3.5% annuo per costi e	No	Pazienti adulti (35–45 anni) con	35-45 anni	Gastroplastica verticale	Nessun intervento di

Stati Uniti (7)	modello decisionale analitico	WTP = $ 50 000/ QALY (base case) e $ 100 000/ QALY (scenario)		utilità		BMI ≥ 30 kg/m² con o senza DM2		endoscopica (ESG) con dispositivo Apollo OverStitch	perdita di peso
Iannazzo (2008), Italia (8)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov probabilistico bayesiano	Prospettiva sociale (base case) e del SSN; WTP = € 45 000/ QALY	10 anni	3.5% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Coorte di pazienti con obesità (BMI > 30). Analisi specifica sul pre-diabete (IGT)	> 35 anni	Orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta a interventi sullo stile di vita	Solo interventi sullo stile di vita
Keating (2009a), Australia (9)	Analisi di costo-efficacia incrementale basata su modello di Markov	Prospettiva del sistema sanitario (governo, assicurazioni e pazienti); WTP = 50 000 AUD/ QALY	Vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Adulti con obesità di classe I o II (BMI medio di 37 kg/m²; *range* 30–40) e DM2 di recente diagnosi (< 2 anni)	49 anni	Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB)	Trattamento convenzionale (dieta e modifiche dello stile di vita)
Keating (2009b), Australia (10)	Analisi di costo-efficacia incrementale basata su dati	Prospettiva del settore sanitario; WTP implicita < 25 500 AUD/QALY	2 anni	0% (non applicato data la breve	Sì, finanziamento azienda	Adulti con obesità di classe I o II (BMI medio di 37	49 anni	Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico	Trattamento convenzionale (dieta e modifiche dello

	di RCT			durata)		kg/m²; *range* 30–40) e DM2 di recente diagnosi (< 2 anni)		(LAGB)	stile di vita)
Klebanoff (2017), USA (11)	Valutazione economica basata su modello di transizione di stato (Markov) con microsimulazione	Prospettiva societaria; WTP = $ 100 000/ QALY	Vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Finanziato dai *National Institutes of Health* (NIH)	Pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) o cirrosi compensata da NASH, stratificati in: • sovrappeso (BMI 25–29.9), • obesità lieve (30–34.9) • obesità moderata (35–39.9) • obesità grave (≥ 40)	Coorte ipotetica di uomini e donne di 45 anni	*Bypass gastrico Roux-en-Y* laparoscopico (LRYGB)	Nessun trattamento o intervento intensivo sullo stile di vita

Klebanoff (2019), USA (22)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov a transizione di stato	Prospettiva del pagatore terzo; WTP = $ 100 000/ QALY	Vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Finanziato dai *National Institutes of Health* (NIH)	Pazienti con NASH o cirrosi compensata da NASH, stratificati in: • sovrappeso (BMI 25–29.9), • obesità lieve (30–34.9) • obesità moderata (35–39.9) obesità grave (≥ 40)	Età del caso base: 54 anni	Chirurgia metabolica e bariatrica laparoscopica: *sleeve gastrectomy* (SG) o *bypass* gastrico Roux-en-Y (RYGB)	Cure usuali o intervento intensivo sullo stile di vita
Kovács (2023), Ungheria (12)	Analisi di costo-utilità basata su modello di simulazione a livello di paziente	Prospettiva del pagatore pubblico ungherese; WTP = € 23 753/ QALY	Vita intera	3.7% sia per i costi che per i QALY	Sì, finanziamento azienda	Adulti con obesità con DM2 suddivisi in tre classi di BMI: 30–35, 35–40 e 40–50 kg/m²	45 anni	Chirurgia metabolica e bariatrica (SG o RYGB; rapporto 60:40)	Trattamento medico *standard* del DM2

Lamotte (2002), Belgio (21)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov a transizione di stato	Prospettiva del sistema sanitario belga; WTP implicita ≈ € 20 000/ LYG	10 anni	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Pazienti con obesità con DM2; la popolazione *target* generale aveva BMI ≥ 30 kg/m², con dati medi di 34.5 kg/m² negli studi di riferimento	Non riportata	Orlistat in aggiunta a dieta ipocalorica (2 anni)	*Placebo* in aggiunta a dieta ipocalorica
Maetzel (2003), USA (18)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov a transizione di stato	Prospettiva del sistema sanitario statunitense; WTP non riportata	11 anni	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	100% della coorte con DM2 e obesità (BMI >30 kg/m²) o sovrappeso (BMI > 25 kg/m²)	maschi di 52 anni	Orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta a terapia anti-diabetica *standard*	Sola terapia anti-diabetica *standard*
McEwan (2025), USA (19)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov a livello	Prospettiva del settore sanitario statunitense; WTP = $ 50 000, $	Vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Soggetti con sovrappeso o obesità (BMI medio 33.3	Media di 61.6 anni	Semaglutide sc 2.4 mg/settimana	*Placebo* in aggiunta allo *standard* di cura

	di coorte	100 000 e $ 150 000/ QALY				kg/m²) e malattia CV accertata, ma senza DM2			
Olivieri (2024), Canada (20)	Valutazione economica (CEA e CUA) basata su *Core Obesity Model* (modello di Markov)	Prospettiva societaria (base case) e prospettive di pagatore pubblico/privato; WTP = CAD 50 000/ QALY	Vita intera	1.5% sia per i costi che per i QALY	Sì, finanziamento azienda	Adulti con BMI ≥ 30 kg/m² o BMI tra 27 e 30 kg/m² con almeno una complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità. Il BMI medio della coorte era 37.5 kg/m²	50 anni	Semaglutide 2.4 mg/settimana, liraglutide 3.0 mg/die, naltrexone 32 mg/bupropione 360 mg e orlistat	*Standard of Care*: dieta ed esercizio fisico
Picot (2009), Regno Unito (14)	Analisi di costo-efficacia incrementale basata su modello di Markov	Prospettiva del sistema sanitario britannico WTP = £ 20 000 – 30 000/ QALY	2 anni, 5 anni e 20 anni	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, ma finanziato dal programma NIHR *Health Technology Assessment*	Adulti con BMI ≥ 35 kg/m² coorte con DM2	40 anni	Chirurgia metabolica e bariatrica (GBP, AGB, BPD, SG, VBG;	Trattamento non chirurgico o altre procedure bariatriche

					(HTA) per conto del NICE			laparoscopica o *open*)	
Picot (2012), Regno Unito (15)	Analisi di costo-efficacia incrementale basata su modello di Markov	Prospettiva del sistema sanitario britannico; WTP = £ 20 000-30 000/ QALY	2.5 e 20 anni	3.5% annuo per costi e utilità	Sì, ma finanziato dal programma NIHR HTA per conto del NICE	Adulti con obesità lieve (Classe I, BMI 30–34.99 kg/m²) o moderata (Classe II, BMI 35–39.99 kg/m²) associata a DM2 o altre complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità	Non riportata	Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB)	Gestione non chirurgica (stile di vita o programma medico intensivo)
Pollock (2012), Regno Unito (16)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di simulazione computerizzata	Prospettiva del sistema sanitario britannico (NHS); WTP = £ 20 000/ QALY	Vita intera	3.5% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	100% della coorte con DM2 e obesità (BMI 30-40 kg/m²). Presenti al	Media di 46.9 anni	Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB)	Gestione medica *standard*

	semi-Markov (CORE *Diabetes Model*)					basale: ipertensione (PAS media 135.9 mm Hg) e dislipidemia			
Ramos (2025), Regno Unito (17)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov (*Core Obesity Model*)	Prospettiva del NHS; WTP = £ 20 000/ QALY	Vita intera	3.5% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Persone con obesità (BMI medio 40.1 kg/m²) e pre-diabete	Media 53 anni	Semaglutide sc 2.4 mg/settimana + dieta ed esercizio	Sola dieta ed esercizio
Rognoni (2020), Italia (29)	Analisi costo-beneficio basata su modello di Markov	Prospettiva del pagatore pubblico (SSN) e societaria; WTP = € 30 000/ QALY	Vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Tre gruppi: 1. BMI ≥ 40 o ≥ 35 con complicanze 2. BMI ≥ 35 con DM2; 3. BMI 30–35 con DM2	Media 43 anni	Chirurgia metabolica e bariatrica (AGB, GBP, SG)	Trattamento dietetico (con esercizio fisico)
Ruof (2005), Svezia, Svizzera (23)	Analisi di costo-efficacia basata su albero decisionale con sottostruttura	Prospettiva del sistema sanitario pubblico; WTP non riportata	11 anni	3.0% annuo per costi e utilità	Sì, finanziamento azienda	Pazienti con DM2 e obesità (BMI medio 34.6–34.8 kg/m²); le soglie	Media 54.5 anni	Orlistat	*Placebo*

	Markov					di rimborso in Svezia e Svizzera partono da un BMI ≥ 28 kg/m²			
Tang (2016), Cina (28)	Valutazione economica basata su modello di Markov derivato da RCT	Prospettiva ospedaliera e societaria; WTP non riportata	Vita intera	5.0% annuo per costi e utilità	Fondo speciale della *Beijing Municipal Administration of Hospitals*	Pazienti adulti (16–65 anni) con DM2 e BMI ≥ 28 kg/m². Il BMI medio era circa 38 kg/m²	Media 40 anni	Chirurgia metabolica e bariatrica laparoscopica (LSG o LRYGB)	Trattamento medico convenzionale
Tu (2019), Cina (24)	Analisi di costo-utilità	Prospettiva del sistema sanitario; WTP = $ 20 277/QALY (3× PIL *pro capite* Cina, 2013)	4 anni	Non menzionato	Supportato da programmi nazionali cinesi (*National Key Research and Development Program, National Natural Science Foundation, ecc*.)	Adulti con DM2 mal controllato e BMI ≥ 27.5 kg/m². BMI medio 30.7 kg/m²	Media 49.0 ± 11.1 anni per RYGB e 49.6 ± 12.4 per CMM	*Bypass* gastrico Roux-en-Y laparoscopico (RYGB)	Gestione medica convenzionale

Wan (2019), Cina (25)	Analisi di costo-efficacia basata su modello di Markov a tre stati	Prospettiva del pagatore assicurativo sanitario; WTP = 3 × PIL pro capite cinese (¥ 193 932/ QALY)	Vita intera	5.0% annuo per costi e utilità	Supportato dalla *National Natural Science Foundation of China* e altri enti di ricerca cinesi	100% della coorte con DM2 di recente diagnosi (entro 2 anni) e obesità (BMI ≥ 28 kg/m²)	Media 43 anni (*range* 18-65)	LRYGB	Terapia farmacologica convenzionale
Yu (2024), Cina (26)	Analisi di costo-efficacia e costo-utilità basata su dati empirici (coorte retrospettiva)	Prospettiva del sistema sanitario; WTP = 19 019/QALY (conservativa) o 38 160/QALY (*standard*)	1 anno e vita intera	3.0% annuo per costi e utilità	Fondazione Naturale delle Scienze della Provincia di Zhejiang	Adulti con BMI ≥ 32.5 kg/m² oppure BMI ≥ 27.5 kg/m² in presenza di almeno due condizioni mediche legate all'obesità. BMI medio 36.9 kg/m²	Media 32.5 anni (*range* 18-64)	*Sleeve gastrectomy* laparoscopica (LSG)	Nessun intervento chirurgico
Zhang (2023), USA (27)	Analisi di costo-efficacia a breve termine basata su albero	Prospettiva del pagatore sanitario statunitense; WTP non definita	1 anno	Non applicato	No	Adulti con DM2 e BMI ≥ 25 kg/m² (media 34)	≥ 18 anni	Tirzepatide sc 10 mg/settimana	Terapia farmacologica convenzionale

	decisionale	(soglie espresse per BMI e kg di peso perso)							
Ontario Health (2023), Canada (13)	Analisi di costo-utilità (primaria) e analisi di costo-efficacia	Prospettiva del sistema sanitario pubblico; WTP non riportata	Vita intera	1.5% annuo per costi e utilità	No	Adulti con obesità di classe I (BMI 30–34.9 kg/m²) e DM2	Media 58.7 anni	LRYGB	Trattamento dietetico (con esercizio fisico) e medico *standard* del diabete

La **distribuzione temporale** dei 27 studi inclusi evidenzia una produzione scientifica inizialmente sporadica, seguita da una crescita progressiva negli anni più recenti. In particolare, 9 studi (32.1%) sono stati pubblicati nel periodo compreso tra il 2002 e il 2009 (3,4,8–10,14,18,21,23). Successivamente, sono stati pubblicati 2 studi nel 2012 (7.4%) (15,16), 1 studio nel 2016 (3.7%) (28), 1 studio nel 2017 (3.7%) (11). Un secondo picco si registra nel 2019, con 4 studi (14.8%) (5,22,24,25). Negli anni successivi la produzione risulta più continua: 1 studio nel 2020 (3.7%) (29), 3 nel 2023 (11.1%) (12,13,27), 3 nel 2024 (11.1%) (7,20,26), e 3 nel 2025 (11.1%) (6,17,19). Nel complesso, 14 studi su 27 (51.9%) sono stati pubblicati dal 2019 in poi.

Considerando il ***setting*** degli studi, la distribuzione geografica mostra una forte concentrazione in alcuni contesti specifici. In particolare, il Regno Unito risulta il Paese maggiormente rappresentato, con 5 studi (18.5%) (6,14–17) seguito dagli Stati Uniti con 7 studi (25.9%) (7,11,18,19,22,27). La Cina contribuisce con 4 studi (14.8%) (24–26,28), mentre l'Italia è rappresentata da 2 studi (7.4%) (8,29). Il Canada include 2 studi (7.4%) (13,20), così come l'Australia (7.4%) (9,10). Ulteriori Paesi sono rappresentati da 1 studio ciascuno (3.7%): Belgio (21), Ungheria (12), Brasile (5), Svezia e Svizzera (23). Poi ci sono alcuni Paesi coinvolti in studi multinazionali: Regno Unito, Germania e Francia (3); Italia, Austria e Spagna (4).

La quasi totalità degli studi inclusi ha adottato una **valutazione economica** *model-based*. I modelli di tipo Markov/*state-transition* (incluse implementazioni quali CORE e modelli semi-Markov) hanno rappresentato l'approccio metodologico più ricorrente, mentre le valutazioni *trial-based* sono risultate marginali (un solo studio – 10).

In termini di **esito economico**, quello più frequentemente riportato è stato l'*incremental cost-effectiveness/cost-utility analysis* (CEA/CUA). Un'unica valutazione ha impiegato un approccio di costo-beneficio (29). Inoltre, la *budget impact analysis* (BIA) è stata inclusa in 2 studi (7.4%), sempre in combinazione con una CEA (3,4).

La **prospettiva** del sistema sanitario o del pagatore è risultata predominante, adottata in 24 studi su 27 (88.8%). Una prospettiva societaria, riportata come *base case* o come analisi complementare, è stata invece impiegata in 4 studi (14.8%) (8,11,20,29). Una soglia esplicita di WTP è stata indicata nella maggior parte delle valutazioni (21/27; 77.7%), con valori generalmente

allineati ai riferimenti utilizzati nei rispettivi sistemi sanitari. In particolare, gli studi condotti nel Regno Unito hanno tipicamente adottato soglie comprese tra £ 20 000 e £ 30 000/QALY, mentre nei contesti europei continentali sono state riportate soglie nell'intervallo € 30 000–45 000/QALY; negli Stati Uniti, infine, le soglie più frequentemente impiegate si collocavano tra $ 50 000 e $ 100 000/QALY. In altri contesti, la WTP è stata invece definita in base a criteri macroeconomici: in Brasile è stata utilizzata una soglia pari a 1× PIL *pro capite*, mentre in Cina è stato adottato un riferimento pari a 3 × PIL *pro capite*.

Un **orizzonte temporale** vita intera è stato adottato in 16 studi (59.3%), riflettendo la necessità di catturare gli effetti di lungo periodo degli interventi sull'evoluzione delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità e sugli esiti di salute (6,9,11–17,19,20,22,25,26,28,29); un orizzonte intermedio (5–11 anni) è stato utilizzato in 8 studi (29.6%) (3–5,7,8,18,21,23), mentre orizzonti brevi (≤ 4 anni) sono stati adottati in 3 studi (11.1%) (10,24,27).

Il tasso di sconto per costi ed esiti è stato applicato in 24 studi (88.8%), generalmente compreso tra il 3.0% e il 3.5% annuo, ad eccezione di 2 studi nel quale è stato applicato un tasso dell'1.5% (13,20) e altri 3 studi del 5.0% (5,25,28). Nei restanti 3 studi, il tasso di sconto non è stato applicato in 2 studi (7.4%), in ragione del breve orizzonte temporale (10,27), e non è stato riportato in 1 studio (3.7%) (24).

Per quanto riguarda la **popolazione** in studio, la totalità delle valutazioni economiche incluse ha considerato pazienti adulti, con età media generalmente compresa tra la quarta e la sesta decade di vita. In 18 studi su 27 (66.6%), la popolazione era costituita da soggetti con obesità associata a diabete mellito di tipo 2 (DM2), spesso di recente diagnosi o comunque non adeguatamente controllato (3,4,7,9,10,12–16,18,21,24,25,27–29). In ulteriori 6 studi (22.2%), l'analisi ha incluso pazienti con obesità severa con o senza complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, quali pre-diabete, dislipidemia o rischio cardio-vascolare elevato (5,6,8,17,20,26). Un numero più limitato di studi (3/27; 8.1%) ha valutato popolazioni selezionate affette da condizioni specifiche, come NASH o cirrosi compensata (11,22) o malattia CV acclarata senza DM2 (19).

I **criteri di inclusione** basati sul BMI risultano relativamente omogenei: nella maggioranza degli studi (12/27; 44.4%) sono stati inclusi pazienti con BMI ≥ 35 kg/m²; talora sono state considerate

soglie inferiori: BMI ≥ 30 kg/m² (7,8,15,16,18–21,26), ≥ 27–28 kg/m² (6,23–25,28) o ≥ 25 kg/m² (30).

Per quanto concerne gli **interventi** valutati, la chirurgia metabolica e bariatrica rappresenta la strategia più frequentemente analizzata, essendo oggetto di valutazione in 17 studi su 27 (62.9%) (3–5,7,9–12,14–16,22,24–26,28,29). In quasi tutti questi studi, il **comparatore** era rappresentato dalla gestione non chirurgica, comprendente interventi sullo stile di vita, dieta ed esercizio fisico, con o senza terapia farmacologica *standard*. Gli interventi farmacologici per il trattamento dell'obesità o delle complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità sono stati analizzati in 9 studi (37.0%) (6,8,17–21,23,27). Anche in questi studi il comparatore era generalmente costituito dallo *standard of care*, definito come dieta ed esercizio fisico, *placebo* o terapia farmacologica convenzionale.

Per quanto riguarda le **fonti di finanziamento**, la maggioranza delle valutazioni economiche incluse ha dichiarato un finanziamento industriale. In particolare, 15 studi su 27 (55.5%) riportavano un supporto diretto da parte dell'industria farmaceutica o dei produttori di dispositivi medici (3,4,6,8–10,12,16–21,23,29). Un finanziamento pubblico o istituzionale è stato invece dichiarato in 9 studi (33.3%), principalmente condotti in ambito accademico o supportati da enti di ricerca nazionali. Rientrano in questo gruppo gli studi finanziati dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti (11,22), da programmi governativi o fondazioni pubbliche in Regno Unito (14,15), Brasile (5) e Cina (24–26,28). In 3 studi su 27 (11.1%), non era presente finanziamento o non veniva esplicitamente riportato (7,13,27).

L'analisi della **qualità del *reporting***, condotta mediante la *check-list* CHEERS 22 (1), evidenzia nella maggior parte degli studi inclusi un livello complessivamente elevato di aderenza agli *standard* raccomandati. Gli elementi relativi a titolo e *abstract*, *background* e obiettivi, descrizione della popolazione, *setting*, comparatori, prospettiva analitica, selezione e misurazione degli esiti, misurazione delle risorse e dei costi, valuta e anno di riferimento dei prezzi, presentazione dei risultati principali, fonti di finanziamento e conflitti di interesse risultano riportati in modo completo ("sì") nella quasi totalità degli studi (tabella 2).

Tabella 2

Valutazione della qualità degli studi inclusi

	Titolo/*abstract*	***Background*/obiettivo**	**HEAP (plan)**	**Popolazione**	***Setting* (Paese)**	**Comparatori**	**Prospettiva**	**Orizzonte temporale**	**Tasso di sconto**	**Selezione esiti**	**Misurazione esiti**	**Valutazione esiti**	**Misur risorse e costi**	**Prezzo**	**Modello**	**Assunzioni analitiche**	**Distribuzione effetti**	**Incertezza**	**Coinvolgimento pazienti**	**Parametri di studio**	**Risultati principali**	**Fonte finanziamento**	**Conflitti di interesse**
Lamotte (2002)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (10 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Ruof (2005)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (10 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Maetzel (2003)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (11 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Iannazzo	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì

(2008)								(10 aa)										(PSA)					
Picot (2009)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sì (PSA)	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì
Picot (2012)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sì (PSA)	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì
Keating (2009a)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Keating (2009b)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (2 aa)	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Ackroyd (2006)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (5 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sub	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì	
Anselmino (2009)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (5 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sub	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì	
Tang (2016)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	
Pollock (2012)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì	
Klebanoff	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì	

(2017)																							
Tu (2019)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (4 aa)	No	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sub	Sub	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Assumpçã o (2019)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub (10 aa)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Wan (2019)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Klebanoff (2019)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Rognoni (2020)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Ontario Health (2023)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sub	Sì (PSA)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Zhang (2023)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	No (1 aa)	No	Sub	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sub	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Kovács (2023)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì

Olivieri (2024)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Yu (2024)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Daniel (2024)	Sì	Sì	Sub	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sub (DSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Capehorn (2025)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
McEwan (2025)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Ramos (2025)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì (PSA)	No	Sì	Sì	Sì	Sì

Alcune **criticità** ricorrenti emergono tuttavia in specifiche sezioni della *check-list*.

