Associazione Medici Endocrinologi

Per la qualità clinica in Endocrinologia

TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ

RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

NELLA POPOLAZIONE ADULTA CON COMORBILITÀ METABOLICHE

Edizione 2022

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

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 24 gennaio 2023

LG prodotta dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:

- ADI - Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
- SIO - Società Italiana dell'Obesità
- SICOB - Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche
- SIGE - Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

LINEA GUIDA SULLA TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ

RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

NELLA POPOLAZIONE ADULTA CON COMORBILITÀ METABOLICHE

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)

Società Italiana dell'Obesità (SIO)

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

Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)

INDICE DEL DOCUMENTO

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG 11

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA 16

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA 18

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE 21

1.1 Sovrappeso e Obesità 21

1.1.1 Definizione/diagnosi 21

1.1.2 Epidemiologia 23

1.2 Comorbilità 24

1.2.1 Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete 2) 24

1.2.2 Alterazioni lipidiche 27

1.2.3 Alterazioni metaboliche del fegato 29

1.2.4 Ipertensione arteriosa 32

1.2.5 Aspetti psicologici e qualità di vita 34

1.2.6 Altre comorbilità non oggetto di questa LG 37

1.3 Inquadramento iniziale del paziente con sovrappeso e obesità 39

1.4 Trattamento 42

1.4.1 Modifiche dello stile di vita 42

1.4.2 Terapia farmacologica 49

1.4.3 Terapia chirurgica 57

2 CONFLITTI DI INTERESSE 63

3 FINANZIAMENTI 64

4 IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA 64

5 IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO 80

Implementazione 80

Applicabilità 80

Monitoraggio 81

6 METODOLOGIA 82

Sviluppo del quesito clinico 82

Prioritizzazione degli esiti 82

Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura 83

Sviluppo delle raccomandazioni 86

Revisione esterna 88

Aggiornamento 88

7 ANALISI DELLA LETTERATURA 89

8 APPENDICI DELLA LG 100

8.1 Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione ed esclusione 100

8.2 Appendice 2 - Strategia di ricerca 103

8.3 Appendice 3 – Processo di selezione degli studi 121

8.4 Appendice 4. Studi esclusi e motivi di esclusione 123

8.5 Appendice 5. Referenze studi inclusi 148

8.6 Appendice 6. Caratteristiche degli studi inclusi 160

8.7 Appendice 7. *Interval Plot network meta-analyses* 198

8.8 Appendice 8. *Evidence to Decision* (EtD) *Framework* 207

Problema: il problema è una priorità? 209

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? 210

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? 212

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili 214

Qualità delle prove: qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza? 215

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali? 218

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto? 225

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)? 227

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)? 228

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto? 229

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità? 231

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali stake-holders? 233

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento? *245*

Riassunto dei giudizi *250*

Conclusioni *253*

8.9 Appendice 9. Riassunto dei risultati *(summary of findings,* SOF) 256

Calo ponderale (kg) *256*

Calo ponderale (BMI) *260*

Riduzione circonferenza vita *263*

Riduzione HbA1c *267*

Riduzione glicemia a digiuno *271*

Riduzione transaminasi ALT *275*

Riduzione transaminasi AST *278*

Riduzione trigliceridi *281*

Riduzione colesterolo LDL *285*

Aumento colesterolo HDL *289*

Riduzione pressione sistolica *293*

Riduzione pressione diastolica *297*

Miglioramento della qualità di vita *301*

Complicanze post-chirurgiche minori *306*

Rischio di morte *309*

Eventi avversi iatrogeni di grado 3-4 ..... *312*

Eventi avversi iatrogeni gravi *315*

8.10 Appendice 10. Costi e costo-efficacia 319

8.11 Appendice 11. Conflitti di interesse 356

8.12 Appendice 12. Contributi dei revisori 357

8.13 Appendice 13. Altra documentazione 358

8.13.1 Votazione *358*

8.13.2 Dichiarazioni *358*

8.13.3 AGREE Reporting Checklist *359*

LISTA ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

Acronimi

ABC: *Activity Based Costing*

AbTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi

ACTH: adrenocorticotropina

ADA: *American Diabetes Association*

ADI: Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

AGB: *adjustable gastric banding* (bendaggio gastrico)

AGREE*: Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIC: autorizzazione all'immissione in commercio

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ALT/GPT: alanina amino-transferasi

AMD: Associazione Medici Diabetologi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

AO: azienda ospedaliera

AP: attività protrombinica

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni

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

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

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

BS: interventi bariatrici misti

CART: *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript*

CdI: conflitto di interesse

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

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

CINHAL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

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

DXA: *dual X-ray absorptiometry*

DM: diabete mellito

EASO: *European Association for the Study of Obesity*

ECG: elettrocardiogramma

ECM: educazione continua in medicina

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)

ETD: *evidence to decision*

FADOI: Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti

Fl: fiale

FLI: *Fatty Liver Index*

FRS: *Figure Rating Scale*

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

FT4: tiroxina libera

FTO: *Fat mass and Obesity Associated Gene*

GABA: acido gamma-aminobutirrico

GammaGT: gamma-glutamil trans-peptidasi

GH: *growth hormone*

GIMBE: Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

GLP-1: *glucagon like peptide*-1

GGT: gamma-glutamil transferasi

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

HbA1c: emoglobina glicata

HBV: virus dell'epatite B

HCV: virus dell'epatite C

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

HIV: virus dell'immuno-deficienza acquisita

HR: *hazard ratio*

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)

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

IFSO: *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*

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

IMA: infarto miocardio acuto

IMC: indice di massa corporea

INB: *Incremental Net Benefit* (beneficio incrementale netto)

IOTF: *International Obesity Task Force*

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ISTAT: Istituto nazionale di statistica

ITT: *Intention To Treat* (intenzione di trattamento)

LAGB: *laparoscopic* AGB

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)

LRYGB: *laparoscopic* RYGB

LSG: *laparoscopic sleeve gastrectomy*

MAO: mono-amino ossidasi

MC4-R: recettori della melacortina di tipo 4

MD: *Mean difference* (differenza media)

MESH: *Medical Subject Headings*

MMG: medico di medicina generale

MSH: *Melanocyte Stimulating Hormone* (ormone melanotropo)

MUFA: *mono-unsaturated fatty acids* (acidi grassi mono-insaturi)

N/A: non appropriato

NAFL: *Non-Alcoholic Fatty Liver* (steatosi non alcolica)

NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

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

ND: non disponibile

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

NNT: *number needed to treat* (numero da trattare per ottenere un risultato)

OAGB: *One Anastomosis Gastric Bypass* (*by-pass* gastrico con anastomosi singola)

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

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

OR: *odds ratio*

ORYGB: *open* RYGB

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

PDTA: percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

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

PCR: proteina C reattiva

PRL: prolattina

POMC: pro-opiomelanocortina

PrBest: probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

PTH: paratormone

PTT: tempo di tromboplastina parziale

PUFA: *poly-unsaturated fatty acids* (acidi grassi poli-insaturi)

QA *team*: *Quality Assurance team* (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)

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

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

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: struttura complessa

SDM: *Shared Decision Making* (processo decisionale condiviso)

SF-36: *Short Form*-36

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

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

SR*: slow release*

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TNF: *tumor necrosis factor*

ULSS: unità locale socio-sanitaria

UOC: unità operativa complessa

UOS: unità operativa semplice

UOSD: unità operativa semplice dipartimentale

VLCD: *very low-calorie diet*

VLCKD: *very low-calorie ketogenic diet*

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

VPN: valore predittivo negativo

VPP: valore predittivo positivo

WC: *waist circumference* (circonferenza vita)

WHO: *World Health Organization* (Organizzazione Mondiale della Sanità)

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

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

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG

Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG), costituito secondo criteri di multi-professionalità e multi-disciplinarietà, si è insediato il 3 novembre 2021 e ha sviluppato il quesito secondo PICO in collaborazione con l'*Evidence Review Team* (ERT) dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano.

Società Proponente

Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:

- Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)
- Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)
- Società Italiana dell'Obesità (SIO)
- Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico

Marco Chianelli	AME	Coordinatore Commissione AME Obesità e Metabolismo; UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
Bruno Annibale	SIGE	Professore ordinario di Gastroenterologia, Università Sapienza Roma; Presidente Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva; Direttore Dipartimento Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale e Direttore UOC Malattie Apparato Digerente e Fegato, Ospedale Universitario Sant'Andrea; Direttore Scuola di Specializzazione Malattie Apparato Digerente Università Sapienza Roma
Roberto Attanasio	AME	Commissione Scientifica AME, Milano
Luca Busetto	SIO	Professore associato di Medicina Interna Università di Padova, Dipartimento di Medicina. Centro della terapia medica e chirurgica dell'obesità, AO di Padova. Coordinatore *obesity management task force* EASO. Presidente SIO.
Agostino Paoletta	AME	Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova. Segretario nazionale AME.

Enrico Papini	AME	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
Agnese Persichetti*	AME	Ministero dell'Interno - Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile, Roma
Alessandro Scoppola	AME	UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Ospedale S. Spirito
Irene Samperi	AME	Endocrinologia, ASL Novara
Roberto Vettor	SIO	Direttore del Dipartimento di Medicina e della Clinica Medica 3°, Unità Endocrino-Metabolica, AO di Padova Centro per lo studio e il trattamento integrato dell'obesità, Università di Padova
* Coordinatore Segreteria Scientifica		

***Panel* della Linea Guida**

Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**	**Società**
Marco Chianelli	Endocrinologo	UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)	AME
Alice Albanese	Chirurgo	UOSD Chirurgia Bariatrica, Azienda Ospedale Università di Padova	SICOB
Marilia Carabotti	Gastroenterologo	Ricercatrice a tempo determinato Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale Università Sapienza, Roma Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma	SIGE
Daniela Casarotto	Infermiera	*Case manager* AO di Padova	
Giovanni De Pergola	Endocrinologo	Professore associato in Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Bari; Responsabile del	SIO

		Centro di Nutrizione Clinica per la Ricerca e la Cura dell'Obesità e delle Malattie del Metabolismo presso l'IRCCS De Bellis di Castellana Grotte; Componente del Direttivo Nazionale della SIO; Coordinatore del gruppo di studio Nutrizione e Nutraceutici AME.	
Olga Eugenia Disoteo	Endocrinologo	Coordinatrice nazionale Commissione Diabete AME; SC Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano	AME
Ilenia Grandone	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	Consigliere nazionale SICOB; Presidente regionale ADI Umbria; SC Diabetologia, Dietologia, Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni	ADI, SICOB
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).	SIMG
Enzo Nisoli	Farmacologo	Professore ordinario di Farmacologia dell'Università degli Studi di Milano. Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità. Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale.	SIO
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	SICOB

		Cattolica del Sacro Cuore, Roma	
Sami Schiff	Psicologo	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	
Federico Vignati	Endocrinologo	Consulente presso UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità Ospedale Sant'Anna, Como, ASST Lariana	SIO
Iris Zani		Presidente di Amici Obesi, Onlus	Rappresen-tante dei pazienti

Gruppo metodologico

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

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*.

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Giorgio Borretta	Endocrinologo	Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo	AME
Michele Carruba	Farmacologo	Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Centro per lo Studio e la Ricerca sull'Obesità, Università di Milano	SIO
Maria Grazia Carbonelli	Specialista in Scienza dell'Alimen-tazione	Unità di Dietologia e Nutrizione, AO San Camillo-Forlanini, Roma	ADI
Maurizio De Luca	Chirurgo	Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale di Rovigo	SICOB
Simona Frontoni	Endocrinologa	Unità di Endocrinologia Diabete e Metabolismo, Ospedale Fatebenefratelli, Roma	SIO
Stefano Ginanni Corradini	Gastro-enterologo	Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza" di Roma, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma	SIGE
Fabrizio Muratori	Endocrinologo	UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità Ospedale Sant'Anna, Como, ASST Lariana	SIO

Segreteria scientifica

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

Segreteria organizzativa

Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti con BMI > 27 e ≤ 40 kg/m^2 resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica) e con comorbilità metaboliche correlate al peso, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

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

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

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

L'eccesso ponderale è una condizione molto frequente. L'obesità in particolare determina la comparsa di numerose complicanze metaboliche, ortopediche, cardio-circolatorie, respiratorie, motorie, oncologiche e psicologiche, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita, stimata in circa 7-8 anni e un peggioramento della qualità di vita. È un problema sanitario e sociale importante, senza disponibilità di opzioni terapeutiche farmacologiche valide per anni.

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 comorbilità metaboliche correlate al peso (pre-diabete, diabete, malattia metabolica del fegato, dislipidemia e ipertensione) è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Il paziente in sovrappeso o obeso può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati.

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

Destinatari della linea guida

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

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

***Setting* e contesto assistenziale**

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

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

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

Qualità delle prove	Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Bassa	**1.** Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso, resistente alle modificazioni dello stile di vita, il *panel* **suggerisce di implementare ulteriori interventi in aggiunta a dieta e attività fisica**	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Moderata	**1.1. Nei pazienti diabetici e pre-diabetici** il *panel* **raccomanda** di utilizzare **Semaglutide 2.4 mg/settimana.**	Forte a favore dell'intervento
Bassa	**1.2. Nei pazienti diabetici e pre-diabetici** il *panel* **suggerisce** di utilizzare **Liraglutide 3 mg/die.**	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Moderata	**1.3. Nei pazienti con NAFLD** il *panel* **raccomanda** di utilizzare **Semaglutide 2.4 mg/ settimana.**	Forte a favore dell'intervento
Moderata	**1.4. Nei pazienti in cui la riduzione delle comorbilità renda necessaria una maggior perdita di peso**, tra le terapie farmacologiche il *panel* **raccomanda** di utilizzare **Semaglutide 2.4 mg/ settimana.**	Forte a favore dell'intervento

Bassa	**1.5. Nei pazienti dislipidemici con ipertrigliceridemia e con alimentazione ipercalorica e iperlipidica** il *panel* **suggerisce** di utilizzare **Orlistat.**	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Bassa	**1.6. Nei pazienti con alimentazione emotiva** il *panel* **suggerisce** di utilizzare **Naltrexone/Bupropione.**	Condizionata (debole) a favore dell'intervento
Bassa	**1.7. Nei pazienti con BMI ≥ 35 kg/m^2 con indicazione a chirurgia metabolica** il *panel* **raccomanda** di utilizzare la **Gastrectomia *Sleeve* oppure il *Roux-en-Y Gastric Bypass* oppure il *Bypass* Gastrico Metabolico/ *Bypass* Gastrico con Singola Anastomosi/ Mini *Bypass* Gastrico.**	Forte a favore dell'intervento
Bassa	**1.8. Come possibile alternativa chirurgica**, il *panel* **suggerisce** di utilizzare il **Bendaggio Gastrico,** sebbene di minore efficacia.	Condizionata (debole) a favore dell'intervento

Indicazioni per la buona pratica clinica

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

1. Il paziente deve essere informato che l'obesità è una patologia cronica che richiede un trattamento continuo nel tempo.
2. Nel paziente con sovrappeso o obesità resistente alla terapia comportamentale, l'anamnesi clinica deve mirare a individuare la presenza di turbe del comportamento alimentare, di comportamenti a rischio potenzialmente correggibili e di circostanze ambientali modificabili.

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

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

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

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

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

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

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

1.1 Sovrappeso e Obesità

1.1.1 Definizione/diagnosi

L'obesità è una malattia multi-fattoriale caratterizzata da aumento della percentuale di massa grassa in relazione alla massa magra, dovuto a uno squilibrio tra calorie assunte ed ossidate. Tale sbilanciamento è prevalentemente causato da inappropriate abitudini alimentari, dal punto di vista quantitativo e/o qualitativo, e da attività fisica inadeguata rispetto all'entità dell'introito calorico. Il sovrappeso e l'obesità sono, nella

maggior parte dei casi, imputabili a stili di vita impropri e pertanto possono essere considerati condizioni prevenibili, adottando stili di vita salutari. Tuttavia, esistono fattori genetici che influenzano la tendenza all'incremento ponderale e fenomeni di adattamento biologico che ostacolano la perdita di peso e il suo mantenimento.

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

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 = 30-35 kg/m^2;
- secondo grado se BMI = 35.1-40 kg/m^2;
- terzo grado se BMI > 40 kg/m^2.

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

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

Stadio	0	1	2	3	4
Comorbilità	**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. Istituto Superiore di Sanità. Ministero della Salute: Sovrappeso e Obesità (ultimo aggiornamento 2 marzo 2022).
2. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond) 2009, 33: 289–95.

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

1.2.1 Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete 2)

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

Secondo le LG dell'*American Diabetes Association* (ADA), 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% (39-46 mmol/mol).

Il pre-diabete è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 (DM2): il 70% dei pazienti pre-diabetici progredisce verso il DM2 conclamato nell'arco della vita (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 steatosi epatica non alcolica (NAFLD) era presente con una prevalenza tra il 44% e il 62% a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, non dissimile da quella osservata nei pazienti diabetici (7). È stata riportata una relazione tra l'aumento dei livelli circolanti di HbA1c e la prevalenza della NAFLD, 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 DM (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 caratterizzate 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 multi-fattoriale, che riconosce anche un substrato genetico molto complesso: circa il 40% dei pazienti con DM2 ha parenti di primo grado affetti dalla stessa malattia, mentre la concordanza si avvicina al 100% tra i gemelli 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 obesi con stile di vita favorevole e basso rischio genetico, mentre gli individui obesi, con stile di vita

sfavorevole ed elevata predisposizione genetica avevano un rischio oltre 14 volte maggiore di sviluppare DM, rispetto ai soggetti normopeso, con bassa predisposizione genetica e stile di vita favorevole. Lo studio concludeva che l'effetto dell'obesità sul rischio di DM2 è largamente dominante rispetto agli altri fattori di rischio esaminati, sottolineando l'importanza di intervenire sul peso corporeo per prevenire il DM2 (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 (ecc).

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

Tra i **meccanismi** responsabili della dislipidemia si ritiene che l'**insulino-resistenza** abbia un ruolo principale, poiché determina (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 obeso attraverso vari meccanismi, tra cui quello indotto dal tessuto adiposo ipertrofico, poiché l'eccesso di acidi grassi liberi ivi contenuto riduce il *signaling* dell'insulina (1).

Si stima che il 35% dei pazienti obesi sia affetto da dislipidemia. Il profilo lipidico del paziente affetto da obesità si caratterizza in primo luogo per l'aumento della **trigliceridemia** anche a digiuno, fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica. L'eccesso di trigliceridi e di acidi grassi liberi derivanti dalla loro idrolisi viene trasferito al fegato, dove viene in parte conservato sotto forma di trigliceridi che si accumulano in gocciole lipidiche nel *citosol* degli epatociti (favorendo la malattia da accumulo di grasso o steatosi epatica), 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 obesi, 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 Alterazioni metaboliche del fegato

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

- la steatosi epatica non alcolica (NAFL, *Non-Alcoholic Fatty Liver*), caratterizzata dall'accumulo di grasso in assenza di infiammazione e fibrosi;
- la steato-epatite non alcolica (NASH, *Non-Alcoholic SteatoHepatitis*), caratterizzata da danno necro-infiammatorio, infiammazione prevalentemente lobulare con o senza fibrosi peri-sinusoidale, che rappresenta la forma potenzialmente progressiva fino alla cirrosi e all'epato-carcinoma (1).

È stato stimato che circa il 25% della popolazione generale sia affetta da NAFLD e una percentuale compresa

tra il 7 e il 30% di questi è affetta da NASH (2).

L'eccessivo introito calorico associato a stile di vita sedentario e/o ridotto dispendio energetico sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di NAFLD: il 75% dei pazienti con NAFLD sono sovrappeso/obesi e circa il 90-95% dei pazienti con obesità patologica sono anche affetti da NAFLD (3).

Nell'ambito delle comorbilità metaboliche, alla NAFLD sono frequentemente associate insulino-resistenza, DM2, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica e alterato metabolismo lipidico (2).

Sebbene la biopsia epatica rappresenti il *gold standard* per la diagnosi di NASH e per la stadiazione del danno epatico, è possibile valutare il grado di fibrosi anche attraverso tecniche non invasive, come la misurazione della rigidità d'organo mediante tecniche elastografiche come il *FibroScan* (4), la cui accuratezza però non è ottimale nei pazienti obesi. In questi ultimi sono più accurate la "*Acoustic radiation force impulse*" (5) e la "*Two-dimensional shear wave elastography*", che però non sono ampiamente disponibili (6). 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-transpeptidasi, misurazione della WC) permette di predire il rischio di steatosi (3);
- 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) (7).

Il FIB-4 si è dimostrato l'indice più accurato per stratificare il rischio di fibrosi NAFLD-correlata e in grado di fornire valutazioni anche sull'esito clinico dei pazienti concordemente alla biopsia epatica (8,9):

- < 1.3 esclude il rischio di fibrosi avanzata con valore predittivo negativo (VPN) > 90%;
- tra 1.3 e 2.67 il rischio di fibrosi è indeterminato, meritevole di approfondimento (misurazione della rigidità epatica con Fibroscan);
- > 2.67 predice il rischio di fibrosi epatica avanzata con valore predittivo positivo (VPP) compreso tra 60% e 80%.

L'utilizzo di questi punteggi è utile nella pratica clinica per stabilire un adeguato *follow-up* nella prevenzione delle complicanze legate alla NAFLD (8). La fibrosi epatica avanzata dei pazienti affetti da NAFLD è, infatti, fortemente associata ad aumentata mortalità rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dalla presenza di malattia CV, sindrome metabolica o sue componenti. Questo eccesso di mortalità è dovuto non

solo a cause epatiche, quali cirrosi ed epato-carcinoma, ma anche a tumori extra-epatici (prima causa) e malattia CV (10). Un grande studio di coorte su 10 568 pazienti con NAFLD, in cui era stata eseguita la biopsia epatica, ha inoltre evidenziato come la sola presenza di steatosi, anche senza infiammazione e fibrosi, sia associata a mortalità aumentata. Poiché la perdita di peso è la terapia più efficace per la NAFLD, nei pazienti sovrappeso o obesi va sempre ricercata la steatosi e, se presente, i pazienti vanno fortemente motivati a perdere peso, anche se non hanno una fibrosi avanzata (11).

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016, 64: 1388-402.
2. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. Gastroenterology 2020, 158: 1851-64.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Tilg H, Targher G. NAFLD-related mortality: simple hepatic steatosis is not as 'benign' as thought. Gut 2021, 70: 1212-3.

