

**TERAPIA****RIDUZIONE PONDERALE:  
DALLA DIETA ALLA CHIRURGIA  
BARIATRICA****Weight loss: from lifestyle modifications  
to bariatric surgery****LUCA BUSETTO<sup>1,2</sup>, ROBERTO FABRIS<sup>2</sup>, ROBERTO SERRA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova;<sup>2</sup>Centro per lo Studio ed il Trattamento Integrato dell'Obesità, Azienda Ospedaliera di Padova**SUMMARY**

Obesity and its most related complications are chronic illnesses that require a long lasting therapy. Like most chronic diseases, a definitive cure for obesity, though theoretically possible, is very difficult to achieve. The main purpose of the treatment therefore remains to control the manifestations of the disease and the prevention of its complications. Obesity therapy is nowadays imagined as a combination of interventions of increasing intensity, whose use is commensurate with the clinical history of the patient and the degree of evolution or gravity of the obesity. This article will review the main therapeutic means available today for obesity, with particular regard to their effect on the evolution of the disease: lifestyle modification, anti-obesity drugs and bariatric surgery. In addition, the most recent guidelines for choosing the appropriate level of therapy in each individual patient will be proposed.

**Keywords:** *obesity, lifestyle, anti-obesity drugs, bariatric surgery.*

**Introduzione: il problema obesità**

La prevalenza dell'obesità è in crescita in tutto il mondo (1). A livello mondiale, la prevalenza dell'obesità è raddoppiata dal 1980 ad oggi in oltre 70 nazioni e oltre 100 milioni di bambini e circa 600

milioni di adulti erano obesi nel 2015 (1). Anche in Italia la prevalenza di sovrappeso e obesità è in aumento. Secondo i dati del "Progetto Cuore", prodotti dall'Istituto Superiore di Sanità, nella popolazione di età compresa tra i 35 e i 74 anni, il valore medio dell'indice di massa corporea (Body Mass Index o BMI) è aumentato a distanza di 10 anni (indagini 1998-02 e 2008-12) in entrambi i generi, passando da 27 a 28 kg/m<sup>2</sup> negli uomini e da 26 a 27 kg/m<sup>2</sup> nelle donne. La prevalenza di obesità in Italia è quindi aumentata sia negli uomini (dal 17,5% al 24,5%) che nelle

*Indirizzo per la corrispondenza*

Luca Busetto  
Clinica Medica 3  
Azienda Ospedaliera di Padova  
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova  
E-mail: luca.busetto@unipd.it

donne (dal 22% al 24,9%) raggiungendo circa il 25% in entrambi i generi (2).

L'aumento della prevalenza della malnutrizione per eccesso ha importanti conseguenze sul piano sanitario. Un elevato BMI è considerato responsabile di circa 4.0 milioni di decessi ogni anno nel mondo e circa il 40% di questi eventi fatali avviene in pazienti con sovrappeso. Oltre i due terzi delle morti legate al sovrappeso e all'obesità sono di origine cardio-vascolare (1). L'obesità è considerata inoltre come la porta di ingresso di numerose malattie croniche che hanno importanti conseguenze sulla longevità, come il diabete, l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria, la disabilità legata all'artrosi, alcune forme di cancro, eccetera (3). L'obesità si sta quindi ponendo sempre più come un problema centrale nella medicina moderna e la necessità di un suo trattamento efficace è sempre più percepita nella comunità medica e nella società in genere (4).

L'obesità e le maggior parte delle complicanze ad essa correlate sono malattie croniche che richiedono un trattamento di lungo periodo (4). Come per la maggior parte delle patologie croniche, una cura definitiva dell'obesità, pur teoricamente possibile, è molto difficile da raggiungere. Lo scopo principale del trattamento rimane quindi il controllo delle manifestazioni della malattia e la prevenzione delle sue complicanze. L'efficacia di ogni trattamento dell'obesità va quindi misurata non solo in termini di entità del calo ponderale raggiunto, ma anche in termini di prevenzione delle complicanze correlate. Come in ogni modello di terapia per malattie croniche, la terapia dell'obesità è oggi immaginata come la combinazione di diversi interventi, di intensità via via crescente, il cui uso va commisurato alla storia clinica del paziente e al grado

di evoluzione o di gravità dell'obesità (5). In questo articolo verranno riviste le principali armi terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dell'obesità, con particolare riguardo al loro effetto sull'evoluzione della patologia.

### Modificazioni dello stile di vita

La base del trattamento del sovrappeso e dell'obesità è rappresentata dalla modificazione dello stile di vita, inteso come un processo di modificazione stabile delle abitudini alimentari verso una dieta moderatamente ipocalorica e più sana e l'introduzione di un certo livello di attività fisica abituale. Il cambiamento dello stile di vita è un processo difficile da indurre e da mantenere e richiede l'acquisizione del paziente di conoscenze e capacità attraverso un processo continuo di educazione terapeutica (5). La percezione generale dell'efficacia della modificazione dello stile di vita all'interno della professione medica e tra i pazienti è bassa, ma l'efficacia anche a lungo termine in termini di prevenzione di importanti complicanze dell'obesità è viceversa provata dai risultati di alcuni importanti trial clinici randomizzati controllati.