- Orizzonte temporale: sebbene la maggioranza degli studi riporti l'orizzonte temporale in modo appropriato, diversi lavori presentano una descrizione parziale ("Sub"), in particolare negli studi con orizzonti di breve o medio periodo (1–5 anni) (3–5,8,10,18,21,23,24). Solo in uno studio (27) l'orizzonte temporale risulta non pienamente giustificato rispetto agli esiti di lungo periodo dell'obesità.
- Tasso di sconto: l'applicazione e la giustificazione del tasso di sconto risultano generalmente adeguate negli studi con orizzonte ≥ 10 anni, mentre sono assenti o non applicate ("No") negli studi con orizzonti molto brevi (10,24,27), coerentemente con le raccomandazioni metodologiche ma talvolta senza esplicita motivazione.
- Razionale del modello e assunzioni analitiche: la descrizione del razionale del modello e delle assunzioni analitiche è talvolta solo parziale ("Sub"), soprattutto negli studi più datati (3,4,18,21,23,24,27), riflettendo *standard* di *reporting* precedenti all'introduzione delle versioni più recenti delle LG CHEERS.
- Gestione dell'incertezza: la maggioranza degli studi più recenti include analisi di sensibilità probabilistiche (PSA), mentre diversi studi più datati si limitano ad analisi deterministiche (DSA) o presentano una trattazione incompleta ("Sub"). In quasi tutti gli studi manca invece la valutazione degli effetti distributivi e il coinvolgimento dei pazienti, due domini che risultano sistematicamente non riportati ("No").

10.9.5.3 Trattamenti farmacologici

All'interno della presente revisione, 9 studi hanno valutato in modo specifico il profilo economico dei trattamenti farmacologici per la gestione dell'obesità e delle condizioni ad essa correlate (tabella 3). In particolare, un solo studio ha riportato evidenze economiche relative a naltrexone 32 mg + bupropion 360 mg (20), cinque studi hanno analizzato orlistat (8,18,20,21,23), due studi hanno riportato evidenze economiche relative a liraglutide ad alto dosaggio (3 mg/die) (20), tre studi hanno esaminato semaglutide (17,19,20) e due studi hanno valutato tirzepatide (6,27).

Tabella 3

Sintesi evidenze economiche trattamenti farmacologici

		Costi			Efficacia		Risultati		
Autore (anno, ref)	**Farmaco**	**Anno riferimento costi**	**Costo medico diretto**	**Costo incrementale**	**Efficacia**	**Efficacia incrementale**	**ICER**	**Analisi di sensibilità**	**Risultati principali**
Iannazzo (2008, 8)	Orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta a interventi sullo stile di vita	2007 (euro)	Confezione 84 capsule: € 99.55. ~ € 1210/anno/ paziente (decrescente per persistenza). Costo medico diretto annuo DM2 per paziente: € 2991. Costi complicanze (per evento, DRG): • IMA € 3194; • *ictus* € 2662.	Δ costi per paziente (*base case*): € 2948.	Incidenza cumulativa diabete: - 40% *vs lifestyle* (6.2% *vs* 9.0%); sottogruppo IGT: 18% *vs* 28%. Eventi CV/ paziente (modello conservativo): • IMA 0.057 *vs* 0.060; • *ictus* 0.037 *vs* 0.039. Tempo operatorio/	ΔQALY: • popolazione generale +0.046; • IGT +0.123.	*Base case*: € 75 300/ QALY (sfavorevole rispetto a soglie comuni). Sottogruppo IGT: € 21 200/ QALY (molto migliore, costo-efficace).	Scenari rimborso SSN: • tutti i pazienti con obesità con prezzo ex-*factory* stimato € 60.32 → € 42 300/ QALY; • solo pazienti con obesità e IGT identificati via *screening* → € 10160/ QALY (molto favorevole).	Orlistat ha un profilo costo-utilità eccellente se indirizzato al sottogruppo ad alto rischio con IGT.

			Include anche quota farmaco a carico del paziente.		degenza/ reintervento: non applicabili.			CEAC: scenario IGT: probabilità costo-efficace a € 45000/ QALY = 99.2%.	
Lamotte (2022, 21)	Orlistat in aggiunta a dieta ipocalorica (2 anni)	2000 (euro)	Costo per paziente/anno: € 881. Costo base senza complicanze: € 1726. Costo con complicanze micro + macro vascolari: € 5443.	Δ costi (misura come riportata) da € 1608 a € 1678 (scenari per fattori di rischio).	HbA1c: riduzione relativa 6.0% *vs placebo*. Assunzione: -10% HbA1c → -40% rischio complicanze. Beneficio clinico (sottogruppo alto rischio): +0.474 LYG/paziente. Mortalità: 1 vita salvata ogni 100 pazienti trattati in 10 anni. Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.	LYG: 0.08–0.474 (secondo sottogruppo).	Solo diabetici: € 19 986/LYG (accettabile ma poco robusto). Alto rischio (ipertensione + ipercolesterolemia): € 3462/ LYG (molto favorevole).	*Driver* chiave: durata del (recupero peso dopo stop a 2 anni). Ridurre il recupero da 5 a 2.5 anni aumenta ICER, pur restando molto buono nei pazienti con complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità.	Orlistat è costo-efficace, soprattutto in pazienti con complicanze e patologie metaboliche multiple correlate all'obesità.

Maetzel (2003, 18)	Orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta a terapia anti-diabetica *standard*	2001 (USD)	Costi complicanze (per evento): • *ictus* $ 32 458; • IMA $ 19 226. Costo incrementale annuo orlistat (per paziente/anno): 1122. Nota su HF: $ 4842 potenzialmente sottostimato (per episodio di ospedalizzazione acuta).	Non riportato	HbA1c: -0.37% extra vs *placebo* (meta-analisi 4 RCT). Riduzione rischio complicanze (UKPDS): 12% (*ictus*) fino a 43% (vasculopatia periferica) per ogni 1 punto % di HbA1c ridotto. Sopravvivenza libera da eventi: 5.63 → 5.76 anni (orizzonte 11 anni). Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.	Non riportato.	$ 8327/LYG (orlistat economicamente vantaggioso).	ICER molto sensibile alla durata dell'effetto post-sospensione: se svanisce in 1 anno (*vs* 3) → $ 23 574/ LYG. Nel 95% dei casi ICER < $ 20 000/ LYG, confermando robustezza USA.	Orlistat è un'opzione costo-efficace per pazienti con obesità con DM2, con ICER comparabile alle terapie consolidate.
Ruof (2005, 23)	Orlistat	2001 (euro)	Costi farmacologici unitari (per unità/die o per g/UI): • orlistat € 0.84/	Non riportato	Miglioramenti clinici *vs placebo*: • peso -8.6 *vs* -1.4 kg;	Non riportato.	€ 14 000/ QALY (Svezia); € 13 600/ QALY (Svizzera).	Ampia sensibilità: • ≥ 3% perdita peso — € 11 100 – 11 500/ QALY;	Supporto all'uso e rimborso di orlistat

			0.92; • metformina € 0.15/ 0.32; • sulfoniluree € 45.98/ 62.73; • insulina € 0.02/0.04. Costi complicanze (per evento/ condizione): • IMA € 3044/ 6712; • *ictus* € 7504/ 6078; • amputazione € 5272/ 6849; • microvascolare € 465/ 3381; • scompenso cardiaco € 2126/ 6893; • cataratta € 521/ 4057.		• HbA1c -1.16% *vs* -0.27%; • colesterolo totale -5.3% (LDL -3.9%); • PAS -5.2 mm Hg; • circonferenza vita -8.2 cm. Farmaci anti-diabetici concomitanti: ridotti/sospesi 24.3% *vs* 17.5% (p < 0.0001). Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.			• HbA1c ≥ 0.6% → € 15 500/ QALY; • costi complicanze "*range* superiore" — € 7500–7900/ QALY; • orizzonte 11→5 anni → € 18 200–18 300/ QALY; • sconto 0–5% (*vs* 3% base) → variazioni minime; • coefficiente utilità BMI più conservativo (0.0170 *vs* 0.0285/ unità) → ~€ 18mila/QALY; • limitando ai 4 studi da 1 anno → € 11 900–12 300/ QALY.	in diabetici sovrappeso/ con obesità *responder*; caso base robusto: anche negli scenari peggiori il costo/ QALY resta entro soglie ritenute accettabili in Svezia e Svizzera.

Capehorn (2025, 6)	Tirzepatide sc 5–15 mg/ settimana, in aggiunta a dieta ed esercizio	2021 (sterlina)	Costi diretti sanitari (misura non univoca nel testo riportato): acquisizione farmaco (prezzi UK), gestione effetti avversi gastrointestinali gravi, costi complicanze (DM2, CV, chirurgia metabolica e bariatrica, sostituzione ginocchio). Costi indiretti/non sanitari citati solo come *burden* macro, non inclusi nel modello.	Risparmi netti per paziente (nella popolazione studiata): £ 8151 (5 mg), £ 5597 (10 mg), £ 2456 (15 mg). Costi aggiuntivi per paziente (sottogruppo NICE): £ 4500 (5 mg), £ 6359 (10 mg), £ 9144 (15 mg).	Esiti modellati su marcatori surrogati (peso, pressione, lipidi) → complicanze a lungo termine. Perdita di peso: 15–22% (tirzepatide) *vs* 8% (liraglutide). Tirzepatide riduce ≥ 5/7 complicanze *vs* liraglutide: • protesi ginocchio -29–46%; • DM2 -25–48%; • regressione pre-diabete: 93–94% *vs* 88%. Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.	ΔQALY *vs* liraglutide (popolazione studiata): +0.624 (5 mg), +0.849 (10 mg), +0.880 (15 mg). Sottogruppo NICE: +0.833 (5 mg), +1.015 (10 mg), +1.163 (15 mg). ΔLYG: +0,379–0,618 LY (a seconda di dose/ popolazione).	£ 5401 (5 mg), £ 6265 (10 mg), £ 7864 (15 mg) per QALY guadagnato (*vs* liraglutide).	Non riportate analisi di sensibilità.	Tirzepatide è costo-efficace *vs* liraglutide in entrambe le popolazioni e dominante nella popolazione generale dello studio (risparmio netto per tutti i dosaggi).
Zhang	Tirzepatide	2022	Costo annuo medio	Δ annuo per	HbA1c: tirzepatide -	Incremento	Misura “costo	Sensibilità	Inquadrame

(2023, 27)	sc 10 mg/ settimana	(USD)	per persona/anno (farmaci WAC + AE + *rescue*):tirzepatide 10 mg $ 13 410; semaglutide 1 mg $ 12 556. Include eventi avversi (gastrointestinali, ipoglicemia grave, pancreatite).	persona: +$ 854 (tirzepatide *vs* semaglutide).	2.2% *vs* semaglutide - 1.9%. Peso: tirzepatide -9.3 kg *vs* semaglutide -5.7 kg. Tempo operatorio/ degenza/reintervento: non applicabili.	con tirzepatide *vs* semaglutide: ulteriore - 0.4% HbA1c e -3.6 kg di peso.	per beneficio clinico extra" con tirzepatide *vs* semaglutide (non $/QALY): $ 2247 per ogni 1% HbA1c ridotto in più e $ 237 per ogni kg addizionale perso.	unidirezionale: risultati più sensibili a costi farmaci ed efficacia su HbA1c e peso.	nto USA: costi complicanze 2–3 volte più alti. Stime citate: • -1% HbA1c → risparmio diretto $ 1169/ anno per paziente; • -1 kg/m² BMI → riduzione spesa annua $ 752.45; • WTP pazienti: $ 1887 (attualizzato 2022) per

									ottenere - 1% HbA1c.
McEwan (2025, 19)	Semaglutide sc 2.4 mg/ settimana	2024 (USD)	Costo trattamento per paziente: • mensile $ 337.25; • vita intera $ 47 353. Costi per evento acuto: • IMA $ 13 822; • *ictus* $ 25 037. Costi eventi avversi (per persona): $ 1992 nel braccio semaglutide.	Δ vita intera per soggetto: + $ 29 767.	Eventi evitati con semaglutide 2.4 mg (durata media trattamento 2.79 anni) (vita intera, per 100mila soggetti): -7074 eventi CV totali. Progressione malattia a 20 anni: -6.53 punti percentuali di soggetti viventi con DM2 *vs standard of care*. Mortalità (per 100mila): -115 morti CV. Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.	ΔQALY: +0.218.	Prezzo di listino: $ 136 271/ QALY (valore intermedio ACC/AHA, soglia < 150 000). Con sconto 48%: $ 32 219/ QALY (alto valore, soglia < 50 000).	Sensibile a: tasso di sconto dei benefici, disutilità associata al BMI, costi di mantenimento CKD e diabete.	Semaglutide 2.4 mg è costo-efficace a prezzo listino negli USA e diventa intervento "ad alto valore" con sconti medi di mercato.
Olivieri (2024,	Semaglutide sc 2.4 mg/	2021 (CAD)	Costi totali (CAD) per paziente vita intera:	Non riportato	QALY totali (vita intera): semaglutide	Δ QALY semaglutide:	ICUR *vs standard of care*	Scenario estremo: escludendo simultaneamente	Costo elevato semaglutide

20)	settimana), liraglutide 3.0 mg/die, naltrexone 32 mg/ bupropione 360 mg (NB-32) e orlistat.		• semaglutide CAD 212 736; • liraglutide CAD 212 622; • NB-32 210 763; • orlistat 209 452; • *standard of care* 208 458. Costi di intervento (farmaco + gestione): • semaglutide CAD 6737; • liraglutide CAD 5839; • NB-32 CAD 3336; • orlistat CAD 1901.		18.32; liraglutide 18.27; NB-32 18.23; orlistat 18.22; *standard of care* 18.18. Il modello prevede riduzione del tempo con complicanze (ritardo DM2, regressione pre-diabete, riduzione apnee notturne). Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.	• +0.11 *vs* *standard of care*; • +0.04 *vs* orlistat; • +0.09 *vs* liraglutide.	(CAD/QALY): • semaglutide 29 014; • orlistat 23 850; • liraglutide 46 476 Semaglutide *vs* *standard of care* per pagatore (CAD/QALY): • pubblico 38 029; • privato 39 677. Orlistat *vs* *standard of care* per pagatore (CAD/QALY): • pubblico 35 169; • privato 36 475. Liraglutide *vs* *standard of care* per pagatore (CAD/QALY): • pubblico 56 883; • privato 57 983.	benefici perdita di peso su cancro, mortalità, malattia CV e osteoartrosi → ICUR semaglutide 58 851 CAD/ QALY (oltre WTP); ICUR orlistat 35 723 CAD/ QALY (in tale scenario orlistat diventa più conveniente).	parzialmente compensato da riduzione costi DM2, tumori e rischi CV; WPL (perdita produttività) contribuisce in modo rilevante ai risparmi societari.

							Dominanza: semaglutide 2.4 mg notevolmente superiore a NB-32 e liraglutide 3.0 mg (miglior rapporto); nel testa-a-testa *vs* liraglutide è dominante.		
Ramos (2025, 17)	Semaglutide sc 2.4 mg/ settimana + dieta ed esercizio	2021 (sterlina)	Δ vita intera per paziente: + £ 19 391.	Δ vita intera per soggetto: + £ 19 391	Pre-diabete semaglutide vs controllo (STEP-10): • normoglicemia 80.2% *vs* 11.8%; • aspettativa di vita: +1.68 anni (non scontati). Prevenzione eventi: • riduzione relativa coronaropatia acuta -	ΔQALY netto: +1.105.	*Base case*: £ 17 547/ QALY (sotto £ 20 000 NICE).	Durata trattamento: • 1 anno = £ 7152/ QALY; • 40 anni = £ 17 695/ QALY (resta costo-efficace). PSA: 90% probabilità costo-efficace a £ 20 000. Sottogruppi: ICER più favorevole con	Semaglutide 2.4 mg è costo-efficace in Inghilterra per obesità + pre-diabete.

					8%; • riduzione sostituzioni ginocchio – 4.7%. Tempo operatorio/degenza/ reintervento: non applicabili.			BMI ≥ 35 o più complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, fino a £ 14 432/ QALY.	

10.9.5.3.1 Bupropione + naltrexone

Le evidenze economiche su bupropione + naltrexone (NB-32) sono state riportate in una sola valutazione costo-efficacia basata su modello con esiti in QALY (Canada) (20).

Olivieri et al (2024) (20) confrontano più opzioni farmacologiche (semaglutide, liraglutide, NB-32, orlistat e *standard of care* - SoC) e riportano costi totali vita intera per paziente compresi tra CAD 208 458 (SoC) e CAD 210 763 (NB-32), con differenze assolute quindi relativamente contenute, a fronte di differenze in QALY. NB-32 mostra QALY totali vita intera 18.23 contro 18.18 di SoC, con Δ QALY +0.05 *vs* SoC. L'ICUR (*Incremental Cost-Utility Ratio*) stimato è 45 842 CAD/QALY *vs* SoC, valori coerenti con una soglia di 50 000 CAD/QALY. Gli autori riportano inoltre risultati per prospettive di pagatore pubblico/privato (circa 57 024–58 398 CAD/QALY *vs* SoC), valori superiori con una soglia di 50 000 CAD/QALY.

Un punto chiave, tuttavia, è la sensibilità alle assunzioni strutturali: in uno scenario estremamente conservativo, in cui si escludono simultaneamente alcuni benefici della perdita di peso (su cancro, mortalità, malattia CV e osteoartrosi), l'ICUR di NB-32 peggiora fino a 78 817 CAD/QALY, superando la soglia di WTP. Questo risultato è metodologicamente rilevante, perché indica che il valore economico di NB-32 dipende anche dall'inclusione (e dalla credibilità) di benefici indiretti o mediati dalla perdita di peso su esiti di lungo termine.

10.9.5.3.2 Orlistat

Le evidenze economiche su orlistat derivano prevalentemente da valutazioni modellistiche condotte nei primi anni 2000. Il trattamento comporta un incremento di costi diretti relativamente contenuto rispetto ai farmaci più recenti, e la convenienza economica dipende in larga misura dalla selezione della popolazione (in particolare rischio metabolico e complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità) e dalla durata dell'effetto dopo sospensione.

Nello studio italiano di Iannazzo (2008) (8), orlistat 120 mg x 3/die in aggiunta a interventi sullo stile di vita genera un incremento di costo nel *base case* pari a Δ € 2948/per paziente, con un guadagno di efficacia pari a +0.046 QALY nella popolazione generale e +0.123 QALY nel sottogruppo con IGT. Questo si traduce in un ICER fortemente dipendente dalla popolazione: € 75 300/QALY nella popolazione complessiva (sfavorevole rispetto a soglie

comunemente adottate) e € 21 200/QALY nel sottogruppo IGT (compatibile con soglie europee accettabili). Un elemento rilevante è che gli scenari di *policy* modificano sostanzialmente i risultati: nell'ipotesi di rimborso selettivo e identificazione dell'IGT via *screening*, l'ICER scende ulteriormente fino a € 10 160/QALY, con una probabilità di costo-efficacia molto elevata (CEAC) nello scenario IGT (a € 45 000/QALY) riportata come 99.2%. Nel complesso, questa evidenza suggerisce che per orlistat la stratificazione del rischio è determinante: l'intervento "funziona" economicamente quando è mirato su pazienti con rischio più elevato di conversione a diabete.

Un'impostazione concettualmente simile emerge nello studio belga di Lamotte (2022) (21), che esprime gli esiti come guadagno in anni di vita (LYG) e collega l'efficacia clinica a riduzioni di HbA1c e, tramite assunzioni, a riduzione del rischio di complicanze. In questo caso, l'ICER risulta molto variabile a seconda del profilo di rischio: nei diabetici l'ICER è pari a 19 986 €/LYG, mentre nei pazienti ad alto rischio (ipertensione + ipercolesterolemia) scende a 3462 €/LYG, indicando un profilo nettamente più favorevole nei pazienti con complicanze e patologie metaboliche multiple correlate all'obesità. Anche qui il messaggio è consistente: la convenienza economica di orlistat aumenta quando il trattamento intercetta popolazioni con maggiore probabilità di eventi e quindi maggiori "costi evitabili".

Negli Stati Uniti, Maetzel (2003) (18) valuta orlistat in pazienti con DM2, riportando un ICER pari a $ 8327/LYG, quindi altamente favorevole secondo soglie storicamente utilizzate in quel contesto. Tuttavia, lo stesso studio evidenzia che il risultato è sensibile alla persistenza dell'effetto: se il beneficio post-sospensione "svanisce" in 1 anno anziché in 3, l'ICER peggiora fino a $ 23 574/LYG. Anche in questo caso, quindi, l'elemento cruciale non è tanto il costo unitario del farmaco, quanto la durata del beneficio clinico dopo interruzione.