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 può variare dal 60% al 77%, aumentando con il valore di BMI, in tutte le fasce di età ed è significativamente più alta rispetto ai soggetti con peso normale (34%) (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 obeso 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 effetti 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 obeso, aumenta il rischio di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, poiché determina aumento del carico pressorio e di volume al ventricolo sinistro. Questo aumento comporta ipertrofia, rimodellamento e dilatazione delle camere cardiache, che esitano in disfunzione diastolica. Questa tipologia di scompenso è sempre più comune nei pazienti affetti da obesità e non sempre viene riscontrata la sua evoluzione in scompenso a frazione di eiezione ridotta (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 obesi (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. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. Am J Hypertens 2004, 17: 904–10.
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.
12. 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.

13. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. Hypertens Res 1995, 18: 181–96.
14. 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.
15. 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.
16. Fantin F, Giani A, Zoico E, et al. Weight loss and hypertension in obese subjects. Nutrients 2019, 11: 1667.
17. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: The effects of modest weight reduction. Obes Res 2000, 8: 270–8.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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 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 osteo-articolare, rachialgia, ecc) e la presenza di comorbilità mediche, come DM2, ipertensione arteriosa o OSAS, possano essere fattori in grado

di influenzare maggiormente la QoL percepita, indipendentemente dal grado di gravità della condizione di obesità (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 comorbilità mediche. Ciò può dipendere dal fatto che le donne sono maggiormente soggette alla pressione sociale, alla stigmatizzazione dell'obesità e al *weight-bias* e sviluppano più frequentemente insoddisfazione dell'immagine corporea e bassa auto-stima (3).

L'obesità è spesso accompagnata da sofferenza psicologica. Nella popolazione americana la condizione di obesità si associa ad aumentato rischio di depressione (OR = 1.21), disturbi d'ansia (OR = 1.28) e disturbo bipolare (OR = 1.47) (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 del comportamento alimentare, in particolare *Binge Eating Disorder* (BED) e *Night eating syndrome* (NES). Gli individui con BED, che si abbuffano frequentemente e dichiarano perdita di controllo, hanno un rischio aumentato da 3 a 6 volte di sviluppare un quadro di obesità rispetto alle persone senza BED. Nei pazienti con obesità e BED vi è un rischio aumentato di sviluppare depressione maggiore (OR = 5.4), ansia generalizzata (OR = 5.3), attacchi di panico (OR = 4.9), tentativi di suicidio (OR = 3.7), rispetto alla popolazione normopeso, significativamente maggiore rispetto al rischio osservato negli individui con obesità senza BED (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). Dal punto di vista neuro-cognitivo, la presenza di alterazioni a livello dei circuiti dopaminergici meso-cortico-limbici (12) ha suggerito delle similitudini tra dipendenza da sostanze e obesità e ha portato alla definizione del concetto di *food-addiction* (13).

Alcuni studi suggeriscono che nel paziente di mezza età, l'obesità grave sia associata a maggior rischio di decadimento cognitivo di natura vascolare o allo sviluppo di demenza d'Alzheimer rispetto alla popolazione normopeso (14). Morys e colleghi (15) hanno trovato un legame tra BMI, giro vita e percentuale di grasso corporeo con gli elevati valori di proteina C-Reattiva, dislipidemia, ipertensione arteriosa e DM2. A loro volta ipertensione e DM2 sono risultati associati a problematiche cerebro-vascolari, riduzione dello spessore della corteccia cerebrale, aumento del volume dei nuclei sotto-corticali e presenza di segni di decadimento cognitivo. In generale, il rischio di decadimento cognitivo e demenza è più elevato nei pazienti di media età, con obesità centrale e in condizione di *stress* prolungato (14). I domini cognitivi maggiormente interessati sembrano quelli legati alle funzioni esecutive pre-frontali e ai meccanismi di memoria che dipendono dall'ippocampo; tuttavia, vista l'eterogeneità degli effetti prodotti dalla condizione di obesità sul piano metabolico e vascolare, la letteratura non è sempre concorde, probabilmente a causa della grande variabilità inter-individuale delle manifestazioni neuro-psicologiche nei diversi pazienti (14).

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. Dye L, Boyle ND, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. Proc Nutr Soc 2017, 76: 443-54.
15. 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.

1.2.6 Altre comorbilità non oggetto di questa LG

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

Esiste una correlazione lineare tra obesità e sviluppo di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) (1). L'obesità è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e la progressione della malattia coronarica e più dell'80% di questi pazienti è sovrappeso o obeso (2). Il Framingham *Heart Study* ha dimostrato che l'incidenza di scompenso cardiaco aumentava del 5% negli uomini e del 7% nelle donne per ogni aumento di 1 unità di

BMI (3).

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 (4).

I soggetti affetti da sovrappeso e obesità possono inoltre sviluppare più facilmente sintomi come dolori articolari/osteoartrosi (5), reflusso gastro-esofageo (6), incontinenza urinaria (7) e limitazioni funzionali come ridotta mobilità (8).

Bibliografia

1. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000, 284: 3015–21.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002, 162: 1867–72.
3. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002, 347: 305–13.
4. 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.
5. 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.
6. Chang P, Freidenberg F. Obesity & GERD. Gastroenterol Clin North Am 2014, 43: 161-73.
7. 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.
8. 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 comprendere quando è iniziato (se in età pediatrica/adolescenziale o adulta) e quale è stato l'andamento nel tempo, identificando eventuali fattori scatenanti (p.e. trasferimento, cambio lavorativo, gravidanza, sospensione dell'abitudine tabagica); i tentativi pregressi di calo ponderale; l'anamnesi farmacologica generale e specifica per il calo ponderale; lo stile di vita; l'anamnesi familiare (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) e la circonferenza del collo, e **indagini strumentali,** come densitometria *total body* (DXA) o impedenzometria (BIA), possono essere effettuate laddove sia possibile, soprattutto nell'ambito di studi clinici.

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

***Screening* per l'inquadramento del paziente con obesità**		
Valutazione	**I livello**	**II livello**
Antropometrica	BMI WC WHR Circonferenza collo	DXA BIA
Metabolica	Glicemia HbA1c Colesterolo totale Colesterolo HDL Trigliceridi OGTT (se glicemia non già diagnostica per diabete)	Nei casi in cui sia indicato (4): • uricemia • profilo marziale • vitamina B12 • rapporto albuminuria/creatininuria
Cardio-vascolare	Pressione arteriosa Frequenza e ritmo cardiaci Edemi declivi PCR ultrasensibile	Elettrocardiogramma Ecocardiogramma
Respiratoria	Clinica o questionari	Polisonnografia
Epatica	ALT AST Gamma-GT Punteggio FLI di danno epatico	Ecografia epatica Punteggio FIB-4 di danno epatico FibroScan In casi selezionati: biopsia epatica
Oncologica	*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
Gonadica femminile	Clinica: irregolarità mestruali	LH, FSH, testosterone totale, SHBG, Δ4-androstenedione, estradiolo, 17-idrossi-progesterone, prolattina
	Clinica: anovulatorietà	LH, FSH, estradiolo, progesterone e prolattina
	Clinica: sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)	testosterone, Δ4-androstenedione, SHBG, glicemia ecografia ovarica

L'integrazione delle informazioni relative alle comorbilità, ai sintomi fisici, psicologici e alle limitazioni funzionali permette di identificare lo "stadio" dell'obesità secondo la classificazione EOSS (*Edmonton Obesity Staging System, vedi definizione*) (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, multi-fattoriale, determinata dall'interazione di molteplici geni. Le forme sindromiche e monogeniche sono caratterizzate da alterazioni dello sviluppo neuronale, dismorfismi corporei e dall'insorgenza precoce di obesità nell'età infantile (6).

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. 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 multi-modale, che coinvolge l'equilibrio tra introito calorico e dispendio energetico. Pertanto, l'approccio terapeutico deve essere di tipo multi-disciplinare, coinvolgendo diverse figure professionali che condividano come obiettivo il calo ponderale, nonché la prevenzione e il trattamento delle comorbilità.

Benefici clinici si ottengono a partire da un moderato calo ponderale (5-10%) associato a modifiche dello stile di vita, che comprendano l'aderenza alla terapia dietetica appropriata e l'introduzione di una componente costante di attività fisica (1). Il trattamento dell'obesità deve essere parallelo alla terapia delle eventuali comorbilità associate, riflettendosi in un miglioramento della QoL, e ha come scopo il mantenimento dei risultati a lungo termine e la prevenzione del rischio di recidiva e di recupero ponderale.

Dieta

La terapia dietetica rappresenta il primo approccio alla terapia del sovrappeso e dell'obesità e relative comorbilità, nonché il requisito fondamentale da associare a ogni altra forma di trattamento. L'approccio dietetico va individualizzato in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla presenza di comorbilità, al grado di attività fisica, all'anamnesi ponderale/alimentare e ai pregressi tentativi dietetici (1). Dovrebbe essere prescritto da un'*equipe* dedicata ed esperta, che coinvolga medici (endocrinologi, specialisti in scienza

dell'alimentazione, internisti) e dietisti.

Obiettivo della terapia dietetica deve essere, per riuscire ad avere significativi effetti metabolici, la perdita di almeno il 5% del peso corporeo in 3-6 mesi (2).

È dimostrata l'efficacia di una dieta ipocalorica bilanciata, indipendentemente dalla percentuale di nutrienti (a basso contenuto di carboidrati o grassi o a maggior percentuale di proteine) e dall'introito calorico, elementi che vanno personalizzati sulle caratteristiche del paziente (3-5). È indicato in tutti i casi preferire terapie dietetiche a basso indice glicemico. In linea generale, per ottenere il calo ponderale desiderato è raccomandata una riduzione dell'apporto calorico che comporti un *deficit* energetico tra le 600 e le 1000 kcal/die, mantenendo un apporto proteico pari a 1.2-1.5 g/kg di peso corporeo e un apporto in glicidi ≤ 60% della quota calorica; tali indicazioni sono soggette a modifiche in presenza di comorbilità che comportino differente composizione in macro-nutrienti.

Nonostante la necessità di personalizzare la cura e coinvolgere il paziente nelle scelte terapeutiche, è interessante lo studio in cui è descritto come la randomizzazione del paziente a una dieta scelta autonomamente rispetto a una imposta dal curante non abbia modificato l'esito del calo ponderale (6).

La **dieta mediterranea** rappresenta uno degli approcci terapeutici più studiati ed utilizzati nell'ambito della perdita di peso e della prevenzione e terapia delle più comuni patologie metaboliche. Determina calo ponderale solo nel caso di limitazione delle calorie. Seppur nelle sue declinazioni storiche e geografiche, i rapporti tra i macro-nutrienti nella dieta Mediterranea sono generalmente rappresentati per il 12-15% dell'energia totale da proteine, 25-30% da lipidi e per la restante quota da carboidrati. Si caratterizza per basso indice glicemico per l'utilizzo di farine/cereali integrali, elevata presenza di alimenti vegetali ricchi in anti-ossidanti e fibre, frequente consumo di pesce e di alimenti con prevalenza di MUFA e n3-PUFA rispetto ai n6-PUFA, utilizzo moderato di alcol, prevalentemente consumato al pasto (7). Vi sono numerose evidenze in letteratura del beneficio cardio-vascolare ad essa correlato (8). L'aderenza ad un'alimentazione di tipo mediterraneo è in grado di ridurre il tessuto adiposo viscerale, sia negli uomini che nelle donne europee, e di influenzare positivamente tutte le componenti della sindrome metabolica e i rischi connessi (9).

Le **diete a basso o bassissimo contenuto calorico e le diete chetogeniche** (LCD, VLCD, VLCKD) possono essere una strategia terapeutica efficace in pazienti selezionati e devono in ogni caso essere prescritte e somministrate da un'*equipe* di esperti, prevedendo uno stretto controllo medico. Il loro utilizzo a scopo

terapeutico è indicato in particolari ambiti, come ad esempio nella gestione dell'obesità di alto grado anche in previsione di chirurgia bariatrica, e prevede la supplementazione di macro- e micro-nutrienti per evitarne la carenza. In questo contesto, le terapie dietetiche più comunemente prescritte possono essere distinte in:

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

Le diete VLCD e VLCKD si somministrano normalmente per via orale, avvalendosi frequentemente di prodotti sostitutivi in forma liquida, solida o in polvere, composti da nutrienti ad alto valore biologico. Secondo le linee guida internazionali, le diete VLCKD possono essere utilizzate continuativamente per 12 settimane e comunque sempre sotto controllo medico, con il supporto di supplementazioni vitaminiche ed elettrolitiche opportunamente prescritte (10).

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 glico-metabolico
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

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. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. 2016-2017.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Fidanza F. La dieta di Nicotera nel 1960. Dieta mediterranea italiana di riferimento. In: De Lorenzo A, Fidanza F. Dieta mediterranea italiana di riferimento. EMSI, Roma, 2006.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

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 ($\leq$ 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.

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

Rapporto fra modalità dell'attività fisica e calo ponderale (modificata da 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), in cui devono essere presi in considerazione altri tipi di trattamento.

1.4.2 Terapia farmacologica

Ruolo della terapia farmacologica

Nel corso degli anni è risultato sempre più evidente che la restrizione calorica, associata o meno a tecniche cognitivo-comportamentali, non è in grado di garantire, nella maggioranza dei casi, un calo ponderale adeguato e il mantenimento nel lungo periodo dei risultati raggiunti (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.

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

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

Oltre ai quattro farmaci presi in considerazione da queste LG (orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropione e semaglutide), altre molecole sono utilizzate al di fuori dell'Unione Europea per il trattamento dell'obesità. In particolare, negli USA sono ancora utilizzati i farmaci simpatico-mimetici fentermina, fendimetrazina e

dietilpropione, che tuttora sono i farmaci più prescritti nonostante il loro uso sia indicato solo nel trattamento per breve periodo (fino a 12 settimane). Ciò è dovuto principalmente al basso costo rispetto alle nuove terapie. Sempre negli USA la FDA ha approvato nel 2012 l'associazione di fentermina/topiramato per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Pur non essendo mai stata approvata centralmente da EMA, questa associazione è stata localmente approvata in alcuni Paesi del Nord Europa, dove viene commercializzata dal 2022.

Tre farmaci sono attualmente approvati da EMA (e AIFA) nel trattamento a lungo termine dell'obesità e sono in commercio in Europa: orlistat, l'associazione naltrexone/bupropione e liraglutide. Un quarto farmaco, la semaglutide, è approvato da AIFA ma non è ancora stato immesso in commercio alla data di pubblicazione della LG. Esistono poi evidenze preliminari molto promettenti su un altro farmaco, la tirzepatide, con un doppio meccanismo d'azione a livello del recettore di GLP-1 e di GIP (3).

Orlistat

Orlistat è un inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche (4), 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 (5).

L'assorbimento di orlistat è minimo (< 1%) (6).

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

Naltrexone-Bupropione/

I singoli principi attivi che compongono questo farmaco di associazione sono in commercio da più di trent'anni con indicazioni diverse dal controllo ponderale: il bupropione, come altri anti-depressivi, è in grado di inibire la ricaptazione di dopamina e noradrenalina, mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ, utilizzato nella disassuefazione da alcool e oppiacei. Si ipotizza che l'azione di questa associazione si esplichi a livello del nucleo arcuato e del sistema dopaminergico meso-limbico. In particolare, nel nucleo arcuato, il bupropione stimolerebbe i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) a produrre l'ormone α-MSH (α-*Melanocyte Stimulating Hormone*), che a sua volta esplicherebbe la sua azione

anoressante legandosi ai recettori MC4-R (recettori della melano-cortina di tipo 4) espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo. La concomitante secrezione di ß-endorfina co-prodotta con l'α-MSH a partire dalla POMC, attraverso un meccanismo di *feed-back* negativo, contrasterebbe però l'effetto del bupropione. Il naltrexone, inibendo i recettori μ-oppiacei, neutralizzerebbe questo meccanismo, permettendo una più protratta stimolazione della via anoressante. La co-somministrazione di bupropione e naltrexone produce sostanzialmente un maggiore effetto sui neuroni POMC rispetto ai farmaci somministrati singolarmente, suggerendo che possano agire sinergicamente (7). Il circuito meso-limbico della ricompensa rappresenta un secondo meccanismo, attraverso il quale bupropione e naltrexone possono agire insieme sul comportamento alimentare.

L'associazione di naltrexone e bupropione è stata approvata dall'EMA nel marzo 2015 con l'indicazione al trattamento dell'obesità e del sovrappeso (BMI > 27 kg/m^2) con comorbilità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita (8).

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

Liraglutide

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

Liraglutide presenta un grado di omologia di sequenza aminoacidica pari al 97% rispetto al GLP-1 endogeno. A differenza degli altri farmaci della classe dei GLP-1 agonisti, liraglutide attraversa la barriera emato-encefalica (9). I recettori del GLP-1 sui quali agisce liraglutide sono presenti:

- a livello periferico, nel pancreas e nel tratto digerente, e la loro attivazione provoca nel paziente diabetico un aumento della secrezione di insulina, la riduzione dei livelli di glucagone e la riduzione dei livelli di glicemia, senza peraltro indurre ipoglicemia; inoltre rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano la rigenerazione della β-cellula e ne riducono l'apoptosi (favorendo così l'aumento della massa β-cellulare);
- a livello centrale, nel nucleo arcuato nei neuroni che esprimono POMC e *Cocaine Amphetamine Regulated*

Transcript (CART), dove il farmaco, attivandoli, esercita la sua azione di induzione della sazietà e riduzione dell'appetito. Recettori centrali del GLP-1sono localizzati anche nell'area meso-limbica, nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo *accumbens*: in questo modo liraglutide influenza anche il circuito meso-limbico di gratificazione (10).

L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore, rispetto ai pochi minuti del GLP-1 nativo, e questo consente la mono-somministrazione giornaliera (11).

Semaglutide

Semaglutide è un nuovo analogo GLP-1, che richiede una sola somministrazione settimanale per via sottocutanea, avendo un'emivita di circa 170 ore. Il suo utilizzo è approvato dal 2017 negli Stati Uniti (12) e dal 2019 in Europa come farmaco anti-diabetico, alla dose di 0.5-1.0 mg/settimana.

Nel 2021 è stato approvato e commercializzato negli Stati Uniti per il trattamento del sovrappeso complicato da comorbilità e dell'obesità, alla dose di 2.4 mg/settimana (13). In Europa ha ricevuto parere favorevole da EMA nel 2022 con le stesse indicazioni (14) e da AIFA il 25/3/22, ma non è ancora entrato in commercio.

Semaglutide, come liraglutide, oltre a rallentare i tempi di svuotamento gastrico è in grado di ridurre la fame e di incrementare il senso di sazietà. In uno studio di fase 2, in cui semaglutide è stata confrontata con liraglutide, la perdita di peso alla fine delle 52 settimane di trattamento era quasi raddoppiata rispetto a liraglutide (14).

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

- setmelanotide (agonista recettoriale di melanocortin-4 receptor) per il trattamento dei soggetti affetti da obesità legata a difetti del gene della pro-opio-melanocortina, del recettore della leptina e della proteina *proprotein convertase subtilisin/kexin type* 1 (15);
- metreleptina indicata come terapia sostitutiva per i pazienti affetti da deficit di leptina (sindrome di Berardinelli-Seip e sindrome di Lawrence) (16).

Farmaci per l'obesità						
Farmaco	**Anno approvazione**	**Meccanismo d'azione**	**Dosi di impiego**	**Contro-indicazioni**	**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
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
Naltrexone/ Bupropione SR cp 8/90 mg	2017	Antagonista oppiacei (naltrexone)	32/360 mg/die (partendo con 8/90 mg/die, da aumentare settimanalmente di una cp, fino a raggiungere la dose di	Gravidanza Insufficienza renale moderata Insufficienza epatica moderata	Nausea Vomito Diarrea	1928

		Inibitore ricaptazione dopamina e noradrenalina (bupropione)	32/360 mg/die, suddivisi in due somministrazioni giornaliere)	Epilessia Astinenza da alcool o benzodiazepine Disturbo bipolare	Cefalea Insonnia Attacchi epilettici	
Semaglutide fl 2.4 mg	2021 (FDA) 2022 (EMA)	GLP1-agonista	2.4 mg/settimana sc (partendo dalla dose di 0.25 mg/settimana per un mese, seguito da incrementi mensili con le dosi di 0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mg, 2.4 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite	Non noto
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	Insonnia Tachicardia Incremento pressorio Agitazione psichica	
Fendimetrazina cp	1960	Simpatico-mimetico	35-210 mg/die			

				Uso MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti	
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 mono-somministrazione, 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

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.
3. 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.
4. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997, 21: S12-23.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabetes Res Clin Pract 2012, 97: 27-42.
12. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. June 4, 2021.
13. EMA. Wegowy. 10/3/2022.
14. 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,

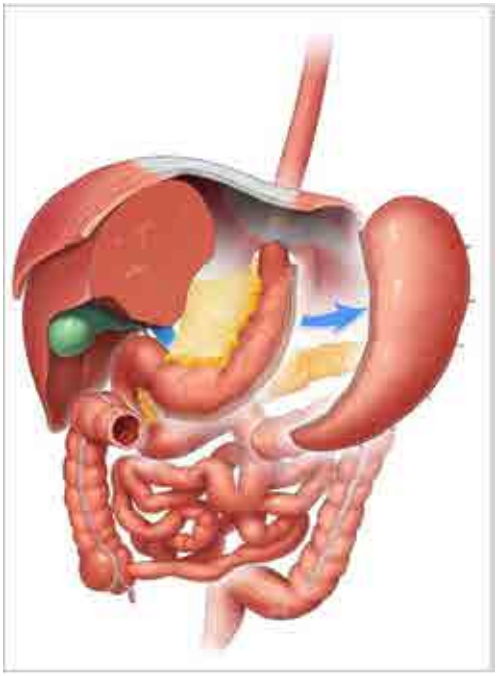
phase 2 trial. Lancet 2018, 392: 637-49.

15. 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.
16. 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". Recenti studi suggeriscono, tuttavia, come fattori ormonali, nervosi, microbioma, sistema nervoso centrale possano influire sugli effetti della chirurgia.



Sleeve gastrectomy

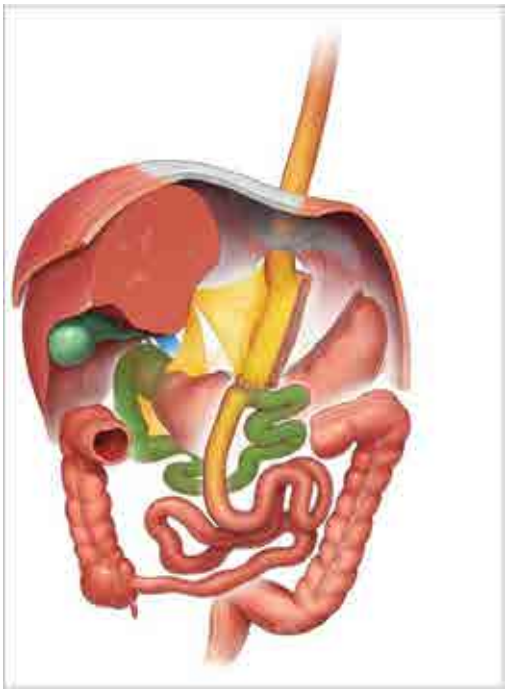
I due interventi più eseguiti nel mondo, nel periodo 2014-2018, sono stati *bypass* gastrico Roux en Y (RYGB, 72 645, 38.2%) e *sleeve gastrectomy* laparoscopica (LSG, 87 467, 46.0%), con risultati confrontabili in termini di calo ponderale percentuale (in media 28.9% a un anno) e profilo di complicanze (1,3).