Nel Finnish Diabetes Prevention Study (6), 552 pazienti con sovrappeso o obesità (BMI medio 31 kg/m<sup>2</sup>) con ridotta tolleranza ai carboidrati sono stati randomizzati ad un programma intensivo di modificazione dello stile di vita o ad un trattamento standard. I soggetti arruolati nel gruppo di intervento avevano accesso a 7 visite con nutrizionista nel primo anno dello studio e ricevevano un intervento educativo individualizzato con obiettivi specificati: riduzione del peso corporeo >5%, riduzione dell'introito totale di grassi a <30% dell'energia totale, riduzione dell'introito di grassi saturi a <10%, aumento dell'introito

di fibre fino a  $>15$  g/1.000 kcal e aumento del livello di attività fisica fino a  $>4$  ore/settimana. L'obiettivo principale dello studio era la riduzione del numero di nuovi casi diabete. Nel corso del primo anno dello studio, la percentuale di pazienti che raggiungevano ciascuno di questi obiettivi era maggiore nel gruppo di trattamento attivo che nel gruppo di controllo. In particolare, il calo di peso nel primo anno era di  $4,2\pm 5,1$  kg nel gruppo di intervento e di  $0,8\pm 3,7$  kg nel gruppo di controllo (6). L'incidenza cumulativa di nuovi casi di diabete nei 4 anni di follow-up era dell'11% nel gruppo di intervento e del 23% nel gruppo di controllo, con una riduzione significativa del 58% nel rischio di sviluppare diabete nel gruppo di intervento (6). L'effetto preventivo della modificazione dello stile di vita sul deterioramento metabolico era inoltre di lunga durata nella popolazione arruolata nel Finnish Diabetes Prevention Study. Una rivalutazione dei pazienti a 3 anni dalla fine dello studio dimostrava infatti una perdurante riduzione nel rischio di sviluppare diabete (-43%) anche se la maggior parte dei pazienti recuperava peso o non perdurava nelle modificazioni dello stile di vita (7).

Nell'analogo Diabetes Prevention Program (DPP) (8), 3.234 pazienti con prediabete ed un BMI medio di  $34,0$  kg/m<sup>2</sup> sono stati randomizzati a placebo, a metformina o ad un programma di modificazione dello stile di vita con l'obiettivo di ottenere un calo di peso di almeno il 7% rispetto al peso iniziale e un livello di attività fisica di almeno 150 minuti alla settimana. Il calo di peso medio ottenuto nei tre gruppi alla fine dello studio era di  $0,1$  kg nel gruppo placebo, di  $2,1$  kg nel gruppo metformina e di  $5,6$  kg nel gruppo di intervento sullo stile di vita. L'incidenza di nuovi casi di diabete dopo un follow-up medio di 2,8 anni era rispet-

tivamente di 11,0, 7,8, e 4,8 casi per 100 persone-anno nei gruppi placebo, metformina e stile di vita, con una riduzione di incidenza rispetto al gruppo placebo del 58% nel gruppo di intervento sullo stile di vita e del 31% nel gruppo metformina (8). Anche per il DPP sono oggi disponibili i risultati di un follow-up molto più esteso. Nel DPP Outcome Study, i pazienti originariamente arruolati nel gruppo di modificazione dello stile di vita continuavano a ricevere un rinforzo motivazionale ogni 6 mesi mentre i pazienti originariamente randomizzati a metformina continuavano a ricevere il farmaco in aperto (9). Sebbene l'effetto di protezione sull'insorgenza di nuovi casi di diabete osservato nello studio originale tendesse a ridursi nel tempo, a distanza di 15 anni l'incidenza di nuovi casi di diabete rispetto al gruppo placebo era ancora ridotta del 27% nel gruppo di intervento sullo stile di vita e del 18% nel gruppo a metformina (9).

In conclusione, i risultati di questi due grandi studi di intervento confermano che il calo ponderale ottenibile attraverso programmi di modificazione dello stile di vita è modesto (circa il 5% del peso corporeo) e in larga parte transitorio, ma evidenziano anche come l'esposizione ad un programma di modificazione dello stile di vita anche limitato nel tempo possa conferire duraturi benefici metabolici, per esempio in termini di prevenzione dell'insorgenza di diabete in popolazioni ad alto rischio.