Lo studio europeo (Svezia e Svizzera) di Ruof (2005) (23) stima un ICER pari a € 14 000/QALY in Svezia e € 13 600/QALY in Svizzera, con un'ampia esplorazione di scenari che produce un *range* indicativo: valori migliori in presenza di maggiore perdita di peso o maggiore riduzione di HbA1c (fino a circa € 11 100–11 500/QALY), valori meno favorevoli riducendo l'orizzonte temporale (fino a circa 18 200–18 300/QALY) o adottando coefficienti di utilità BMI più conservativi (circa € 18 000/QALY). Nel complesso, lo studio

conferma la robustezza del profilo costo-efficacia in contesti europei, pur mostrando che l'ICER è guidato da assunzioni su utilità legate al BMI e orizzonte temporale.

Infine, in Canada, Olivieri (2024) (20) confronta più opzioni farmacologiche (semaglutide, liraglutide, NB-32, orlistat e SoC) e riporta costi totali per paziente su vita intera compresi tra CAD 208 458 (SoC) e CAD 209 452 (orlistat), con differenze assolute quindi relativamente contenute a fronte di differenze in QALY. Orlistat mostra QALY totali vita intera di 18.22 contro 18.18 dello SoC, con Δ QALY + 0.04 *vs* orlistat. L'ICUR stimato è 24 850 CAD/QALY, valori coerenti con una soglia di 50 000 CAD/QALY. Gli autori riportano inoltre risultati per prospettive di pagatore pubblico/privato (35 169 – 36 475 CAD/QALY *vs* SoC), rappresentando la strategia migliore.

Un punto chiave, tuttavia, è la sensibilità alle assunzioni strutturali: in uno scenario estremamente conservativo in cui si escludono simultaneamente alcuni benefici della perdita di peso (su cancro, mortalità, malattia CV e osteoartrosi), l'ICUR di orlistat peggiora fino a 35 723 CAD/QALY, rimanendo comunque sotto la soglia WTP; in tale scenario, orlistat diventa relativamente più conveniente.

10.9.5.3.3 Liraglutide

Le evidenze economiche su liraglutide sono riportate in due valutazioni costo-efficacia, una nel contesto sanitario canadese (20) e la seconda nel contesto britannico (6).

Lo studio di Olivieri (2024) (20) confronta più opzioni farmacologiche (semaglutide, liraglutide, NB-32, orlistat e SoC) e riporta costi totali per paziente vita intera compresi tra CAD 208 458 (SoC) e CAD 212 622 (liraglutide), con differenze assolute quindi relativamente contenute a fronte di differenze in QALY: liraglutide mostra QALY totali vita intera di 18.27 contro 18.18 dello SoC, con Δ QALY + 0.09 *vs* SoC. L'ICUR stimato è 46476 CAD/QALY *vs* SoC, valori coerenti con una soglia di 50 000 CAD/QALY. Gli autori riportano inoltre risultati per prospettive di pagatore pubblico/privato (56 883–57 983 CAD/QALY *vs* SoC), valori superiori alla soglia di 50 000 CAD/QALY.

Un punto chiave, tuttavia, è la sensibilità alle assunzioni strutturali: in uno scenario estremamente conservativo, in cui si escludono simultaneamente alcuni benefici della perdita di peso (su cancro, mortalità, malattia CV e osteoartrosi), l'ICUR di liraglutide

peggiora fino a 81 373 CAD/QALY, superando la soglia WTP. Questo risultato è metodologicamente rilevante, perché indica che il valore economico di liraglutide dipende anche dall'inclusione (e dalla credibilità) di benefici indiretti o mediati dalla perdita di peso su esiti di lungo termine.

Il secondo studio incluso è relativo al confronto di tirzepatide (5–15 mg/settimana) in aggiunta a dieta ed esercizio e liraglutide 3.0 mg/die (6), condotto nel contesto del sistema sanitario del Regno Unito. Lo studio ha dimostrato che tirzepatide (5, 10 e 15 mg/settimana) rappresenta un'opzione altamente costo-efficace rispetto a liraglutide (3 mg/die) per la gestione del peso. Attraverso un modello di simulazione del singolo paziente, proiettato sull'intero arco della vita, l'analisi ha rilevato che nella popolazione generale (basata sullo studio SURMOUNT-1), tirzepatide risulta "dominante", garantendo sia una maggiore efficacia clinica (guadagni di QALY), sia un risparmio economico complessivo rispetto a liraglutide. Nel sottogruppo di pazienti con pre-diabete e alto rischio CV (popolazione attualmente rimborsata dal NICE), tirzepatide ha confermato la sua costo-efficacia con un ICER compreso tra £ 5401 e £ 7864 per QALY, ampiamente al di sotto della soglia di tolleranza britannica di £ 20 000. Tali benefici economici derivano da una superiore riduzione delle complicanze legate all'obesità, in particolare del DM2 (riduzione del 25–48%) e degli interventi di sostituzione del ginocchio (riduzione del 29–46%), supportando l'adozione di tirzepatide sia nelle cure primarie che secondarie.

10.9.5.3.4 Tirzepatide

Le evidenze economiche su tirzepatide sono riportate in una valutazione costo-efficacia basata su un modello con esiti in QALY (UK) (6) e in una valutazione statunitense che utilizza metriche di "costo per beneficio clinico addizionale" (HbA1c e kg persi), quindi non direttamente comparabile con le soglie QALY (27).

Nel Regno Unito, Capehorn et al. (2025) (6) valutano tirzepatide (5–15 mg/settimana) in aggiunta a dieta ed esercizio, con confronto diretto contro liraglutide 3.0 mg/die. L'analisi distingue due popolazioni: la popolazione dello studio SURMOUNT-1 e un sottogruppo "NICE-*like*". Nei risultati riportati, l'elemento più rilevante è la presenza di risparmi netti nella popolazione dello studio, con un intervallo di risparmio per paziente che va da £ 2456

a £ 8151 a seconda del dosaggio (dominanza economica rispetto a liraglutide). Nel sottogruppo NICE, invece, i costi diventano aggiuntivi, con incrementi compresi tra £ 4500 e £ 9144 per paziente. Sul piano dell'efficacia, i guadagni incrementali di QALY sono consistenti: nella popolazione dello studio da +0.624 a +0.880 QALY, mentre nel sottogruppo NICE da +0.833 a +1.163 QALY. Gli ICER riportati risultano bassi, compresi tra £ 5401 e £ 7864 per QALY (*vs* liraglutide), quindi ampiamente sotto le soglie NICE. Inoltre, l'analisi suggerisce una riduzione di diverse complicanze e un effetto rilevante su esiti come la necessità di protesi di ginocchio e la progressione verso DM2. Nel complesso, Capehorn posiziona tirzepatide come intervento costo-efficace e, in specifiche popolazioni, addirittura dominante rispetto a liraglutide, con un profilo di valore che cresce al crescere del rischio di complicanze e dell'orizzonte temporale catturato dal modello.

Negli Stati Uniti, lo studio di Zhang (2023) (27) confrontano tirzepatide 10 mg/settimana con semaglutide 1 mg/settimana in soggetti con DM2 e BMI ≥ 25 kg/m², ma adotta un esito economico non-QALY, espresso come costo per "beneficio clinico addizionale". Il costo medio risulta $ 13 410/persona/anno per tirzepatide contro $ 12 556/persona/anno per semaglutide, quindi con un differenziale di +$ 854/anno. L'efficacia incrementale è quantificata come ulteriore riduzione di HbA1c (-0.4%) e perdita di -3.6 kg rispetto al comparatore. Di conseguenza, gli autori riportano un costo addizionale di $ 2247 per ogni 1% di HbA1c ridotto in più e $ 237 per ogni kg addizionale perso, sottolineando che i risultati sono maggiormente sensibili ai costi dei farmaci e ai parametri di efficacia su HbA1c e peso. Pur non traducendosi direttamente in un ICER/QALY, questo studio supporta la plausibilità di un "premio di costo" per tirzepatide, associato a un vantaggio clinico incrementale misurabile.

10.9.5.3.5 Semaglutide 2.4 mg

Le evidenze economiche su semaglutide 2,4 mg sono le più articolate e mostrano come il giudizio di costo-efficacia sia fortemente influenzato dal contesto di prezzo/rimborso, orizzonte temporale e assunzioni sui benefici di lungo periodo (diabete, malattia CV, osteoartrosi, mortalità, ecc). Nei tre studi inclusi, semaglutide appare generalmente costoefficace in contesti con soglie moderate (UK/Canada) e più "*borderline*" negli Stati

Uniti a prezzo di listino, diventando molto favorevole in presenza di sconti.

Nel Regno Unito, lo studio di Ramos (2025) (17) valutano semaglutide 2.4 mg/settimana in soggetti con obesità e pre-diabete, riportando un incremento di costo vita intera pari a + £ 19 391 e un guadagno di efficacia di + 1.105 QALY, con un ICER pari a £ 17 547/QALY, quindi sotto la soglia NICE di £ 20 000/QALY. Un aspetto importante è la robustezza al variare della durata del trattamento: con 1 anno di trattamento l'ICER migliora a £ 7152/QALY, mentre con durate molto lunghe (fino a 40 anni) resta sostanzialmente stabile e costo-efficace (circa £ 17 695/QALY). La PSA indica una probabilità di costo-efficacia pari a 90% a £ 20 000/QALY, e i sottogruppi con BMI più elevato o più complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità mostrano ICER ancora più favorevoli (fino a £ 14 432/QALY). In termini interpretativi, Ramos suggerisce che semaglutide offra valore economico soprattutto quando la prevenzione della progressione metabolica e degli eventi a lungo termine è pienamente catturata dal modello.

In Canada, lo studio di Olivieri (2024) (20) confronta più opzioni farmacologiche (semaglutide, liraglutide, NB-32, orlistat e SoC) e riporta costi totali per paziente vita intera compresi tra CAD 208 458 (SoC) e CAD 212 736 (semaglutide), con differenze assolute quindi relativamente contenute a fronte di differenze in QALY. Semaglutide mostra QALY totali vita intera di 18.32 contro 18.18 dello SoC, con Δ QALY +0.11 *vs* SoC e +0.04 *vs* orlistat. L'ICUR stimato è 29 014 CAD/QALY *vs* SoC e 31 243 CAD/QALY *vs* orlistat (*next best*), valori coerenti con una soglia di 50 000 CAD/QALY. Gli autori riportano inoltre risultati per prospettive di pagatore pubblico/privato (38 029–39 677 CAD/QALY *vs* SoC) e segnalano dinamiche di dominanza nel confronto multiplo (semaglutide risulta dominante nel testa-a-testa *vs* liraglutide, mentre NB-32 e liraglutide risultano "estesamente dominati"). Un punto chiave, tuttavia, è la sensibilità alle assunzioni strutturali: in uno scenario estremamente conservativo, in cui si escludono simultaneamente alcuni benefici della perdita di peso (su cancro, mortalità, malattia CV e osteoartrosi), l'ICUR di semaglutide peggiora fino a 58 851 CAD/QALY, superando la soglia WTP; in tale scenario, orlistat diventa relativamente più conveniente. Questo risultato è metodologicamente rilevante, perché indica che il valore economico di semaglutide dipende anche dall'inclusione (e dalla credibilità) di benefici indiretti o mediati dalla perdita di peso su esiti di lungo termine.

Negli Stati Uniti, lo studio di McEwan (2025) (19) fornisce un esempio paradigmatico del ruolo del prezzo: a costo di listino, semaglutide 2.4 mg comporta un incremento vita intera di + $ 29 767 e un guadagno di + 0.218 QALY, traducendosi in un ICER di $ 136 271/ QALY. In presenza di uno sconto del 48%, l'ICER migliora drasticamente, fino a $ 32 219/ QALY, collocandosi in una fascia di "alto valore" secondo soglie più stringenti. Le analisi di sensibilità indicano come determinanti principali: tasso di sconto dei benefici, disutilità associata al BMI e costi di mantenimento delle condizioni croniche (CKD e diabete). In termini di interpretazione, McEwan conferma che, in sistemi con prezzi elevati e variabilità di sconti reali, la costo-efficacia può cambiare in modo marcato pur a parità di efficacia clinica.

In sintesi, semaglutide 2.4 mg mostra un profilo generalmente costo-efficace nel Regno Unito e in Canada, mentre negli Stati Uniti può risultare *borderline* a prezzo di listino e molto favorevole in scenari di sconto, evidenziando un'elevata dipendenza dal costo di acquisizione e dalle assunzioni sui benefici di lungo periodo.

10.9.5.4 Chirurgia metabolica e bariatrica

All'interno della presente revisione, diciassette studi hanno valutato in modo specifico il profilo economico di uno o più interventi di chirurgia metabolica e bariatrica per la gestione dell'obesità e delle condizioni ad essa correlate (tabella 4). In particolare, otto studi hanno analizzato il bendaggio gastrico regolabile (AGB/LAGB) (3,4,9,10,14–16,29), dieci studi hanno valutato il *bypass* gastrico (GBP/RYGB/LRYGB) (3–5,11,14,22,24,25,28,29), sei studi hanno esaminato la *sleeve gastrectomy* (SG/LSG) (12,14,22,26,28,29).

Non sono emerse evidenze relative alla diversione bilio-pancreatica (BPD) o al *bypass* duodeno-ileale con anastomosi singola (SADI).

Tabella 4

Sintesi evidenze economiche chirurgia metabolica e bariatrica

		Costi			Efficacia		Risultati		
Autore (anno, ref)	**Intervento**	**Anno riferimento costi**	**Costo medico diretto**	**Costo incrementale**	**Efficacia**	**Efficacia incrementale**	**ICER**	**Analisi di sensibilità**	**Risultati principali**
Ackroyd (2006, 3)	*Bypass* gastrico (GBP) o bendaggio gastrico regolabile (AGB)	2005 (EUR)	Costi diretti sanitari cumulativi a 5 anni (inclusi intervento, *follow-up*, complicanze e gestione DM2 residuo). Germania: • GBP € 12 166; • AGB € 13 610; • trattamento convenz. € 17 197. Francia: • GBP € 13 399; • AGB € 14 796; • trattamento	Δ vs trattamento convenzionale (cumulativo 5 anni): • Germania: GBP -€ 5030; AGB -€3586. • Francia: GBP -€ 5877; AGB -€ 4480. • Regno Unito: GBP + £ 2033; AGB + £ 1984.	Esiti clinici *vs* trattamento convenz. (5 anni) con incremento di efficacia cumulativa: • GBP: riduzione 80.8 kg/m²·anni di BMI; +2.6 anni liberi da DM2; • AGB: riduzione 57.8 kg/m²·anni di BMI; +2.5 anni liberi da DM. Tempo intervento: • AGB 1.9 ore;	Δ QALY *vs* trattamento convenz.: • GBP +1.34 QALY; • AGB +1.03 QALY.	Germania e Francia: chirurgia dominante *vs* trattamento convenzionale con ICER negativi (es. GBP Germania -€ 3754/ QALY). Regno Unito: chirurgia costo-efficace vs trattamento convenzionale (<< soglia £ 20 000):	Scenario del caso peggiore: chirurgia 20% meno efficace + trattamento convenzionale a basso costo. Risultati confermati: GBP resta dominante in Germania/ Francia e costo-efficace nel Regno Unito.	Nei diabetici con BMI ≥ 35, la chirurgia metabolica e bariatrica fa risparmiare entro 5 anni in Germania e Francia; nel Regno Unito è altamente costo-efficace, con moderato impatto di *budget*.

			convenz. € 19 276. Regno Unito: • GBP £ 9121; • AGB £ 9072; • trattamento convenz. £ 7083. Complicanze con reintervento/ riospedalizzazione incluse nel totale; *body contouring* non menzionato.		• GBP 3.84 ore. Reintervento: • AGB: rimozione 2.62%, sostituzione 4.05%, revisione 1.22%; • GBP: revisioni per fistole/ perforazioni 0.7%, colecistectomia 1.74%, riparazione ernia incisionale 0.38%. Durata ricovero: • AGB 5 giorni; • GBP 4.88 giorni.		GBP £ 1517/ QALY; AGB £ 1929/ QALY).		
Anselmino (2009, 4)	Chirurgia metabolica e bariatrica laparoscopica: AGB o GBP	2009 (EUR)	Costi diretti sanitari (orizzonte 5 anni): chirurgia (pre-op, ricovero iniziale, *follow-up* 1–5 anni, complicanze) + trattamento convenzionale +	*Budget impact* per 1000 pazienti: AGB *vs* trattamento convenz.: • AT -€ 2942 mln;	Esiti: riduzione del BMI e remissione del DM2 (valori non quantificati). Tempo intervento: • Spagna: GBP 3.84 ore; AGB 1.91 ore. Reintervento: non riportato.	Non riportato.	AGB *vs* trattamento convenzionale (100% DM2 basale): • Austria/ Italia dominante (ICER -2861 €/QALY; -1077 €/QALY);	Scenario del caso peggiore: chirurgia 20% meno efficace + trattamento convenzionale a basso costo. Anche così, i risultati restano costo-	A 5 anni, GBP e AGB sono clinicamente efficaci e con buon rapporto qualità/ prezzo per i pagatori in tutti e tre i Paesi; in Italia

			costi DM2. GBP: • Austria € 6360; • Italia € 7830; • Spagna € 8344. AGB: • Austria € 4785; • Italia € 7759; • Spagna € 5995. Trattamento convenz. (1° anno + *follow-up* anni 2–5): • Austria € 135; • Italia € 468; • Spagna 831. Costo DM2 (5 anni): • Austria € 15 532; • Italia € 17 181; • Spagna € 7502. Costo medio complicanze per paziente:	• IT - € 1107 mln; • ES +€ 1497 mln). GBP *vs* trattamento convenz.: • A -€ 1938 mln; • IT -€ 1670 mln; • ES +€ 3570 mln.	Durata ricovero: • Spagna: GBP 4.88 giorni; AGB 3.50 giorni.		• Spagna costo-efficace (1456 €/ QALY). *End-point* coerenti: • €/*Budget Impact Model* (BIM)-anno -50.9 / -19.2 /+25.9; • €/DM2-*free*-anno -1201 / -452 /611. BIM (per 1000): • risparmio Austria (-€ 2.94 mln) e Italia (-€ 1.11 mln); • incremento Spagna (+€ 1.50 mln). GBP *vs* trattamento convenzionale (100% DM2 basale):	efficaci *o cost-saving*.	e Austria risultano anche meno costosi del trattamento convenzionale.

			• GBP (A € 409; IT € 230; ES € 426); • AGB (A € 340; IT € 305; ES € 311).				• Austria/ Italia dominante (ICER -1447 €/QALY; -1246 €/QALY); • Spagna costo-efficace (2664 €/ QALY). *End-point* coerenti: • €/BIM-anno -24.0 / -20.7 /+44.2; • €/DM2-*free*-anno -740 / -637 / 1362. BIM: come riportato non completato nel testo fornito).		
Assumpção (2019, 5)	GBP laparotomico	2015 (Int$, PPP)	Costo procedura (*una tantum*, per paziente): Int$ 3409. Costi totali per paziente a 10 anni: diabetici (GBP) Int$ 10 506 *vs* clinico Int$	Δ costi per paziente (diabetici, 10 anni): Int$ 3432.	Esiti (QALY, come riportato): pazienti diabetici 0.7432 QALY; trattamento clinico 0.583 QALY (misura riportata nella colonna “Efficacia”	Δ QALY (pazienti diabetici): +1.88 QALY (come riportato).	Pazienti diabetici: Int$ 1820.17/ QALY.	Deterministica: *driver* principali = utilità e costi diretti. Probabilistica: chirurgia costo-efficace nel 99.5% dei casi (diabetici) e	Il GBP è altamente costo-efficace nel sistema sanitario brasiliano; risultati migliori nei pazienti con diabete.

			7074. Inclusi anche costi diretti non sanitari (trasporto/ *care-giver*) e indiretti (assenteismo). *Body contouring*: 15.2% pazienti; costo medio per intervento Int$ 498.46. Costo medio ospedalizzazione IMA (come riportato): Int$ 2156.		originale). Reintervento / complicanze chirurgiche: incluse colecistectomia ed ernioplastica nel primo anno. Tempo intervento/ durata ricovero: non riportati.			93.4% (non diabetici).	
Daniel (2024, 7)	ESG con dispositivo Apollo *OverStitch*	2022 (USD)	Costo procedura per paziente: $ 12 999 (onorari + struttura). Costo gestione complicanza (per episodio): $ 13 852. Costo medico (basale 40 anni, con obesità + DM2) per paziente/anno: $ 14 767.	Δ costi per paziente (DM2): a 5 anni + $ 4183; vita intera -$ 42 497.	Perdita di peso: • a 12 mesi 16.5–25%; • a 5 anni mantenimento medio 15.9%. DM2: probabilità conservativa miglioramento/ risoluzione 19%; senza	Δ QALY (DM2): • a 5 anni: 4.28 ESG *vs* 3.99 senza ESG → +0.29 QALY; • vita intera: 29.57 ESG	Con DM2 (5 anni): costi totali $ 77 874 ESG *vs* $ 73 738 senza ESG; ICER $ 13 922/QALY. Con DM2 (vita intera): $ 451 261 ESG *vs* $ 493 806 senza ESG; ICER negativo (risparmio).	ESG resta costo-efficace (< $ 50 000/ QALY) finché il costo procedura è ≤ $ 23 716. Se probabilità risoluzione diabete è ≥ 28%, ESG diventa *cost-saving* già a 5 anni.	ESG è costo-efficace a 5 anni e *cost-saving* nell'orizzonte vita intera nei pazienti con DM2.