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

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

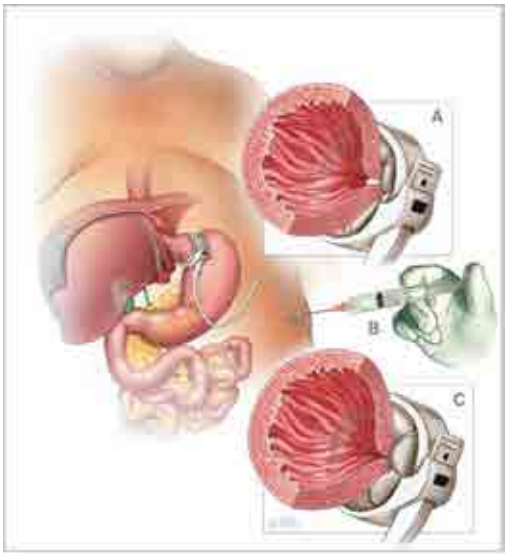
Bypass gastrico Roux en Y

Negli ultimi anni sta diffondendosi una variante del RYGB, denominata *One Anastomosis Gastric Bypass* (OAGB), che consiste nella creazione di una tasca gastrica lunga (confezionata a partire da una sezione orizzontale dello stomaco sulla piccola curvatura due cm a valle dell'incisura *angularis*), anastomizzata a un'ansa ad omega, a distanza di almeno 150-200 cm dalla prima ansa digiunale. Tale intervento sembra determinare un calo ponderale comparabile a quello di RYGB e maggiore di quello indotto da LSG (4).



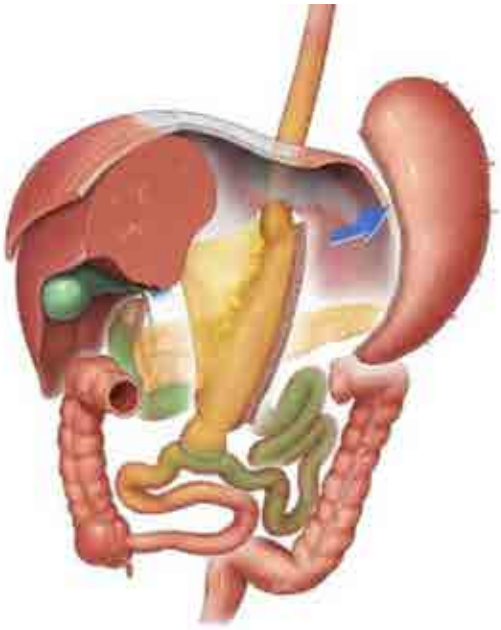
One Anastomosis Gastric Bypass

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* sotto-cutaneo che ne consentiva la calibrazione. È attualmente meno diffuso, considerato il calo ponderale maggiore indotto dalle nuove tecniche chirurgiche e le complicanze, come scivolamento, erosione, intolleranza del dispositivo (5). L'intervento malassorbitivo più noto e storicamente utilizzato, soprattutto nelle gravi obesità, 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. Negli anni tale procedura ha subito modifiche tecniche che hanno dato origine a procedure malassorbitive oggi più utilizzate, come la diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale (BPD-DS) — caratterizzata da una resezione gastrica verticale (*sleeve gastrectomy*), successiva sezione del primo duodeno, tre cm a valle del piloro, e successiva ricostruzione della continuità intestinale, con ansa comune di 100 cm e ansa alimentare di 150 cm — e più recentemente il *bypass* duodeno-ileale o *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (SADI) (7) — caratterizzato da una resezione gastrica verticale (*sleeve gastrectomy*), sezione del primo duodeno e ricostruzione della continuità intestinale con anastomosi duodeno-ileale a 250-300 cm dalla valvola ileo-cecale.



Bendaggio gastrico regolabile

Diversione bilio-pancreatica con *switch* duodenale



Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass

Bibliografia

1. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. JAMA 2020, 324: 879-87.
2. Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. Ann Intern Med 1991, 115: 956-61.
3. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global registry report 2018. Obes Surg 2019, 29: 782-95.
4. De Luca M, Piatto G, Merola G, et al. IFSO update position statement on one anastomosis gastric bypass (OAGB). Obes Surg 2021, 31: 3251-78.
5. Furbetta N, Cervelli R, Furbetta F. Laparoscopic adjustable gastric banding, the past, the present and the future. Ann Transl Med 2020, 8: S4.
6. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998, 22: 936-46.
7. Surve A, Cottam D, Medlin W, et al. Long-term outcomes of primary single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). Surg Obes Relat Dis 2020, 16: 1638-46.

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

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

La gestione del paziente che si sottopone a intervento chirurgico bariatrico prevede un *follow-up* a distanza, potenzialmente a vita, al fine di prevenire, monitorare e trattare le possibili complicanze cliniche e nutrizionali che possono manifestarsi nel breve e nel lungo termine. Il programma di *follow-up* deve coinvolgere tutto il *team* multi-disciplinare, è strutturato in visite a cadenza determinata dal tipo di intervento chirurgico, ma dipende soprattutto dalle caratteristiche cliniche del singolo paziente e dalla risposta al trattamento. Alla dimissione è necessario istruire il paziente al percorso dieto-terapico, strutturato in più fasi, specifico per l'intervento chirurgico effettuato; inoltre, è di fondamentale importanza l'adeguamento delle eventuali terapie farmacologiche pre-intervento, nonché la prescrizione di integrazioni nutrizionali e/o supplementazioni proteiche specifiche. La tempistica del *follow-up* è generalmente di 1 mese nell'immediato post-operatorio e a seguire ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi a partire dal secondo anno e annualmente a partire dal terzo anno; le visite di controllo comprendono la valutazione clinica e antropometrica, gli esami ematochimici ed eventuali esami strumentali a giudizio del personale sanitario dedicato. L'aderenza al *follow-up* programmato è indispensabile per garantire la corretta riuscita dell'intervento stesso, in termini di monitoraggio delle complicanze e dell'evoluzione delle comorbilità pre-esistenti, della prevenzione e del trattamento delle possibili carenze nutrizionali, nonché della valutazione dell'adeguatezza del calo ponderale e della comparsa

eventuale di recupero ponderale. Inoltre, un programma di controllo strutturato e multi-disciplinare migliora significativamente la QoL del paziente e la percezione delle cure.

Bibliografia

1. 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.

2 CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

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

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

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG, dall'essere autore o coautore di un lavoro inserito nella bibliografia e nella metanalisi, all'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 comorbilità hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

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

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

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo e sono riportati nell'Appendice 11.

3 FINANZIAMENTI

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

4 IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

(Vedi *report* economico all'Appendice 10).

Sulla base dei costi ricavati dai diversi nomenclatori tariffari (come riportato in Appendice 10), è stata eseguita una stima del costo di gestione individuale del paziente affetto da obesità nelle diverse fasi: inquadramento iniziale del paziente, percorso farmacologico (con i diversi momenti del *follow-up*) e percorso chirurgico con i diversi momenti (pre-operatorio, operatorio e *follow-up*, distinto secondo le tipologie senza complicanze, oppure con complicanze acute o croniche).

Sono stati analizzati separatamente i costi delle procedure per l'inquadramento diagnostico (tabella 1), della terapia farmacologica (tabelle 5 e 7) e del trattamento chirurgico (tabelle 6 e 8).

Le voci considerate (esami di laboratorio, esami strumentali e visite specialistiche) e la relativa frequenza di impiego nelle diverse fasi sopra descritte sono state identificate per consenso fra i membri del *panel* e sono dettagliate nelle tabelle 1-4. Per calcolare le relative spese, è stata eseguita una somma ponderata delle diverse voci su base annuale: per esempio, una procedura utilizzata due volte in un anno vedeva raddoppiata la sua "tariffa" da nomenclatore, mentre una procedura ritenuta essere impiegata in un solo paziente su 10, vedeva utilizzata la frazione di un decimo della sua "tariffa" da nomenclatore. Per le voci relative a prestazioni

specifiche per sesso (per esempio dosaggi degli ormoni sessuali), è stato considerato che la distribuzione dei pazienti per sesso sia equivalente (50% uomini e 50% donne).

Tabella 1

Procedure per l'inquadramento diagnostico del paziente affetto da obesità

Procedura	**N° di volte in cui viene eseguita**
Esami biochimici	
17-idrossi-progesterone	0,1
17ß-estradiolo (femmine)	0,1
25OH-vitamina D	1,0
Anticorpi anti-tireoperossidasi	0,5
Adreno-corticotropina (ACTH)	0,5
Calcemia totale	0,5
Colesterolo totale	1,0
Colesterolo HDL	1,0
Cortisolemia	0,05
Cortisoluria	0,05
Creatininemia	1,0
Delta4-androstenedione (femmine)	0,1
Elettroforesi proteine seriche	0,5
Emocromocitometrico	1,0
Ferritina	1,0
FSH	0,1
FT4	1,0
Gamma-GT	1,0
Glicemia	1,0
AST	1,0

ALT	1,0
HbA1c	1,0
LH	0,1
Microalbuminuria	0,55
OGTT per glucosio	0,5
OGTT per insulina	0,5
Potassiemia	0,5
Prolattina	0,5
Sodiemia	0,5
SHBG	0,1
Test di Nugent	0,15
Testosterone (in entrambi i sessi)	0,1
Trigliceridi	1,0
TSH	1,0
Uricemia	1,0
Vitamina B12	0,5
Analisi genetiche	0,01
Esami strumentali	
Bioimpedenziometria	0,5
Biopsia epatica	0,01
Densitometria ossea	0,25
Densitometria *total body*	0,5
ECG	1,0
Ecocardiografia	0,55
Ecografia addominale	1,0
Ecografia	0,5
Ecografia pelvica (femmine)	0,1

Fibroscan epatico	0,15
Polisonnografia	0,3
Visite specialistiche	
Valutazione neuro-psicologica	1,0
Visita nutrizionista	0,5
Visita dietista	1,0
Visita endocrinologo	1,5

Tabella 2

Procedure per il *follow-up* del paziente in terapia farmacologica per obesità

Procedura	N° nel primo anno	N° negli anni successivi
25OH-vitamina D	1	1
Calcemia totale	1	1
Colesterolo HDL	2	1,5
Colesterolo LDL	2	1,5
Colesterolo totale	2	1,5
Creatininemia	1,5	1
Gamma-GT	2	1,5
Glicemia	3	2
AST	2	1,5
ALT	2	1,5
HbA1c	2,5	1,5
Proteina C-reattiva	0,5	0,5
Trigliceridi	2	1,5
Uricemia	0,5	0,5
Ecografia addominale	1	1
Ecocardiografia	0,1	0,1

Visita endocrinologo	3,5	2,5
Visita dietologica	5,05	1,05
Visita gastroenterologo	0,05	0,05

Tabella 3

Procedure per il *follow-up standard* del paziente sottoposto a chirurgia bariatrica senza complicanze

Procedura	N° nel primo anno	N° negli anni successivi
17OH-progesterone	0,08	0,03
17ß-estradiolo (femmine)	0,08	0,03
25OH-vitamina D	2	1,5
ACTH	0,03	0,03
Albuminemia	2	1
Calcemia totale	0,5	1
Colesterolo totale	1,5	1
Colesterolo HDL	1,5	1
Cortisolemia	0,03	0,03
Cortisoluria	0,03	0,03
Creatininemia	1,5	1
Delta4-androstenedione (femmine)	0,08	0,03
Elettroforesi proteine seriche	0,5	0,5
Emocromo	1,5	1
Ferritina	2,5	1
Folati	2,5	1
Fosfatemia	2	1
FSH	0,08	0,03
FT4	1,05	0,55
Gamma-GT	1,5	1

GH	0,01	0,01
Glicemia	1,5	1
AST	1,5	1
ALT	1,5	1
HbA1c	1,5	1
LH	0,08	0,03
Magnesio	1,5	0,5
Microalbuminuria	2	0,55
OGTT per glucosio	0,1	0,05
Potassiemia	1,5	1
PRL	0,03	0,03
PTH	1,5	1
SHBG	0,08	0,03
Sodiemia	1,5	1
Testosterone (maschi)	0,08	0,03
Trigliceridi	1,5	1
TSH	1,05	0,55
Uricemia	1,5	1
Vitamina B12	1,5	1
Zinco	1	0,5
Biopsia epatica	0,01	0,01
Densitometria ossea	0,25	0,5
Densitometria *total body*	0,25	0,25
ECG	0,1	0,05
Ecocardiografia	0,1	0,05
Ecografia addome	0,5	0,5
Ecografia collo	0,05	0,05

Ecografia pelvica (femmine)	0,06	0,01
Fibroscan epatico	0,05	0,03
Polisonnografia	0,08	0,03
Visita chirurgica	2,5	0
Visita dietologica	6,5	0
Visita endocrinologica	2	1,5
Valutazione neuropsicologica	1	0
Terapia con integratori (ferro, polivitaminici, calcio)		

Tabella 4

Procedure aggiuntive per il *follow-up*

del paziente sottoposto a chirurgia bariatrica con complicanze croniche

Procedura	N° nel primo anno	N° negli anni successivi
Terapia anti-osteoporotica	0	0,22
Visita chirurgica	2	2
Visita endocrinologica	2	2

La spesa per i farmaci è stata calcolata come prezzo individuale in farmacia, così come effettivo al 31 ottobre 2022, distinguendo fra la spesa per il primo anno di terapia (in cui per alcuni farmaci esiste una fase standardizzata di titolazione del dosaggio) e gli anni successivi al primo (considerati a dose stabilizzata come da indicazioni) (tabella 5). Per la semaglutide, approvata ma non ancora commercializzata in Italia al momento della pubblicazione di questa LG, è stato arbitrariamente utilizzato lo stesso prezzo della molecola della stessa classe liraglutide.

Tabella 5 Costo annuale al pubblico in farmacia dei farmaci anti-obesità		
Molecola	**1° anno***	**Per ogni anno successivo**
Orlistat 120 mg	€ 1263	€ 1263
Liraglutide 3 mg	€ 2595	€ 2072
Naltrexone-bupropione 32/360 mg	€ 1861	€ 1928
Semaglutide 2.4 mg**	€ 2595	€ 2072
*Tenendo conto della fase di titolazione del dosaggio secondo foglio illustrativo **Prezzo presunto (*vedi testo*)		

Per la spesa degli interventi chirurgici sono state utilizzate le tariffe del rimborso SSN da DRG (tabella 6).

Tabella 6 Tariffe del rimborso SSN per gli interventi di chirurgia bariatrica secondo DRG	
Intervento	**Rimborso**
Intervento di chirurgia bariatrica	€ 5732,73
Addomino-plastica	€ 2537,00
Chirurgia plastica agli arti o mastopessi	€ 2537,00

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

Nel percorso farmacologico si sono sommati (tabella 7):

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

Tabella 7 **Costo totale del trattamento farmacologico**	
Inquadramento iniziale	€ 560,46
Farmaco per 5 anni	€ 10.393,43
Follow-up per 5 anni	€ 1186,86
Totale a 5 anni	**€ 11.580,28**

Nel percorso chirurgico si sono sommati (tabella 8):

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

Tabella 8 **Costo totale intervento chirurgia bariatrica**		
	1° anno	**Per ogni anno successivo (2-5)**
Inquadramento iniziale	€ 560,46	-
Intervento	€ 5732,73	-
Follow-up standard	€ 815,18	€ 443,26
Complicanze croniche	€ 3,31	€ 95,43
Chirurgia plastica	€ 2283,30	
Totale a 5 anni	€ **13.142,48**	

La differenza di costo "grezzo" tra il "percorso" chirurgico e quello farmacologico dopo 5 anni di *follow-up* è quindi attualmente di € 1562,20. È opportuno segnalare che questa differenza non include i costi indiretti che non sono stati qui considerati. Esistono infatti costi indiretti legati sia alla terapia farmacologica che a quella chirurgica (giorni di lavoro persi per il paziente e l'eventuale *care-giver*), sia costi indiretti legati alla possibile diversa evoluzione delle complicanze/comorbilità legate alla diversa efficacia dei due percorsi: per esempio, interventi di artro-protesi, insorgenza/regressione di diabete, epatopatia, *sleep-apnea*, ecc, ognuno dei quali comporta spese dirette (di diagnostica e terapia) e spese indirette (di giorni lavorativi persi, disabilità e QoL).
La distribuzione dei pazienti fra i due percorsi non sempre rispecchia criteri clinico-scientifici, come sarebbe sempre opportuno, visto che l'attuale sistema prevede il rimborso SSN per il percorso chirurgico e il costo totalmente a carico del paziente della voce relativa al farmaco per il percorso farmacologico.
Infine, non è stato considerato il costo aggiuntivo dei pazienti che lasciano il percorso inizialmente scelto, farmacologico o chirurgico, per inefficacia o recidiva: alcuni pazienti trattati farmacologicamente, infatti, vengono avviati successivamente a chirurgia se il risultato non viene considerato soddisfacente e altri trattati chirurgicamente (magari dopo un periodo iniziale di terapia farmacologica) nel *follow-up* a lungo termine sono costretti a ricorrere nuovamente ai farmaci.

Costi attuali per la gestione del paziente con obesità

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

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

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

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

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

Per l'Italia è stato calcolato (6) che il costo annuale *pro capite* di impiego delle risorse sanitarie (sommando costi diretti e indiretti per numero di visite, accessi in pronto soccorso e ricoveri) aumenta del 38% fra il soggetto normopeso e quello con BMI di 35-40 kg/m^2 (da € 4500,19 a € 6218,48).

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

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

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

Se ipotizziamo che con l'applicazione di questa LG almeno il 10% dei 5.900.000 soggetti con obesità venga trattato (percentuale di gran lunga superiore all'attuale, in cui, oltre a quelli sottoposti a chirurgia bariatrica, si stima che non più del 2% venga trattato con i farmaci anti-obesità oggetto di questa LG), di cui il 20% chirurgicamente e l'80% con farmaci, abbiamo una spesa proiettata sui 5 anni di circa € 7 miliardi (tabella 9).

Tabella 9

Proiezione costi a 5 anni a livello popolazione

	Percentuali	**Numeri assoluti**	**Costi**
Popolazione *target*	100%	5.900.000	-
Percentuale avviata a trattamento	10%	590.000	-
trattati chirurgicamente	20%	118.000	€ 1.550.812.640
trattati farmacologicamente	80%	472.000	€ 5.465.892.160
Totale			€ **7.016.704.800**

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

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

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

- non sono stati considerati i costi indiretti (come più sopra evidenziato e dettagliato);
- non è stato considerato il *cross-over* tra i diversi percorsi (paziente che ha iniziato terapia farmacologica e viene poi avviato a terapia chirurgica);
- non è stato quantificato il costo relativo al paziente che deve essere sottoposto a un secondo intervento di chirurgia bariatrica, né quello relativo al paziente operato che poi recidiva e viene trattato con farmaci.

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

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

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

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

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

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

La perdita di peso induce miglioramento delle comorbilità direttamente correlato alla percentuale di peso persa. I risultati della letteratura riportati in questa LG dimostrano che gli interventi farmacologici e quelli chirurgici considerati sono in grado di indurre una perdita di peso significativa, in grado di controllare, prevenire o far regredire lo sviluppo di complicanze. Come risultato del controllo del peso e delle comorbilità indotto

dall'intervento terapeutico, si può stimare una riduzione dei ricoveri per le patologie ad esse collegate e in particolare i ricoveri per:

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

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

Bibliografia

1. Vilarrasa N, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. Obes Surg 2013, 23: 2086–91.
2. Osservatorio Mondiale sull'Obesità. 2019.
3. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità. Indagine conoscitiva. Anno 2019.
4. Caleyachetty R, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. J Am Coll Cardiol 2017, 70: 1429-1437. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
5. Okunogbe A, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. BMJ Global Health 2022, 7: e009773. DOI:10.1136/bmjgh-2022-009773.
6. Di Bonaventura M, Nicolucci A, Meincke H, et al. Obesity in Germany and Italy: prevalence, comorbidities, and associations with patient outcomes. Clinicoecon Outcomes Res 2018, 10: 457–75. DOI:

org/10.2147/CEOR.S157673.

7. Sbraccia P, Ed. 2nd Italian Obesity Barometer Report. Obesity Monitor 2020.
8. Atella V, et al. Excess body weight increases the burden of age associated chronic diseases and their associated health care expenditures. Aging, 2015, 7: 882-92. DOI: 10.18632/aging.100833.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol 2016, 65: 146-81.
10. Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol 2022, 57: 529-39.
11. Choi JH, Lee SH, Cho IR, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: A systematic review and meta-analysis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021, 28: 409-18.
12. Adams LB, Chang C, Pope J, et al. Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy. Obes Surg 2016, 26: 990-4.
13. Sarzani R, Castellano M, Cuspidi C, et al. L'ipertensione arteriosa nel paziente obeso. Raccomandazioni congiunte 2014 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO). Ipertensione e prevenzione cardiovascolare 2014, 21: 47-105.
14. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, 6: 903-13. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
15. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography. Genetic and metabolic risk factors in a general population. Liver Int 2018, 38: 2060-8. DOI: 10.1111/liv.13743.
16. Soresi M, Noto D, Cefalu AB, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis Society. Acta Diabetol 2013, 50: 241-9. DOI: 10.1007/s00592-012-0406-1

5 IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

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

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

Applicabilità

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

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

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

Monitoraggio

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

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

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

Il DRG sotto osservazione sarà il 288.

6 METODOLOGIA

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere al quesito clinico identificato 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, versione febbraio 2019 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla *checklist* AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) *Reporting* (https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf).

Sviluppo del quesito clinico

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico, 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 comorbilità. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *panel*, il CTS e il gruppo ERT, il quesito clinico è stato rielaborato in una versione finale che prevedeva l'analisi *network* tra diversi interventi. Il quesito generale è stato formulato secondo l'acronimo PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione degli studi (Appendice 1).

Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione del quesito clinico è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti. 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.