### Farmaci anti-obesità

Il trattamento farmacologico è considerato parte integrante della complessa strategia di trattamento dell'obesità (5). Il supporto farmacologico può aiutare il paziente a mantenere l'aderenza al programma di modificazione dello stile di

vita e può incrementare il livello di calo ponderale, migliorando conseguentemente lo stato delle complicanze legate all'obesità e la qualità di vita. La possibilità di utilizzare la terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità è rimasta per molto tempo un assunto teorico, per la sostanziale carenza di farmaci specificamente attivi nel controllo del peso corporeo. Numerosi farmaci sono stati infatti introdotti in uso clinico, ma molti di essi sono stati successivamente ritirati per l'emergenza di effetti collaterali. L'unico farmaco rimasto stabilmente in utilizzo in questi ultimi anni è stato l'orlistat, un inibitore potente e selettivo della lipasi pancreatica in grado di ridurre significativamente la digestione e l'assorbimento dei grassi alimentari. La superiorità di orlistat rispetto al placebo nell'induzione del calo ponderale (10), la sua utilità e sicurezza anche a lungo termine (11) e il suo effetto di prevenzione nei confronti del diabete tipo 2 (11) sono state supportate da chiare evidenze cliniche. Tuttavia, la potenza relativamente bassa del farmaco e la presenza di effetti collaterali a livello

gastro-enterico che ne riducono l'aderenza ne hanno fortemente limitato l'utilità clinica. Questo quadro abbastanza sconsigliante è stato sostanzialmente modificato in questi ultimi anni dalla introduzione di nuove molecole specificamente indirizzate al controllo del peso corporeo. Un quadro riassuntivo relativo alle molecole attualmente disponibili a livello mondiale è presentato in *Tabella 1* (12). Due di queste molecole hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione per l'utilizzo clinico in Europa e pertanto meritano un approfondimento particolare.

#### *Liraglutide*

La liraglutide è un analogo del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) resistente all'azione dell'enzima dipeptidyl peptidase IV e quindi dotato di una emivita che ne permette la mono-somministrazione giornaliera per via sottocutanea. Sfruttando l'effetto incretinico, il farmaco è stato inizialmente sviluppato per il trattamento del diabete tipo 2. L'osservazione che la riduzione nei livelli di emoglobina glicata osservata nei pazienti diabetici trattati

**Tabella 1 - Farmaci attualmente disponibili nella terapia dell'obesità (modificata da Ref 12).**

Principio Attivo	Stato Registrativo	Calo di peso a 12 mesi	Principali Effetti Collaterali / Problemi
Orlistat	FDA & EMA	4,1%	Diarrea e Steatorrea. ↓ vitamine liposolubili.
Lorcaserina	FDA	3,6%	Cefalea, bocca secca, nausea, vertigini, stipsi.
Fentermina/Topiramato	FDA	6,6%	Insonnia, bocca secca, stipsi, parestesie, vertigini, disgeusia. Tossicità fetale, problemi cognitivi.
Naltrexone/Bupropione	FDA & EMA	4,8%	Nausea, vomito, stipsi, cefalea, vertigini. Tossicità fetale, convulsioni
Liraglutide	FDA & EMA	5,4%	Nausea, vomito Pancreatite

FDA: Food & Drug Administration; EMA: European Medical Agency. Il calo di peso a 12 mesi, espresso in % rispetto al peso iniziale, è calcolato come la differenza tra il calo di peso (%) ottenuto nel gruppo trattato rispetto al calo di peso (%) ottenuto nel gruppo placebo, nello studio clinico principale eseguito in pazienti con obesità non diabetici e con riferimento al dosaggio clinicamente raccomandato.

con liraglutide era accompagnata da una sensibile riduzione del peso corporeo ha fatto intravedere la possibilità di un uso clinico del farmaco anche nel paziente con obesità senza diabete, spostando quindi l'obiettivo primario del trattamento dal controllo della glicemia al controllo del peso corporeo.

I meccanismi che possono teoricamente essere coinvolti per spiegare l'effetto che liraglutide ha sul peso corporeo sono potenzialmente legati agli effetti che il farmaco ha sul sistema nervoso centrale e sullo stomaco. Recettori per il GLP-1 sono espressi a livello dei nuclei ipotalamici coinvolti nella regolazione del comportamento alimentare (13) e liraglutide somministrato per via sistemica è in grado di interagire con questi recettori (14) riducendo la presa alimentare nell'animale da esperimento (13). A livello gastrico, GLP-1 è in grado di ritardare lo svuotamento gastrico (15). Questo effetto, benché transitorio, rende ragione degli effetti collaterali gastro-enterici (nausea) tipici di liraglutide e potrebbe anche influire sulla presa alimentare e quindi sul peso corporeo. Tuttavia, il calo ponderale indotto da liraglutide viene osservato in animali da esperimento resi selettivamente privi (knock-out) dei recettori del GLP-1 a livello periferico, mentre il knock-out selettivo degli stessi recettori a livello centrale sopprime completamente il calo ponderale (16), indicando come l'azione di liraglutide a livello centrale sia quella prevalente per spiegare gli effetti che il farmaco ha sul peso corporeo e sulla regolazione del bilancio energetico.