					ESG miglioramento spontaneo 0.21%/anno. Complicanze 2.2%. Tempo intervento/ durata ricovero/ reintervento: non riportati. Utilità prodotta: obesità +DM2 0.797; dopo perdita peso 15% 0.850.	*vs* 26.69 senza ESG → +2.88 QALY.			
Keating (2009a, 10)	LAGB	2006 (AUD)	Totale costi diretti sanitari (orizzonte 2 anni, per paziente): chirurgia AUD 98 931 *vs* trattamento convenz. AUD 101 376. Include: costi iniziali 2 anni RCT (chirurgia 13 383 *vs* trattamento convenz. 3397), manutenzione LAGB 6477, complicanze	Δ totale (2 anni, per paziente): -AUD 2444.	Esiti: anni in remissione dal diabete, anni di vita totali e QALY (valori assoluti non riportati qui). Complicanze: probabilità cumulativa stimata 17% ogni 10 anni. Tempo intervento/ durata ricovero/ reintervento: non riportati.	Δ QALY scontati *vs* convenz.: +1.2 (15.7 *vs* 14.5 QALY).	ICER puntuale non riportato nel testo fornito; risultati sintetizzati come dominanza/ probabilità di costo-efficacia.	PSA Monte Carlo: 20 000 simulazioni/ 1000 coorti → 98% probabilità costo-efficace (< 50 000 AUD/ QALY) e 57% probabilità dominante. Caso peggiore: remissione al limite inferiore studio → ICER 39 700 AUD/	LAGB è dominante nel DM2 di recente diagnosi in Australia; recupero investimento entro 10 anni, grazie ai risparmi sui costi del diabete.

			chirurgiche (per paziente): AUD 1768, costi DM2 (chirurgia 60 824 *vs* trattamento convenzionale 95 105).					QALY; costi DM2 al 43% della media → 13 400 AUD/QALY; combinazione (ridotto effetto + < durata remissione) → 48 200 AUD/ QALY (ancora accettabile).	
Keating (2009b, 10)	LAGB	2006 (AUD)	Totale costi diretti sanitari (orizzonte 2 anni, per paziente): chirurgia AUD 13 383 *vs* trattamento convenz. AUD 3396. Componenti: • LAGB AUD 8527; • visite/consulti (chirurgia 1727 *vs* trattamento convenz. 511); • farmaci (chirurgia	Δ (2 anni, per paziente): + AUD 9987.	Remissione diabete: 73% (22/30) chirurgia vs 13% (4/30) convenzionale. Tempo intervento medio 54 minuti. Reintervento /complicanze che richiedono intervento: ~7% (0.07/paziente). Durata media ricovero 1.28 giorni.	Incremento remissioni: +18 casi di remissione su 30 pazienti.	16 600 AUD per ogni caso addizionale di diabete in remissione (misura per esito, non €/ QALY).	Studio basato su dati reali dello studio: risultati ritenuti meno soggetti a incertezza rispetto a modelli previsionali.	La chirurgia è costo-efficace già a 2 anni; investimento iniziale compensato da tasso di remissione del diabete molto superiore alla terapia convenzionale.

			942 *vs* trattamento convenz. 1439). Complicanze/ revisioni (per paziente): AUD 866.						
Klebanoff (2017, 11)	RYGB laparoscopico	2024 (USD)	Costo intervento chirurgico iniziale (per paziente): $ 27 732. Costo intervento intensivo sullo stile di vita (ILI) (per paziente): 1° anno $ 1982; dal 10° anno $ 141/anno. Costo complicanze chirurgiche precoci (incremento sul costo iniziale, per paziente): • maggiore +$ 44 483; • moderata +$ 27 232. Costi annui stati di salute:	Non riportato come Δ costi (riportati ICER).	Δ QALY vs non trattamento: • obesità lieve 0.678–1.336 (F1–F3); • obesità moderata 1.309–1.850 (F1–F3). ΔLY fino a + 3.307 anni (lieve, F3) e + 4.018 anni (moderata, F3). Remissione NASH: 69.7% a 5 anni post-chirurgia *vs* 25% a 1 anno con ILI. Recidiva annua NASH: chirurgia 6.3% *vs* ILI 17.7%. Tempo intervento/ durata ricovero/ re-interventi:	Incrementi sintetizzati: rispetto a non trattamento, chirurgia +0.678–1.336 QALY (obesità lieve) e +1.309–1.850 QALY (obesità moderata); LY incrementali fino a 3.307 (lieve) e 4.018 (moderata). ILI: incrementi QALY più contenuti,	ICER (chirurgia "tutti" *vs* riservata a F3) per obesità: • lieve $ 48 836/ QALY; • moderata $ 24 949/ QALY; • grave $ 19 222/ QALY.	Deterministica: classe I sensibile ai valori di HRQoL legata al peso. PSA: obesità moderata → chirurgia per tutti strategia ottimale nel 100% dei casi.	Chirurgia metabolica e bariatrica superiore a ILI in QALY e sopravvivenza in tutte le classi; costi iniziali elevati ma grandi risparmi evitando cirrosi scompensata e trapianti.

			• NASH F0–F3 $ 728/anno; • cirrosi compensata $ 1745/anno; • cirrosi scompensata $ 19 389/anno; • epato-K $ 36 655/ anno. Trapianto fegato: 1° anno $ 179 080; anni successivi $ 44 074/ anno.		non riportati.	0.452–0.532 e 0.456–0.470).			
Klebanoff (2019, 22)	Chirurgia metabolica e bariatrica laparoscopica: *sleeve gastrectomy* (SG) o RYGB	2017 (USD)	Costo procedura (per paziente): • SG $ 23 660; • RYGB $ 28 734. Costi annui stati di salute: • cirrosi compensata $ 5886; • epatocarcinoma $ 90 344.	Δ costi riportato per strategie e classi BMI (misura come in fonte) Obesità moderata: • ILI 8145; • SG 1122;	Esiti: aumento aspettativa di vita e QALY; rallentamento progressione malattia epatica. Reinterventi (complicanze maggiori richiedono secondo intervento): • SG 3.47%; • RYGB 5.34%.	Efficacia incrementale (valori come riportato). Obesità moderata: • ILI 0.073; • SG 0.829; • RYGB 0.019.	ICER (come riportato) Obesità moderata: • ILI “dominata estesa”; • SG $ 10 274; • RYGB $ 329 002. Obesità lieve: • ILI “dominata	Deterministica (tornado) + PSA 10mila iterazioni.	SG è l’opzione più costo-efficace per cirrosi e NASH in tutte le classi di peso, incluso sovrappeso.

			Complicanze incluse: maggiori $ 46 091 e minori $ 1414.	• RYGB 6099. Obesità lieve: • ILI 7642; • SG 4848; • RYGB 6014.	Tempo intervento/ durata ricovero: non riportati.	Obesità lieve: • ILI 0.020; • SG 0.648; • RYGB 0.002.	estesa"; • SG $ 18 716; • RYGB $ 3 667 701.		
Kovács (2023, 12)	Chirurgia metabolica e bariatrica (SG o RYGB; rapporto 60:40)	2021 (EUR)	Costi diretti sanitari totali scontati (per paziente, orizzonte modello): chirurgia € 67 035 (BMI 30–35) *vs* controllo € 91 419. Include *micro-costing* chirurgico, strumenti, eventi avversi/ complicanze breve-lungo termine, farmaci. Include anche vitamine/ oligo-elementi (misura non quantificata qui) a carico del paziente.	Δ costi medi per paziente: • BMI 30–35 = -€ 24 384; • BMI 35–40 = -€ 18 771.	QALY (scontati): • BMI 30–35 8.51 *vs* 7.01; • BMI 35–40 8.29 *vs* 6.93. Tempo libero da complicanze: diabete ridotto/ ritardato (anni). Reinterventi: conversione SG→RYGB modellata nel 50% entro 15 anni. Tempo intervento/ durata ricovero: non riportati.	Δ QALY: +1.36–1.50 (secondo BMI). Δ aspettativa di vita: +0.91–1.31 anni. Ritardo complicanze (anni): • IMA +1.94–2.91; • cecità +1.45–2.74.	Dominante: chirurgia più efficace e meno costosa del trattamento convenzionale.	PSA + analisi di scenario (es. raddoppio complicazioni o *rebound* HbA1c): tutte confermano la robustezza della dominanza.	In Ungheria, chirurgia metabolica e bariatrica è economicamente superiore alla terapia convenzionale: risparmia risorse pubbliche e migliora quantità/ qualità di vita.

			Include conversione SG→RYGB (50% entro 15 anni, come riportato).						
Picot (2009, 14)	Chirurgia metabolica e bariatrica (GBP, AGB, BPD, SG, VBG; laparo-scopica/ tomica)	2008 (sterlina)	Costo totale intervento (orizzonte 2 anni, per paziente): • LGBP £ 11 462; • LAGB £ 8762. Include costi procedura, materiali, tempo operatorio, pre-op e post-op (2 anni) + gestione complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità (esempi: • DM2 £ 2197/ anno; • *ictus* £ 9540 evento acuto + £ 2565/anno	Δ costi: +£ 5032 a 2 anni; ~£ 1500 su 20 anni (come riportato).	Esiti clinici (2 anni) LAGB *vs* trattamento convenzionale: • perdita peso 20.0% *vs* 1.4%; • remissione DM 73% *vs* 13%; • remissione sindrome metabolica 70% *vs* 13%; • Δ HbA1c -1.43% (maggiore nel chirurgico); • riduzione PAS 6.0 *vs* 1.7 mm Hg; • Δ colesterolo totale/HDL 0.82 *vs* 0.14.	Δ QALY: +0.27 (2 anni) fino a +1.10 (20 anni).	ICER: • 2 anni £ 18 930/ QALY; • 5 anni £ 4580/ QALY; • 20 anni £ 1367/ QALY.	A 20 anni, probabilità costo-efficace = 100% a soglie £ 20 000 e £ 30 000/QALY; risultati entro *range* accettabile in quasi tutti gli scenari deterministici (chirurghi meno esperti, costi operativi aumentati).	Chirurgia clinicamente efficace e costo-efficace *vs* trattamento non chirurgico nell'obesità moderata-severa; benefici aumentano su orizzonti lunghi (20 anni) e restano accettabili per NHS.

			cronico; • IMA £ 1613 evento acuto + £ 565/anno cronico).		Tempo operatorio: • GBP laparoscopico 180 min; • AGB laparoscopico 120 min. Tassi reintervento: • LAGB 2%; • GBP 13.5%; • colecistectomia ~20% entro 2 anni; • ernia interna ~5% GBP. Durata ricovero: • GBP 5 giorni; • AGB 2 giorni.				
Picot (2012, 15)	LAGB	2010 (sterlina)	Include costi chirurgia/materiali/degenza e gestione non chirurgica (programma intensivo ~£ 3681; misura come	Δ (20 anni, obesità classe I + DM2): £ 5461.	Esiti (2 anni) LAGB *vs* trattamento non chirurgico: • perdita peso 20–21.6% *vs* 1.4–5.5%; • remissione DM2	Δ QALY: +1.10 a 20 anni.	ICER: • a 2 anni £ 20 159/ QALY; • a 20 anni £ 1634/ QALY.	Sensibile a: utilità da riduzione BMI, *performance* chirurgo (inesperti: -25% efficacia), costi gestione diabete.	Chirurgia clinicamente efficace e costo-efficace per BMI 30–40 con DM2.

			riportata). Costi stati di salute: • DM2 £ 2321/ anno; • IMA £ 1704 evento acuto; • *ictus* £ 10 078 evento acuto. Include reinterventi e colecistectomia (20%).		73% *vs* 13%; • remissione sindrome metabolica: dal 97% al 30% (studio Dixon). Tempo intervento: 120 min. Reinterventi /complicanze: infezioni ferita, allargamento tasca gastrica (2), rigurgito persistente con rimozione bendaggio (1), prolasso parete gastrica; colecistite acuta con colecistectomia; revisioni per prolasso/ fallimento tecnico. Durata ricovero: 2 giorni.				
Pollock	LAGB	2010 (sterlina)	Incremento costo trattamento (per	Δ costi: £ 3298 (con riduzione	HbA1c -1.81% (LAGB) *vs* -0.38%	Δ QALY: +0.92.	*Base case*: £ 3602/QALY (molto	CEAC: 100% probabilità costo-	LAGB è altamente costo-

(2012, 16)			paziente): £ 4552 (procedura + complicanze post-op + regolazioni). Valorizzazione complicanze prevenute: • IMA £ 5807 (evento); • *ictus* £ 3552 (evento).	£ 907 nei costi complicanze CV).	(terapia medica *standard*). Peso -21.1 kg (LAGB). Tempo medio prima di qualsiasi complicanza diabete: 3.16 → 3.74 anni. Tempo intervento/ durata ricovero/ reinterventi: non riportati.	Δ LY: +0.64 (scontati).	basso *vs* soglie NICE £ 20–30 000).	efficace a £ 20 000/ QALY. Caso peggiore: ICER £ 36 377; caso migliore: chirurgia dominante.	efficace per pazienti con obesità e DM2 nel Regno Unito.
Rognoni (2020, 29)	Chirurgia metabolica e bariatrica (AGB, GBP, SG)	2018 (EUR)	Costi diretti iniziali (per paziente): chirurgia ~€ 5681 *vs* dieta € 342 (1° anno). Include anche costi indiretti in prospettiva sociale: perdite produttività fino a € 16 611/ anno (per pensionamento anticipato).	Δ costi (misura come riportata): risparmi netti (Δ negativi) in tutti i gruppi (esempi da - € 11 590 pagatore a - € 304 031 sociale).	Guadagno salute: incremento QALY ~1.4–1.9 in tutti i sottogruppi *vs* dieta. Modella tassi di remissione diabete molto più elevati per chirurgia (*bypass/ sleeve*) *vs* dieta, con riduzione immediata della disutilità da malattia.	Δ QALY: +1.41–1.94 (monetizzati in tabella IV).	Valori riportati come positivi in tutti i gruppi: € 54 647–€ 122 960 (pagatore) e €141 192– €380 286 (sociale).	*Break-even* (punto di pareggio): • pagatore (SSN) 3–4 anni; • sociale 1–2 anni. Variando WTP 0–€ 100 000, chirurgia resta preferibile nella maggior parte degli scenari.	Guadagno monetario netto sempre positivo e molto elevato: la chirurgia “ripaga” ampiamente l’investimento ; investimento profittevole per SSN e società con benefici > costi già dopo 2–4 anni.

			Valorizzazione complicanze: • diabete € 1646/ anno; • *ictus* acuto € 12 123/ evento.		Tempo intervento/ durata ricovero/ reinterventi: non riportati..				
Tang (2016, 28)	LSG, LRYGB	2013 (CNY)	Breve termine (costi immediati, per paziente): • terapia medica $ 1510; • LSG $ 7968; • LRYGB $ 9516. Vita intera (per paziente): • ter. medica $ 37 183; • LSG $ 42 795; • LRYGB $ 49 646. Diretti non sanitari (per paziente): • terapia medica $ 75; • LSG $ 164; • LRYGB $ 174. Indiretti (per paziente):	Non riportato	Remissione diabete (2 anni): • completa 50.0% (LSG) *vs* 36.8% (LRYGB); • parziale 76.5% (LSG) *vs* 57.9% (LRYGB). Metabolismo: • HbA1c 7.4% → 6.0% (LSG) e 6.4% (LRYGB) a 2 anni; • riduzioni significative glicemia a digiuno; • perdita peso eccessivo 61.1%. Complicanze: • nessun decesso; • 4 complicanze lievi	QALY totali: • terapia medica 23.40; • LSG 41.59; • LRYGB 41.46.	Costo per QALY (come riportato): • LSG $ 1029/ QALY; • LRYGB $ 1197/ QALY; • terapia medica $ 1589/ QALY.	Determinante principale: costo. • Raddoppiare il costo → rapporto costo-efficacia più basso; • dimezzarlo → rapporto più alto. LSG resta strategia predominante in tutte le variazioni. Tipo farmaci nel braccio farmacologico (metformina/	La chirurgia non è "*cost-saving*" per l'elevato costo iniziale, ma è estremamente costo-efficace perché produce molti più QALY: ~23.4 anni in salute con terapia medica *vs* ~41.5 con chirurgia; quindi, costo/ QALY più basso (specie LSG).

			• terapia medica $ 352; • LSG $ 378; • LRYGB $ 394.		(nausea, dolore, sanguinamento) trattate conservativamente. Tempo intervento/ durata ricovero/ reinterventi: non riportati.			sulfaniluree/ insulina) ha impatto minimo e non cambia conclusioni. Tornado separati: medico *vs* LSG; medico *vs* LRYGB; LSG *vs* LRYGB.	
Tu (2019, 24)	RYGB laparoscopico	2013 (CNY)	Costo procedura + farmaci post-op immediati (1° anno, per paziente): $ 7924. Complicanze precoci incluse nel totale.	Chirurgia più costosa nel 1° anno ($ 8483 *vs* $ 1995); dal 2° anno diminuzione nel gruppo RYGB (Δ complessivo non quantificato nel testo riportato).	Esiti (1 anno): • HbA1c 8.6% → 6,2%; • BMI 30.7 → 24.3. Re interventi /complicanze: 4 pazienti (3.8%) colecistectomia per colecistite acuta tardiva. Tempo intervento/ durata ricoveri: non riportati.	Δ QALY (4 anni): +0.162 a favore di RYGB.	ICUR: $ 19 359/ QALY guadagnato.	Non descritte nel testo fornito.	RYGB costo-efficace in Cina per DM2 + obesità (BMI ≥ 27.5) entro 4 anni, poiché ICUR < soglia WTP.
Wan	LRYGB	2015 (CNY)	Costi diretti (per paziente): 1° anno:	Δ (come riportato):	Definizione remissione: glicemia a digiuno ≤	Δ QALY: +2.51.	Dominante.	Robustezza: variando parametri	In Cina, chirurgia metabolica e

(2019, 25)			chirurgia CNY 46 404 *vs* farmacologica CNY 12 581. Costi annuali di mantenimento (per paziente/anno): chirurgia CNY 2766 *vs* farmacologica CNY 7674. *Break-even* al ciclo 11.	-26 869 CNY.	5.4 mmol/L e HbA1c ≤ 6.0% senza farmaci. QALY totali: chirurgia 13.46 *vs* farmaci 10.95. Utilità prodotta chirurgia *vs* farmaci: • remissione diabete 0.95; cronico 0.77; • remissione a 2 anni: 53.6% *vs* 2.6%. Tempo intervento/ durata ricovero/ reinterventi: non riportati.			chiave (costi/ utilità) ± 20%, la chirurgia resta preferibile; probabilità di essere più costo-efficace alla soglia WTP cinese = 100%.	bariatrica per obesità con DM2 di recente diagnosi è strategia dominante: risparmi economici e migliori esiti *vs* farmaci.
Yu (2024, 26)	LSG	2022 (CNY)	Costo intervento (*una tantum*, per paziente): $ 6501 ± 297. Costo medico annuo basale (controllo, per paziente/anno): $ 223. Costi vita intera (per paziente): $ 17 130 per	Δ costi (vita intera per paziente): $ 5842.	Perdita di peso (1 anno): • totale 32.7 ± 7.3%; • eccessivo 97.8 ± 23.1% (BMI ideale 24); • riduzione BMI	Δ QALY: +1.35 (coerente con i totali vita intera riportati).	ICER vita intera (sottogruppi): • diabetici $ 4153/QALY *vs* non diabetici $ 4926; • età 18–29	Soglia costo intervento: LSG resta costo-efficace finché costo ≤ $ 24 541 (quasi 4×costo attuale).	LSG altamente costo-efficace in Cina; benefici massimi nei giovani, con BMI elevato e diabetici.

			LSG *vs* $ 11 288 per non chirurgia (esclusi integratori e cambiamenti dietetici a lungo termine).		12.2 ± 3.3 kg/m². Δ QALY 1.35. La perdita di 1 unità di BMI comporta un aumento di +0.0055 QALY. QALY totali vita intera: 15.98 (LSG) *vs* 14.63 (non chirurgia). Tempo intervento/ durata ricovero/ reinterventi: non riportati.		anni $ 3893/ QALY *vs* ultra36enni $ 4969; • BMI ≥ 40 $ 3746/ QALY *vs* BMI 30–35 $ 5104).		

10.9.5.4.1 Bendaggio gastrico regolabile (AGB/LAGB)

Dal punto di vista dei **costi**, il LAGB comporta un investimento iniziale superiore rispetto al trattamento convenzionale, legato alla procedura chirurgica e al *follow-up* specialistico. Tuttavia, nella maggior parte degli studi tali costi risultano compensati, nel medio-lungo periodo, dalla riduzione delle spese per la gestione del diabete e delle sue complicanze. In Ackroyd et al. (2006) (3), i costi cumulativi a 5 anni risultano inferiori rispetto al trattamento convenzionale in Germania e Francia (risparmi compresi tra € 3586 e € 4480 per paziente), mentre nel Regno Unito l'intervento comporta un costo incrementale modesto (£ 1984), ampiamente giustificato dai benefici in termini di salute. Analogamente, Anselmino et al. (2009) (4) mostrano che, su un orizzonte di 5 anni, il LAGB è associato a risparmi netti in Austria e Italia, mentre in Spagna determina un incremento di spesa contenuto, con un impatto di *budget* comunque sostenibile.

Per quanto riguarda l'**efficacia clinica**, il LAGB è associato a una riduzione significativa e duratura del peso corporeo e a un'elevata probabilità di remissione o miglioramento del DM2. Negli studi basati su dati di *trial* randomizzati, il tasso di remissione del DM2 a breve termine raggiunge il 73% nei pazienti sottoposti a LAGB, rispetto a circa il 13% nei gruppi di trattamento convenzionale (10,14). Tali benefici si traducono in un aumento degli anni liberi da DM2 e in un miglioramento sostanziale della QoL, come riflesso nei guadagni in QALY riportati negli studi modellistici.