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 al 16 maggio 2022, e senza limitazioni di lingua, per individuare prove relative all'efficacia e sicurezza dei trattamenti oggetto del quesito. Il protocollo di revisione sistematica è stato pubblicato sull'*International Prospective Register of Systematic Reviews* PROSPERO (What's the best intervention for overweight and obese adult patients affected by metabolic comorbidities? https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/351409_STRATEGY_20220804.pdf).

In prima battuta sono stati inclusi revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati (RCT). Se non disponibili o se non aggiornate, sono stati ricercati RCT. Dalle revisioni sistematiche reperite ed escluse sono state verificate tutte le referenze degli studi inclusi. I criteri di inclusione sono riportati nell'Appendice 1 (quesito clinico e criteri di inclusione).

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo *screening* di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca a partire da titoli e *abstract*. I componenti del CTS hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi confermata o meno dall'ERT. 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 di estrazione dei dati strutturati, per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti allo studio (numero, fascia di età, comorbilità), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio), durata del *follow-up* e misure degli esiti di interesse.

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. I dati sono stati analizzati utilizzando il *software* STATA versione 17 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.).

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 ad alto dosaggio (3 mg/die) e semaglutide ad alto dosaggio (2.4 mg/die), orlistat e naltrexone/bupropione a qualsiasi dosaggio.

Come eventuale braccio di confronto è stato considerato quanto riportato nei singoli studi: modifiche dello stile di vita, terapia comportamentale, *placebo*, farmaci anti-diabetici, trattamento abituale, 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 al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media (MD) con i relativi IC al 95%; laddove negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse per misurare lo stesso esito, è stata utilizzata la differenza media standardizzata (SMD) con intervalli di confidenza del 95%. Nell'interpretazione dei valori, SMD è stato considerato "piccolo" se < 0.20, "moderato" se 0.20-0.50, "sostanziale" se 0.50-0.80 e "grande" se > 0.80.

Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Quattro componenti dell'ERT hanno valutato indipendentemente il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi, utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011.).

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.

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008, 336: 924-6.), adattata alla valutazione dei risultati di una NMA (Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ 2014, 349: g5630.).

La fiducia nelle stime degli effetti è stata valutata considerando i limiti degli studi (rischio di distorsione), l'eterogeneità del risultato meta-analitico, la diretta applicabilità di quanto trovato in letteratura al PICO di interesse (*indirectness*), il rischio di distorsioni legate alla pubblicazione e l'imprecisione, seguendo un approccio non contestualizzato.

Sono stati eseguiti i seguenti quattro passaggi:

1. presentazione delle stime di effetto dirette e indirette per il confronto a coppie (*pairwise*);
2. valutazione della certezza di entrambe queste stime;
3. presentazione della stima della NMA per il confronto a coppie;
4. valutazione della certezza della stima della NMA, sulla base dei punteggi delle stime dirette e indirette e della valutazione della coerenza (ossia, entità della somiglianza delle stime dirette e indirette).

Per valutare la certezza delle stime indirette, si è effettuata la valutazione del ciclo (*loop*) di primo ordine più dominante Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ 2014, 349: g5630.).

In accordo con l'approccio GRADE, 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 linea guida.

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 e il PrBest %.

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, dove per ogni confronto sono state riportate delle tabelle di sintesi (*summary of findings*, 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, il *Panel ha* proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione (Appendice 13.1), 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 raccomandazione si distingue in "forte" o condizionata (debole), in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi), la certezza delle prove, i valori e le preferenze dei pazienti, le risorse economiche, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità dell'intervento preso in considerazione.

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 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.	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.
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.		

Revisione esterna

Una bozza della LG è stata inviata a un gruppo multi-disciplinare 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 (Appendice 12).

Aggiornamento

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 revisione sistematica 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.

7 ANALISI DELLA LETTERATURA

TERAPIE FARMACOLOGICHE

Orlistat

Considerando evidenze sia dirette sia indirette, sono stati inclusi 31 studi su questo farmaco, pubblicati tra il 1999 e il 2009, per un totale di 6699 pazienti. Gli studi inclusi riguardavano una popolazione con BMI medio di 38.8 kg/m^2 affetta dalle comorbilità incluse nel PICO.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, HbA1c, glicemia a digiuno, ALT), la cui entità è stata considerata come "piccola" dal *panel*, fatta eccezione per la riduzione della trigliceridemia, in cui l'analisi ha mostrato risultati interpretati come moderati.

Per quanto concerne gli esiti di HbA1c e glicemia a digiuno, il *panel* ha interpretato i risultati come piccoli, sottolineando che nello studio XENDOS (1), con il più elevato numero di partecipanti, sono inclusi pazienti non diabetici, pertanto con valori basali più bassi rispetto alla popolazione affetta da diabete di tipo 2. Questo dato potrebbe aver influito sulla sintesi della letteratura e di conseguenza sul giudizio del *panel* sull'ampiezza della modifica del compenso glicemico.

Gli effetti indesiderabili sono stati considerati irrilevanti per quanto riguarda il rischio di morte, piccoli per gli eventi iatrogeni gravi e di entità moderata per gli eventi avversi di grado 3-4; il *panel*, tuttavia, ritiene che gli effetti collaterali dell'orlistat siano noti, prevedibili e controllabili, e non rappresentino una controindicazione all'utilizzo del farmaco in pazienti selezionati.

Uno studio italiano (2) ha dimostrato che il trattamento con orlistat è costo-efficace. Il *panel* ha però valutato che la WTP (*willingness to pay*, cioè il prezzo massimo che i pazienti sono disposti a pagare per un trattamento) di riferimento fosse particolarmente alta (45.000 euro) e pertanto non sostenibile a lungo nel tempo.

Poiché a oggi il trattamento farmacologico con orlistat è a totale carico del paziente, il *panel* ritiene che questa caratteristica riduca l'equità di accesso al trattamento farmacologico.

Non si evidenziano particolari limiti od ostacoli alla fattibilità, né all'implementazione e all'accettabilità del trattamento da parte dei diversi *stake-holders*.

Nonostante il bilancio netto degli effetti sia nullo e l'equità potenzialmente ridotta, il profilo di costo-efficacia è favorevole, l'accettabilità da parte dei pazienti è ritenuta probabile, e l'intervento fattibile. Il *panel*, pertanto,

ne suggerisce l'utilizzo nei pazienti oggetto di questa LG, in modo particolare in quelli affetti da dislipidemia con ipertrigliceridemia, considerando la facile controllabilità degli eventi avversi.

1. 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.
2. Iannazzo S, Zaniolo O, Pradelli L. Economic evaluation of treatment with orlistat in Italian obese patients. Curr Med Res Opin 2008, 24: 63-74.

Liraglutide

Considerando evidenze sia dirette sia indirette, sono stati inclusi 10 RCT, pubblicati dal 2009 al 2021, esclusivamente con liraglutide al dosaggio di 3 mg, come da PICO e indicazione AIFA per obesità, per un totale di 3786 pazienti.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, HbA1c, pressione sistolica e QoL), la cui entità è stata considerata come "piccola" dal *panel*. In particolare, è da notare come la riduzione dell'HbA1c sia risultata "piccola" negli studi analizzati, in cui il 99% dei pazienti aveva HbA1c basale nella norma, in quanto non affetto da diabete. Tuttavia, il *panel* sottolinea il fatto che liraglutide viene utilizzata anche nei pazienti diabetici obesi e non, a dosaggi inferiori (fino a 1.8 mg, non oggetto del PICO), dove determina una marcata riduzione di HbA1c senza causare ipoglicemie (1). Inoltre, il *panel* considera rilevante l'effetto clinico della liraglutide, seppur associato a una contenuta riduzione della perdita di peso.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, a fronte di certezze delle evidenze basse, il *panel* ha giudicato irrilevante il rischio di morte, piccolo quello di eventi avversi iatrogeni gravi e moderato quello di eventi avversi G3-G4. La dimensione di questi effetti avversi è stata ritenuta dal *panel* discordante dalla pratica clinica, nella quale per esperienza comune risulta più bassa.

Per quanto riguarda l'analisi costo-efficacia, non è stato possibile esprimere un giudizio poiché non sono stati reperiti dati in proposito.

In relazione all'equità, anche se non sono presenti studi in letteratura, il *panel* ha valutato che l'uso della liraglutide potrebbe ridurla. Questa conclusione deriva dal fatto che, al momento, i farmaci per l'obesità sono a totale carico del paziente, quindi non rimborsabili dal SSN. Dal punto di vista sociale, tuttavia, la perdita di peso indotta dalla liraglutide, migliora lo stato di salute e la QoL dei pazienti affetti da obesità.

L'uso della liraglutide è stato ritenuto accettabile da parte dei diversi *stake-holders* e fattibile dai componenti del *panel*.

In conclusione, nonostante il bilancio netto degli effetti desiderabili/indesiderabili a sfavore della liraglutide, l'equità potenzialmente ridotta e la bassa qualità delle evidenze, il *panel* ne suggerisce l'utilizzo nei pazienti oggetto di questa LG, in quanto gli eventi avversi sono stati considerati di facile controllabilità e accettabili nella pratica clinica. In modo particolare, il *panel* ne suggerisce l'uso nei pazienti obesi affetti da pre-diabete e diabete, considerato l'effetto del farmaco sulla riduzione di HbA1c, considerata come surrogato del controllo glico-metabolico.

1. GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. N Engl J Med 2022, 387: 1063-74.

Semaglutide

Sono stati presi in considerazione 3 studi, per un totale di 2117 pazienti, con BMI medio di 37.2 kg/m^2, tutti con almeno due delle comorbilità considerate nel PICO.

A fronte di una certezza delle evidenze moderata derivante da evidenze dirette, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, glicemia a digiuno, trigliceridi, pressione sistolica, ALT), la cui entità è stata considerata come "moderata" dal *panel*, fatta eccezione per il miglioramento della QoL, in cui l'analisi ha mostrato risultati considerati "grandi", e la riduzione di HbA1c e pressione diastolica, giudicata come "piccola".

Gli effetti indesiderabili sono stati considerati irrilevanti per quanto riguarda il rischio di morte, e piccoli per gli eventi iatrogeni gravi e gli eventi avversi G3-G4.

Pertanto, il bilancio netto degli effetti è risultato a favore dell'intervento.

Per quanto riguarda l'analisi costo-efficacia, non esistono studi italiani, perché al momento della stesura della LG, è stata data l'autorizzazione all'immissione in commercio di semaglutide 2.4 mg, ma non ne è ancora stato definito il costo e non è disponibile per la vendita al pubblico. Un lavoro relativo al mercato nordamericano (1) considera la semaglutide costo-efficace. Il *panel* ha espresso un giudizio probabilmente a favore dell'intervento, poiché i dati americani sono stati considerati applicabili al mercato italiano. Il *panel* effettuerà un *addendum* a seguito della commercializzazione del farmaco sul territorio italiano.

In relazione all'equità, anche se non sono presenti studi in letteratura, il *panel* ha valutato che l'uso della semaglutide potrebbe ridurre l'equità. Questa conclusione deriva dal fatto che, al momento, i farmaci per l'obesità sono a totale carico del paziente, quindi non rimborsabili dal SSN e si presume che neanche questa molecola lo sarà. Dal punto di vista sociale, tuttavia, la perdita di peso indotta dalla semaglutide, migliora lo stato di salute e la QoL dei pazienti affetti da obesità.

L'uso della semaglutide è stato ritenuto accettabile da parte dei pazienti e fattibile dai componenti del *panel*.

Il *panel*, sulla base di queste evidenze, raccomanda l'impiego della semaglutide, in particolare nei pazienti obesi complicati da diabete e pre-diabete. Questa raccomandazione è subordinata alla disponibilità del farmaco in Italia.

1. Kim N, et al. 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: 740-52.

Naltrexone-bupropione

Sono stati inclusi 6 studi per un totale di 3241 pazienti, con BMI medio di 36.3 kg/m^2.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, trigliceridemia, QoL), la cui entità è stata considerata come "piccola" dal *panel*, fatta eccezione per la riduzione della HbA1c, in cui l'analisi ha mostrato risultati ritenuti moderati.

Gli effetti indesiderabili sono stati considerati irrilevanti per quanto riguarda il rischio di morte, piccoli per gli eventi avversi G3-G4 e di entità moderata per gli eventi iatrogeni gravi, come riscontrato anche nella pratica

clinica del *panel*.

Il Naltrexone-bupropione, come tutti i farmaci per il trattamento dell'obesità, è a totale carico del paziente, cosa che riduce l'equità di accesso al trattamento. Il Naltrexone-bupropione è risultato inoltre "probabilmente" accettabile dai pazienti.

Nonostante il bilancio degli effetti sia né a favore né a sfavore dell'intervento, l'utilizzo del Naltrexone-bupropione rimane un presidio utile nel paziente che non presenta controindicazioni (tra le più rilevanti, ipertensione arteriosa non controllata, pregresse convulsioni, anamnesi positiva per dipendenza da alcool o sostanze stupefacenti, disturbi psicologici, precedenti idee suicidarie). Il profilo di utilizzo del farmaco è particolarmente indicato nei pazienti con "alimentazione emotiva", come riportato nel lavoro di Greenway (2), ed in particolare per l'effetto sul "*food craving*", che lo rende difficilmente sostituibile nei pazienti con queste caratteristiche. In questo gruppo di pazienti risulta ragionevole iniziare il trattamento e, verificata la tollerabilità, continuarne l'impiego nei pazienti che lo tollerano bene.

Ala luce di tutti questi aspetti, il *panel* ne ritiene giustificato l'impiego nella pratica clinica e lo suggerisce, in particolare in quella sottocategoria di pazienti obesi che, oltre alle comorbilità indicate nel PICO, presentano con alimentazione emotiva.

1. 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.

INTERVENTI DI CHIRURGIA BARIATRICA

Avendo considerato solo RCT, sono stati reperiti pochi studi sulla chirurgia bariatrica (la maggior parte sono studi osservazionali), poiché la randomizzazione in chirurgia pone spesso problemi di natura etica.

Bendaggio gastrico

Considerando evidenze sia dirette sia indirette, sono stati inclusi 5 studi su questo intervento, pubblicati tra il 2006 e il 2020, per un totale di 139 pazienti, con BMI medio di 34.3 kg/m^2, affetti dalle comorbilità incluse

nel PICO.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, HbA1c, glicemia a digiuno, trigliceridi), la cui entità è stata considerata come "moderata" dal *panel*.

Per quanto concerne gli effetti indesiderabili, il *panel* ha potuto esprimere un giudizio solo rispetto all'esito "morte", quantificato come "irrilevante", mentre non sono disponibili dati rispetto a complicanze post-chirurgiche minori.

I dati riguardanti l'accettabilità derivano da studi effettuati su pochi pazienti. Lo studio di Roh del 2020 (1) ha mostrato che solo l'11.5% dei pazienti preferisce il bendaggio gastrico, per la consapevolezza di complicanze a lungo termine, della necessità di migliore *compliance* e di frequenti visite di controllo e dell'inefficacia del trattamento. Per quanto riguarda i medici, lo studio di Sarwer del 2012 (2) indicava come il 31.2% degli intervistati preferisse questo approccio. Il *panel* ritiene che questo studio di circa 10 anni fa non sia applicabile all'attualità, in considerazione dell'implementazione di tecniche chirurgiche più avanzate. Per questa ragione il *panel* ha deciso di interpretare questi dati sull'accettabilità come "varia".

Il trattamento risulta fattibile e implementabile sul territorio nazionale.

Il trattamento ha costi elevati, ma è rimborsato dal sistema sanitario nazionale, pur essendo circa il 50% dei trattamenti chirurgici effettuato in regime libero-professionale.

Sulla base di queste considerazioni, il *panel* decide di esprimersi a favore dell'intervento con una raccomandazione condizionata per l'esiguo numero di pazienti dei lavori analizzati e perché l'impiego della metodica è ridotto nella pratica clinica odierna.

1. 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: 82–8.
2. 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: 381-6.

Sleeve gastrectomy

Considerando evidenze sia dirette sia indirette, sono stati inclusi 10 studi su questo intervento, pubblicati tra il 2013 e il 2020, per un totale di 302 pazienti, con BMI medio di 38.4 kg/m^2, affetti dalle comorbilità incluse nel PICO; in particolare 290 pazienti presentavano DM2.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, HbA1c), la cui entità è stata considerata come "grande" dal *panel*, mentre la riduzione di trigliceridemia e il miglioramento della QoL sono stati valutati "moderati".

Per quanto concerne gli effetti indesiderabili, sono stati valutati di *magnitudo* "piccola" sia le complicanze post-chirurgiche minori che l'esito "morte". Quest'ultimo esito è stato ritenuto "piccolo" nonostante i dati della letteratura analizzata mostrassero valori peggiori rispetto agli altri interventi, perché il *panel* ha ritenuto che la numerosità del campione non rendesse possibile l'analisi accurata di questo esito e i dati della pratica clinica suggeriscono che tale rischio sia effettivamente piccolo. Fra tutti gli interventi di chirurgia bariatrica/metabolica la *sleeve gastrectomy* ha, infatti, il minor rischio di mortalità, pari a 0.6% dopo i 60 anni (l'unico vero rischio è la fistolizzazione), mentre l'analisi indicherebbe una mortalità elevata, maggiore per esempio rispetto al RYGBP, che è noto avere un rischio maggiore rispetto alla *sleeve gastrectomy*.

L'intervento è stato ritenuto accettabile da parte dei pazienti: nello studio di Roh del 2020 (1) il 75% degli intervistati lo ha preferito rispetto agli altri tipi di intervento, mentre lo studio che analizzava l'accettabilità da parte dei medici (2) ha mostrato che solo il 5% preferiva la *sleeve gastrectomy*. Il *panel* sottolinea che tale lavoro (2) è del 2012 e solo successivamente tale intervento è diventato tra i più frequentemente utilizzati in questo contesto. Alla luce dei dati di letteratura esaminati, il *panel* ritiene di esprimere che probabilmente questo intervento è accettabile.

Il trattamento risulta essere fattibile e implementabile sul territorio nazionale.

Il trattamento ha costi elevati ma è rimborsato dal SSN, pur essendo circa il 50% dei trattamenti chirurgici effettuato in regime libero-professionale.

Poiché in 8/10 degli studi identificati, la media di BMI era > 35 kg/m^2, il *panel* ritiene che questa popolazione rappresenti il *target* di questo trattamento.

In considerazione di quanto valutato, il *panel* decide di esprimersi a favore dell'intervento, con una raccomandazione forte per l'effetto grande sugli esiti di beneficio e piccolo sugli effetti indesiderabili, poiché

tale trattamento risulta probabilmente accettabile da tutti gli *stake-holders*, fattibile e che probabilmente migliora l'equità.

1. 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: 82–8.
2. 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: 381-6.

***Bypass* gastrico Roux-en-Y**

Nell'analisi della letteratura sono stati inclusi tutti i lavori in cui era espressamente esplicitato che la tipologia di intervento chirurgico era il *bypass* gastrico Roux-en-Y, distinguendolo dalle altre forme di *bypass* gastrico. Considerando evidenze sia dirette sia indirette, sono stati inclusi 10 RCT su questo intervento, per un totale di 318 pazienti, con BMI medio di 37.2 kg/m^2, affetti dalle comorbilità incluse nel PICO, la maggior parte con DM2 e ipertensione arteriosa.

A fronte di una bassa certezza delle evidenze, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione peso, circonferenza vita, HbA1c, trigliceridi e pressione sistolica), la cui entità è stata considerata come "grande" dal *panel*, mentre la riduzione della pressione diastolica è stata valutata come "moderata" e il miglioramento della QoL è stato giudicato di entità "piccola". Sull'esito "riduzione della glicemia a digiuno" il *panel* ha espresso il giudizio "non so", in quanto l'effetto aggiuntivo dell'intervento rispetto alla modifica dello stile di vita risultava +1 mmol/L (stima riportata come differenza media). Nella pratica clinica, tuttavia, il RYGBP è uno degli interventi proposti per la popolazione affetta da DM2. L'efficacia del RYGBP in questo contesto clinico è avvalorata dall'effetto giudicato "grande" sulla riduzione di HbA1c. Il *panel* ritiene che l'effetto sulla glicemia a digiuno sia il risultato di evidenze miste e su popolazioni con molteplici comorbilità, non solo affette da DM2.

Per quanto concerne gli effetti indesiderabili, il *panel* ha espresso un giudizio quantificato come "piccolo" rispetto agli esiti di "morte" e "complicanze post-chirurgiche minori".

Il bilancio degli effetti è quindi è a favore dell'intervento.

Riguardo all'accettabilità, lo studio di Roh del 2020 (1), che ha coinvolto 104 soggetti a cui veniva richiesto di compilare un questionario sulle preferenze rispetto agli interventi chirurgici, ha riscontrato che il RYGBP veniva preferito solo dal 5.8% della popolazione, in particolar modo per la complessità procedurale. Inoltre, lo studio di Arterburn del 2013 (2) ha concluso che i pazienti a cui venivano fornite informazioni (video e per iscritto) preferivano la modifica dello stile di vita all'intervento chirurgico. Però, nello studio di Coulman del 2020 (3) i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, tra cui RYGPB, riportavano entusiasmo nell'adattarsi alla nuova vita post-chirurgica. Il *panel* ritiene che l'eterogeneità dei dati, peraltro ottenuti su piccole popolazioni e con bassa certezza delle evidenze, anche in base all'esperienza della pratica clinica, porti a esprimere come "varia" il giudizio sull'accettabilità da parte dei differenti *stake-holders*.

Il trattamento risulta fattibile e implementabile sul territorio nazionale.

Il trattamento ha costi elevati, ma è rimborsato dal SSN, pur essendo circa il 50% dei trattamenti chirurgici effettuato in regime libero-professionale.

Poiché in 9/10 degli studi identificati, la media di BMI era > 35 kg/m^2, il *panel* ritiene che questa popolazione rappresenti il *target* di questo trattamento.

In considerazione di quanto valutato, il *panel* decide di esprimersi a favore dell'intervento con una raccomandazione forte, per l'effetto grande sugli esiti di beneficio e piccolo sugli effetti indesiderabili, poiché tale trattamento risulta fattibile e probabilmente migliora l'equità.

1. 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: 82–8.
2. 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: 837-44.
3. 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.

***Bypass* gastrico metabolico/ *bypass* gastrico con singola anastomosi/ mini *bypass* gastrico**

In questo gruppo sono stati inseriti tutti i lavori in cui la tipologia di intervento chirurgico non corrispondeva al RYGPB *standard* o includeva pazienti sottoposti a omega *loop*, OAGB, dando luogo a un possibile problema per il fatto di avere un'evidenza non diretta, potendo includere anche pazienti sottoposti a RYGBP oltre che a OAGB, ecc. Questo, tuttavia, non può modificare la forza della raccomandazione.