Lo studio principale che ha valutato l'efficacia di Liraglutide nella terapia dell'obesità è stato lo studio SCALE Obesity and Prediabetes (17), in cui 3.731 pazienti adulti non diabetici con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> se in pre-

senza di dislipidemia o ipertensione sono stati randomizzati, in un rapporto 2:1, a ricevere liraglutide 3.0 mg o placebo. Entrambi i gruppi venivano quindi seguiti per 12 mesi con un programma di modificazione dello stile di vita. Al termine dei 12 mesi, i pazienti nel gruppo liraglutide avevano perso l'8,0 $\pm$ 6,7% (8,4 $\pm$ 7,3 kg) del loro peso iniziale, mentre i pazienti nel gruppo placebo avevano perso il 2,6 $\pm$ 5,7% (2,8 $\pm$ 6,5 kg). Una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo liraglutide che nel gruppo placebo raggiungeva un calo di peso di almeno il 10% del peso iniziale (33,1% vs 10,6%). Il maggior livello di calo ponderale osservato nel gruppo trattato con liraglutide era accompagnato da un più sensibile miglioramento di tutti i parametri metabolici e da una maggior riduzione della pressione arteriosa (17). Nello studio SCALE Obesity and Prediabetes (17) i pazienti venivano stratificati allo screening in base alla presenza o meno di un quadro di pre-diabete. I pazienti con pre-diabete (2.254 pazienti), al termine del primo anno di trattamento continuavano il trattamento per altri 2 anni, in uno studio di estensione il cui scopo principale era verificare se il trattamento con liraglutide era in grado di ridurre la incidenza di nuovi casi di diabete in questa popolazione a rischio. In questo sottogruppo, la prevalenza di nuovi casi di diabete, che era del 6% nel gruppo placebo, risultava significativamente ridotta al 2% nel gruppo trattato con liraglutide (18). La maggior efficacia di Liraglutide 3.0 mg nell'indurre calo ponderale rispetto al placebo è stata anche dimostrata in studi clinici randomizzati eseguiti in pazienti pre-trattati con dieta a basso contenuto calorico (studio SCALE Maintenance) (19), in pazienti con diabete tipo 2 (SCALE Diabetes) (20) e in pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne (SCALE Sleep Apnea).

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati in eccesso rispetto al placebo nei pazienti trattati con liraglutide negli studi registrativi erano effetti di tipo gastroenterico, con particolare riferimento alla comparsa di nausea, vomito e diarrea nel primo periodo di trattamento. Ad esempio, Nello studio SCALE Obesity and prediabetes, il 40,2% de pazienti trattati riferiva nausea (14,7% nel gruppo placebo), il 16,3% riferiva vomito (4,1% nel placebo) e il 20,9% riferiva diarrea (9,3% nel placebo) (17). La nausea ed il vomito sono verosimilmente correlati al rallentamento dello svuotamento gastrico indotto dal farmaco (15) e tendono ad attenuarsi nel tempo. Come già osservato nei pazienti diabetici trattati con liraglutide 1,8 mg, nello studio SCALE Obesity and Prediabetes il trattamento con liraglutide 3.0 mg è risultato associato ad una maggiore incidenza di casi di pancreatite (0,4 eventi per ogni 100 pazienti-anno) rispetto al placebo (<0,1 eventi per 100 pazienti-anno). La maggior parte di questi eventi era rappresentato da pancreatiti lievi associate a litiasi biliare (17). Infine, è stato riscontrato un lieve incremento della frequenza cardiaca (+2,5 battiti per minuto nello studio SCALE Obesity and Prediabetes (17)). A questo proposito, va ricordato che gli studi inclusi nel programma SCALE non possiedono né una numerosità né una durata tali da consentire in giudizio sull'effetto di liraglutide 3.0 sugli eventi cardio-vascolari, né in termini di sicurezza, né tantomeno in termini di efficacia. Va tuttavia in questo contesto ricordata la recente pubblicazione dello studio LEADER, in cui 9.340 pazienti con diabete tipo 2 ed alto rischio cardiovascolare sono stati randomizzati a liraglutide 1,8 mg o a placebo e seguiti per una media di 3,8 anni (22). L'outcome primario dello studio era un outcome composito che comprendeva il decesso per cause cardio-

vascolari, l'infarto miocardico non fatale e lo stroke non fatale. Questo outcome composito avveniva meno frequentemente nel gruppo trattato con liraglutide (13,0%) che nel gruppo placebo (14,9%) (HR: 0.87; 95%CI 0,78-0,97) (22). Il trattamento con liraglutide appare quindi non solo sicuro, ma anche vantaggioso dal punto di vista cardiovascolare, almeno nel paziente diabetico a rischio elevato di eventi.

#### *Naltrexone/Bupropione*

Il secondo farmaco che ha recentemente ottenuto l'approvazione per l'uso clinico nel trattamento dell'obesità dall'EMA è in realtà una combinazione di due farmaci già disponibili per indicazioni diverse: naltrexone, già in uso per il trattamento della dipendenza da oppiacei e da alcol, e bupropione, già in uso come antidepressivo e coadiuvante per la cessazione del fumo. L'uso combinato dei due farmaci ha un effetto anoressante superiore al blando effetto di riduzione della presa alimentare presente per ognuno dei due farmaci utilizzati singolarmente (23). Questo effetto sinergistico è spiegato da specifici meccanismi farmacologici: bupropione è infatti in grado di stimolare l'attività dei neuroni ipotalamici proopiomelanocortinici anoressanti, mentre naltrexone blocca una via di autoinibizione degli stessi neuroni mediata da oppioidi (24).