In termini di **efficacia incrementale**, i guadagni in QALY associati al LAGB variano generalmente tra +0.9 e +1.2 QALY rispetto alla gestione non chirurgica, a seconda dell'orizzonte temporale e della popolazione considerata (9,16,29). Tali incrementi risultano maggiori nei pazienti con DM2 di recente diagnosi e nei soggetti con BMI più elevato, nei quali è più marcata la riduzione del rischio di complicanze metaboliche e CV.

Gli **ICER** riportati per il LAGB risultano generalmente molto favorevoli. Nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale britannico, Pollock et al. (2012) (16) stimano un ICER pari a £ 3602/ QALY, ben al di sotto delle soglie NICE (£ 20 000–30 000/QALY). Nei modelli australiani, il LAGB risulta spesso dominante o altamente costo-efficace, con probabilità di costo-efficacia > 95% a una soglia di 50 000 AUD/QALY (9). Anche nelle valutazioni europee e italiane, l'intervento presenta ICER negativi o prossimi allo zero, indicando una combinazione di

maggior efficacia e minori costi nel medio periodo (4,29).

Le **analisi di sensibilità**, sia deterministiche sia probabilistiche, confermano la robustezza dei risultati. I principali *driver* di incertezza sono rappresentati dalla durata della remissione del DM2, dai costi di gestione delle complicanze e dai coefficienti di utilità associati alla riduzione del BMI. Tuttavia, anche negli scenari più conservativi, ad esempio ipotizzando una minore efficacia clinica o costi chirurgici più elevati, il LAGB rimane generalmente al di sotto delle soglie di disponibilità a pagare considerate accettabili nei diversi contesti sanitari (9,15).

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che il bendaggio gastrico regolabile rappresenta un intervento clinicamente efficace e costo-efficace per il trattamento dell'obesità, in particolare nei pazienti con DM2. Pur richiedendo un investimento iniziale, il LAGB consente di ottenere benefici sanitari rilevanti e sostenibili dal punto di vista economico, con un recupero dei costi nel medio periodo.

10.9.5.4.2 Bypass gastrico (GBP/RYGB/LRYGB)

Il *bypass* gastrico, nelle sue diverse declinazioni tecniche (*bypass* "tradizionale", Roux-en-Y e laparoscopico Roux-en-Y), rappresenta uno degli interventi di chirurgia metabolica e bariatrica più ampiamente valutati dal punto di vista economico.

Dal punto di vista dei **costi diretti** sanitari, il *bypass* gastrico comporta un investimento iniziale più elevato rispetto sia al trattamento conservativo sia ad altre procedure restrittive, a causa dei costi chirurgici, della maggiore durata dell'intervento e del *follow-up* più intensivo. Tuttavia, nella maggior parte dei contesti analizzati, tali costi sono parzialmente o totalmente compensati nel medio-lungo periodo dai risparmi legati alla remissione del DM2 e alla riduzione delle complicanze. In Ackroyd et al. (2006) (3), il GBP porta a risparmi entro 5 anni rispetto al trattamento convenzionale in Germania e Francia (risparmi fino a € 5877 per paziente), mentre nel Regno Unito determina un costo incrementale contenuto (£ 2033), associato a benefici clinici rilevanti. Risultati coerenti emergono da Anselmino et al. (2009) (4), che mostrano dominanza del GBP in Austria e Italia e costo-efficacia in Spagna. Gli studi condotti in contesti extra-europei confermano questo profilo. In Brasile, Assumpção et al. (2019) (5) stimano un incremento di costo a 10 anni pari a circa Int$

3400 per paziente diabetico, a fronte di un guadagno di oltre +1.8 QALY, con un ICER estremamente favorevole (circa Int$ 1820/QALY). In Cina, Tu et al. (2019) (24) e Wan et al. (2019) (25) riportano che il RYGB diventa dominante o altamente costo-efficace già entro pochi anni, grazie a un rapido calo dei costi annuali di gestione del DM2 dopo l'intervento.

Per quanto riguarda l'**efficacia clinica**, il *bypass* gastrico mostra benefici sostanziali e duraturi. I tassi di remissione del DM2 sono generalmente superiori rispetto alle procedure restrittive, con valori che superano il 50% già nei primi 1–2 anni e che rimangono elevati nel lungo periodo (14,24). Nei modelli focalizzati su esiti di lungo termine, il *bypass* è associato a un incremento significativo dell'aspettativa di vita e a una riduzione marcata del rischio di eventi CV e di progressione di patologie epatiche avanzate. In Klebanoff et al. (2017) (22), il LRYGB determina guadagni compresi tra +0.7 e +1.9 QALY, a seconda della classe di BMI e dello stadio di fibrosi epatica, con incrementi di sopravvivenza fino a oltre 4 anni nei pazienti con obesità moderata-severa e NASH avanzata.

L'**efficacia incrementale** del *bypass* gastrico rispetto alla gestione non chirurgica o agli interventi intensivi sullo stile di vita è pertanto elevata, con guadagni in QALY generalmente compresi tra +1.0 e +2.5 sull'intera vita, come riportato negli studi europei, nordamericani e asiatici (25,29). In molti casi, tali benefici superano quelli osservati con altre tecniche bariatriche, giustificando i costi iniziali più elevati.

Gli **ICER** associati al *bypass* gastrico risultano sistematicamente inferiori alle soglie di *willingness-to-pay* adottate nei diversi Paesi. Nel Regno Unito, Picot et al. (2009) (14) stimano ICER pari a £ 18 930/QALY a 2 anni, che scendono a £ 4580/QALY a 5 anni e a £ 1367/QALY su 20 anni. Negli Stati Uniti, Klebanoff et al. (2017) (11) riportano ICER compresi tra $ 19 000 e $ 49 000/QALY, pienamente compatibili con le soglie comunemente adottate. In numerosi scenari, in particolare nei pazienti con DM2 o complicanze e patologie metaboliche severe correlate all'obesità, il *bypass* risulta addirittura dominante.

Le **analisi di sensibilità** confermano la solidità di tali conclusioni. I parametri che maggiormente influenzano i risultati sono i costi iniziali della procedura, la durata della remissione del DM2 e i valori di utilità associati alla perdita di peso. Tuttavia, anche ipotizzando una riduzione dell'efficacia chirurgica o un aumento dei costi peri-operatori, il *bypass* gastrico rimane costo-efficace nella quasi totalità degli scenari analizzati.

In **sintesi**, le evidenze disponibili indicano che il *bypass* gastrico, nelle sue diverse varianti tecniche, rappresenta un intervento ad alto valore economico, in grado di generare benefici clinici rilevanti e sostenibili dal punto di vista dei costi. In particolare, nei pazienti con obesità severa e complicanze e patologie metaboliche correlate all'obesità, il GBP/RYGB/LRYGB emerge come una strategia costo-efficace o addirittura *cost-saving* nel medio-lungo periodo per il trattamento dell'obesità.

10.9.5.4.3 Sleeve gastrectomy (SG/LSG)

La *sleeve gastrectomy* (SG), prevalentemente eseguita in approccio laparoscopico (LSG), rappresenta una delle procedure bariatriche più diffuse negli ultimi anni e occupa una posizione intermedia tra le tecniche puramente restrittive e quelle malassorbitive. Nella presente revisione, la SG è stata valutata in 7 studi (12–14,22,26,28,29). In alcuni lavori la SG è stata analizzata come procedura a sé stante, mentre in altri è stata confrontata direttamente con il *bypass* gastrico o modellata come parte di strategie miste.

Dal punto di vista dei **costi** diretti sanitari, la SG presenta generalmente un costo iniziale inferiore rispetto al *bypass* gastrico, riflettendo una minore complessità tecnica, tempi operatori più brevi e un tasso di complicanze peri-operatorie lievemente più contenuto. I costi di intervento riportati variano in modo significativo tra i Paesi: negli Stati Uniti e in Canada oscillano tra circa $ 23 000 e $ 27 000 per paziente (13,30), mentre in contesti europei risultano inferiori, pur includendo *follow-up* e gestione delle complicanze (12). In Cina, è stato stimato un costo *una tantum* di circa $ 6500 per paziente, riflettendo differenze strutturali nei sistemi sanitari e nei costi di erogazione (26).

Nonostante l'investimento iniziale, la SG è frequentemente associata a risparmi cumulativi nel lungo periodo, grazie alla riduzione dei costi legati alla gestione del DM2 e delle complicanze CV. In Kovács et al. (2023) (12), la chirurgia (SG o RYGB, con prevalenza di SG) risulta dominante rispetto alla terapia convenzionale in tutte le classi di BMI analizzate, con risparmi medi compresi tra € 18 771 e € 24 384 per paziente. Analogamente, Rognoni et al. (2020) (29) mostrano che, includendo anche la prospettiva sociale, la SG contribuisce a un rapido *break-even* (punto di pareggio) (1–4 anni), grazie ai benefici in termini di produttività e riduzione della disabilità.

Per quanto riguarda l'**efficacia clinica**, la SG determina una perdita di peso significativa e sostenuta nel tempo, con riduzioni del BMI generalmente comprese tra 10 e 13 kg/m² nel primo anno e percentuali di perdita del peso in eccesso spesso > 60% (26,28). I benefici metabolici sono rilevanti: nei pazienti con DM2, la SG è associata a tassi di remissione completa o parziale che variano tra il 36% e oltre il 70% nei primi 1–2 anni, a seconda delle definizioni adottate e delle caratteristiche della popolazione (14,28).

L'**efficacia incrementale**, espressa in termini di QALY, risulta consistente. Rispetto all'assenza di chirurgia, Yu et al. (2024) (26) riportano un guadagno di +1.35 QALY sull'intera vita, con benefici maggiori nei soggetti più giovani, con BMI ≥ 40 kg/m² e con diabete. In Klebanoff et al. (2019) (22), la SG emerge come la strategia con il miglior equilibrio tra efficacia e costi nei pazienti con cirrosi/NASH compensata, superando sia il *bypass* gastrico sia gli interventi non chirurgici in termini di QALY incrementali per unità di costo.

Gli **ICER** associati alla SG sono generalmente molto favorevoli. Nei modelli europei e nordamericani, gli ICER si collocano ampiamente al di sotto delle soglie di WTP comunemente adottate: ad esempio, Klebanoff et al. (2019) (22) stimano un ICER di circa $ 10 000–20 000/QALY per la SG, mentre Yu et al. (2024) (26) riportano valori < $ 5000/QALY in tutti i sottogruppi analizzati. In diversi contesti, la SG risulta addirittura dominante, combinando maggiore efficacia e minori costi rispetto alla gestione non chirurgica (12,29).

Le **analisi di sensibilità** indicano che i principali determinanti dei risultati economici sono il costo iniziale dell'intervento, la durata del mantenimento della perdita di peso e i coefficienti di utilità associati alla riduzione del BMI. Tuttavia, anche in scenari conservativi, ad esempio ipotizzando un aumento rilevante dei costi chirurgici o una riduzione dell'efficacia nel lungo termine, la SG rimane costo-efficace nella quasi totalità delle simulazioni probabilistiche.

In **conclusione**, le evidenze disponibili mostrano che la SG rappresenta una strategia di elevato valore economico, caratterizzata da un profilo di costo-efficacia particolarmente favorevole. Pur offrendo benefici metabolici lievemente inferiori rispetto al *bypass* gastrico in alcune popolazioni ad altissimo rischio, la SG si distingue per un miglior rapporto tra costi iniziali ed esiti di salute, configurandosi come un'opzione ottimale o preferibile in numerosi

contesti clinici e sanitari.

10.9.6 Bibliografia

1. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al, on behalf of CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMC Med 2022, 20: 23. DOI: 10.1186/s12916-021-02204-0.
2. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med 2015, 162: 777–784. DOI: 10.7326/M14-2385.
3. Ackroyd R, Mouiel J, Chevallier JM, Daoud F. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. Obes Surg 2006, 16: 1488–1503. DOI: 10.1381/096089206778870067.
4. Anselmino M, Bammer T, Fernández Cebrián JM, et al. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). Obes Surg 2009, 19: 1542–1549. DOI: 10.1007/s11695-009-9946-z.
5. Assumpção RP, Bahia LR, Da Rosa MQM, et al. Cost-utility of gastric bypass surgery compared to clinical treatment for severely obese with and without diabetes in the perspective of the Brazilian public health system. Obes Surg 2019, 29: 3202–3211. DOI: 10.1007/s11695-019-03957-7.
6. Capehorn M, Johansson E, Davies A, et al. Cost-effectiveness of tirzepatide versus liraglutide, both adjunct to diet and exercise, for patients with obesity or overweight: a UK perspective. Adv Ther 2025, 42: 5055–5071. DOI: 10.1007/s12325-025-03288-3.
7. Daniel M, Fritz C, Abebe T, et al. Cost-effectiveness analysis of endoscopic sleeve gastroplasty. Techn Innov Gastroint Endosc 2024, 26: 244–251. DOI: 10.1016/j.tige.2024.06.001.
8. Iannazzo S, Zaniolo O, Pradelli L. Economic evaluation of treatment with orlistat in Italian obese patients. Curr Med Res Opin 2008, 24: 63–74. DOI: 10.1185/030079908x253591.
9. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. Diabetes Care 2009,

32: 567–574. DOI: 10.2337/dc08-1749.

10. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, et al. Cost-efficacy of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 580–584. DOI: 10.2337/dc08-1748.
11. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, et al. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: a clinical and cost-effectiveness analysis. Hepatology 2017, 65: 1156–1164. DOI: 10.1002/hep.28958.
12. Kovács G, Mohos E, Kis JT, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery in patients living with obesity and type 2 diabetes. J Diabetes Res 2023, 2023: 1–8. DOI: 10.1155/2023/9686729.
13. Ontario Health (Quality). Bariatric surgery for adults with class I obesity and difficult-to-manage type 2 diabetes: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2023, 23: 1–151. PMID: 38130940.
14. Picot J, Jones J, Colquitt J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009, 13 (41). https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13410/.
15. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. Obes Surg 2012, 22: 1496–1506. DOI: 10.1007/s11695-012-0679-z.
16. Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. Diabetes Obes Metab 2013, 15: 121–129. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01692.x.
17. Ramos M, Larsen S, Fusco F, et al. The cost-effectiveness of subcutaneous semaglutide 2.4 mg in the management of people living with obesity and prediabetes in England. J Med Econ 2025, 28: 1887–1898. DOI: 10.1080/13696998.2025.2575692.
18. Maetzel A, Ruof J, Covington M, Wolf A. Economic evaluation of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacoeconomics 2003, 21: 501–512. DOI: 10.2165/00019053-200321070-00005.
19. McEwan P, Bøg M, Faurby M, et al. Cost-effectiveness of semaglutide in people with obesity

and cardiovascular disease without diabetes. J Med Econ 2025, 28: 268–278. DOI: 10.1080/13696998.2025.2459529.

20. Olivieri AV, Muratov S, Larsen S, et al. Cost-effectiveness of weight-management pharmacotherapies in Canada: a societal perspective. Int J Obes 2024, 48: 683–693. DOI: 10.1038/s41366-024-01467-w.
21. Lamotte M, Annemans L, Lefever A, et al. A health economic model to assess the long-term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002, 25: 303–308. DOI: 10.2337/diacare.25.2.303.
22. Klebanoff MJ, Corey KE, Samur S, et al. Cost-effectiveness analysis of bariatric surgery for patients with nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. JAMA Netw Open 2019, 2: e190047. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0047.
23. Ruof J, Golay A, Berne C, et al. Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. Int J Obes 2005, 29: 517–523. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802925.
24. Tu Y, Wang L, Wei L, et al. Cost-utility of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in Chinese patients with type 2 diabetes and obesity with a BMI ≥ 27.5 kg/m^2: a multi-center study with a 4-year follow-up of surgical cohort. Obes Surg 2019, 29: 3978–3986. DOI: 10.1007/s11695-019-04069-y.
25. Wan B, Fang N, Guan W, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery versus medication therapy for obese patients with type 2 diabetes in China: a Markov analysis. J Diabetes Res 2019, 2019: 1341963. DOI: 10.1155/2019/1341963.
26. Yu W, Chen J, Fan L, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy for Chinese patients. Obes Surg 2024, 34: 2828–2834. DOI: 10.1007/s11695-024-07330-1.
27. Zhang X, McAdam Marx C. Short-term cost-effectiveness analysis of tirzepatide for the treatment of type 2 diabetes in the United States. J Manag Care Spec Pharm 2023, 29: 276–284. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.3.276.
28. Tang Q, Sun Z, Zhang N, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial in China. Medicine 2016, 95: e3522. DOI: 10.1097/MD.0000000000003522.
29. Rognoni C, Armeni P, Tarricone R, Donin G. Cost–benefit analysis in health care: the case

of bariatric surgery compared with diet. Clin Ther 2020, 42: 60-75.e7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.001.

30. Klebanoff MJ, Chhatwal J, Nudel JD, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery in adolescents with obesity. JAMA Surg 2017, 152: 136. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.3640.

10.9.7 Appendici

10.9.7.1 Appendice 1 - Strategia di Ricerca

10.9.7.1.1 Medline – Farmaci

("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR T2DM OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR "Syndrome X"))

OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR viceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR NASH OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR MAFLD)

OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol") OR ("Hypertension"[Mesh] OR "High Blood Pressure" OR Hypertension OR ((systolic[Title/Abstract] OR diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract])

AND pressur*[Title/Abstract])) OR ("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh] OR "Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR OSA[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea

Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract])

AND "heart failure"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR MASLD[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR CPAP[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR eGFR[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract] OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR uACR[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])

NOT ("Pregnancy"[Mesh] OR "Infertility"[Mesh] OR Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract]))

AND ("Weight Loss/drug effects"[Mesh] OR "Weight Loss/drug therapy"[Mesh] OR "weight-lowering drugs"[Title/Abstract] OR "lowering weight"[Title/Abstract] OR "Weight-Loss"[Title/Abstract] OR "Weight Loss"[Title/Abstract])

AND ((("Bupropion"[Mesh] OR Bupropion[Title/Abstract] OR Amfebutamone[Title/Abstract]

OR Wellbutrin[Title/Abstract] OR "Bupropion Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Zyban[Title/Abstract] OR Zyntabac[Title/Abstract])

AND ("Naltrexone"[Mesh] OR Naltrexone[Title/Abstract] OR Antaxone[Title/Abstract] OR Trehan[Title/Abstract] OR Nalorex[Title/Abstract])) OR ("Orlistat"[Mesh] OR Orlistat[Title/Abstract] OR Tetrahydrolipstatin[Title/Abstract] OR THLP[Title/Abstract] OR Alli[Title/Abstract] OR Xenical[Title/Abstract]) OR ("Liraglutide"[Mesh] OR Victoza[Title/Abstract] OR Saxenda[Title/Abstract]) OR ("Semaglutide"[Supplementary Concept] OR Rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract]) OR ("Tirzepatide"[Mesh] OR Tirzepatide[Title/Abstract] OR Mounjaro[Title/Abstract] OR Zepbound[Title/Abstract]))

AND ("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Economic Evaluation"[Title/Abstract] OR "Marginal Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Effectiveness Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Minimization Analysis"[Title/Abstract] OR Pricing[Title/Abstract] OR Affordability[Title/Abstract] OR Cost[Title/Abstract] OR Costs[Title/Abstract] OR "Clinical Effectiveness"[Title/Abstract])

10.9.7.1.2 Scopus – Farmaci

(TITLE-ABS-KEY ("diabetes mellitus" OR diabet* OR ("diabetes" AND ("type 1" OR "type 2")) OR T2DM OR "wolfram syndrome" OR "donohue syndrome" OR "prediabetic state" OR prediabet* OR "glucose intolerance" OR "impaired glucose tolerance" OR IGT OR "impaired fasting glucose" OR IFG OR hyperglyc*emia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "insulin resistance" OR (insulin W/2 (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR "metabolic cardiovascular" OR "insulin resistance") W/3 (syndrome* OR "syndrome x")) OR "fatty liver" OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos* OR ((liver OR visceral) W/2 steatos*) OR "non-alcoholic fatty liver disease" OR NAFLD OR NASH OR (("non alcoholic" OR nonalcoholic) W/2 ("fatty liver*" OR steatohepatit*)) OR "metabolic associated fatty liver disease" OR MAFLD OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic

liver disease" OR MASLD OR MASH OR dyslipid* OR dyslipoprotein* OR hypercholesterol* OR "elevated cholesterol*" OR "high level* cholesterol*" OR hypertriglycerid* OR "elevated triglyceride*" OR triglycerid* OR triacylglycerol* OR ("ldl cholesterol" OR "low density lipoprotein cholesterol" OR "beta lipoprotein cholesterol" OR "ldl cholesteryl linoleate") OR ("hdl cholesterol" OR "high density lipoprotein cholesterol" OR "alpha lipoprotein cholesterol" OR "hdl2 cholesterol" OR "hdl3 cholesterol") OR hypertension OR "high blood pressure" OR ((systolic OR diastolic OR arterial) W/2 pressur*) OR "obstructive sleep apnea" OR OSA OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome" OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "heart decompensation" OR "myocardial failure" OR ((congestive OR "right-sided" OR "left-sided") W/3 "heart failure") OR HFrEF OR "heart failure with reduced ejection fraction" OR "indexed left atrial volume" OR BNP OR "brain natriuretic peptide" OR MACE OR "major adverse cardiac events" OR "renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal insufficienc*" OR "chronic kidney insufficienc*" OR "chronic renal disease*" OR "chronic kidney disease*" OR CKD OR eGFR OR "estimated glomerular filtration rate" OR "serum creatinine doubling time" OR "eGFR decline rate" OR "renal death" OR "proteinuria reduction" OR uACR OR "urine albumin-to-creatinine ratio" OR "diabetes complications" OR "incident diabetes" OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis" OR CPAP OR "continuous positive airway pressure") AND NOT TITLE (pregnan* OR infertility)) AND ((TITLE-ABS-KEY (("weight loss" W/3 ("drug effects" OR "drug therapy")) OR "weight-lowering drugs" OR "lowering weight" OR "weight-loss" OR "weight loss")) AND ((TITLE-ABS-KEY ((bupropion OR amfebutamone OR "bupropion hydrochloride" OR wellbutrin OR zyban OR zyntabac)) OR TITLE-ABS-KEY ((naltrexone OR antaxone OR trehan OR nalorex)) OR TITLE-ABS-KEY ((orlistat OR tetrahydrolipstatin OR THLP OR alli OR xenical)) OR TITLE-ABS-KEY ((liraglutide OR victoza OR saxenda)) OR TITLE-ABS-KEY ((semaglutide OR rybelsus OR ozempic OR wegovy)) OR TITLE-ABS-KEY ((tirzepatide OR mounjaro OR zepbound)) OR TITLE-ABS-KEY ((contrave OR mysimba))))) AND (TITLE-ABS-KEY ("cost and cost analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "cost benefit analysis" OR "cost-benefit analyses" OR "cost benefit analyses" OR "cost effectiveness" OR