Sono stati selezionati 4 RCT su questi interventi, per una popolazione totale di 149 soggetti, con BMI medio di 37.1 kg/m^{2}, che presentavano come comorbilità DM2 nel 100% dei casi e ipertensione arteriosa nel 61%.

A fronte di certezza delle evidenze bassa e mista, i risultati hanno documentato un miglioramento di molteplici esiti di efficacia (riduzione di peso, circonferenza vita, HbA1c e trigliceridemia), la cui entità è stata considerata come "grande" dal *panel*, mentre la riduzione della glicemia a digiuno e il miglioramento della QoL sono stati valutati "moderati" e la riduzione della pressione diastolica è stata considerata come "piccola".

Per quanto riguarda gli effetti indesiderabili, a fronte di certezze delle evidenze bassa, sono stati valutati di *magnitudo* "piccola" sia le complicanze post-chirurgiche minori (in particolare infezioni della ferita, laparocele, reflusso acido/biliare e carenze nutrizionali) che l'esito "morte". Poiché sono stati selezionati solo RCT, la popolazione studiata è risultata numericamente esigua.

L'analisi costo-efficacia "probabilmente favorisce l'intervento" e non si evidenziano particolari limiti od ostacoli alla fattibilità, né all'implementazione dell'intervento.

All'interno di questa categoria "GBP" sono state incluse differenti tipologie chirurgiche. Un solo articolo ha valutato l'accettabilità da parte dei 39 pazienti inclusi (1). L'accettabilità da parte dei chirurghi è stata valutata dallo studio di Haddad 2021 (2): in confronto all'efficacia del RYGBP, il GBP veniva giudicato superiore dal 49% ed equivalente dal 44%, mentre l'83% dei rispondenti riteneva superiore il GBP rispetto alla *sleeve gastrectomy*. Il *panel,* pertanto, ha ritenuto più corretto votare che l'accettabilità "varia".

Sulla base di queste evidenze, il *panel* raccomanda l'utilizzo del GBP nei pazienti oggetto di questa LG, in modo particolare in quelli con BMI > 35 kg/m^{2}. La scelta di tale *cut-off* per il BMI è dettata dall'assenza di studi che includano pazienti con BMI inferiori.

1. Engström Å, Forsberg A. Patients' perceptions of short-term recovery after a gastric bypass. J Perianesth Nurs 2018, 33: 681–8.

2. Haddad A, Bashir A, Fobi M, et al. The IFSO worldwide one anastomosis gastric bypass survey: techniques and outcomes? Obes Surg 2021, 31: 1411–21.

8 APPENDICI DELLA LG

8.1 Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione ed esclusione

QUESITO CLINICO: Nella popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2, con comorbilità metaboliche correlate al peso e resistenti alle modificazioni dello stile di vita, la terapia farmacologica e chirurgica migliorano la gestione dell'obesità e delle comorbilità associate?

PICO

P. Popolazione: adulti (≥ 18 anni) con BMI > 27 kg/m^2 e comorbilità metaboliche correlate al peso (epatopatia steatosica non alcolica, pre-diabete/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa), resistenti alle modificazioni 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 obeso può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati.

I. Intervento: in aggiunta alle modificazioni 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)
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)

1. Soddisfazione del paziente
2. Calo ponderale espresso come:
    - diminuzione percentuale di kg o BMI
    - riduzione della circonferenza vita in cm
3. Miglioramento delle comorbilità:
    - compenso glicometabolico nei pazienti diabetici
        i. riduzione HbA1c
        ii. miglioramento della glicemia a digiuno
    - epatopatia cronica metabolica
        iii. *Fatty-Liver Index* (FLI)
        iv. FIB-4
        v. riduzione/normalizzazione delle transaminasi
    - assetto lipidico
        vi. riduzione trigliceridi
        vii. riduzione colesterolo LDL
        viii. incremento colesterolo HDL
    - ipertensione arteriosa
        i. riduzione pressione sistolica
        ii. riduzione pressione diastolica
4. Qualità della vita
5. Complicanze peri-procedurali chirurgiche maggiori
6. Complicanze peri-procedurali chirurgiche minori
7. Decesso
8. Complicanze post-chirurgiche maggiori
9. Complicanze post-chirurgiche minori
10. Complicanze farmacologiche maggiori

11. Complicanze farmacologiche minori
12. Effetti avversi di grado G3-G4
13. SAE

Tipo di studi. Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). Se non disponibili, sono stati ricercati RCT. In caso di più revisioni rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la *checklist* AMSTAR 2.

8.2 Appendice 2 - Strategia di ricerca

EFFICACIA

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 25 febbraio 2022)

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])))))) 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 drug*[Title/Abstract]))) OR (Pharmacotherapy[Title/Abstract])) OR (((((("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]) OR (("Naltrexone"[Mesh]) OR (Naltrexone [Title/Abstract] OR antaxone[Title/Abstract] OR trexan[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 Saxenda[Title/Abstract]))) OR (("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract])))))) NOT ((((((("Animals, Laboratory"[Mesh]) OR "Animal Experimentation"[Mesh]) OR "Models, Animal"[Mesh]) OR "Rodentia"[Mesh]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract])))) OR ((((((("Child"[Mesh]) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 25 febbraio 2022)

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 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])))))) 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 (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])

Embase (dal 1990 al 25 febbraio 2022)

#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

#7 'hyperglycemia'/exp/mj

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

#9 'insulin resistance'/exp/mj

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

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

#12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

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

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

#15 ((liver OR visceral) NEXT/2 steatos*):ti,ab

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

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

#18 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 'dyslipidemia'/exp/mj

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

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

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

#23 triglyceride* OR triacylglycerol*:ti,ab

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

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

#26 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25

#27 'hypertension'/exp/mj

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

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

#30 #27 OR #28 OR #29

#31 #12 OR #18 OR #26 OR #30

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

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

#34 naltrexone OR antaxone OR texan OR nalorex:ti,ab

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

#36 victoza OR saxenda:ti,ab

#37 rybelsus OR ozempic:ti,ab

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

#39 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38

#40 #31 AND #39

#41 'body weight loss'/exp/mj

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

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

#44 #41 OR #42 OR #43

#45 'bariatric surgery'/exp/mj

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

#47 '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

#48 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#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

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

#51 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#52 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab

#53 'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

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

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

#56 (OR #45-#55)

#57 #31 AND (#39 OR #40) AND #56

Cochrane Central Register of Controlled Trials **(CENTRAL; 2022, Issue 2) in the** ***Cochrane Library*** **(ricerca il 25 febbraio 2022)**

#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 (('Nonalcoholic' 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 nalorex):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: [] explode all trees

#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

COSTO-EFFICACIA

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Farmacoterapia

(((((("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 drug*[Title/Abstract]))) OR (Pharmacotherapy[Title/Abstract])) OR (((("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]) OR (("Naltrexone"[Mesh]) OR (Naltrexone [Title/Abstract] OR antaxone[Title/Abstract] OR trexan[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 Saxenda[Title/Abstract]))) OR (("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract])))))) NOT ((((((("Animals, Laboratory"[Mesh]) OR "Animal Experimentation"[Mesh]) OR "Models, Animal"[Mesh]) OR "Rodentia"[Mesh]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract])))) OR ((((((("Child"[Mesh]) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) 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]))

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Chirurgia

(((((("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]))

Embase (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Farmacoterapia

#1 'body weight loss'/exp/mj

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

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

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'amfebutamone'/exp/mj OR ' Naltrexone'/exp/mj OR 'tetrahydrolipstatin'/exp/mj

#6 ((bupropion OR amfebutamone OR wellbutrin OR zyban OR quammen OR zyntabac:ti,ab

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

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

#9 victoza OR saxenda:ti,ab

#10 rybelsus OR ozempic:ti,ab

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

#12 OR (#5-#11)

#13 #4 AND #12

#14 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj

#15 'a cost-effectiveness analysis' OR 'the cost effectiveness' OR 'a cost-utility analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost- effectiveness' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis':ti

#16 'cost-benefit analyses' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit analyses' 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 'costs and cost analyses' OR 'cost analysis' OR 'cost analyses' 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 cost OR costs OR 'cost measures' OR 'cost measure' OR 'decision analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'clinical effectiveness':ti,ab

#16 OR (#14-#16)

#17 #13 AND #16

Embase (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Chirurgia

#1 'bariatric surgery'/exp/mj

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

#3 '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

#4 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#5 '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

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

#7 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#8 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab

#9 'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

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

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

#12 (OR #1-#11)

#13 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj

#14 'a cost-effectiveness analysis' OR 'the cost effectiveness' OR 'a cost-utility analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost- effectiveness' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis':ti

#15 'cost-benefit analyses' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit analyses' 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 'costs and cost analyses' OR 'cost analysis' OR 'cost analyses' 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 cost OR costs OR 'cost measures' OR 'cost measure' OR 'decision analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'clinical effectiveness':ti,ab

#16 OR (#13-#15)

#17 #12 AND #16

VALORI, EQUITÀ, ACCETTABILITÀ, FATTIBILITÀ

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 16 maggio 2022)

Farmacoterapia

(((((("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[Title/Abstract] OR Naltrexone[Title/Abstract] OR Orlistat[Title/Abstract] OR Liraglutide[Title/Abstract] OR semaglutide[Title/Abstract] AND "Patient Preference"[Mesh] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR "Patient Satisfaction"[Mesh] OR "Feasibility Studies"[Mesh]) OR “health state values”[Title/Abstract] OR “point of view”[Title/Abstract] OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility values” [Title/Abstract] OR “utility score”[Title/Abstract] OR “utility scores”[Title/Abstract] OR equity[Title/Abstract] OR feasibility[Title/Abstract]

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 16 maggio 2022)

Chirurgia

(((((("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 "Patient Preference"[Mesh] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR "Patient Satisfaction"[Mesh] OR "Feasibility Studies"[Mesh]) OR “health state values”[Title/Abstract] OR “point of view”[Title/Abstract] OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility values” [Title/Abstract] OR “utility score”[Title/Abstract] OR “utility scores”[Title/Abstract] OR equity[Title/Abstract] OR feasibility[Title/Abstract]

Embase (dal 1990 al 16 maggio 2022)

Farmacoterapia

#1 'body weight loss'/exp/mj

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

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

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'amfebutamone'/exp/mj OR ' Naltrexone'/exp/mj OR 'tetrahydrolipstatin'/exp/mj

#6 ((bupropion OR amfebutamone OR wellbutrin OR zyban OR quammen OR zyntabac:ti,ab

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

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

#9 victoza OR saxenda:ti,ab

#10 rybelsus OR ozempic:ti,ab

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

#12 OR (#5-#11)

#13 #4 AND #12

#14 '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

#15 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

#16 #14 OR #15

#17 #13 AND #16

Embase (dal 1990 al 16 maggio 2022)

Chirurgia

#1 'bariatric surgery'/exp/mj

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

#3 '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

#4 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#5 '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

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

#7 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#8 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab

#9 'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

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

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

#12 (OR #1-#11)

#13 '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

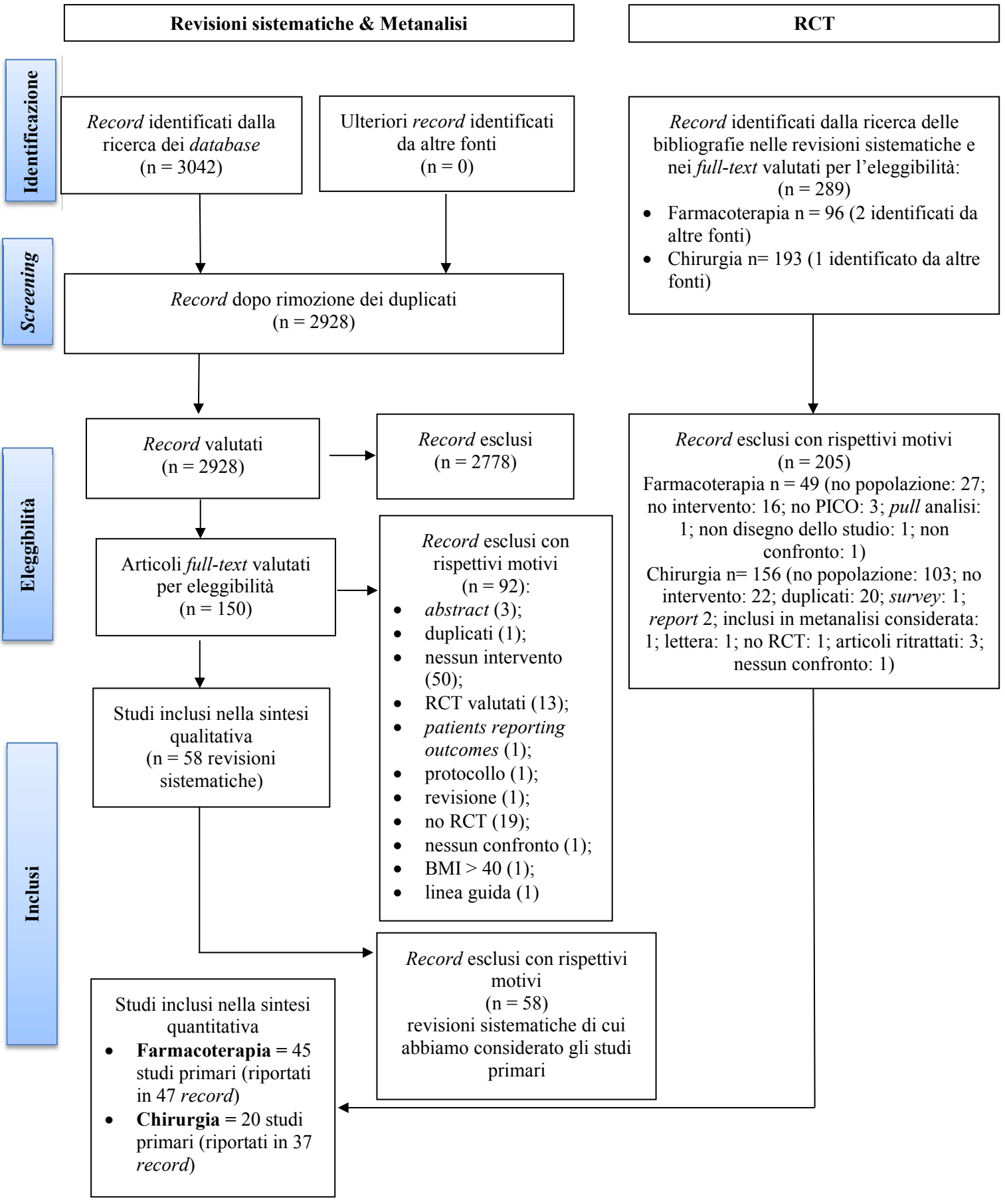
#14 preference* OR choice* OR value* OR 'health state values' OR 'point of view' OR perspe* OR perce* OR view* OR 'utility value' OR 'utility values' OR 'utility score' OR 'utility scores' OR accept* OR barrier* OR inequity OR equity OR feasibility OR disadvantage* OR facilitate* OR implement* OR decision*:ti,ab

#15 OR (#13-#14)

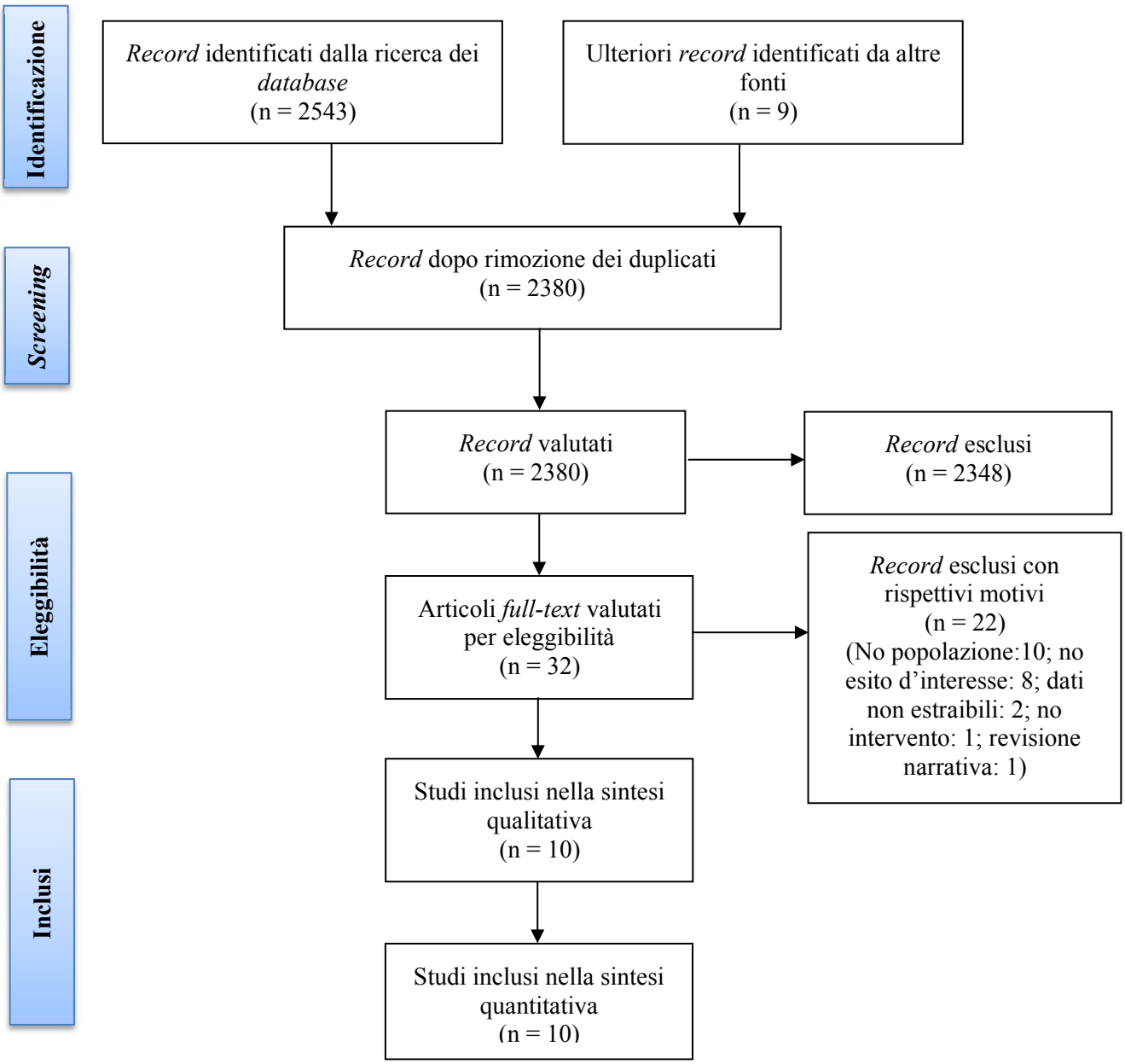
#17 #12 AND #15

8.3 Appendice 3 – Processo di selezione degli studi

PRISMA 2009 Diagramma di flusso. Efficacia e sicurezza



PRISMA 2009 Diagramma di flusso. Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità



8.4 Appendice 4. 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	No popolazione
2. 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: 1317-22. doi:10.1016/j.numecd.2014.06.010	No intervento
3. Arzola-Paniagua M, Lòpez E, Calvo-Vargas C, Guevara-Cruz M. Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: a randomized controlled trial. Obesity 2016, 24: 1-31. doi: 10.1002/oby.21523	No popolazione
4. Audikovszky M, Pados G, Seres I, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007, 17: 268-73. doi:10.1016/j.numecd.2006.03.004	No popolazione
5. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. Hormones 2006 (Athens, Greece), 5: 259-69. doi:10.14310/horm.2002.11190	No popolazione
6. 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: 573-81. doi:10.1002/j.15508528.1995.tb00192.x	Dati non estraibili
7. Erondu N, Addy C, Lu K, et al. NPY5R antagonism does not augment the weight loss efficacy of orlistat or sibutramine. Obesity 2007, 15: 2027-42. doi:10.1038/oby.2007.242	No informazione di efficacia

8. 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: 279-84. doi:10.1016/j.jacl.2008.06.001	No intervento
9. 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: 215-8. doi:10.1111/dom.13053	No popolazione
10. 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: 4898-906. doi:10.1210/jc.2009-1350	No popolazione
11. 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	No confronto
12. 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: 160-7. doi:10.1001/archfami.9.2.160	No popolazione
13. 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.	No popolazione
14. 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 women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. Fertil Steril 2004, 82: 421-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.104	No popolazione
15. 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: 632-9. doi: 10.2337/dc16-2427	No intervento

16. 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	No popolazione
17. 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	No popolazione
18. 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: 1194-200. doi: 10.3892/etm.2016.3081	No popolazione
19. 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	No popolazione
20. 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: 3868-76. PMID: 27735028	No PICO
21. 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: 582-57. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.006	No popolazione
22. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. Diabetes Care 2013, 36: 3276-82. doi:10.2337/dc13-0354	No intervento
23. 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	No popolazione

Cardiovasc Dis 2008, 18: 207-10. doi:10.1016/j.numecd.2006.10.003	
24. 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: 494-9. doi:10.1038/sj.ijo.0803446	No intervento
25. 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: 591-7. doi:10.1038/sj.ijo.0802281	No popolazione
26. 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: 725-31. doi:10.5114/aoms.2016.62014	No popolazione
27. 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: 941-50. doi:10.2147/DMSO.S300342	No intervento
28. 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	No intervento
29. 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	No intervento
30. 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: 961-4. doi:10.1016/S0002-9149(03)00112-7	*Pull analysis* studi già inclusi

31. 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: 1203-10. doi:10.1038/sj.ijo.0803255	No popolazione
32. Mathus Vliegen EMH, Van Ierland Van Leeuwen ML, Terpstra A. Lipase inhibition by orlistat: Effects on gall bladder kinetics and cholecystokinin release in obesity. Aliment Pharmacol Ther 2004, 19: 601-11. doi:10.1046/j.1365-2036.2004.01812.x	No popolazione
33. 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: 172-80. doi:10.1111/dom.12797	No intervento
34. 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: 286-9. doi:10.1007/s12020-014-0426-4	No popolazione
35. 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: 445-50. doi:10.1007/s11745-010-3409-0	No intervento
36. 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	No popolazione
37. 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: 637-49. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2	No popolazione

38. 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: 127-37. doi:10.1016/S001-1393X(04)90025-2	No popolazione
39. 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: 388-98. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01702.x	No intervento
40. 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: 827-31. doi:10.1016/S0002-9149(00)01521-6	No disegno di studio
41. 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: 391-7. doi:10.1016/j.plefa.2004.08.004	No intervento
42. 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	No intervento
43. 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	No popolazione
44. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, et al. Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. Diabetes Care 2008, 31: 1816-23. doi:10.2337/dc08-0029	No intervento