L'efficacia e la tollerabilità di naltrexone/bupropione è stata testata nello studio COR-I (25), in cui 1.742 pazienti adulti affetti da obesità non complicata (BMI 30-45 kg/m<sup>2</sup>) o associata a dislipidemia e ipertensione (BMI 27-45 kg/m<sup>2</sup>) sono stati trattati con dieta ipocalorica e attività fisica e randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere naltrexone RP 32 mg e bupropione RP 360 mg al giorno, naltrexone RP 16 mg e bupropione RP 360 mg al giorno o placebo per 56 settimane. La riduzione di

peso media rispetto al peso iniziale è stata dell'1,3% nel gruppo placebo, del 6,1% nel gruppo naltrexone 32 mg più bupropione e del 5,0% nel gruppo naltrexone 16 mg più bupropione (25). Nel parallelo studio COR-II (26) 1496 pazienti con caratteristiche analoghe a quelle dei pazienti arruolati nel COR-I venivano randomizzati 2:1 a ricevere naltrexone RP 32 mg e bupropione RP 360 mg al giorno o placebo per 56 settimane. Anche in questo caso, il calo di peso rispetto al basale risultava maggiore nel gruppo naltrexone/bupropione (8,2%) che nel gruppo placebo (1,4%) (26). L'efficacia della combinazione farmacologica è stata confermata anche in uno studio condotto specificamente nel paziente con diabete tipo 2 (studio COR-Diabetes) (27) e in combinazione ad un programma di terapia comportamentale intensiva (studio COR-BMOD) (28).

Nello studio COR-II, gli effetti collaterali osservati in eccesso rispetto al placebo nei pazienti trattati con naltrexone/bupropione erano: nausea (29,2 vs 6,9%), stipsi (19,1 vs 7,1%), cefalea (17,5 vs 8,7%), bocca secca (9,1 vs 2,6%) e vertigini (6,9 vs 3,7%) (26). Anche la percentuale di pazienti che riportavano un effetto collaterale di ambito psichiatrico (insonnia, ansia, depressione, disordini del sonno) era leggermente superiore nel gruppo trattato che nel gruppo placebo (20,7 vs 15,2%) (26). L'incidenza di convulsioni riportata nel trial (0,1%) è consistente con quanto già noto per il bupropione in trattamento isolato (26). Negli studi del programma COR, sono stati infine riportati un piccolo incremento nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa (25, 26). La sicurezza cardio-vascolare di naltrexone/bupropione, pur in assenza di allarmi derivati dall'uso di lunga durata dei due composti isolati, non è ancora stata determinata con certezza.

In conclusione, sia liraglutide che la combinazione naltrexone/bupropione appaiono efficaci nell'indurre e mantenere un livello di calo ponderale superiore a quanto ottenibile con la sola modificazione dello stile di vita. Il calo ponderale indotto da liraglutide appare avvenire in un contesto rischio/beneficio che appare favorevole anche dal punto di vista cardiovascolare.

### Chirurgia bariatrica

La chirurgia bariatrica è attualmente il mezzo più efficace per l'induzione ed il mantenimento del calo ponderale nel paziente obeso. L'affinamento delle tecniche chirurgiche e l'avvento della chirurgia laparoscopica hanno permesso negli anni una netta riduzione dei rischi chirurgici e la crescente esperienza clinica ha portato alla selezione di interventi sempre meno invasivi e meno soggetti ad effetti collaterali anche nel lungo periodo.

Le maggiori evidenze sull'efficacia a lungo termine della chirurgia bariatrica derivano dallo studio Swedish Obesity Subjects (SOS), uno studio controllato in cui l'esito di 2.000 pazienti trattati con varie tecniche chirurgiche è stato paragonato a quello di 2.000 pazienti con caratteristiche simili trattati convenzionalmente (29). Nei pazienti chirurgici, il calo ponderale a 10 anni dall'intervento corrispondeva in media al 16,1% del peso iniziale, mentre nei pazienti trattati con terapia medica si assisteva nei 10 anni di studio ad un aumento di peso dell'1,6% (29). Questa sostanziale differenza nel livello di riduzione ponderale a favore del gruppo trattato chirurgicamente era associata ad una maggiore frequenza di remissione della patologia metabolica, ad una riduzione altamente significativa nella incidenza di nuovi casi diabete, ad una

riduzione degli eventi cardio-vascolari fatali e non fatali e ad una riduzione della incidenza di nuove neoplasie nel sesso femminile (29). Nello studio SOS, infine, la mortalità totale a dieci anni dall'intervento è risultata significativamente più bassa nel gruppo di pazienti trattati con terapia chirurgica rispetto al gruppo lasciato in terapia convenzionale (RR: 0,76; 95% CI: 0,59-0,99) (29).