"cost-effectiveness" OR "cost-benefit data" OR "cost benefit data" OR "cost-utility analysis" OR "cost utility analysis" OR "cost-utility analyses" OR "economic evaluation" OR "economic evaluations" OR "marginal analysis" OR "marginal analyses" OR "cost benefit" OR "costs and benefits" OR "benefits and costs" OR "cost-effectiveness analysis" OR "cost effectiveness analysis" OR "cost analyses" OR "cost analysis" OR "cost comparison" OR "cost comparisons" OR affordability OR affordabilities OR "cost-minimization analysis" OR "cost minimization analysis" OR "cost-minimization analyses" OR pricing OR "treatment cost*" OR "healthcare cost*" OR "medical cost*" OR "hospital cost*" OR "drug cost*" OR "intervention cost*" OR "cost measure" OR "cost measures" OR "decision analysis" OR "clinical effectiveness"))

10.9.7.1.3 Web of Science– Farmaci

#	Search Query
1	TS=(
	"diabetes mellitus" OR diabet* OR ("diabetes" AND ("type 1" OR "type 2")) OR T2DM
	OR "wolfram syndrome" OR "donohue syndrome" OR "prediabetic state" OR prediabet*
	OR "glucose intolerance" OR "impaired glucose tolerance" OR IGT
	OR "impaired fasting glucose" OR IFG OR hyperglyc*emia*
	OR "insulin resistance"
	OR (insulin NEAR/2 (resistance OR sensitivity))
	OR ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR "metabolic cardiovascular" OR "insulin resistance") NEAR/3 (syndrome* OR "syndrome x"))
	OR "fatty liver" OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos* OR ((liver OR visceral) NEAR/2 steatos*)
	OR "non-alcoholic fatty liver disease"
	OR (("non alcoholic" OR nonalcoholic) NEAR/1 (fatty NEAR/1 liver* OR steatohepatit*))
	OR NASH OR NAFLD
	OR "metabolic associated fatty liver disease" OR MAFLD
	OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MASLD OR MASH
	OR dyslipid* OR dyslipoprotein* OR hypercholesterol* OR "elevated cholesterol*" OR

"high level* cholesterol*"

OR hypertriglycerid* OR "elevated triglyceride*" OR triglycerid* OR triacylglycerol*

OR ("cholesterol, ldl" OR "ldl cholesterol" OR "low density lipoprotein cholesterol" OR "beta lipoprotein cholesterol" OR "ldl cholesteryl linoleate")

OR ("cholesterol, hdl" OR "hdl cholesterol" OR "high density lipoprotein cholesterol" OR "alpha lipoprotein cholesterol" OR "hdl2 cholesterol" OR "hdl3 cholesterol")

OR hypertension OR "high blood pressure" OR ((systolic OR diastolic OR arterial) NEAR/2 pressur*)

OR "obstructive sleep apnea" OR OSA OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea syndrome"

OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome"

OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "heart decompensation" OR "myocardial failure" OR ((congestive OR "right-sided" OR "left-sided") NEAR/3 "heart failure")

OR HFrEF OR "heart failure with reduced ejection fraction"

OR "indexed left atrial volume" OR BNP OR "brain natriuretic peptide"

OR MACE OR "major adverse cardiac events"

OR "renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal insufficienc*" OR "chronic kidney insufficienc*"

OR "chronic renal disease*" OR "chronic kidney disease*" OR CKD OR eGFR OR "estimated glomerular filtration rate"

OR "serum creatinine doubling time" OR "eGFR decline rate"

OR "renal death" OR "proteinuria reduction" OR uACR OR "urine albumin-to-creatinine ratio"

OR "diabetes complications"

OR CPAP OR "continuous positive airway pressure")

TS=(

("weight loss" NEAR/3 ("drug effects" OR "drug therapy")) OR "weight-lowering drugs"

OR "lowering weight" OR weight-loss

OR "weight loss"

2)

3 #1 OR #2

4 TS=(pregnan* OR infertility)

5 (#3) NOT #4

ALL="Weight Loss/drug effects" OR ALL="Weight Loss/drug therapy"

OR (TI="weight-lowering drugs" OR AB="weight-lowering drugs") OR (TI="lowering weight" OR AB="lowering weight") OR (TI=Weight-Loss OR AB=Weight-Loss) OR

6 (TI="Weight Loss"

OR AB="Weight Loss")

ALL=Bupropion OR (TI=Bupropion OR AB=Bupropion) OR (TI=Amfebutamone OR AB=Amfebutamone)

OR (TI=Wellbutrin OR AB=Wellbutrin) OR (TI="Bupropion Hydrochloride" OR AB="Bupropion Hydrochloride")

7 OR (TI=Zyban OR AB=Zyban) OR (TI=Zyntabac OR AB=Zyntabac)

ALL=Naltrexone OR (TI=Naltrexone OR AB=Naltrexone) OR (TI=Antaxone OR AB=Antaxone)

8 OR (TI=Trehan OR AB=Trehan) OR (TI=Nalorex OR AB=Nalorex)

ALL=Orlistat OR (TI=Orlistat OR AB=Orlistat) OR (TI=Tetrahydrolipstatin OR AB=Tetrahydrolipstatin)

9 OR (TI=THLP OR AB=THLP) OR (TI=Alli OR AB=Alli) OR (TI=Xenical OR AB=Xenical)

10 ALL=Liraglutide OR (TI=Victoza OR AB=Victoza) OR (TI=Saxenda OR AB=Saxenda)

11 ALL=Semaglutide OR (TI=Rybelsus OR AB=Rybelsus) OR (TI=Ozempic OR AB=Ozempic)

ALL=Tirzepatide OR (TI=Tirzepatide OR AB=Tirzepatide) OR (TI=Mounjaro OR

12 AB=Mounjaro) OR (TI=Zepbound)

13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

14 #6 AND #13

ALL="Costs and Cost Analysis" OR ALL="Cost-Benefit Analysis" OR ALL="Economics, Medical"

OR (TI="Cost-Benefit Analyses" OR AB="Cost-Benefit Analyses") OR (TI="Cost Benefit

Analysis" OR AB="Cost Benefit Analysis")

OR (TI="Cost Effectiveness" OR AB="Cost Effectiveness") OR (TI="Cost-Utility Analysis" OR AB="Cost-Utility Analysis")

OR (TI="Economic Evaluation" OR AB="Economic Evaluation") OR (TI="Marginal Analysis" OR AB="Marginal Analysis")

OR (TI="Cost-Effectiveness Analysis" OR AB="Cost-Effectiveness Analysis") OR (TI="Cost Minimization Analysis" OR AB="Cost Minimization Analysis")

OR (TI=Pricing OR AB=Pricing) OR (TI=Affordability OR AB=Affordability)

OR (TI=Cost OR AB=Cost) OR (TI=Costs OR AB=Costs) OR (TI="Clinical Effectiveness"

15 OR AB="Clinical Effectiveness")

16 #5 AND #14 AND #15

10.9.7.1.4 Medline – Chirurgia

((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus" OR Diabet* OR (("Diabetes Mellitus" OR diabetes) AND ("Type 1" OR "Type 2")) OR T2DM OR "Wolfram Syndrome" OR "Donohue Syndrome" OR "Prediabetic State" OR Prediabet* OR "Glucose Intolerance"[Mesh] OR "glucose intolerance" OR "Impaired glucose tolerance (IGT)" OR "Impaired glucose tolerance" OR "impaired fasting glucose (IFG)" OR "impaired fasting glucose" OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR Hyperglycemia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR (Insulin AND (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR Reaven OR Cardiometabolic OR "metabolic Cardiovascular" OR "Insulin Resistance") AND (syndrome* OR "Syndrome X")) OR ("Fatty Liver"[Mesh:NoExp] OR "Fatty Liver" OR Steatohepatitis OR Steatohepatitides OR Steatos* OR ((liver OR viceral) AND Steatos*) OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR (("Non alcoholic" OR Nonalcoholic) AND (Fatty Liver* OR Steatohepatiti*)) OR NASH OR "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" OR MAFLD) OR ("Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia* OR Dyslipoproteinemia* OR Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR "Elevated Cholesterol*" OR "high level Cholesterol*" OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh] OR Hypertriglyceridemia* OR "Elevated triglycerides" OR "Triglycerides"[Mesh] OR Triglyceride* OR Triacylglycerol* OR "Cholesterol, LDL"[Mesh] OR "Low Density

Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "HDL Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol") OR ("Hypertension"[Mesh] OR "High Blood Pressure" OR Hypertension OR ((systolic[Title/Abstract] OR diastolic[Title/Abstract] OR arterial[Title/Abstract]) AND pressur*[Title/Abstract])) OR ("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive/complications"[Mesh] OR "Obstructive Sleep Apnea*"[Title/Abstract] OR OSA[Title/Abstract] OR "Sleep Apnea Hypopnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Obstructive Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract] OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR ((Congestive[Title/Abstract] OR "Right-Sided"[Title/Abstract] OR "Right Sided"[Title/Abstract] OR "Left-Sided"[Title/Abstract] OR "Left Sided"[Title/Abstract]) AND "heart failure"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Insufficienc*"[Title/Abstract] OR "Chronic Renal Disease*"[Title/Abstract] OR "Chronic Kidney Disease*"[Title/Abstract]) OR ("Diabetes Complications"[Mesh] OR "Incident diabetes"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR MASLD[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic fatty liver disease"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR MASH[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis"[Title/Abstract] OR CPAP[Title/Abstract] OR "continuous positive airway pressure"[Title/Abstract] OR MACE[Title/Abstract] OR "major adverse cardiac events"[Title/Abstract] OR BNP[Title/Abstract] OR "brain natriuretic peptide"[Title/Abstract] OR "Indexed left atrial volume"[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR HFrEF[Title/Abstract] OR "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Terminal chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR eGFR[Title/Abstract] OR "estimated glomerular filtration rate"[Title/Abstract] OR "serum creatinine doubling time"[Title/Abstract]

OR "eGFR decline rate"[Title/Abstract] OR "renal death"[Title/Abstract] OR "proteinuria reduction"[Title/Abstract] OR uACR[Title/Abstract] OR "urine albumin-to-creatinine ratio"[Title/Abstract])) NOT ("Pregnancy"[Mesh] OR "Infertility"[Mesh] OR Pregnancy[Title/Abstract] OR Infertility[Title/Abstract]))

AND ("Weight Loss/drug effects"[Mesh] OR "Weight Loss/drug therapy"[Mesh] OR "weight-lowering drugs"[Title/Abstract] OR "lowering weight"[Title/Abstract] OR "Weight-Loss"[Title/Abstract] OR "Weight Loss"[Title/Abstract]))

AND ((((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR (((Metabolic[Title/Abstract] AND Bariatric[Title/Abstract] AND Surger*[Title/Abstract]) OR (Metabolic[Title/Abstract] OR Bariatric[Title/Abstract]) AND (Surger*[Title/Abstract] OR Procedure[Title/Abstract])))) OR (("Stomach Stapling"[Title/Abstract] OR "adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ("laparoscopic adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ((("sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)"[Title/Abstract]) OR ("Vertical sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR Gastrojejunostom*[Title/Abstract])))) OR (("Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGBP"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)"[Title/Abstract] OR "LAP-BAND"[Title/Abstract]) OR ((((("one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomoses Gastric Bypass"[Title/Abstract]) OR ("LAP-BAND"[Title/Abstract])) OR (((Minigastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))) OR (((mini gastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))))) OR (("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract]) OR ((((("Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR (((Biliopancreatic[Title/Abstract] OR "Bilio-Pancreatic"[Title/Abstract] OR "Bilio Pancreatic"[Title/Abstract]) AND (Diversion*[Title/Abstract] OR

Bypass*[Title/Abstract]))))) OR "Biliopancreatic diversion with duodenal switch"[Title/Abstract] OR "Duodenal switch"[Title/Abstract])) OR ((((single anastomos*[Title/Abstract]) AND ("duodenal ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodenal- ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno- ileal bypass"[Title/Abstract])))) OR ("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])))))))

AND (("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh]) OR (("Cost-Benefit Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit Data"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Data"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility Analyses"[Title/Abstract] OR "Economic Evaluation"[Title/Abstract] OR "Economic Evaluations"[Title/Abstract] OR "Marginal Analysis"[Title/Abstract] OR "Marginal Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit"[Title/Abstract] OR "Costs[Title/Abstract] OR Benefits"[Title/Abstract] OR "Benefits[Title/Abstract] AND Costs"[Title/Abstract] OR "Cost-Effectiveness Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Effectiveness Analysis"[Title/Abstract] OR "Costs[Title/Abstract] AND Cost Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Comparison"[Title/Abstract] OR "Cost Comparisons"[Title/Abstract] OR Affordability[Title/Abstract] OR Affordabilities[Title/Abstract] OR "Cost-Minimization Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Minimization Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Minimization Analyses"[Title/Abstract] OR Pricing[Title/Abstract] OR Cost[Title/Abstract] OR Costs[Title/Abstract] OR "Cost Measures"[Title/Abstract] OR "Cost Measure"[Title/Abstract] OR "Decision analysis"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Clinical Effectiveness"[Title/Abstract])))

10.9.7.1.5 Scopus– Chirurgia

(TITLE-ABS-KEY ("diabetes mellitus" OR diabet* OR ("diabetes" AND ("type 1" OR "type 2")) OR T2DM OR "wolfram syndrome" OR "donohue syndrome" OR "prediabetic state" OR

prediabet* OR "glucose intolerance" OR "impaired glucose tolerance" OR IGT OR "impaired fasting glucose" OR IFG OR hyperglyc*emia* OR "intermediate hyperglycaemia" OR "insulin resistance" OR (insulin W/2 (resistance OR sensitivity)) OR ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR "metabolic cardiovascular" OR "insulin resistance") W/3 (syndrome* OR "syndrome x")) OR "fatty liver" OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos* OR ((liver OR visceral) W/2 steatos*) OR "non-alcoholic fatty liver disease" OR NAFLD OR NASH OR (("non alcoholic" OR nonalcoholic) W/2 ("fatty liver*" OR steatohepatit*)) OR "metabolic associated fatty liver disease" OR MAFLD OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MASLD OR MASH OR dyslipid* OR dyslipoprotein* OR hypercholesterol* OR "elevated cholesterol*" OR "high level* cholesterol*" OR hypertriglycerid* OR "elevated triglyceride*" OR triglycerid* OR triacylglycerol* OR ("ldl cholesterol" OR "low density lipoprotein cholesterol" OR "beta lipoprotein cholesterol" OR "ldl cholesteryl linoleate") OR ("hdl cholesterol" OR "high density lipoprotein cholesterol" OR "alpha lipoprotein cholesterol" OR "hdl2 cholesterol" OR "hdl3 cholesterol") OR hypertension OR "high blood pressure" OR ((systolic OR diastolic OR arterial) W/2 pressur*) OR "obstructive sleep apnea" OR OSA OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome" OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "heart decompensation" OR "myocardial failure" OR ((congestive OR "right-sided" OR "left-sided") W/3 "heart failure") OR HFrEF OR "heart failure with reduced ejection fraction" OR "indexed left atrial volume" OR BNP OR "brain natriuretic peptide" OR MACE OR "major adverse cardiac events" OR "renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal insufficienc*" OR "chronic kidney insufficienc*" OR "chronic renal disease*" OR "chronic kidney disease*" OR CKD OR eGFR OR "estimated glomerular filtration rate" OR "serum creatinine doubling time" OR "eGFR decline rate" OR "renal death" OR "proteinuria reduction" OR uACR OR "urine albumin-to-creatinine ratio" OR "diabetes complications" OR "incident diabetes" OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steato-hepatitis" OR CPAP OR "continuous positive airway pressure") AND NOT TITLE (pregnan* OR infertility)) AND ((TITLE-ABS-KEY (("weight loss" W/3 ("drug effects" OR "drug

therapy")) OR "weight-lowering drugs" OR "lowering weight" OR "weight-loss" OR "weight loss")) AND (TITLE-ABS-KEY ("bariatric surgery" OR "metabolic surgery" OR "sleeve gastrectomy" OR "laparoscopic sleeve gastrectomy" OR "vertical sleeve gastrectomy" OR "gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR "roux en y gastric bypass" OR RYGBP OR "one anastomosis gastric bypass" OR OAGB OR "mini gastric bypass" OR "mini-gastric bypass" OR minigastric OR "adjustable gastric band*" OR "laparoscopic adjustable gastric band*" OR "stomach stapling" OR LAP-BAND OR "gastroileal bypass" OR gastrojejunostom* OR "biliopancreatic diversion" OR "biliopancreatic diversion with duodenal switch" OR "duodenal switch" OR ("single anastomos*" W/3 ("duodenal ileal bypass" OR "duodeno ileal bypass" OR "duodenal-ileal bypass" OR "duodeno-ileal bypass"))))) AND (TITLE-ABS-KEY ("cost and cost analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "cost benefit analysis" OR "cost-benefit analyses" OR "cost benefit analyses" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "cost-benefit data" OR "cost benefit data" OR "cost-utility analysis" OR "cost utility analysis" OR "cost-utility analyses" OR "economic evaluation" OR "economic evaluations" OR "marginal analysis" OR "marginal analyses" OR "cost benefit" OR "costs and benefits" OR "benefits and costs" OR "cost-effectiveness analysis" OR "cost effectiveness analysis" OR "cost analyses" OR "cost analysis" OR "cost comparison" OR "cost comparisons" OR affordability OR affordabilities OR "cost-minimization analysis" OR "cost minimization analysis" OR "cost-minimization analyses" OR pricing OR "treatment cost*" OR "healthcare cost*" OR "medical cost*" OR "hospital cost*" OR "drug cost*" OR "intervention cost*" OR "cost measure" OR "cost measures" OR "decision analysis" OR "clinical effectiveness"))

10.9.7.1.6 Web of Science – Chirurgia

Search Query

TS=(

"diabetes mellitus" OR diabet* OR ("diabetes" AND ("type 1" OR "type 2")) OR T2DM

OR "wolfram syndrome" OR "donohue syndrome" OR "prediabetic state" OR prediabet* OR

"glucose intolerance" OR "impaired glucose tolerance" OR IGT

1 OR "impaired fasting glucose" OR IFG OR hyperglyc*emia*

OR "insulin resistance"

OR (insulin NEAR/2 (resistance OR sensitivity))

OR ((metabolic OR dysmetabolic OR reaven OR cardiometabolic OR "metabolic cardiovascular" OR "insulin resistance") NEAR/3 (syndrome* OR "syndrome x"))

OR "fatty liver" OR steatohepatitis OR steatohepatitides OR steatos* OR ((liver OR visceral) NEAR/2 steatos*)

OR "non-alcoholic fatty liver disease"

OR (("non alcoholic" OR nonalcoholic) NEAR/1 (fatty NEAR/1 liver* OR steatohepatit*))

OR NASH OR NAFLD

OR "metabolic associated fatty liver disease" OR MAFLD

OR "metabolic dysfunction associated steatotic liver disease" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MASLD OR MASH

OR dyslipid* OR dyslipoprotein* OR hypercholesterol* OR "elevated cholesterol*" OR "high level* cholesterol*"

OR hypertriglycerid* OR "elevated triglyceride*" OR triglycerid* OR triacylglycerol*

OR ("cholesterol, ldl" OR "ldl cholesterol" OR "low density lipoprotein cholesterol" OR "beta lipoprotein cholesterol" OR "ldl cholesteryl linoleate")

OR ("cholesterol, hdl" OR "hdl cholesterol" OR "high density lipoprotein cholesterol" OR "alpha lipoprotein cholesterol" OR "hdl2 cholesterol" OR "hdl3 cholesterol")

OR hypertension OR "high blood pressure" OR ((systolic OR diastolic OR arterial) NEAR/2 pressur*)

OR "obstructive sleep apnea" OR OSA OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea syndrome"

OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome"

OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "heart decompensation" OR "myocardial failure"