45. 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: 1796-803. doi:10.1038/oby.2011.143	No popolazione
46. 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: 533-40. doi:10.1016/j.jada.2011.10.006	No popolazione
47. 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	No intervento
48. 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: 159-73. doi:10.1016/j.curtheres.2006.06.001	No popolazione
49. 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: 125-32. doi:10.1007/s002280050433	No 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, 1587-1594. doi:10.1007/s11695-014-1242-x	No 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 A 2013, 23: 895-9. doi: 10.1089/lap.2013.0137	No intervento
3. 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 2022, 3, 141-5. doi:10.1016/j.soard.2006.11.006	No confronto
4. 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: 127-32. doi:10.1016/j.soard.2006.12.005	No popolazione
5. 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: 435-8. doi:10.1016/j.soard.2008.08.024	No popolazione
6. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013 Obes Surg 2015, 25: 1822-32. doi:10.1007/s11695-015-1657-z	*Survey*
7. 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: 953-6. doi.org/10.1089/lap.2011.0207	No popolazione
8. Azevedo FR, Santoro S, Correa-Giannella ML, et al. A prospective randomized controlled trial of the metabolic effects of sleeve gastrectomy with transit bipartition.	No intervento

Obes Surg 2018, 28: 3012-9. doi: 10.1007/s11695-018-3239-3	
9. 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: 575-80. doi:10.1016/j.soard.2011.03.002	No popolazione
10. 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: 480-4. doi:10.1016/j.soard.2007.01.010	No popolazione
11. 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	No popolazione
12. 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	No popolazione
13. 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: 902-9. doi:10.1007/s11695-016-2383-x	No popolazione
14. 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: 427-33. doi:10.1038/ijo.2016.229	No intervento
15. Dapri G, Vaz C, Cadière GB, Himpens J. A prospective randomized study comparing two different techniques for laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg 2007, 17: 1435-41. doi: 10.1007/s11695-008-9420-3	No popolazione
16. Darabi S, Talebpour M, Zeinoddini A, Heidari R. Laparoscopic gastric plication versus mini-gastric bypass surgery in the treatment of morbid obesity: a randomized	No popolazione

clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2022, 9: 914-9. doi:10.1016/j.soard.2013.07.012	
17. 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: 1842-7. doi:10.1007/s11695-015-1648-0	No popolazione
18. 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: 812-8. doi: 10.1381/096089202320995619	No popolazione
19. 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	No popolazione
20. 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: 800-7. doi: 10.1097/00000658-199912000-00009	No popolazione
21. 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: 813-9. doi:10.1210/jc.2004-1546	No popolazione
22. 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: 1142-9. doi: 10.1001/2012.jama.11580	No popolazione
23. 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: 1348-56. doi: 10.1016/j.soard.2018.05.016	No RCT
24. 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	No popolazione

25. 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: 565-71. doi:10.1007/s11695-011-0514-y	No popolazione
26. Feigel-Guiller B, Drui D, Dimet J, et al. Laparoscopic gastric banding in obese patients with sleep apnea: a 3-year controlled study and follow-up after 10 years. 2015, 1886-92. doi:10.1007/s11695-015-1627-5	No intervento
27. 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: 172-9. doi:10.1111/cob.12030	No intervento
28. 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: 129-33. doi:10.1038/sj.ijo.0803094	No intervento
29. 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: 976-82. doi:10.1016/j.gie.2009.11.051	No intervento
30. 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: 2138-44. doi:10.1007/s11695-014-1306-y	No intervento
31. 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: 958-61. doi: 10.1001/archsurg.142.10.958	No intervento
32. Grubnik VV, Ospanov OB, Namaeva KA, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic greater curvature plication versus laparoscopic sleeve gastrectomy. Surg Endosc 2015, 30: 2186-91. doi:10.1007/s00464-015-4373-9	No intervento

33. 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	No intervento
34. 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: 338-43. doi:10.1016/j.soard.2012.01.014	No popolazione
35. 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: 175-81. doi:10.1177/1457496913509984	No popolazione
36. 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: 1450-6. doi: 10.1381/096089206778869933	No popolazione
37. Howard L, Michalek A, Carter J, et al. Gastric bypass and vertical banded prospective randomized comparison and 5-year follow-up. Obes Surg 1995, 5: 55-60. doi: 10.1381/096089295765558169	No intervento
38. 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: 410-22. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c9dac	*Report*
39. 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: 248-56. doi:10.1002/bjs.10400	No popolazione
40. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA 2014, 309: 2240-9. doi:10.1001/jama.2013.5835.	Duplicato

41. 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: 51-7. doi: 10.1381/0960892052993468	No popolazione
42. 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: 1223-32. doi: 10.1007/s11695-020-05119-6	No popolazione
43. 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: 181-8. doi:10.1016/j.soard.2016.08.025	No popolazione
44. 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: 401-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012	No popolazione
45. 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: 1650-6. doi:10.1007/s11695-011-0479-x	No popolazione
46. 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: 984-92. doi:10.1097/SLA.0000000000000794	No popolazione
47. 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: 1644-9. doi: 10.1210/jc.2008-1083	No popolazione

48. Kraljevic M, Delko T, Köstler T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass 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	No popolazione
49. Langer FB, Hoda MAR, Bohdjalian A, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. Obes Surg 2005, 15: 1024-9. doi: 10.1381/0960892054621125	No popolazione
50. Lazzati A, Polliand C, Porta M, Torcivia A. Is fixation during gastric banding necessary? A randomised clinical study. Obes Surg 2011, 21: 1859-63. doi:10.1007/s11695-011-0523-x	No popolazione
51. Lee WJ, Huang MT, Yu PJ, et al. Laparoscopic vertical banded gastroplasty and laparoscopic gastric bypass: a comparison. Obes Surg 2004, 14: 626-34. doi: 10.1381/096089204323093390	No popolazione
52. 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: 171-9. doi: 10.1007/s00423-020-01949-1	No popolazione
53. 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: 385-8. PMID: 19275854	No popolazione
54. Luja JA. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. Ann Surg 2004, 239: 433-7. doi: 10.1097/01.sla.0000120071.75691.1f	No popolazione
55. Maclean LD, Rhode BM, Forse RA, Nohr R. Surgery for obesity - An update of a randomized trial. Obes Surg 1995, 5: 145-50. doi: 10.1381/096089295765557917	No popolazione
56. 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: 649-57. doi: 10.1007/s11695-007-9109-z	No popolazione

57. 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: 362-9. doi: 10.1016/0016-5085(90)91017-z	No popolazione
58. 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: 635-40. PMID: 8853250	No intervento
59. 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: 1246-52. doi: 10.1080/003655202761020498	No popolazione
60. 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: 161-8. doi: 10.1159/000075525	No popolazione
61. Mathus-Vliegen EM, de Wit L. Health-related quality of life after gastric banding. Br J Surg 2007, 94: 457-65. doi: 10.1002/bjs.5607	No popolazione
62. 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	No popolazione
63. Miller KA, Pump A. Use of bioabsorbable staple reinforcement material in gastric bypass: a prospective randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2007, 3: 417-21. doi:10.1016/j.soard.2007.03.244	No popolazione
64. 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: 310-22. doi:10.1007/s11695-016-2295-9	No popolazione
65. 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	No popolazione

reduction induced by diet or malabsorptive surgery. Atherosclerosis 2002, 161: 455-62. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00667-0.	
66. 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: 1577-85. doi: 10.1056/NEJMoa1200111	No popolazione
67. 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: 964-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6	No popolazione
68. 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	No popolazione
69. 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: 835-42. doi: 10.1097/01.sla.0000098627.18574.72	No popolazione
70. 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	No popolazione
71. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, et al. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. Obes Surg 2018, 27: 917-25. doi:10.1007/s11695-016-2399-2	Duplicato
72. 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: 279-91. doi: 10.1097/00000658-200109000-00002	No popolazione

73. Nguyen NT, Braley S, Fleming NW, et al. Comparison of postoperative hepatic function after laparoscopic versus open gastric bypass. Am J Surg 2003, 186: 40-4. doi:10.1016/S0002-9610(03)00106-5	No popolazione
74. 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: 631-41. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b92480.	No popolazione
75. 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: 820-6. doi: 10.1381/096089205422285	No popolazione
76. 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: 1187-98. doi: 10.1038/oby.2007.639	No popolazione
77. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. JAMA 2010, 303: 519-26. doi: 10.1001/jama.2010.81	No popolazione
78. 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: 1345-53. doi:10.1007/s11695-013-0990-3	No 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

79. 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: 557-62. doi:10.1002/bjs.4974	No popolazione
80. 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: 715-22. doi:10.1097/01.sla.0000218085.25902.f8	No popolazione
81. 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: 225-32. doi:10.5114/wiitm.2012.32384	No popolazione
82. 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: 617-24. doi: 10.1097/SLA.0000000000000919	Duplicato
83. 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: 740-8. doi:10.1007/s11695-012-0622-3	No popolazione
84. 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: 690-5. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a67426	No popolazione
85. 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: 234-41. doi:10.1097/SLA.0b013e3181ae32e3	No popolazione

86. 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: 466-73. doi:10.1097/SLA.0000000000001929	No popolazione
87. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity. The SM-BOSS randomized clinical trial. JAMA 2018, 319: 255-65. doi:10.1001/jama.2017.20897	Duplicato
88. 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: 216-20. doi:10.1097/SLE.0000000000000275	No popolazione
89. 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: 521-5. doi:10.1016/j.soard.2007.12.016	No popolazione
90. 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: 290-5. doi:10.1016/j.soard.2012.07.007	No popolazione
91. 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: 874-81. doi:10.1016/j.soard.2014.12.006	No intervento
92. 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: 422-6. doi:10.1007/s11695-011-0507-x	No intervento

93. 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: 181-8. doi:10.1097/01.sla.0000197381.01214.76	No popolazione
94. 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: 1116-22. doi:10.1007/s11605-012-1855-0	No popolazione
95. 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: 762-8. doi:10.1007/s11695-015-1851-z	No popolazione
96. 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: 352-61. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3579	No popolazione
97. 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: 736-44. doi:10.1111/j.1365-2605.2009.01017.x	No popolazione
98. Risstad H, Kristinsson JA, Fagerland MW, et al. Bile acid profiles over 5 years after gastric bypass and duodenal switch: results from a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis 2017, 13: 1544-53. doi:10.1016/j.soard.2017.05.024	No popolazione
99. 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: 1299-309. doi:10.1016/S0140-6736(19)30475-1	No popolazione
100. 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.	No intervento

Diabetes Technol Ther 2009, 11: 725-32. doi: 10.1089/dia.2009.0063	
101. Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012, 35: 2613-7. doi:10.2337/dc12-0193	No popolazione
102. 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: 401-10. doi:10.1007/s00464-018-6307-9. *Retraction note* Surg Endosc 2021, 35: 1492. doi:10.1007/s00464-021-08298-0	Articolo ritirato
103. 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: 241-54. doi:10.1001/jama.2017.20313	No popolazione
104. Schiavon CA, Drager LF, Bortolotto LA, et al. The role of metabolic surgery on blood pressure control. Curr Atheroscler Rep 2016, 18: 1492-3. doi:10.1007/s11883-016-0598-x	Lettera
105. Schouten R, Wiryasaputra DC, Van Dielen FMH, et al. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. Obes Surg 2010, 20: 1617-26. doi:10.1007/s11695-010-0211-2	No popolazione
106. 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: 563-70. doi:v10.1016/j.soard.2015.07.002	No popolazione
107. 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: 1108-15. doi:10.1007/s11695-009-9871-1	No popolazione

108. Seetharamaiah S, Tantia O, Goyal G, et al. LSG vs OAGB — 1 year follow-up data — a randomized control trial. Obes Surg 2017, 27: 948-54. doi:10.1007/s11695-016-2403-x	No popolazione
109. 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: 800-4. doi:10.1007/s11695-014-1497-2	No popolazione
110. 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: 2820-8. doi:10.1007/s11695-018-3255-3	No popolazione
111. Singh RP, Gans R, Kashyap SR, et al. Effect of bariatric surgery versus intensive medical management on diabetic ophthalmic outcomes. Diabetes Care 2015, 38: e32-3. doi:10.2337/dc14-2035	*Report*
112. 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: 488-95. doi: 10.1381/096089206776327251	Non RCT
113. 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: 281-91. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00005	No popolazione
114. 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: 613-24. doi:10.1097/00000658-198706000-00002	No popolazione
115. 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: 418-23. doi:10.1002/bjs.4505	No popolazione

116. 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	No popolazione
117. 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: 1788-95. doi:10.1007/s11695-015-1621-y	No popolazione
118. Søvik TT, Taha O, Aasheim ET, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic duodenal switch for superobesity. Br J Surg 2010, 97: 160-6. doi:10.1002/bjs.6802	No popolazione
119. 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: 1876-89. doi:10.1016/j.soard.2018.09.486	No popolazione
120. 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	No popolazione
121. 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: 650-6. doi:10.1007/s00464-008-0125-4	No popolazione
122. 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: 401-10. doi:10.1007/s00464-018-6307-9. *Retraction note* Surg Endosc 2021, 35: 1492. doi: 10.1007/s00464-021-08298-0	Articolo ritirato

123. 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: 791-9. doi:10.1111/cen.12109	No popolazione
124. 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: 1292-18. doi:10.1381/096089205774512456	No intervento
125. 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:10.1381/096089206775222113	No intervento
126. 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: 1252-61. doi:10.1007/s11695-013-0894-2	No popolazione
127. 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: 2519-31. doi:10.1007/s00464-019-07061-w	No popolazione
128. 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: 613-21. doi:10.1007/s11695-012-0827-5	No popolazione
129. 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: e44-5. doi:10.2337/dc16-2149	No intervento
130. 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: 222-30. doi:10.1002/bjs.8975	No popolazione
131. Westling A, Gustavson S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. Obes Surg 2001, 11: 284-92.	No popolazione

doi:10.1381/096089201321336610	
132. 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: 561-8. doi:10.1016/j.soard.2011.01.044	No popolazione
133. 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: 2544-51. doi:10.2337/dc18-1662	No popolazione
134. Yang SM, Huang SC, Kuo SW, et al. Long-term outcome after bilateral lung transplantation - A retrospective study from a low-volume center experience Vascular and thoracic surgery. BMC Surgery 2015, 15: 1-6. doi:10.1186/s12893-015-0010-8	No popolazione
135. 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: 1528-35. doi:10.1007/s11695-014-1303-1	Metanalisi già considerata
136. 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: 395-7. doi:10.1016/j.soard.2012.09.009	No intervento

8.5 Appendice 5. Referenze studi inclusi

Efficacia

Farmacoterapia	
1.	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 2013, 21: 935-43. doi:10.1002/oby.20309
2.	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: 1606-16. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1
3.	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
4.	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: 118123. doi:10.1111/j.1527-5299.2005.03827.x
5.	Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabet Med 2005, 22: 612-8. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x
6.	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: 1310-9. doi:10.1038/ijo.2016.52
7.	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: 2159-65. doi:10.1097/00004872-200311000-00026

8.	Broom I, Wilding J, Stott P, et al. 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: 494-9. PMID: 12296610
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.	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: 235-42. doi:10.1001/jama.281.3.235
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: 971-84. 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: 687-99. 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: 1107-22. doi:10.1016/S0149-2918(03)80070-X
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: 1124-9. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01800.x
15.	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: 1173-9. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01966.x

16.	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 2000, 24: 306-13. doi:10.1038/sj.ijo.0801128
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: 1085-93. doi:10.2337/dc19-1745
18.	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
19.	Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves 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
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: 375-83. doi:10.1111/j.1462-8902.2004.00359.x
21.	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: 890-9. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30285-6
22.	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: 180-8. doi: 10.1046/j.1463-1326.2003.00262.x
23.	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: 141-52. doi:10.1002/osp4.156

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: 80-6. doi: 10.1002/hep.22575
26.	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: 1288-94. doi: 10.2337/diacare.21.8.1288
27.	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: 4022-9. doi:10.2337/dc13-0234
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: 1033-41. doi: 10.2337/diacare.25.6.103
29.	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: 108-15. doi:10.1038/oby.2009.155
30.	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: 906-10. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01052.x
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.	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: 1123-8.

	doi:10.2337/diacare.25.7.1123
33.	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: 1713-21. doi:10.1038/sj.ijo.0801814
34.	Neeland I, Marso S, Ayers R, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021, 9: 595–605. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00179-0
35.	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
36.	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 patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2007, 30: 27-32. doi:10.2337/dc06-0210
37.	Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al. 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
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: 1737-43. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01723.x
39.	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. Lancet 1998, 352: 167-72. doi:10.1016/S0140-6736(97)11509-4
40.	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. doi:10.2337/diacare.27.1.155

	* 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. Controll Clini Trials 2001, 22: 515-25. doi:10.1016/S0197-2456(01)00165-9
41.	Wadden T, Bailey T, Billings L, 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: 1403-13. doi: 10.1001/jama.2021.1831
42.	Wadden T, Walsh O, Berkowitz R, et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. Obesity 2019, 27: 75-86. doi: 10.1002/oby.22359
43.	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 2011, 19: 110-20. doi:10.1038/oby.2010.147
44.	Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. 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. doi:10.1038/ijo.2013.120
45.	Wilding J, Batterham R, 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 *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 2020, 28: 1050-61. doi:10.1002/oby.22794

Chirurgia	
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: 2235-45. doi:10.1007/s11695-017-2669-7
2.	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: 866-76. 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: 931-40. 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: 707-15. doi:10.1001/jamasurg.2014.467
3.	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: 945-53. doi: 10.1007/s00125-016-3903-x
4.	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: 316-23. doi: 10.1001/jama.299.3.316
5.	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: 716-26. doi:10.1001/jamasurg.2014.514
6.	Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, et al. 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: 912-24. doi:10.1016/S2213-8587(19)30344-4
7.	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: 1510-8. doi: 10.2337/dc15-248 * 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: 2240-9. doi: 10.1001/jama.2013.5835 ** 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. 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 ***** 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: 3104-10. doi: 10.2337/db14-1870
8.	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: 1914-8. doi:10.1007/s00125-013-2965-2
9.	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: 1552-62. doi:10.1007/s11695-014-1344-5 * 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: 143-8. doi:10.1001/archsurg.2010.326 ** 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: 756-60. doi:10.1016/j.gie.2012.05.023
10.	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: 50-6. doi:10.1016/j.diabres.2013.04.005
11.	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: 660-3. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.011
12.	Murphy R, Clarke M, Evennett N, 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 ** 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: 2672-86. doi: 10.1007/s11695-018-3216-x
13.	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: 625-33. doi:10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00005
14.	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: 617-24. doi: 10.1097/SLA.0000000000000919
15.	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: 641-51. doi: 10.1056/NEJMoa1600869 * 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: 1567-76. doi: 10.1056/NEJMoa1200225 ** 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: 2002-13. 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: 364-70. doi: 10.1038/ijo.2013.196 ***** 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: 2344-8. doi: 10.1002/oby.21150 ***** 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: 452-4. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01172.x ****** 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: 2175-82. doi:10.2337/dc12-1596
16.	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: 685-93. doi:10.7326/M193781
17.	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: 2052-9. 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: 2546-56. doi:10.1210/jc.2015-1443
18.	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
19.	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: 1035-44. doi:10.1016/j.soard.2020.04.033
20.	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: 545-52. doi:10.1016/S2213-8587(14)70066-X

Valori, Equità, Accettabilità, Fattibilità

1.	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: 837-44. doi: 10.1016/j.soard.2013.05.006.
2.	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
3.	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: 911–23. doi: 10.2147/PPA.S350411
4.	Engström Å, Forsberg A. Patients' perceptions of short-term recovery after a gastric bypass. J Perianesth Nurs 2018, 33: 681–8. doi: 10.1016/j.jopan.2017.05.008
5.	Haddad A, Bashir A, Fobi M, et al. The IFSO worldwide one anastomosis gastric bypass survey: techniques and outcomes? Obes Surg 2021, 31: 1411–21. doi: 10.1007/s11695-021-05249-5
6.	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: 631-6. doi: 10.5694/mja12.1103
7.	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–

	8. doi:org/10.4174/astr.2020.98.2.82
8.	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
9.	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: 381-6. doi: 10.1016/j.soard.2011.12.013
10.	Yates N, Carbone A, Gohel D, et al. Patients' perceptions following laparoscopic sleeve gastrectomy: sorry or satisfied? Aust J Gen Pract 2020, 49: 208–14. doi: 10.31128/AJGP-05-19-4942

8.6 Appendice 6. Caratteristiche degli studi inclusi

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Apovian 2013			USA								56 settimane
Intervento	NB	1001		44.3	11.2	84.6	100.3	16.6	36.2	4.5	
Confronto	LS	495		44.4	11.4	84.8	99.2	15.9	36.1	4.3	
Bakris 2002			USA								52-settimane
Intervento	OR	267		53.2	0.5	63.0	101.2	1.0	35.8	3.9	
Confronto	LS	265		52.5	0.5	59.0	101.5	1.0	35.4	4.0	
Astrup 2009			Europa								20 settimane
Intervento	LI	93		45.9	10.7	75.0	97.6	13.7	34.8	2.8	
Confronto	OR	95		45.9	9.1	77.0	96.0	11.7	34.1	2.6	
Confronto	LS	98		45.9	10.3	75.0	97.3	12.3	34.9	2.8	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Beck-da-Silva 2005			Canada								12 settimane
Intervento	OR	11		49.5	1.4	18.0	124.5	32.6	43.1	10.8	
Confronto	LS	10		49.7	1.3	20.0	128.3	34.5	41.8	9.4	
Berne 2005			Svezia								52 settimane
Intervento	OR	111		58.9	9.1	45.0	95.3	12.6	32.6	3.1	
Confronto	LS	109		59.3	8.5	46.0	95.7	12.5	32.9	3.0	
Blackman 2016			USA/Canada								32 settimane
Intervento	LI	180		48.6	9.9	28.3	116.5	23.0	38.9	6.4	
Confronto	LS	179		48.4	9.5	27.9	118.7	25.4	39.4	7.4	
Bloch 2003			Brasile								12 settimane
Intervento	OR	103		55	11.5	81.6	91.5	17.0	36.6	6.4	
Confronto	LS	101		56.7	9.9	84.2	87.5	17.9	35.4	6.4	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Broom 2002			UK								54 settimane
Intervento	OR	259		45.3	11.5	78.0	100.9	20.5	37.1	6.4	
Confronto	LS	263		46.7	11.4	78.0	101.0	19.8	37.0	6.2	
Cocco 2005			Svizzera								ND
Intervento	OR	45		ND	ND	51.0	107.0	5.7	36.5	1.9	
Confronto	LS	45		ND	ND	ND	106.0	5.9	36.1	1.8	
Davidson 1999			USA								104 settimane
Intervento	OR	657		43.3	0.6	83.0	100.7	0.6	36.2	0.1	
Confronto	LS	223		44	0.7	88.0	100.6	0.7	36.5	0.9	
Davies 2015			Mondo								56 settimane
Intervento	LI	423		55	10.8	48.0	105.7	21.9	37.1	6.5	
Confronto	LS	212		54.7	9.8	54.2	106.5	21.3	37.4	7.1	