L'efficacia della chirurgia bariatrica nell'indurre calo ponderale e miglioramento metabolico nel paziente con obesità e diabete tipo 2 è stata anche testata in ben 11 studi clinici randomizzati controllati di comparazione con la terapia medica. Una recente meta-analisi di questi studi ha confermato la superiorità della chirurgia bariatrica rispetto alla migliore terapia medica nel ridurre i livelli di emoglobina glicata (30). Va in particolare ricordato in questo contesto lo studio STAMPEDE, di cui sono stati recentemente pubblicati i risultati a 5 anni (31). Nello studio STAMPEDE, 150 pazienti con diabete tipo 2 mediamente di lunga durata e mal controllato ed un BMI compreso tra 27 e 43 kg/m<sup>2</sup> sono stati randomizzati a terapia medica intensiva, ad intervento di by-pass gastrico (RYGB) o ad intervento di sleeve gastrectomy. L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che manteneva un livello di emoglobina glicata inferiore o uguale al 6,0% con o senza farmaci anti-diabetici. A distanza di 5 anni, il calo ponderale osservato nei due gruppi chirurgici era significativamente maggiore del calo ponderale ottenuto nel gruppo trattato con terapia medica (-23% nel gruppo by-pass gastrico, -19% nel gruppo sleeve gastrectomy, -5% nel gruppo medico). L'end-point primario di emoglobina glicata a 5 anni veniva raggiunto dal 5% dei pazienti in terapia medica, dal 29%

dei pazienti trattati con by-pass gastrico e dal 23% dei pazienti trattati con sleeve gastrectomy, pur in presenza di una maggiore riduzione dell'uso di farmaci, in particolare l'insulina, nei due gruppi chirurgici (31).

Sulla base di queste evidenze la chirurgia bariatrica, codificata in modo quasi pionieristico e in assenza di sostanziali evidenze cliniche all'inizio degli anni '90 del secolo scorso (32), è oggi a pieno titolo inserita nelle linee guida come opzione terapeutica di primo livello nel paziente con obesità grave. In particolare, gli Standard italiani per la cura dell'Obesità 2016-2017, recentemente rilasciati congiuntamente dalla Società Italiana dell'Obesità (SIO) e dalla Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) raccomandano la chirurgia bariatrica nei pazienti adulti con BMI >40 kg/m<sup>2</sup> o con BMI >35 kg/m<sup>2</sup> se in presenza di comorbidità associata, se precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche siano falliti e se via sia disponibilità ad un prolungato follow-up postoperatorio (5). Anche se non vi sono al momento prove sufficienti a consigliare in termini generali l'applicazione della chirurgia bariatrica nel paziente con livelli inferiori di BMI, non sembra tuttavia ragionevole, soprattutto in presenza delle nuove evidenze portate da studi randomizzati controllati, negare l'accesso alla chirurgia bariatrica semplicemente sulla base del valore di BMI ad un paziente con obesità moderata (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>) ma presenza di importanti comorbidità, con particolare riferimento al paziente con diabete mellito tipo 2 (5).

### La scelta della terapia

Come già accennato in introduzione, la terapia dell'obesità è oggi immaginata

come la combinazione di diversi interventi, di intensità via via crescente, il cui uso va commisurato alla storia clinica del paziente e al grado di evoluzione o di gravità dell'obesità (5). La disponibilità di risorse terapeutiche di efficacia, intensità e livelli di rischio differenti (modificazione dello stile di vita, terapia farmacologica, terapia chirurgica) pone quindi al clinico il problema della scelta della terapia di attacco nel singolo paziente. Tale problema è stato oggetto di recenti aggiornamenti a livello di linee guida e standard di cura sia a livello che internazionale che nazionale.

Le più recenti linee guida europee per il trattamento dell'Obesità nell'adulto, rilasciate dall'Obesity Management Task Force (OMTF) dell'European Association for the Study of Obesity (EASO) nel 2015 (12), hanno affrontato il problema identificando come elementi prognostici di rischio il livello di obesità, espresso dal valore di BMI, e il grado di accumulo di tessuto adiposo a livello addominale, espresso dal valore di circonferenza della vita. Il livello iniziale di trattamento da proporre e discutere con il paziente è quindi proporzionalmente più aggressivo all'aumentare del BMI (nelle classi 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>; 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>; 35,0-39,9 kg/

m<sup>2</sup>; ≥40,0 kg/m<sup>2</sup>) e all'aumentare della misura della circonferenza della vita (cut-off di rischio: circonferenza vita ≥94 cm nel maschio e ≥80 cm nella donna) (Tabella 2). Così ad esempio, la terapia farmacologica può essere considerata come terapia iniziale di intervento in un paziente con Obesità di II-III grado (BMI ≥35,0 kg/m<sup>2</sup>) con bassi valori di circonferenza della vita e in assenza di comorbidità, ma può essere presa in considerazione anche in presenza di valori di BMI configuranti una obesità di I grado (BMI ≥30,0 kg/m<sup>2</sup>) se in presenza di obesità addominale non ancora complicata o addirittura nel paziente in sovrappeso (BMI ≥25,0 kg/m<sup>2</sup>) se già presenti complicazioni dell'obesità suscettibili di miglioramento con il calo ponderale. Analogamente, la terapia chirurgica può essere considerata come terapia iniziale di intervento in un paziente con Obesità di III grado (BMI ≥40,0 kg/m<sup>2</sup>) con bassi valori di circonferenza della vita anche in assenza di comorbidità, in un paziente con obesità di II grado (BMI ≥35,0 kg/m<sup>2</sup>) se in presenza di obesità addominale con o senza complicazioni e in casi selezionati nel paziente diabetico con Obesità di I grado (BMI ≥30,0 kg/m<sup>2</sup>) (Tabella 2).