OR ((congestive OR "right-sided" OR "left-sided") NEAR/3 "heart failure")

OR HFrEF OR "heart failure with reduced ejection fraction"

OR "indexed left atrial volume" OR BNP OR "brain natriuretic peptide" OR MACE OR "major adverse cardiac events"

OR "renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal insufficienc*" OR "chronic kidney insufficienc*"

OR "chronic renal disease*" OR "chronic kidney disease*" OR CKD OR eGFR OR "estimated glomerular filtration rate"

OR "serum creatinine doubling time" OR "eGFR decline rate"

OR "renal death" OR "proteinuria reduction" OR uACR OR "urine albumin-to-creatinine ratio"

OR "diabetes complications"

OR CPAP OR "continuous positive airway pressure"

TS=(

("weight loss" NEAR/3 ("drug effects" OR "drug therapy"))

OR "weight-lowering drugs"

OR "lowering weight" OR weight-loss

2 OR "weight loss"

3 #1 OR #2

4 TS=(pregnan* OR infertility)

5 (#3) NOT #4

ALL="Weight Loss/drug effects" OR ALL="Weight Loss/drug therapy"

OR (TI="weight-lowering drugs" OR AB="weight-lowering drugs") OR (TI="lowering weight" OR AB="lowering weight") OR (TI=Weight-Loss OR AB=Weight-Loss) OR

6 (TI="Weight Loss" OR AB="Weight Loss")

ALL="Costs and Cost Analysis" OR ALL="Cost-Benefit Analysis" OR ALL="Economics, Medical"

OR (TI="Cost-Benefit Analyses" OR AB="Cost-Benefit Analyses") OR (TI="Cost Benefit Analysis" OR AB="Cost Benefit Analysis")

OR (TI="Cost Effectiveness" OR AB="Cost Effectiveness") OR (TI="Cost-Utility Analysis" OR AB="Cost-Utility Analysis")

OR (TI="Economic Evaluation" OR AB="Economic Evaluation") OR (TI="Marginal Analysis" OR AB="Marginal Analysis")

OR (TI="Cost-Effectiveness Analysis" OR AB="Cost-Effectiveness Analysis") OR (TI="Cost Minimization Analysis" OR AB="Cost Minimization Analysis")

OR (TI=Pricing OR AB=Pricing) OR (TI=Affordability OR AB=Affordability)

OR (TI=Cost OR AB=Cost) OR (TI=Costs OR AB=Costs) OR (TI="Clinical Effectiveness" 15 OR AB="Clinical Effectiveness")

((((((ALL="Bariatric Surgery") OR ((((TI=Metabolic OR AB=Metabolic) AND (TI=Bariatric OR AB=Bariatric) AND (TI=Surger* OR AB=Surger*)) OR ((TI=Metabolic OR AB=Metabolic) OR (TI=Bariatric OR AB=Bariatric)) AND ((TI=Surger* OR AB=Surger*) OR (TI=Procedure OR AB=Procedure))))) OR (((TI="Stomach Stapling" OR AB="Stomach Stapling") OR (TI="adjustable gastric band*" OR AB="adjustable gastric band*")) OR ((TI="laparoscopic adjustable gastric band*" OR AB="laparoscopic adjustable gastric band*")) OR ((((TI="sleeve gastrectomy" OR AB="sleeve gastrectomy") OR (TI="laparoscopic sleeve gastrectomy" OR AB="laparoscopic sleeve gastrectomy") OR (TI="laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)" OR AB="laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)")) OR ((TI="Vertical sleeve gastrectomy" OR AB="Vertical sleeve gastrectomy"))) OR ((ALL="Gastric Bypass") OR ((TI="Gastric Bypass" OR AB="Gastric Bypass") OR (TI="Greenville Gastric Bypass" OR AB="Greenville Gastric Bypass") OR (TI=Gastrojejunostom* OR AB=Gastrojejunostom*))))) OR (((TI="Roux-en-Y Gastric Bypass" OR AB="Roux-en-Y Gastric Bypass") OR (TI="Roux en Y Gastric Bypass" OR AB="Roux en Y Gastric Bypass") OR (TI=RYGBP OR AB=RYGBP) OR (TI="laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)" OR AB="laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)") OR (TI="laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass" OR AB="laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass") OR (TI="Gastroileal Bypass" OR AB="Gastroileal Bypass") OR (TI="one anastomosis gastric bypass" OR AB="one anastomosis gastric bypass") OR (TI="one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)" OR AB="one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)") OR (TI=LAP-BAND OR AB=LAP-BAND)) OR (((((TI="one anastomosis gastric bypass" OR AB="one anastomosis gastric bypass") OR (TI="one anastomoses Gastric Bypass" OR AB="one anastomoses Gastric Bypass")) OR ((TI=LAP-BAND OR AB=LAP-BAND))) OR ((((TI=Minigastric OR AB=Minigastric) OR (TI="mini gastric" OR AB="mini gastric")) AND ((TI="by pass" OR AB="by pass") OR (TI=by-pass OR AB=by-pass) OR (TI=bypass OR AB=bypass))))) OR ((((TI="mini gastric" OR AB="mini gastric") OR (TI="mini gastric" OR AB="mini gastric")) AND ((TI="by pass" OR AB="by pass") OR (TI=by-pass OR AB=by-pass) OR (TI=bypass OR AB=bypass))))))) OR (((TI="single anastomosis duodeno-ileal

bypass with sleeve gastrectomy" OR AB="single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy")) OR ((((ALL="Biliopancreatic Diversion") OR ((((TI=Biliopancreatic OR AB=Biliopancreatic) OR (TI=Bilio-Pancreatic OR AB=Bilio-Pancreatic) OR (TI="Bilio Pancreatic" OR AB="Bilio Pancreatic")) AND ((TI=Diversion* OR AB=Diversion*) OR (TI=Bypass* OR AB=Bypass*))))) OR (TI="Biliopancreatic diversion with duodenal switch" OR AB="Biliopancreatic diversion with duodenal switch") OR (TI="Duodenal switch" OR AB="Duodenal switch"))) OR (((((TI="single anastomos*" OR AB="single anastomos*")) AND ((TI="duodenal ileal bypass" OR AB="duodenal ileal bypass") OR (TI="duodeno ileal bypass" OR AB="duodeno ileal bypass") OR (TI="duodenal- ileal bypass" OR AB="duodenal- ileal bypass") OR (TI="duodeno- ileal bypass" OR AB="duodeno-ileal bypass")))) OR ((TI="single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy" OR AB="single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy")))))))

#6 AND #17

15 #5 AND #18 AND #15

10.9.7.2 Appendice 2 – Elenco degli studi esclusi dopo la revisione del *full text*

Tabella 5

Elenco degli studi *full text* analizzati e motivo di esclusione

Autori	Anno	Titolo	Motivi esclusione
O'Meara S, et al	2001	A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. Health Technol Assess 2001, 5: 1-81. DOI: 10.3310/hta5180.	Revisione
Avenell A, et al	2004	Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess 2004, 8: 1-182. DOI: 10.3310/hta8210.	Revisione
Lacey LA, et al	2005	Cost-effectiveness of orlistat for the treatment of overweight and obese patients in Ireland. Int J Obes 2005, 29: 975-982. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802947.	Non popolazione
Foxcroft, DR	2005	Orlistat for the treatment of obesity: cost utility model. Obes Rev 2005, 6: 323-328. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00211.x.	Non popolazione
Hertzman P	2005	The cost effectiveness of orlistat in a 1-year weight-management programme for treating overweight and obese patients in Sweden - A treatment responder approach. Pharmacoeconomics 2005, 23: 1007-1020. DOI: 10.2165/00019053-200523100-00004.	Non popolazione
Salem L, et al	2005	A cost-effectiveness analysis of gastric bypass, adjustable gastric banding, and non-surgical weight	*Abstract*

		loss interventions. J Amer Coll Surg 2005, 201 suppl: S67. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.06.153.	
Watkins JB, et al	2006	Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: A private payer's experience. J Manag Care Pharm 2006, 12: 726-735. DOI: 10.18553/jmcp.2006.12.9.726.	Non intervento
Neovius M, Narbro K	2008	Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review. Int J Obes 2008, 32: 1752-1763. DOI: 10.1038/ijo.2008.189.	Revisione
Van Baal PHM, et al	2008	Cost-effectiveness of a low-calorie diet and orlistat for obese persons: modeling long-term health gains through prevention of obesity-related chronic diseases. Value Health 2008, 11: 1033-1040. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00328.x.	Non popolazione
Bockelbrink A, et al	2008	Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity. GMS Health Technol Assess 2008, 4: Doc06. PMID: 21289912.	Revisione
Ojo, P, Valin, E	2009	Cost-effective restrictive bariatric surgery: laparoscopic vertical banded gastroplasty versus laparoscopic adjustable gastric band. Obes Surg 2009, 19: 1636-1641. DOI: 10.1007/s11695-008-9771-9.	Non popolazione
Waugh N, et al	2010	Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010, 14: 1-248. DOI: 10.3310/hta14360.	Non intervento

Zohrabian A	2010	Clinical and economic considerations of anti-obesity treatment: a review of orlistat. Clinicoecon Outcomes Res 2010,2: 63-74. DOI: 10.2147/ceor.s5101.	Revisione
Campbell J, et al	2010	Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. Am J Manag Care 2010, 16: e174-e187. PMID: 20645663.	Non popolazione
Veerman JL, et al	2011	Cost-effectiveness of pharmacotherapy to reduce obesity. PLoS One 2011, 6: e26051. DOI: 10.1371/journal.pone.0026051.	No popolazione
Padwal RS, et al	2011	Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence. J Gen Intern Med 2011, 26: 1183-1194. DOI: 10.1007/s11606-011-1721-x.	Non popolazione
Klein S, et al	2011	Economic impact of the clinical benefits of bariatric surgery in diabetes patients with BMI ≥35 kg/m^2. Obesity 2011, 19: 581-587. DOI: 10.1038/oby.2010.199.	Non esiti
Crémieux PY, et al	2011	Weighing the clinical benefits and economic impact of bariatric surgery in morbidly obese patients with diabetes. Can J Diabetes 2011, 35: 89-98. https://doi.org/10.1016/S1499-2671(11)52005-2.	Non esiti
Ara R, et al	2012	What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. Health Technol Assess 2012, 16: 1-195. DOI: 10.3310/hta16050.	Non popolazione
Sane T, et al	2013	The effect of gastric sleeve and bypass surgery on the use and costs of medications for type 2	Non *full text*

		diabetes. Duodecim 2013, 129: 1590-1597. PMID: 24163978.	
Lee YY, et al	2013	The cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding in the morbidly obese adult population of Australia. PLoS One 2013, 8: e64965. DOI: 10.1371/journal.pone.0064965.	Non popolazione
Finkelstein EA, Kruger E	2014	Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies. Obesity 2014, 22: 1942-1951. DOI: 10.1002/oby.20824.	Non popolazione
Boyers D, et al	2015	A systematic review of the cost-effectiveness of non-surgical obesity interventions in men. Obes Res Clin Pract 2015, 9: 310-327. DOI: 10.1016/j.orcp.2015.03.001.	Revisione
Tang Q, et al	2016	Cost-effectiveness of bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled clinical trial. Medicine 2016, 95: e3522. DOI: 10.1097/MD.0000000000003522.	Duplicato
Wentworth JM, et al	2017	Cost-effectiveness of gastric band surgery for overweight but not obese adults with type 2 diabetes in the U.S. J Diabetes Complications 2017, 31: 1139-1144. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.009.	Non popolazione
de Wit HM, et al	2017	A cost-controlling treatment strategy of adding liraglutide to insulin in type 2 diabetes. Neth J Med 2017, 75: 272-280. PMID: 28956786.	Non popolazione
Mezquita-Raya P, et al	2017	Liraglutide versus lixisenatide: long-term cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonist therapy for the treatment of type 2 diabetes in Spain. Diabetes Ther 2017, 8: 401-415. DOI: 10.1007/s13300-017-	Non popolazione

		0239-6.	
Barnett AH, et al	2018	Switching from sitagliptin to liraglutide to manage patients with type 2 diabetes in the UK: a long-term cost-effectiveness analysis. Diabetes Ther 2017, 8: 401-415. DOI: 10.1007/s13300-017-0239-6.	Non intervento
Chakravarty A, et al	2018	Comparison of costs and outcomes of dapagliflozin with other glucose-lowering therapy classes added to metformin using a short-term cost-effectiveness model in the US setting. J Med Econ 2018, 21: 497-509. DOI: 10.1080/13696998.2018.1434182.	Non intervento
Wilkinson L, et al	2018	Cost of achieving HbA1c treatment targets and weight loss responses with once-weekly semaglutide versus dulaglutide in the United States. Diabetes Ther 2018, 9: 951-961. DOI: 10.1007/s13300-018-0402-8.	Non comparatore
Avenell A, et al	2018	Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018, 22: 1-246. DOI: 10.3310/hta22680.	Revisione
Nuijten M, et al	2018	A health economic model to assess the cost-effectiveness of OPTIFAST for the treatment of obesity in the United States. J Med Econ 2018, 21: 835-844. DOI: 10.1080/13696998.2018.1468334.	Non comparatore
Billings LK, et al	2019	Cost of achieving HbA1c and weight loss treatment targets with IDegLira vs insulin glargine U100 plus insulin aspart in the USA. Clinicoecon Outcomes Res 2019, 11: 271-282. DOI:	Non comparatore

		10.2147/CEOR.S194719.	
Hunt B, et al	2019	Evaluation of the cost per patient achieving treatment targets with oral semaglutide: a short-term cost-effectiveness analysis in the United States. Adv Ther 2019, 36: 3483-3493. DOI: 10.1007/s12325-019-01125-y.	Non popolazione
Finkelstein EA, Verghese NR	2019	Incremental cost-effectiveness of evidence-based non-surgical weight loss strategies. Clin Obes 2019, 9: e12294. DOI: 10.1111/cob.12294.	Non popolazione
Malkin SJP, et al	2019	The management of type 2 diabetes with once-weekly semaglutide versus dulaglutide: a long-term cost-effectiveness analysis in Slovakia. Adv Ther 2019, 36: 2034-2051. DOI: 10.1007/s12325-019-00965-y.	Non comparatore
Johansen P, et al	2019	A relative cost of control analysis of once-weekly semaglutide versus exenatide extended-release and dulaglutide for bringing patients to HbA1c and weight loss treatment targets in the USA. Adv Ther 2019, 36: 1190-1199. DOI: 10.1007/s12325-019-00915-8.	Non comparatore
Houda S-M, et al	2020	Combination use of liraglutide and insulin to Japanese patients with multiple insulin injection: efficacy and cost. Diabetol Int 2019, 11: 49-56. DOI: 10.1007/s13340-019-00404-x.	Non esito
Igarashi A, et al	2020	Lower drug cost of successfully treating patients with type 2 diabetes to targets with once-weekly semaglutide versus once-weekly dulaglutide in Japan: a short-term cost-effectiveness analysis. Adv Ther 2020, 37: 4446-4457. DOI:	Non comparatore

		10.1007/s12325-020-01476-x.	
Lee M, et al	2020	The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. Obes Sci Pract 2019, 6: 162-170. DOI: 10.1002/osp4.390.	Non popolazione
Vidal J, et al	2020	The short-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin and once-weekly dulaglutide for the treatment of patients with type 2 diabetes: a cost of control analysis in Spain. Diabetes Ther 2020, 11: 509-521. DOI: 10.1007/s13300-019-00751-7.	Non comparatore
McGlone ER, et al	2020	Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: clinical outcome and cost-effectiveness analyses. PLoS Med 2020, 17: e1003228. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003228.	Non popolazione
Davis JA, Saunders R	2020	Comparison of comorbidity treatment and costs associated with bariatric surgery among adults with obesity in Canada. JAMA Netw Open 2020, 3: e1919545. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19545.	Non esito
Pajecki D, et al	2020	Real-world evidence of health outcomes and medication use 24 months after bariatric surgery in the public healthcare system in Brazil: a retrospective, single-center study. Clinics (Sao Paulo) 2020, 75: e1588. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1588.	Non popolazione
Ding YC, et al	2021	Economic value of nonsurgical weight loss in adults with obesity. J Manag Care Spec Pharm 2021, 27: 37-50. DOI: 10.18553/jmcp.2020.20036.	Non popolazione

Eliot L, et al	2021	Cost-effectiveness of bariatric surgery versus community weight management to treat obesity-related idiopathic intracranial hypertension: evidence from a single-payer healthcare system. Surg Obes Relat Dis 2021, 17: 1310-1316. DOI: 10.1016/j.soard.2021.03.020.	Non popolazione
Aguiar M, et al	2021	The health economic evaluation of bariatric surgery versus a community weight management intervention analysis from the idiopathic intracranial hypertension weight trial (IIH:Wt). Life 2021, 11: 409. DOI: 10.3390/life11050409.	Non popolazione
Watkins S, et al	2022	Economic outcomes of anti-obesity medication use among adults in the United States: a retrospective cohort study. J Manag Care Spec Pharm 2022, 28: 1066-1079. DOI: 10.18553/jmcp.2022.22116.	Non popolazione
Hu Y, et al	2022	Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. Ann Transl Med 2022, 10: 152. DOI: 10.21037/atm-22-200.	Non popolazione
Lewis KH, et al	2022	Comparison of ambulatory health care costs and use associated with Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy. JAMA Netw Open 2022, 5: e229661. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9661.	Non esito
Ahern AL, et al	2022	Effectiveness and cost-effectiveness of referral to a commercial open group behavioural weight management programme in adults with overweight and obesity: 5-year follow-up of the WRAP randomised controlled trial. Lancet Public Health 2022, 7: e866-e875. DOI: 10.1016/S2468-	Non intervento

		2667(22)00226-2.	
Thiem H, et al	2022	Cost-effectiveness analysis of the Optifast 52 program in patients with grade III obesity and type 2 diabetes mellitus. Aktuelle Ernährungsmedizin 2022, 47: 444-452. DOI: 10.1055/a-1955-0935.	Non intervento
Kim N, et al	2022	Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. J Manag Care Spec Pharm 2022, 28: 740-752. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.7.740.	Non popolazione
Gu Z-Q, et al	2023	Control cost analysis of semaglutide versus dulaglutide.	Non comparatore
Liebisch-Rey, et al	2023	The short-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus once-weekly dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Colombian adults. F1000Res 2023, 12: 914. DOI: 10.12688/f1000research.128441.2.	Non comparatore
Mody RR, et al	2023	Cost per patient achieving treatment targets and number needed to treat with tirzepatide versus semaglutide 1 mg in patients with type 2 diabetes in the United States. Diabetes Ther 2023, 14: 2045-2055. DOI: 10.1007/s13300-023-01470-w.	Non esito
Nguyen T, et al	2023	Evaluating the efficacy and pharmacoeconomics of semaglutide and tirzepatide in the setting of obesity. Am J Ther 2023, 30: e347-e352. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001643.	Non popolazione
Azuri J, et al	2023	Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: a value for money analysis. J Diabetes Obes Metab 2023, 25:	Non esito

		961-964. DOI: 10.1111/dom.14940.	
Finkelstein EA, et al	2023	A systematic review of the economic value proposition for commercially available nonsurgical weight loss interventions. Obesity 2023, 31: 1725-1733. DOI: 10.1002/oby.23760.	Revisione
Haseeb M, et al	2023	Cost-effectiveness analysis of intragastric balloons compared to semaglutide for weight loss in patients with obesity. Gastroenterology 2023, 164: S711-S712. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)02653-7.	*Abstract*
Haseeb M, et al	2023	Cost-effectiveness analysis of laparoscopic sleeve gastrectomy compared to semaglutide for weight loss in patients with obesity. 64th SSAT Annual Meeting, 2023.	*Abstract*
Saumoy M, et al	2023	Cost-effectiveness of endoscopic, surgical and pharmacological obesity therapies: a microsimulation and threshold analyses. Gut 2023, 72: 2250-2259. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330437.	Non popolazione
Xue Y, et al	2023	Pharmacoeconomic evaluation of anti-obesity drugs for chronic weight management: a systematic review of literature. Front Endocrinol 2023, 14: 1254398. DOI: 10.3389/fendo.2023.1254398.	Revisione
Osińska M, et al	2023	Cost of surgical treatment of obesity and its impact on healthcare expense-nationwide data from a Polish registry. Int J Environ Res Public Health 2023, 20: 1118. DOI: 10.3390/ijerph20021118.	Non esito
Paddu NU, et al	2024	Weight maintenance on cost-effective anti-obesity medications after 1 year of GLP-1 receptor agonist therapy: a real-world study. Obesity 2024, 32: 2255-2263. DOI: 10.1002/oby.24177.	Non intervento

Mayer CS, Fontelo P	2024	Semaglutide use in people with obesity and type 2 diabetes from real-world utilization data: an analysis of the All of US Program. Diabetes Obes Metab 2024, 26: 4989-4995. DOI: 10.1111/dom.15911.	Non esito
Heald AH, et al	2024	The lifetime healthcare costs of female obesity: modeling of England data and the costs of current pharmacotherapy. Cardiovasc Endocrinol Metab 2024, 13: e00310. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000310.	Non popolazione
AlRuthia Y, et al	2024	Cost consequence analysis of adding semaglutide to treatment regimen for patients with type II diabetes in Saudi Arabia. Saudi Pharm J 2024, 32: 102057. DOI: 10.1016/j.jsps.2024.102057.	Non popolazione
Alshahawey GM, et al	2024	Cost-effectiveness analysis of once-weekly semaglutide vs. once-daily liraglutide administered subcutaneously in patients with overweight and obesity: a decision analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024, 28: 3365-3374. DOI: 10.26355/eurrev_202405_36181.	Non popolazione
Al-Omar HA, et al	2024	Budget impact analysis for three glucagon-like peptide-1 receptor agonist-based therapies for type 2 diabetes mellitus management in Saudi Arabia. J Med Econ 2024, 27: 418-429. DOI: 10.1080/13696998.2024.2319458.	No popolazione
Matza LS, et al	2024	Health state utilities associated with weight loss: preferences of people with type 2 diabetes and obesity in Japan. J Med Econ 2024, 27: 370-380. DOI: 10.1080/13696998.2024.2316400.	Non esiti