Farmaco-terapia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata trattamento
				Media	DS		Media	DS	Media	DS	
Davies 2021			Mondo								68 settimane
Intervento	SE	404		55	11	55.2	99.9	22.5	35.9	6.4	
Confronto	LS	403		55	11	47.1	100.5	20.9	35.9	6.5	
Derosa 2003			Italia	51	9						1 anno
Intervento	OR	27		51.6	8.3	52.2	94.2	9.8	32.0	1.3	
Confronto	LS	23		52.4	10.2	51.9	95.3	10.2	31.7	1.0	
Dixon 2008			Sud Asia								12 mesi
Intervento	OR	18		ND	ND	50.0	77.4	10.0	29.4	3.0	
Confronto	LS	22		ND	ND	31.8	72.9	9.9	27.3	3.1	
Erdmann 2004			Europa								24 settimane
Intervento	OR	192		46.3	11.2	74.0	95.2	15.3	33.5	3.6	
Confronto	LS	192		45.8	12.2	70.3	98.0	14.9	34.2	3.7	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Finer 2000			Europa								12 mesi
Intervento	OR	110		41.5	10.5	89.1	97.9	12.9	36.8	3.6	
Confronto	LS	108		41.4	10.0	88.0	98.4	15.0	36.8	3.7	
Garvey 2020			Internazionale								56 settimane
Intervento	LI	198		55.9	11.3	54.5	100.6	20.8	35.9	6.5	
Confronto	LS	198		57.6	10.4	50.0	98.9	19.9	35.3	5.8	
Greenway 2010			USA								56 settimane
Intervento	NB32	583		44.4	11.1	ND	99.7	15.9	36.1	4.4	
Intervento	NB16	578		44.4	11.3	ND	99.5	14.8	36.2	4.3	
Confronto	LS	581		43.7	11.1	ND	99.5	14.3	36.2	4.0	
Guo 2020			Cina								26 settimane
Intervento	LI	32		53.1	6.3	44.0	84.3	10.8	29.2	4.2	
Confronto	LS	32		52.6	3.9	38.0	82.2	12.4	28.6	3.7	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Guy-Grand 2004			Europa								6 mesi
Intervento	OR	97		51.2	0.8	53.0	94.3	1.4	33.8	0.3	
Confronto	LS	96		53.6	0.8	61.0	91.3	1.3	33.5	0.4	
Guy-Grand 2004			Europa								6 mesi
Intervento	OR	304		51.2	0.8	69.0	93.9	0.8	34.3	0.2	
Confronto	LS	310		49.5	0.5	65.0	93.5	0.8	33.9	0.2	
Guy-Grand 2004			Europa								6 mesi
Intervento	OR	98		46.9	1.1	74.0	90.0	1.4	33.1	0.3	
Confronto	LS	99		46.6	1.1	74.0	90.5	1.3	33.5	0.3	
Halawi 2017			USA								16 settimane
Intervento	LI	19		42.0	ND	ND	103.7	ND	37.2	ND	
Confronto	LS	21		37.0	ND	ND	99.1	ND	34.6	ND	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Halpern 2003			Sud America								
Intervento	OR	164		50.9	1.4	71.0	89.7	2.6	34.6	0.8	24 settimane
Confronto	LS	174		50.8	1.5	67.0	89.5	2.9	34.5	0.9	
Hanefeld 2002			Europa								48 settimane
Intervento	OR	189		56.6	8.6	52.0	99.4	17.5	34.5	5.6	
Confronto	LS	180		55.8	8.9	50.0	98.4	18.5	33.7	5.2	
Halseth 2018			USA								78 settimane
Intervento	NB	153		48.0	9.0	52.0	102.0	15.0	ND	ND	
Confronto	LS	89		48.0	10.0	98.0	100.0	17.0	ND	ND	
Harrison 2009			USA								36 settimane
Intervento	OR	25		47.9	7.5	69.6	226.0	37.0	37.3	6.0	
Confronto	LS	25		45.8	10.7	66.7	224.0	47.0	35.2	6.5	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Hollander 1998			USA								52 settimane
Intervento	OR	163		55.4	8.8	51.0	99.6	14.5	34.5	3.2	
Confronto	LS	159		54.7	9.7	46.5	99.7	15.4	34.0	3.4	
Hollander 2013			USA								56 settimane
Intervento	NB	335		53.9	9.2	54.3	106.3	19.1	36.7	4.8	
Confronto	LS	170		53.8	9.7	52.8	105.0	17.0	36.3	4.5	
Kelley 2002			USA								52 settimane
Intervento	OR	274		57.8	0.5	56.0	102.0	1.0	35.8	0.2	
Confronto	LS	276		58	0.5	56.0	101.8	1.0	35.6	0.3	
Kopelman 2009			UK								12 settimane
Intervento	OR	124		54.3	7.8	45.5	101.0	15.0	35.0	4.1	
Confronto	LS	126		54.4	7.6	57.6	98.0	15.7	34.0	4.1	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Kuo 2006			Taiwan								12 settimane
Intervento	OR	30		ND	ND	100.0	76.8	2.1	27.2	1.1	
Confronto	LS	30		ND	ND	100.0	78.3	3.2	26.9	0.9	
Lingarde 2000			Svezia								52 settimane
Intervento	OR	190		53.7	9.4	65.3	96.1	13.7	33.2	3.0	
Confronto	LS	186		53.2	9.9	61.8	95.9	13.5	33.2	3.1	
Miles 2002			USA								52 settimane
Intervento	OR	255		52.5	0.4	48.0	102.1	1.1	35.6	0.3	
Confronto	LS	261		53.7	0.4	48.0	101.1	1.0	35.2	0.2	
Muls 2001			Belgio								24 settimane
Intervento	OR	147		49.6	10	81.6	88.9	13.6	32.9	3.5	
Confronto	LS	147		47.5	11	79.7	89.8	14.4	33.0	3.7	

Farmaco-terapia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata trattamento
				Media	DS		Media	DS	Media	DS	
Neeland 2021			USA								40 settimane
Intervento	LI	92		49.6	9.8	92.0	101.0	17.9	37.2	6.0	
Confronto	LS	93		50.9	8.8	93.0	102.3	17.9	38.1	6.1	
Pi-Sunyer 2015			Internazionale								56 settimane
Intervento	LI	2487		45.2	12.1	78.7	106.2	21.2	38.3	6.4	
Confronto	LS	1244		45.0	12.0	78.1	106.2	21.7	38.3	6.3	
Richelsen 2007			Internazionale								156 settimane
Intervento	OR	153		47.2	ND	50.0	110.7	17.9	37.4	ND	
Confronto	LS	156		46.7	ND	51.0	111.9	16.0	37.6	ND	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Rossner 2000			Europa								104 settimane
Intervento	OR	239		44.7	10.7	77.0	99.1	14.3	35.2	3.9	
Intervento	OR	242		43.6	11.4	83.0	96.7	13.8	34.7	3.7	
Confronto	LS	237		44.3	10.8	87.0	97.7	14.6	35.3	4.1	
Shi 2005			Cina								24 settimane
Intervento	OR	125		49.0	ND	52.0	79.4	10.8	ND	ND	
Confronto	LS	124		48.0	ND	58.0	78.7	11.3	ND	ND	
Sjöström 1998			Europa	Mediana			Mediana		Mediana		52 settimane
Intervento	OR	345		45.2	ND	82.8	99.1	ND	36.0	ND	
Confronto	LS	343		44.3	ND	83.2	99.8	ND	36.1	ND	
Torgerson 2004			Svezia								208 settimane
Intervento	OR	1640		43.0	8.0	55.2	110.4	16.3	37.3	4.2	
Confronto	LS	1637		43.7	8.0	55.3	110.6	16.5	37.4	4.5	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Wadden 2013			USA, Canada								56 settimane
Intervento	LI	212		45.9	11.9	84.0	100.4	20.8	36.0	5.9	
Confronto	LS	210		46.5	11.0	79.0	98.7	21.2	35.2	5.9	
Wadden 2011			USA								56 settimane
Intervento	NB	591		45.9	10.4	89.3	100.2	15.4	36.3	4.2	
Confronto	LS	202		45.6	11.4	91.6	101.9	15.0	37.0	4.2	
Wadden 2019			USA								52 settimane
Intervento	LI	50		45.2	12.3	42.0	107.8	17.9	38.5	5.4	
Confronto	LS	50		49.5	11.0	78.0	105.8	14.7	38.0	4.3	
Wadden 2021			USA								68 settimane
Intervento	SE	407		46.0	13.0	77.4	106.9	22.8	38.1	6.7	
Confronto	LS	204		46.0	13.0	88.2	103.7	22.9	37.8	6.9	

Farmaco-terapia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata trattamento**
				Media	**DS**		**Media**	**DS**	**Media**	**DS**	
Wilding 2021			Internazionale								68 settimane
Intervento	SE	1306		46.0	13.0	73.1	105.4	22.1	37.8	6.7	
Confronto	LS	655		47.0	12.0	76.0	105.2	21.5	38.0	6.5	
DS = deviazione standard; OR = Orlistat; SE = Semaglutide; LI = Liraglutide; NB = Naltrexone-bupropione; LS = stile di vita; ND = non disponibile											

Farmaco-terapia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia		Ipertensione	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Apovian 2013												
Intervento	NB	1001							560	56	212	21
Confronto	LS	495							262	53	106	21
Bakris 2002												
Intervento	OR	267					23	8			267	100
Confronto	LS	265					22	8			265	100
Astrup 2009												
Intervento	LI	93			27	29	4	4			11	12
Confronto	OR	95			27	28	3	3			16	17
Confronto	LS	98			32	33	4	4			27	28

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Beck-da-Silva 2005												
Intervento	OR	11					2	18	8	73	11	100
Confronto	LS	10					4	40	3	30	10	100
Berne 2005												
Intervento	OR	111					111	100	13	12	50	45
Confronto	LS	109					109	100	17	16	49	45
Blackman 2016												
Intervento	LI	180			115	64			65	36	75	42
Confronto	LS	179			112	63			55	31	77	43
Bloch 2003												
Intervento	OR	103					40	39				
Confronto	LS	101					39	39				

Farmaco-terapia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia		Ipertensione	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Broom 2002												
Intervento	OR	259							114	43	54	20
Confronto	LS	263							120	45	59	22
Cocco 2005												
Intervento	OR	45					45	100			45	100
Confronto	LS	45					45	100			45	100
Davidson 1999												
Intervento	OR	657									18	3
Confronto	LS	223									4	2
Davies 2015												
Intervento	LI	423										
Confronto	LS	212										

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Davies 2021												
Intervento	SE	404	85	21			404	100	265	66	276	68
Confronto	LS	403	94	23			402	100	284	71	287	71
Derosa 2003												
Intervento	OR	27										
Confronto	LS	23										
Dixon 2008												
Intervento	OR	18										
Confronto	LS	22										
Erdmann 2004												
Intervento	OR	192					15	8			67	35
Confronto	LS	192					19	10			69	36

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Finer 2000												
Intervento	OR	110					110	100	52	52	6	6
Confronto	LS	108					108	100	57	53	2	2
Garvey 2020												
Intervento	LI	198										
Confronto	LS	198										
Greenway 2010												
Intervento	NB32	583							284	49	130	22
Intervento	NB16	578							287	50	117	20
Confronto	LS	581							288	50	113	19
Guo 2020												
Intervento	LI	32	32	100			32	100				
Confronto	LS	32	32	100			32	100				

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Guy-Grand 2004												
Intervento	OR	97					97	100				
Confronto	LS	96					96	100				
Guy-Grand 2004												
Intervento	OR	304									304	100
Confronto	LS	310									310	100
Guy-Grand 2004												
Intervento	OR	98							98	100		
Confronto	LS	99							99	100		
Halawi 2017												
Intervento	LI	19										
Confronto	LS	21										

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Halpern 2003												
Intervento	OR	164										
Confronto	LS	174										
Hanefeld 2002												
Intervento	OR	189										
Confronto	LS	180										
Halseth 2018												
Intervento	NB	153										
Confronto	LS	89										
Harrison 2009												
Intervento	OR	25	23	100								
Confronto	LS	25	18	100								

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Hollander 1998												
Intervento	OR	163					162	100				
Confronto	LS	159					159	100				
Hollander 2013												
Intervento	NB	335					265	100				
Confronto	LS	170					159	100				
Kelley 2002												
Intervento	OR	274					274	100				
Confronto	LS	276					276	100				
Kopelman 2009												
Intervento	OR	124					124	100				
Confronto	LS	126					126	100				

Farmaco-terapia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia		Ipertensione	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kuo 2006												
Intervento	OR	30					30	100				
Confronto	LS	30					30	100				
Lingarde 2000									Ipercolesterolemia			
Intervento	OR	190					54	28	75	39	143	82
Confronto	LS	186					44	24	75	40	137	74
Miles 2002												
Intervento	OR	255					255	100				
Confronto	LS	261					261	100				

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Muls 2001									Ipercolesterolemia			
Intervento	OR	147							147	100		
Confronto	LS	147							147	100		
Neeland 2021									Iperlipidemia			
Intervento	LI	92			73	3			73	20	73	41
Confronto	LS	93			55	5			55	29	55	36
Pi-Sunyer 2015												
Intervento	LI	2487			2481	99			2481	99	2481	99
Confronto	LS	1244			1242	99			1242	99	1242	99
Richelsen 2007												
Intervento	OR	153			153	100	153	100				
Confronto	LS	156			156	100	156	100				

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Rossner 2000												
Intervento	OR	239										
Intervento	OR	242										
Confronto	LS	237										
Shi 2005												
Intervento	OR	125					125	100				
Confronto	LS	124					124	100				
Sjöström 1998												
Intervento	OR	345										
Confronto	LS	343										
Torgerson 2004												
Intervento	OR	1640										
Confronto	LS	1637										

Farmaco-terapia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia		Ipertensione	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Wadden 2013												
Intervento	LI	212							212	100	212	100
Confronto	LS	210							210	100	210	100
Wadden 2011												
Intervento	NB	591										
Confronto	LS	202										
Wadden 2019												
Intervento	LI	50										
Confronto	LS	50										
Wadden 2021												
Intervento	SE	407	407	100					407	100	407	100
Confronto	LS	204	204	100					204	100	204	100

Farmaco-terapia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso												
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**		**Ipertensione**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Wilding 2021												
Intervento	SE	1306	1306	100	1306	100			1306	100	1306	100
Confronto	LS	655	655	100	655	100			655	100	655	100
NAFLD = steatosi non alcolica; OR = Orlistat; SE = Semaglutide; LI = Liraglutide; NB = Naltrexone-bupropione; LS = stile di vita												

Chirurgia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/ braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata *follow-up*
				Media	DS		Media	Media	DS	SD	
Courcoulas 2020			USA								5 anni
Intervento	RYGBP	20		45.4	7.5	79	99.3	13.4	35.7	2.7	
Intervento	GB	21		47.7	7.0	82	100.2	14.0	35.6	3.4	
Confronto	LS	20		48.9	4.7	82	102.0	14.3	35.7	3.3	
Cummings 2016			USA								1 anno
Intervento	RYGBP	15		52.0	8.3	80	108.8	14.9	38.3	3.7	
Confronto	LS	17		54.6	6.3	59	112.8	16.5	37.1	3.5	
Ilang 2013			Cina								1 anno
Intervento	RYGBP	31		50.8	5.4	29	82.0	3.5	30.5	94.0	
Confronto	LS	36		51.8	6.7	33	81.3	5.0	30.3	2.0	

Chirurgia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/ braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata *follow-up*
				Media	DS		Media	Media	DS	SD	
Casajona 2017			Spagna								1 anno
Intervento	GBP	15		51.1	7.7	53	103.0	10.8	38.7	2.0	
Intervento	SG	15		49.2	9.2	67	102.0	10.8	40.0	1.7	
Confronto	LS	15		49.7	8.1	80	105.0	12.0	39.7	1.3	
Halperin 2014			USA								12 mesi
Intervento	RYGBP	19.0		50.7	7.6	32.0	104.6	15.5	36.0	3.5	
Confronto	LS	19.0		52.6	4.3	47.0	102.7	17.0	36.5	3.4	
Ikramuddin 2016			Internazionale								36 mesi
Intervento	RYGBP	60.0		49.0	9.0	38.0	ND	ND	34.9	3.0	
Confronto	LS	60.0		49.0	8.0	34.0	ND	ND	34.3	3.1	

Chirurgia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/ braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata *follow-up***
				Media	**DS**		**Media**	**Media**	**DS**	**SD**	
Lee 2014			Taiwan								ND
Intervento	SG	30.0		46.4	8.1	73.0	ND	ND	31.0	2.8	
Confronto	GBP	30.0		44.6	8.6	73.0	ND	ND	30.2	2.2	
Simonson 2019			USA								3 anni
Intervento	GB	23.0		51.0	12.7	50.0	106.8	10.4	36.4	3.0	
Confronto	LS	22.0		51.6	7.5	41.0	111.6	17.9	36.7	4.2	
Schauer 2017			USA								1 anno
Intervento	SG	50.0		47.9	8.0	78.0	100.8	16.4	36.2	3.9	
Intervento	GBP	50.0		48.3	8.4	68.0	106.7	14.8	37.0	3.3	
Confronto	LS	50.0		49.7	7.4	52.0	106.5	14.7	36.8	3.0	
MacLaughlin 2014			UK	Mediana			Mediana		Mediana		1 anno
Intervento	SG	5.0		51.0	ND	100.0	111.0	ND	40.3	ND	
Confronto	LS	6.0		53.0	ND	67.0	105.2	ND	37.4	ND	

Chirurgia Sezione 1- Caratteristiche basali											
Anno studio	**Int/ Confr**	**Pz/ braccio**	**Paese**	**Età (anni)**		**Sesso (% F)**	**Peso (kg)**		**BMI (kg/m^2)**		**Durata *follow-up***
				Media	**DS**		**Media**	**Media**	**DS**	**SD**	
Murphy Nemati 2018			Nuova Zelanda								1 anno
Intervento	RYGBP	32.0		47.0	1.2	62.0	116.0	22.0	40.0	7.0	
Confronto	SG	29.0		47.0	5.0	38.0	120.0	25.0	40.0	6.6	
Dixon 2008			USA								2 anni
Intervento	GB	30.0		46.6	7.4	50.0	105.6	13.8	37.0	2.7	
Confronto	LS	30.0		47.1	8.7	57.0	105.9	14.2	37.2	2.5	
O'Brein 2006			USA								2 anni
Intervento	GB	40.0		41.8	6.4	75.0	96.1	11.2	33.7	1.8	
Confronto	OR	40.0		40.7	7.0	78.0	93.6	11.9	33.5	1.4	
Parikh 2014			USA								6 mesi
Intervento	SG	28.0		46.8	8.1	79.0	180.7	17.0	32.8	1.6	
Confronto	LS	29.0		53.9	8.4	79.0	184.5	23.8	32.4	1.8	

Chirurgia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/ braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata *follow-up*
				Media	DS		Media	Media	DS	SD	
Keidar 2013			Israele								1 anno
Intervento	RYGBP	22.0		51.5	8.3	42.0	118.0	16.5	42.0	4.8	
Confronto	SG	19.0		47.7	11.7	50.0	117.9	17.8	42.5	5.2	
Hofso 2019			Norvegia								1 anno
Intervento	GBP	54.0		48.2	8.9	74.0	124.4	23.2	42.4	5.4	
Confronto	SG	55.0		47.1	10.2	58.0	126.7	21.4	42.1	5.3	
Schiavon 2020			Brasile								156 settimane
Intervento	RYGBP	50.0		43.1	9.2	82.0	102.0	ND	37.4	2.4	
Confronto	LS	50.0		44.6	9.2	70.0	100.1	ND	36.4	2.9	
Tang 2016			Cina								104 settimane
Intervento	SG	40.0		36.6	8.0	64.7	108.8	32.4	38.4	8.6	
Confronto	RYGBP	40.0		40.4	12.3	47.4	106.5	20.0	37.8	5.6	

Chirurgia

Sezione 1- Caratteristiche basali

Anno studio	Int/ Confr	Pz/ braccio	Paese	Età (anni)		Sesso (% F)	Peso (kg)		BMI (kg/m^2)		Durata *follow-up*
				Media	DS		Media	Media	DS	SD	
Wallenius 2020			Svezia								104 settimane
Intervento	RYGBP	29.0		49.1	9.2	48.0	119.0	15.4	39.5	3.7	
Confronto	SG	31.0		47.0	10.7	46.0	120.0	19.2	19.2	4.1	
Wentworth 2014			Australia								104 settimane
Intervento	GB	25.0		53.0	6.0	76.0	81.0	10.0	29.0	1.0	
Confronto	LS	26.0		53.0	7.0	65.0	83.0	12.0	29.0	1.0	

DS = deviazione standard; OR= orlistat; 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 band/Laparoscopic adjustable gastric banding*;

LS = modifiche dello stile di vita /terapia comportamentale, *placebo*, anti-diabetici, trattamenti abituali, gestione farmacologica intensiva del peso, dieta

Chirurgia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Conf r	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Courcoulas 2020										
Intervento	RYGBP	20			20	100	12	60	10	50
Intervento	GB	21			21	100	16	76	13	62
Confronto	LS	20			20	100	13	65	13	65
Cummings 2016										
Intervento	RYGBP	15			15	100	13	87	12	80
Confronto	LS	17			17	100	14	84	16	94
Ilang 2013										
Intervento	RYGBP	31			31	100			31	100
Confronto	LS	36			36	100			36	100

Chirurgia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso										
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Casajona 2017										
Intervento	GBP	15			15	100	11	73	10	67
Intervento	SG	15			15	100	12	80	11	73
Confronto	LS	15			15	100	13	87	12	80
Halperin 2014										
Intervento	RYGBP	19								
Confronto	LS	19								
Ikramuddin 2016										
Intervento	RYGBP	60								
Confronto	LS	60								
Lee 2014										
Intervento	SG	30			30	100				
Confronto	GBP	30			30	100				

Chirurgia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Simonson 2019										
Intervento	GB	23			23	100				
Confronto	LS	22			22	100				
Schauer 2017										
Intervento	SG	50			50	100			40	80
Intervento	GBP	50			50	100			44	88
Confronto	LS	50			50	100			36	72
MacLaughlin 2014			Nefropatia cronica							
Intervento	SG	5	5	100						
Confronto	LS	6	6	100						