L'utilizzazione del livello di BMI come principale, se non unico, indicatore di

**Tabella 2 - Guida per decidere il livello iniziale di intervento da discutere con il paziente (modificata da Ref 12).**

BMI, kg/m <sup>2</sup> *	Circonferenza vita, cm*		Comorbidità
	maschio <94, femmina <80	maschio ≥94, femmina ≥80	
25.0-29.9	L	L	L + F
30.0-34.9	L	L + F	L + F + C **
35.0-39.9	L + F	L + F	L + F + C
≥40.0	L + F + C	L + F + C	L + F + C

L = Modificazione dello stile di vita; F = considera i farmaci; C = considera la chirurgia.

\*I valori di cut-off per il BMI e la circonferenza della vita sono diversi in alcuni gruppi etnici.

\*\*Paziente con diabete tipo 2 su base individuale.

gravità dell'obesità è stato negli ultimi anni fortemente criticato. Una delle ragioni fondamentali di questa critica è rappresentato dal fatto che il BMI, come ben noto, non è una misura della entità della massa grassa e non dà informazioni sulla sua distribuzione. In secondo luogo, anche per le ragioni suesposte, lo sviluppo delle complicanze dell'obesità, che compaiono nella maggior parte dei pazienti nel corso della progressione della malattia, spesso non si correla in modo lineare con il BMI. Molte variabili concorrono infatti al loro manifestarsi indipendentemente dal grado di obesità misurato con il BMI: durata di malattia, età, sesso, distribuzione dei depositi adiposi, background genetico, grado della disabilità meccanica, eccetera (5).

Nel tentativo di proporre un sistema di fenotipizzazione clinica del paziente con obesità che possa superare i puri indicatori antropometrici, Sharma e Kushner hanno sviluppato un sistema di stadiazione (Edmonton Obesity Staging System, EOSS) che descrive lo stato clinico del paziente con obesità in modo analogo a quanto finora proposto per altre malattie croniche (33). Il sistema EOSS prevede quindi 5 stadi di evoluzione o di gravità dell'obesità che sono determinati dalla sintomatologia e dallo stato clinico del paziente, indipendentemente dal suo livello di BMI:

*Stadio 0:* Nessun fattore di rischio associato all'obesità (p. es. pressione arteriosa, profilo lipidico, glicemia a digiuno ecc., nella norma), nessun sintomo, nessuna manifestazione psicopatologica, nessuna limitazione funzionale e/o alterazione dello stato di benessere.

*Stadio 1:* Presenza di fattori di rischio cardiovascolari correlati all'obesità (p. e. ipertensione arteriosa borderline, alterata glicemia a digiuno, enzimi epatici alterati), lievi sintomi (p. es. dispnea per sforzi

di moderata intensità, occasionali dolori dell'apparato muscoloscheletrico, astenia, ecc.), lievi alterazioni psicopatologiche, lievi limitazioni funzionali e/o lieve alterazione dello stato di benessere.

*Stadio 2:* Presenza di patologie conclamate legate all'obesità (p. es. ipertensione arteriosa, diabete tipo 2, sindrome delle apnee notturne, osteoartriti, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome dell'ovaio policistico, sindromi ansioso-depressive, ecc.), moderate limitazioni nello svolgimento delle normali attività giornaliere, e/o dello stato di benessere.

*Stadio 3:* Danno d'organo conclamato (infarto del miocardio, scompenso cardiaco, complicanze del diabete, osteoartriti disabilitanti, turbe psicopatologiche gravi, limitazioni funzionali e/o alterazioni dello stato di benessere significative).

*Stadio 4:* Grave disabilità (potenzialmente terminali) conseguente alle patologie correlate all'obesità, turbe psicopatologiche gravi e disabilitanti, gravi limitazioni funzionali e/o dello stato di benessere.

L'applicazione di questo nuovo sistema di fenotipizzazione clinica a campioni di popolazione ha dimostrato come lo stadio clinico EOSS risulti nettamente più efficace come predittore di mortalità rispetto al livello di BMI (34).

Facendo proprio il sistema di stadiazione EOSS, la Società Italiana dell'Obesità (SIO) ha deciso di inserire negli Standard italiani per la cura dell'Obesità 2016-2017 un algoritmo terapeutico che propone una opzione terapeutica preferenziale secondo un codice-colore che integri il livello di BMI, l'età del paziente ed il suo stadio di malattia secondo il sistema EOSS (5). Questo nuovo algoritmo SIO è riportato in *Figura 1*. Ovviamente le opzioni terapeutiche vanno intese come additive e non mutualmente escludentesi (5).