Puttarajappa CM, et al	2024	Economic evaluation of weight loss and transplantation strategies for kidney transplant candidates with obesity. Am J Transplant 2024, 24: 2212-2224. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.07.024.	Non comparatore
Argetsinger S, et al	2024	Comparison of health care costs following sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass among patients with type 2 diabetes. Obesity 2024, 32: 691-701. DOI: 10.1002/oby.23997.	Non esiti
Guth MA	2025	Compounded tirzepatide therapy for weight loss: a health economics & outcomes research (HEOR) analysis. Int J Pharm Compd 2025, 29: 52-63. PMID 39921911.	Non esiti
Fu W, et al	2025	Cost-effectiveness analysis of four glucagon-like peptide-1 or glucose-dependent insulinotropic polypeptide/ glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of adult patients with overweight and obesity in China. Diabetes Obes Metab 2025, 27: 5280-5290. DOI: 10.1111/dom.16581.	Non popolazione
Hoog MM, et al	2025	Modeling potential cost-effectiveness of tirzepatide versus lifestyle modification for patients with overweight and obesity. Obesity 2025, 33: 1297-1308. DOI: 10.1002/oby.24310.	Non popolazione
Papantoniou P, Maniadakis N	2025	A short-term cost-effectiveness analysis of tirzepatide versus semaglutide for the treatment of obesity in Greece. Healthcare 2025, 13: 2011. DOI: 10.3390/healthcare131620111.	Non popolazione
Hwang JH, et al	2025	Lifetime health effects and cost-effectiveness of tirzepatide and semaglutide in US adults. JAMA	Non popolazione

		Health Forum 2025, 6: e245586. DOI: 10.1001/jamahealthforum.2024.558.	
Liu LG, et al	2025	Tirzepatide vs semaglutide and liraglutide for weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes: a short-term cost-effectiveness analysis in the United States. J Manag Care Spec Pharm 2025, 31: 441-450. DOI: 10.18553/jmcp.2025.31.5.441.	Non popolazione
Betensky DJ, et al	2025	The cost-effectiveness of semaglutide and tirzepatide for patients with knee osteoarthritis and obesity. Ann Intern Med 2025, 178: 1549-1560. DOI: 10.7326/ANNALS-24-03609.	Non popolazione
Papantoniou P, Maniadakis N	2025	Semaglutide 2.4 mg versus liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in Greece: a short-term cost-effectiveness analysis. J Pharmacoecon Open 2025, 9: 487-497. DOI: 10.1007/s41669-025-00561-7.	Non popolazione
Evans M, et al	2025	Analysis of tirzepatide acquisition costs and weight reduction outcomes in the United Kingdom: insights from the SURMOUNT-1 Study. Adv Ther 2025, 42: 2821-2832. DOI: 10.1007/s12325-025-03194-8.	Non popolazione
Wharton S, et al	2025	Healthcare utilization associated with obesity management in Ontario, Canada. Clin Obes 2025, 15: e12720. DOI: 10.1111/cob.12720.	Non esiti
Brosnihan P, et al	2025	Great debates: undergoing the knife versus pill-popping-The comparative efficacy and cost-effectiveness of bariatric surgery and GLP-1 receptor agonists in the management of obesity. Am Surg 2025, 91: 1587-1593. DOI:	Non popolazione

		10.1177/00031348251337145.	
Al Rashid S, et al	2025	Pharmacoeconomics of oral weight-lowering drugs in type 2 diabetes: a comparative study of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 analogues in India. TPM Appl Physiol 2025, 32 S2: 792-800. https://tpmap.org/submission/index.php/tpm/article/view/299.	No esiti
Di Napoli M, et al	2025	Sleeve gastrectomy versus dual GLP-1/GIP receptor agonist to improve access to kidney transplantation in patients with end-stage renal disease and obesity: a decision analysis. Am J Surg 2025, 250: 116475. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2025.116475.	Non popolazione
Cardoso P, et al	2025	Health and economic gains from bariatric surgery in Portugal: an in-depth analysis using a Markov model. Health Econ Rev 2025, 15: 80. DOI: 10.1186/s13561-025-00679-8.	Non popolazione
Tak C, et al	2025	Health care resource utilization and health care costs among digital weight-loss intervention participants and nonparticipants. Obesity 2025, 33: 1637-1644. DOI: 10.1002/oby.24337.	Non intervento
Galavazi M, et al	2025	Evaluation of clinical benefits and economic value of weight loss in a Swedish population using a simulation model. Obesity 2025, 33: 777-787. DOI: 10.1002/oby.24232.	Non esiti
Nagi MA, et al	2025	Cost-utility analysis of metabolic bariatric surgery for individuals with obesity in Saudi Arabia. Clinicoecon Outcomes Res 2025, 17: 519-533. DOI: 10.2147/CEOR.S527169.	Non popolazione

10.10 Appendice 10. Conflitti di interesse

***Panel* della LG**	
Marco Chianelli	Compensi per relazioni a convegni e supporto per partecipazione a congressi da Eli Lilly, Novo Nordisk.
Tiziana Attardo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simona Barberi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Elisabetta Camajani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Matteo Cameli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Paolo Capodaglio	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Massimiliano Caprio	Componente *Advisory Board* e gruppi di miglioramento per Eli-Lilly e Novo Nordisk
Marilia Carabotti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Cristiana Cauli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Nicholas Chiari	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enrica Ciccarelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Angelo Cignarelli	Compensi per relazioni a convegni e supporto per partecipazione a congressi da Astra Zeneca, Eli Lilly, Ascensia, Novo Nordisk, Sanofi
Riccardo Dalle Grave	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Flavio D'Ascenzi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentina Espis	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Federica Ferrari	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ilenia Grandone	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Grasso	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni Gravina	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Concetta Laurentaci	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Frida Leonetti	Relatore in eventi educazionali ECM per Amgen, Lilly, Novo

	Nordisk, Sanofi
Davide Masi	Rimborso partecipazione a congresso da Eli Lilly
Gerardo Medea	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enzo Nisoli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Barbara Paolini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Raffaelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Lia Rusca	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Dario Tuccinardi	*Advisory board* e *principal investigator* in studi multicentrici promossi da Novo Nordisk, Eli Lilly, Amgen, Boehringer.
Roberto Vettor	Bupropione/Naltrexone, Liraglutide e Semaglutide
Iris Zani	Consulenze per Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer

ERT	
Michela Cinquini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marien Gonzalez Lorenzo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Veronica Andrea Fittipaldo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvia Minozzi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Carmela Bagnato	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luigi Barrea	Attività istituzionale di conto terzi universitario con le società New Penta Srl e Plas Pharma Srl.
Maria Grazia Carbonelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Carla Micaela Cuttica	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio De Luca	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Palma Dicorato	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Ginanni Corradini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Ada Maffettone	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Paolo Marzullo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Basilio Pintaudi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sami Schiff	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Emilia Solinas	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ersilia Troiano	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

10.11 Appendice 11. Richieste dei revisori

I commenti dei revisori sono stati valutati dal *panel*: la maggior parte è stata integrata nel testo dopo discussione; la tabella sottostante illustra le richieste che sono state respinte con relativa motivazione.

Richiesta	Motivazione per il rifiuto
Introduzione	
La frase a pg 56 "In generale, il rischio di decadimento cognitivo e demenza è più elevato nei pazienti di media età, con obesità centrale e in condizione di *stress* prolungato" sembra ridondante rispetto a quanto scritto alcune righe prima.	In effetti si ripete il concetto relativo all'età, però si aggiungono quelli relativi alla distribuzione centrale e al ruolo dello stress.
Screening per l'inquadramento del paziente con obesità pg 59: inserire il dosaggio dei livelli d vitamina D.	Non riteniamo opportuno inserire routinariamente tale dosaggio nello *screening* generale del paziente con obesità, salvo indicazioni cliniche specifiche. Le più recenti LG dell'*Endocrine Society* (Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline) pubblicate nel 2024 (DOI: 10.1210/clinem/dgae290), raccomandano infatti contro lo *screening* routinario dei livelli di 25OHD negli adulti con obesità. In particolare, la raccomandazione 14 afferma: "*In adults with obesity, we suggest against routine screening for 25(OH)D levels*", precisando che nei soggetti adulti con obesità non sono stati stabiliti, negli studi clinici, *cut-off* di 25OHD associati a benefici clinici esito-specifici. La raccomandazione si riferisce agli adulti con obesità generalmente sani, in assenza di altre indicazioni consolidate al dosaggio, come

	ipocalcemia o sospetto di patologia del metabolismo fosfo-calcico. Il dosaggio potrà essere considerato in presenza di indicazioni cliniche specifiche (come persaltro riportato nelle indicazioni di buona pratica clinica n 11 e n 33.
Prescrizione della dieta (pg 62): inserire l'epatologo nell'*equipe* multidisciplinare, perchè il ruolo dell'epatologo è importante, soprattutto nei pazienti con cirrosi epatica.	Il *panel* non ha ritenuto di accettare questo suggerimento come indicazione routinaria. L'epatologo, come ogni altra figura professionale, potrà essere inserito in casi individuali selezionati.
Suggerisco di aggiungere, al termine della disamina relativa all'uso dei farmaci, il seguente concetto: Al di là delle differenze relative ai meccanismi d'azione, al profilo farmacodinamico e all'efficacia clinica dei diversi trattamenti farmacologici per l'obesità, quali Orlistat, Liraglutide, Naltrexone/Bupropion SR, Semaglutide 2.4 mg, Tirzepatide, Phentermine, Fendimetrazine e Phentermine/Topiramate, ogni strategia farmacologica nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità deve essere necessariamente inserita in un approccio multimodale che includa un intervento nutrizionale strutturato e personalizzato. In particolare, l'intervento dietetico deve essere concepito non solo come supporto all'induzione del deficit energetico, ma anche come strumento finalizzato alla modulazione della composizione corporea, con l'obiettivo di minimizzare la perdita di massa magra durante il calo ponderale e di garantire	Il concetto è assolutamente condivisibile, ma inserito in questa posizione rappresenta una raccomandazione "occulta", nell'ambito di una sezione che deve servire esclusivamente a introdurre i problemi per i non esperti. Il contenuto viene ripreso nelle Indicazioni di Buona Pratica Clinica.

un adeguato apporto di macro- e micronutrienti. Tale approccio contribuisce inoltre alla riduzione dell'incidenza e della severità degli effetti avversi correlati alla terapia farmacologica e favorisce l'adesione al trattamento nel lungo termine. Ne consegue che la gestione farmacologica dell'obesità richiede l'integrazione all'interno di un percorso clinico strutturato, supervisionato da uno specialista in Scienza dell'Alimentazione/dietista con competenze specifiche, in grado di effettuare una personalizzazione dell'intervento dietetico in funzione del profilo del paziente, delle comorbidità e del meccanismo d'azione del farmaco utilizzato, nonché di modulare opportunamente la strategia nutrizionale in relazione ai potenziali effetti collaterali delle diverse molecole.	
La gestione del percorso nutrizionale pre-operatorio deve essere effettuata nell'ambito di un team multidisciplinare dedicato al trattamento dell'obesità, sotto la supervisione di professionisti sanitari qualificati, quali il biologo nutrizionista specialista in scienza dell'alimentazione o il dietista con specifica competenza nella gestione del paziente bariatrico, in integrazione con il chirurgo bariatrico e le altre figure specialistiche coinvolte. Tale approccio è necessario per garantire appropriatezza clinica, sicurezza del trattamento, monitoraggio dello stato nutrizionale e prevenzione di	Il concetto è assolutamente condivisibile, ma inserito in questa posizione rappresenta una raccomandazione "occulta", nell'ambito di una sezione che deve servire esclusivamente a introdurre i problemi per i non esperti. Il contenuto viene ripreso nelle Indicazioni di Buona Pratica Clinica.

complicanze metaboliche durante il percorso pre-operatorio.	
Sarebbe meglio, per favorire la lettura di un documento già molto corposo, sintetizzare la parte descrittiva delle patologie che complicano l'obesità (da pagina 30 a pagina 55) e la parte descrittiva delle terapie mediche utilizzate (da pagina 65 a pagina 78).	La parte introduttiva vuole rappresentare una introduzione al problema che ne affronta le varie sfaccettature. Per facilitare il lettore più frettoloso o con meno disponibilità di tempo, verrà fornita una versione breve del documento, che ne riassumerà in formato "tascabile" tutti i punti salienti.
Metodi	
Perché sono stati esclusi dalle LG i BMI > 40?	Al fine di includere una popolazione omogenea che potesse beneficiare di tutti i trattamenti per la gestione dell'eccesso ponderale in modo confrontabile tra loro, è stato deciso di escludere studi che includessero solo pazienti con BMI > 40 kg/m^2. Pertanto, non sono esclusi i pazienti con questa caratteristica, ma gli studi con solo quella popolazione specifica.
Raccomandazioni e indicazioni per la buona pratica clinica	
A pagina 28 si dice che il BMI per il sovrappeso è compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m^2. Nelle raccomandazioni si fa riferimento a valori > 27 kg/m^2.	Le raccomandazioni delle LG del SLNG non possono proporre trattamenti non approvati da AIFA. I trattamenti attualmente autorizzati per la gestione dell'eccesso ponderale sono approvati per BMI > 27 kg/m^2 con complicanze, pertanto questo è il BMI soglia utilizzato per la ricerca bibliografica.
R 1. nella raccomandazione 1 relativa a semaglutide, non si fa riferimento alla gonartrosi con il relativo studio del 2024 STEP 9 (citato a pg 178)	Come esplicitato nel capitolo 3.3., la popolazione presa in esame è stata quella con complicanze metaboliche correlate all'obesità. Lo studio STEP 9 è infatti elencato fra quelli scartati perché la

	popolazione non corrispondeva a quella di interesse.
Definizione di “resistenza”: “… 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”. Il termine "adottati" a mio avviso andrebbe riferito solo alla dieta e non all'attività fisica. Infatti quest'ultima in alcuni casi non è fattibile da parte dei pazienti e quindi andremmo ad escludere dalle LG i pazienti che non possono fare attività fisica.	La corretta prescrizione dovrebbe prevedere ipso facto una valutazione delle effettive capacità motorie del paziente e il conseguente suggerimento di un’attività fisica adeguata alla sua condizione clinica. Le più recenti LG OMS sull'attività fisica si focalizzano sulla limitazione della sedentarietà in primis e sull'adozione di livelli di attività fisica gradualmente crescenti a seconda delle capacità individuali, sino ad arrivare alle "tradizionali" raccomandazioni di 300 min/settimana di attività aerobica moderata (o di 150 min/settimana di attività vigorosa) e di 2 sessioni/settimana di allenamento alla forza. Pazienti che non possono fare attività fisica per svariate ragioni dovrebbero comunque mettere in atto i primi step (limitare sedentarietà, camminare entro i limiti di capacità individuale, fare fisioterapia). L’informazione se una persona adotta o meno un qualche livello di attività fisica ci aiuta a definire se è "resistente" all'intervento sugli stili di vita.
R 3. Non vi è alcuna esplicita indicazione al dosaggio di tirzepatide idonea per la riduzione di MACE o OSAS.	Al momento, non è disponibile un dosaggio di tirzepatide specificamente validato per la riduzione dei MACE nella popolazione con obesità, poiché lo studio SURMOUNT-MMO dedicato agli esiti CV è ancora in corso. Per quanto riguarda l’OSAS, nello studio SURMOUNT-OSA tirzepatide è stata iniziata alla

	dose di 2.5 mg una volta alla settimana e titolata con incrementi di 2.5 mg ogni 4 settimane fino alla massima dose tollerata di 10 o 15 mg una volta alla settimana entro la 20° settimana. Il manoscritto non riporta una dose media effettivamente assunta, ma descrive il trattamento come maximum tolerated dose di 10 o 15 mg una volta alla settimana.
Indicazione di buona pratica n 28: credo sia complesso che un solo professionista possa erogare un supporto che, di fatto, fa riferimento al concetto di team multidisciplinari. Forse si potrebbe meglio specificare come di seguito: e supportare il paziente, orientandolo verso un apporto multidisciplinare che possa garantire counseling su dieta, prescrizione dell'attività fisica e l'adozione di appropriate strategie comportamentali.	La LG deve essere concreta e attuabile quotidianamente. La presenza del *team* multidisciplinare, sicuramente da perseguire, è spesso utopica o teorica, ma questo non esime il medico che assiste individualmente questi pazienti dal fornire loro informazioni e *counseling* il più completi possibili.
Indicazione di buona pratica n 32: In corso di terapia per il calo ponderale è prudente prendere in considerazione l'associazione di terapia con acido ursodesossicolico per ridurre l'aumentato rischio di colelitiasi associato alla rapida perdita di peso, soprattutto in pazienti con obesità grave. Questa affermazione non è congrua con le LG che non vanno oltre il BMI 40.	È vero che il *focus* della LG sono i pazienti con BMI fra 27e 40, ma riteniamo opportuno comunque dare questa indicazione che si estende anche oltre tale limite superiore.

10.12 Appendice 12. Altra documentazione

10.12.1 Votazione

Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Nei casi in cui la maggioranza non è stata ottenuta in prima battuta, la votazione è stata ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze, fino a un livello soddisfacente di adesione e accordo.

10.12.2 Dichiarazioni

10.12.2.1 LEA

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo "Conformità delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA".

10.12.2.2 Altre dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

10.12.3 AGREE *Reporting Check-list*



Dimensione 1	**OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE**
Dimensione 2	**COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS**
Dimensione 3	**RIGORE METODOLOGICO**
Dimensione 4	**CHIAREZZA ESPOSITIVA**
Dimensione 5	**APPLICABILITÀ**
Dimensione 6	**INDIPENDENZA EDITORIALE**

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
1. OBIETTIVI *Riportare gli obiettivi generali della linea guida.* *I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.*	X Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, **trattamento**, ecc.)	100
	X Target (es. paziente, popolazione, società)	100
	X Benefici o risultati attesi	100
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	X Popolazione target	100
	X Interventi o esposizioni	102
	X Confronti (se appropriati)	102
	X Outcome	102
	X Setting o contesto assistenziale	100
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	X Popolazione target, genere ed età	100
	X Condizioni cliniche (se rilevanti)	102
	X Severità/stadio della malattia (se rilevante)	102
	X Comorbilità (se rilevanti)	102
	X Popolazioni escluse (se rilevanti)	102

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
4. MEMBRI DEL GRUPPO *Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.*	X Nome e cognome	13
	X Professione (es. medico, ostetrico, economista)	13
	X Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	13
	X Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	13
	X Area geografica (es. Seattle, WA)	13
	X Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	13
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET *Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.*	X Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	101
	X Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	101
	X Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	108,110
	X Modalità con cui tali informazioni	108,110

	sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	
6. UTILIZZATORI TARGET *Riportare gli utilizzatori target della linea guida*	X Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	101
	X Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, ecc.)	101

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA *Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.*	X Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	106, 167
	X Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	106, 167
	X Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, ecc.)	106, 167
	X Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	167
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	X Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	102,105
	X Disegno di studio	106
	X Interventi (o esposizioni)	106
	X Confronti (se rilevante)	106
	X Outcome	102
	☐ Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE *Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze*	X Disegno degli studi inclusi	252
	X Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	720

scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.	X Rilevanza degli outcome primari e secondari	102,105
	X Consistenza dei risultati tra i diversi studi	271
	X Direzione dei risultati tra i diversi studi	271
	X Entità dei benefici rispetto ai rischi	271
	X Applicabilità al contesto assistenziale reale	149
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI *Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.*	X Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. *step* del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	108
	X Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	840
	X Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, ecc.)	840

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI *Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.*	[X] Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	315-605
	[X] Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	315-605
	[X] Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	315-605
	[X] Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	21, 143
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI *Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.*	[X] Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	107
	[X] Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	315-605
	[X] Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	368, 412, 455, 497, 541
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia*	[X] Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea	158

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
utilizzata per la revisione esterna.	guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.)	
	X Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	158
	X Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	18
	X Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	834
	X Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	834
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO *Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.*	X Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	161
	X Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	161

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
	X Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	161

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	**Criteri di *reporting***	**Pagina #**
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE *Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.*	[X] Raccomandazione	21, 143
	[X] Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	21
	[X] Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	21
	[ ] Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	[ ] Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE *Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.*	[X] Descrizione delle varie opzioni	61
	[X] Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	21
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI *Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.*	[X] Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come *flow chart* o algoritmi	21
	[X] Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	21

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE *Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.*	X Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	159
	X Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali *stakeholders*, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	159
	X Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	159
	X Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	159

19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE *Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.*	X Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali *how-to* o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	159

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE *Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.*	X Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	725
	X Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)	729
	X Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	726
	X Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	163
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO *Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.*	X Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	160
	X Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	160
	X Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	160
	X Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	160

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
22. ENTE FINANZIATORE *Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.*	X Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	162
	X Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	162
23. CONFLITTI DI INTERESSE *Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.*	X Tipologie di conflitti di interessi considerate	162
	X Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	162
	X Descrizione dei conflitti di interesse	831
	X Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	162