**Algoritmo di cura dei pazienti con sovrappeso o obesità**

EOSS	BMI < 30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40	Età
STADIO 0					> 60
					< 60
STADIO 1	●			●	> 60
	●				< 60
STADIO 2	●			●	> 60
		●			< 60
STADIO 3			● ●	● ●	> 60
			●	●	< 60
STADIO 4					> 60
		●	●	●	< 60

interventi sullo stile di vita

interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica  
(In pazienti con diabete T2, è indicato l'uso preferenziale di farmaci con effetto sul peso come gli analoghi del GLP1RA)

riabilitazione (motoria, nutrizionale, psichiatrica, cardiopolmonare)

● farmaci: in casi selezionati e se sovrappeso con BMI >27

chirurgia bariatrica + interventi sullo stile di vita e, se indicata, terapia farmacologica

● chirurgia: in casi selezionati con profilo rischio/beneficio favorevole

● riabilitazione: nei casi nei quali la chirurgia sia controindicata

**Figura I** - Carta dell'algoritmo di cura che utilizza il sistema di stadiazione EOSS (Edmonton Obesity Staging System (dagli Standard italiani per la cura dell'Obesità 2016-2017, Società Italiana dell'Obesità (SIO) e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Ref. 5). Ad ognuna delle intersezioni un codice-colore identifica l'opzione terapeutica preferenziale. Ovviamente, le opzioni terapeutiche vanno intese come additive, in particolare gli interventi sullo stile di vita devono essere sempre attuati.

## Conclusioni

L'obesità è una patologia cronica che impatta significativamente sulla qualità e la durata di vita. Come per ogni patologia cronica, la terapia deve essere di lungo respiro, finalizzata alla prevenzione del progressivo aggravamento della patologia e dell'insorgenza delle sue complicanze. Un crescente numero di opzioni terapeutiche è già oggi disponibile per il trattamento dell'obesità. La scelta del più appropriato livello di terapia va graduata in base alle caratteristiche del paziente ed allo stadio clinico di evoluzione della sua obesità.

## Glossario

**ADI** = Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica  
**BMI** = Body Mass Index  
**EASO** = European Association for the Study of Obesity  
**EMA** = European Medical Agency  
**FDA** = Food and Drug Administration  
**GLP-1** = Glucagon-like peptide-1  
**OMTF** = Obesity Management Task Force  
**RYGB** = Roux-en-Y Gastric Bypass o Bypass gastrico  
**SIO** = Società Italiana dell'Obesità  
**SOS** = Swedish Obese Subjects study

**RIASSUNTO**

L'obesità e le maggior parte delle complicanze ad essa correlate sono malattie croniche che richiedono un trattamento di lungo periodo. Come per la maggior parte delle patologie croniche, una cura definitiva dell'obesità, pur teoricamente possibile, è molto difficile da raggiungere. Lo scopo principale del trattamento rimane quindi il controllo delle manifestazioni della malattia e la prevenzione delle sue complicanze. Come in ogni modello di terapia per malattie croniche, la terapia dell'obesità è oggi immaginata come la combinazione di diversi interventi, di intensità via via crescente, il cui uso va commisurato alla storia clinica del paziente e al grado di evoluzione o di gravità dell'obesità. In questo articolo verranno riviste le principali armi terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dell'obesità, con particolare riguardo al loro effetto sull'evoluzione della patologia: modificazione dello stile di vita, farmaci anti-obesità e chirurgia bariatrica. Verranno inoltre proposte le più recenti linee guida per la scelta dell'appropriato livello di terapia nel singolo paziente.

**Parole chiave:** *obesità, stile di vita, farmaci anti-obesità, chirurgia bariatrica.*

**Bibliografia**

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017; 377: 13-27.
2. <http://www.cuore.iss.it/fattori/misure.asp> (accesso in data 9 settembre 2017).
3. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts.* 2013; 6: 117-20.
4. 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: 715-23.
5. Società Italiana dell'Obesità (SIO) e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI). Standard italiani per la cura dell'Obesità 2016-2017.
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343-50.
7. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006; 368: 1673-9.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 866-75.
10. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, et al. European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet.* 1998; 352: 167-73.
11. 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: 155-61.
12. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, 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.
13. Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes.* 2001; 50: 2530-9.
14. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4473-88.

15. Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes.* 2001; 25: 781-92.
16. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 2014; 124: 2456-63.
17. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373: 11-22.
18. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 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: 1399-409.
19. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, et al. NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013; 37: 1443-51.
20. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, et al. NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 687-99.
21. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016; 40: 1310-9.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-22.
23. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4898-906.
24. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17: 30-9.
25. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Muddaliar S, et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 595-605.
26. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, et al. COR-II Study Group. Randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: 935-43.
27. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, et al. COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 4022-9.
28. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, 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: 110-20.
29. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273: 219-34.
30. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care.* 2016; 39: 861-77.
31. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376: 641-51.
32. Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference draft Statement. *Obes Surg.* 1991; 1: 257-66.
33. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33: 289-95.
34. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, Blair SN. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36: 570-6.