Chirurgia Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso										
Anno studio	**Int/Confr**	**Pazienti/ braccio**	**NAFLD**		**Pre-diabete**		**Diabete tipo 2**		**Dislipidemia**	
			N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Murphy Nemati 2018										
Intervento	RYGBP	32			32	100				
Confronto	SG	29			29	100				
Dixon 2008										
Intervento	GB	30			30	100			28	93
Confronto	LS	30			30	100			27	90
O'Brein 2006							Sindrome metabolica			
Intervento	GB	40					15	38	9	23
Confronto	OR	40					15	38	7	18

Chirurgia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Parikh 2014										
Intervento	SG	28			28	100				
Confronto	LS	29			29	100				
Keidar 2013										
Intervento	RYGBP	22			22	100				
Confronto	SG	19			19	100				
Hofso 2019										
Intervento	GBP	54			54	100			37	69
Confronto	SG	55			55	100			36	65
Schiavon 2020										
Intervento	RYGBP	50			50	100	50	100		
Confronto	LS	50			50	100	50	100		

Chirurgia

Sezione 2. Comorbilità metaboliche correlate al peso

Anno studio	Int/Confr	Pazienti/ braccio	NAFLD		Pre-diabete		Diabete tipo 2		Dislipidemia	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Tang 2016										
Intervento	SG	40			40	100			34	85
Confronto	RYGBP	40			40	100			38	95
Wallenius 2020										
Intervento	RYGBP	29			25	86	25	86	25	86
Confronto	SG	31			24	77	24	77	24	77
Wentworth 2014										
Intervento	GB	25			25	100				
Confronto	LS	26			26	100				

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 band/Laparoscopic adjustable gastric banding*;

LS = modifiche dello stile di vita /terapia comportamentale, *placebo*, anti-diabetici, trattamenti abituali, gestione farmacologica intensiva del peso,dieta

8.7 Appendice 7. *Interval Plot network meta-analyses*

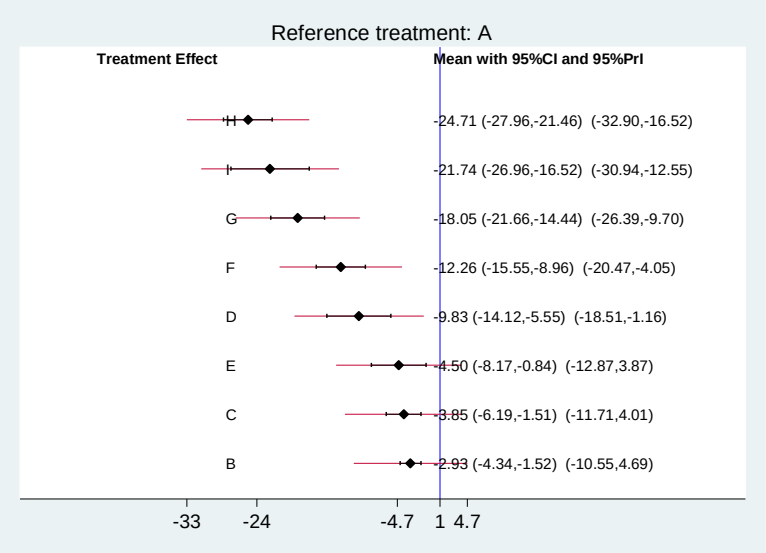
Legenda interventi (per tutti i *plot*)

A (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS);

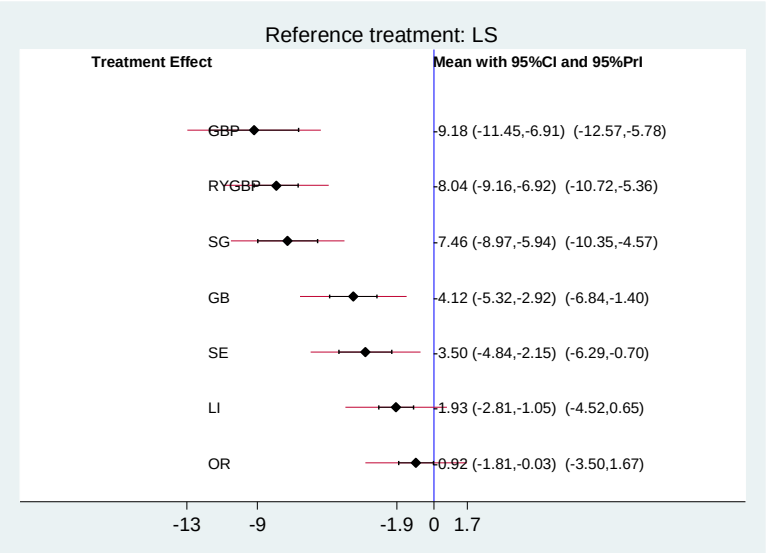
B: orlistat (OR); C: liraglutide (LI); D: semaglutide (SE); E: naltrexone/bupropione (NB);

F: bendaggio gastrico (GB); G: *sleeve gastrectomy* (SG); H: *bypass* gastrico (laparoscopico) Roux-en-Y (RYGBP); I: *bypass* gastrico metabolico/ *bypass* gastrico con singola anastomosi/ mini *bypass* gastrico (GBP)

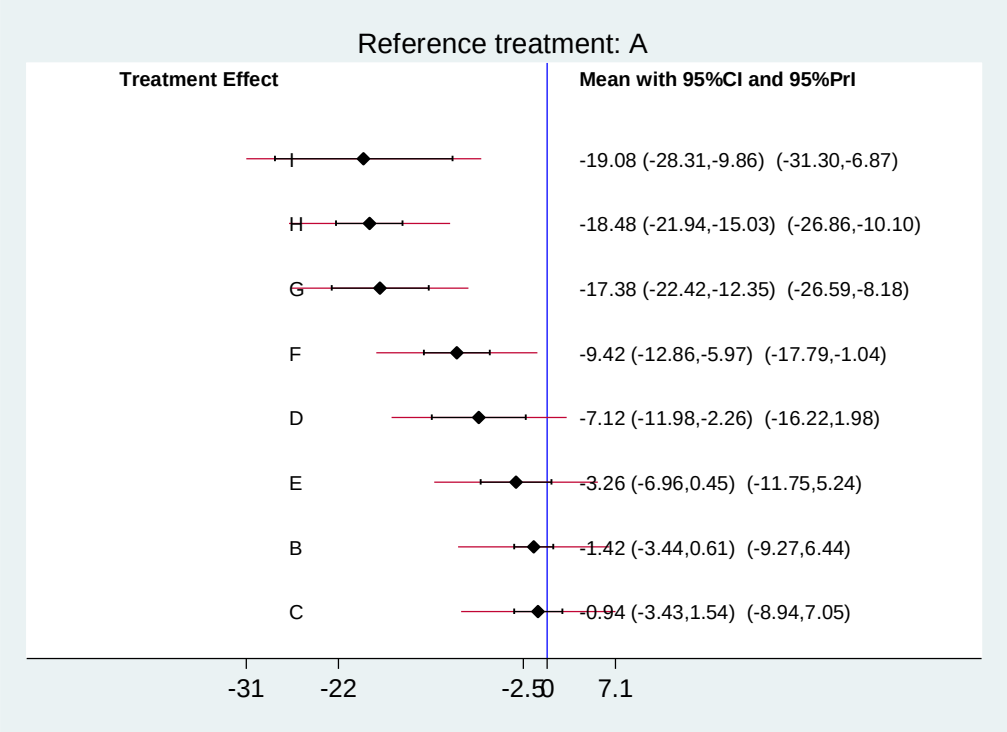
Calo ponderale (kg)



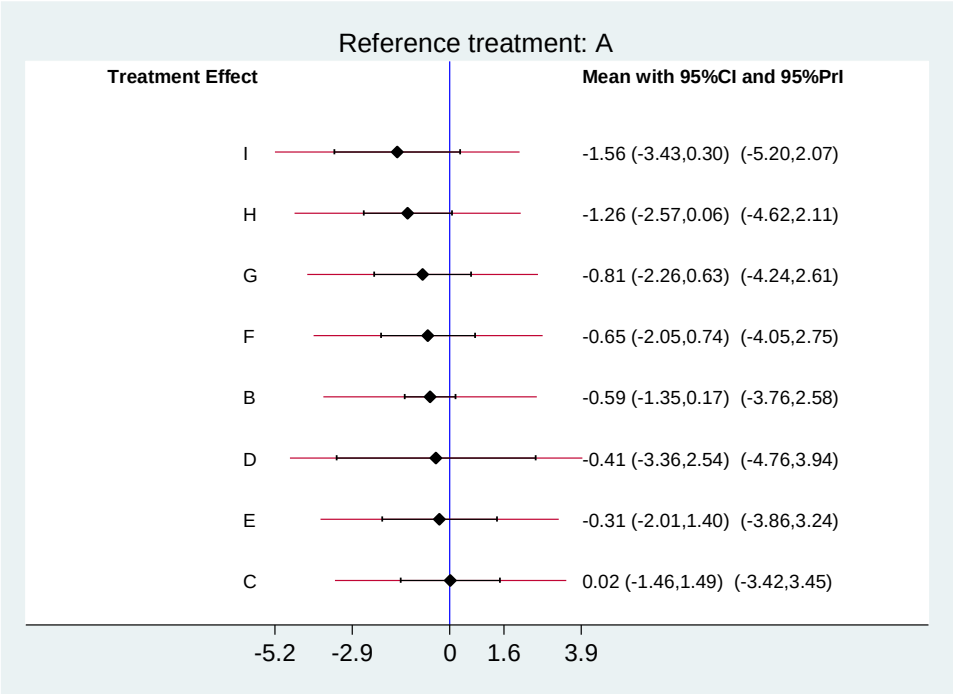
Calo ponderale (BMI)



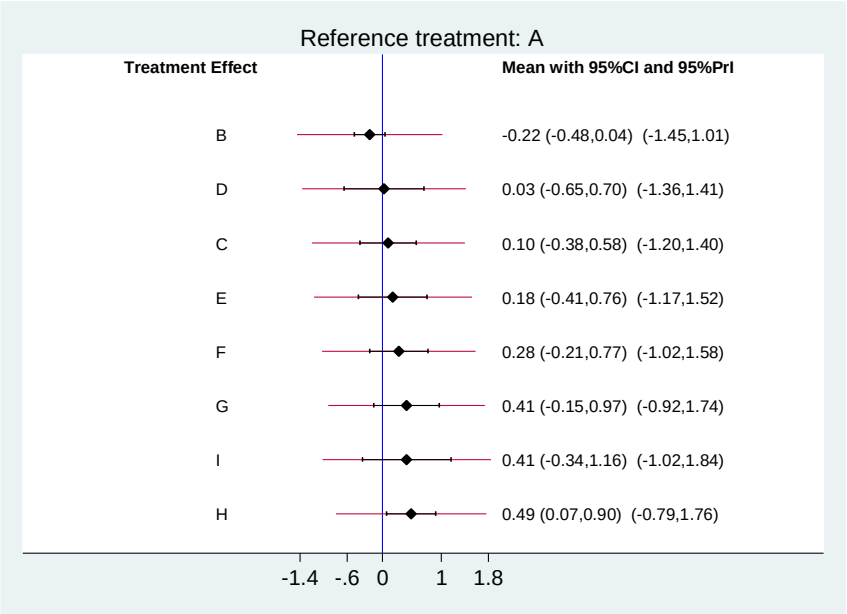
Circonferenza vita (cm)



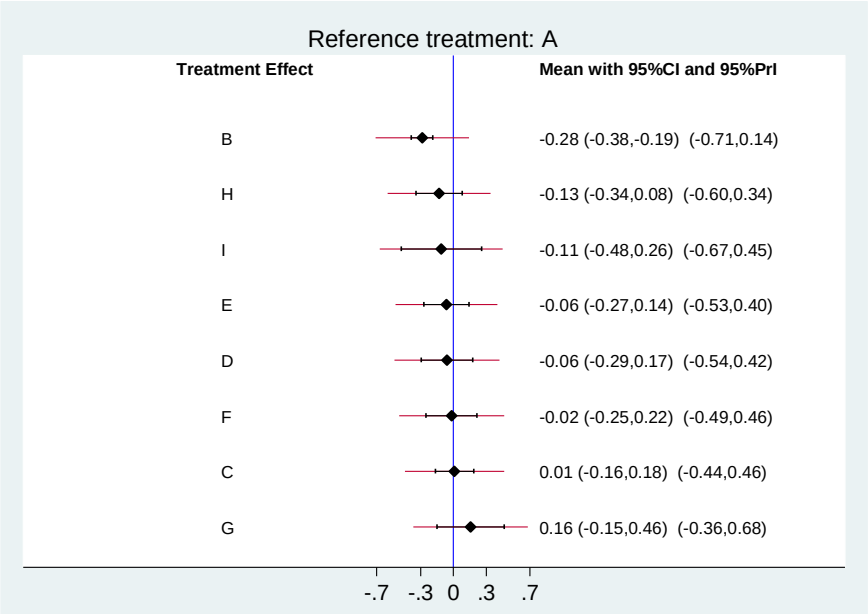
Diminuzione trigliceridi (mmol/L)



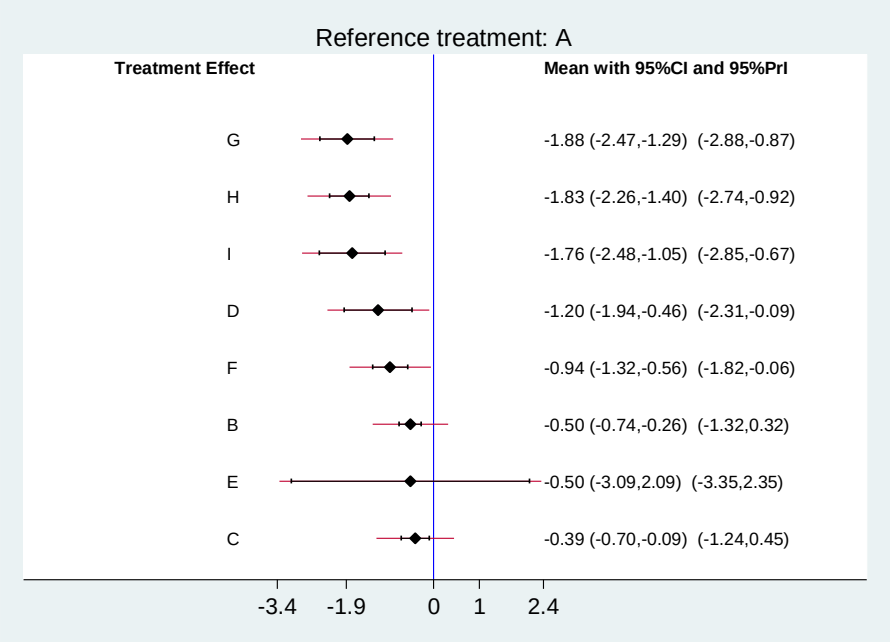
Aumento HDL (mg/dL)



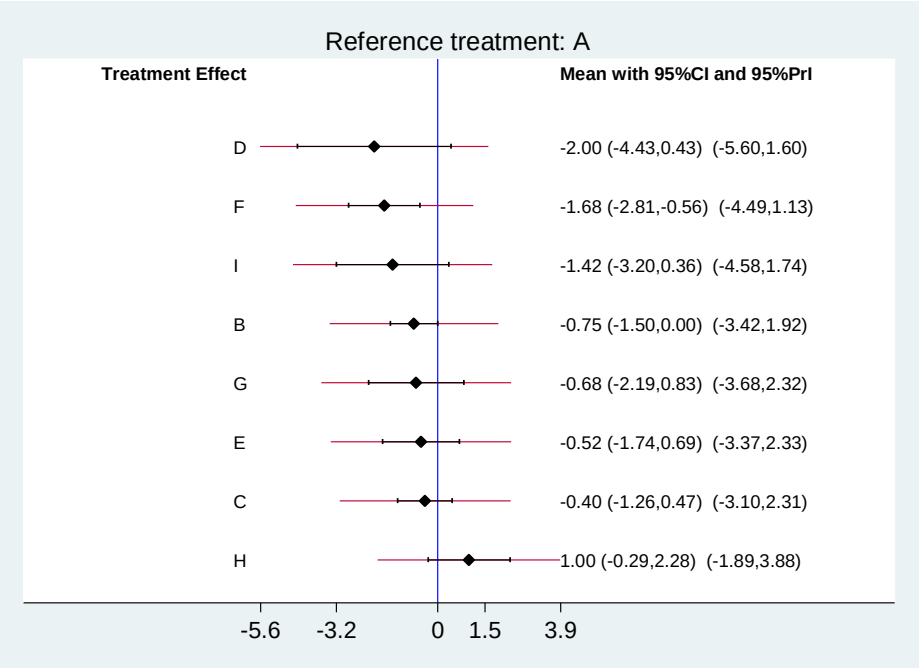
Diminuzione LDL (mg/dL)



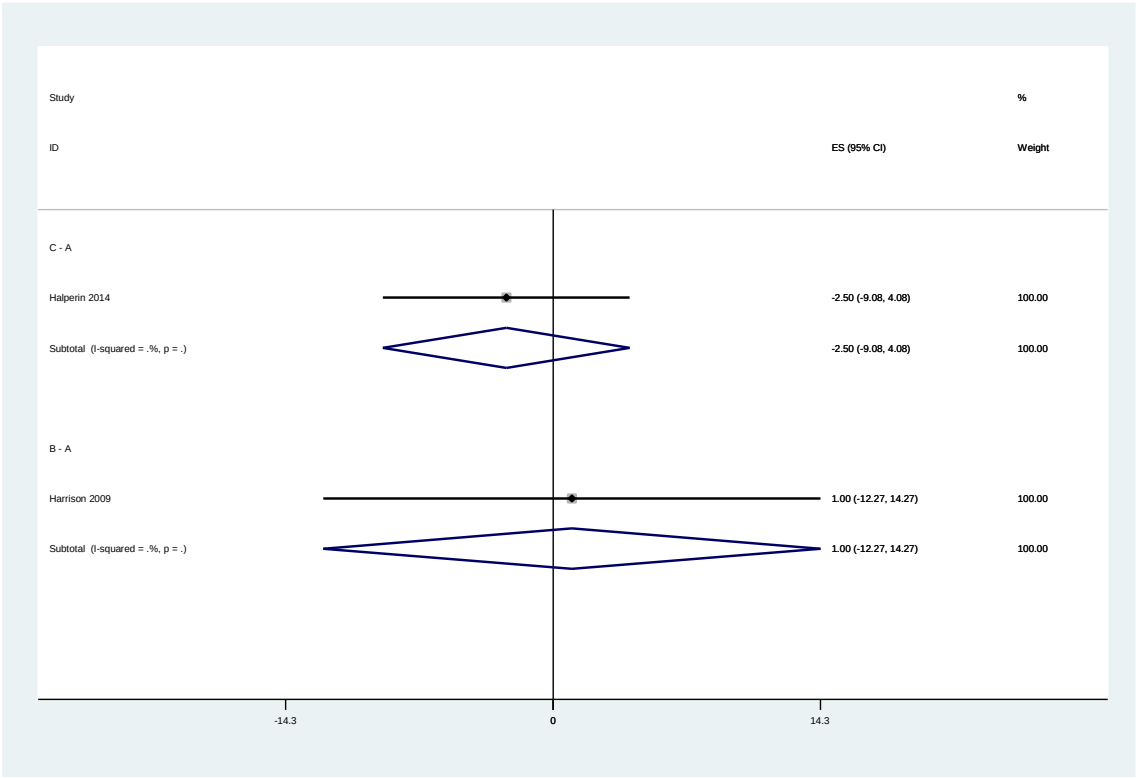
Riduzione HbA1c (punti %)



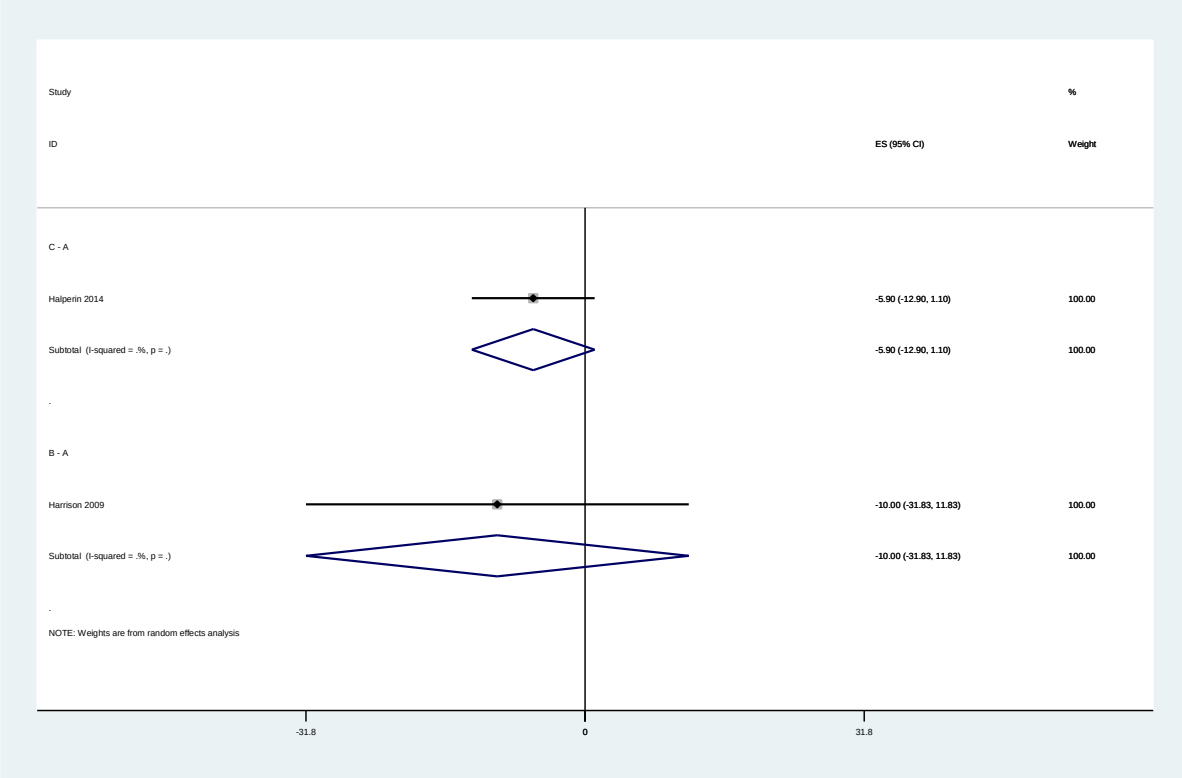
Glicemia a digiuno (mmol/L)



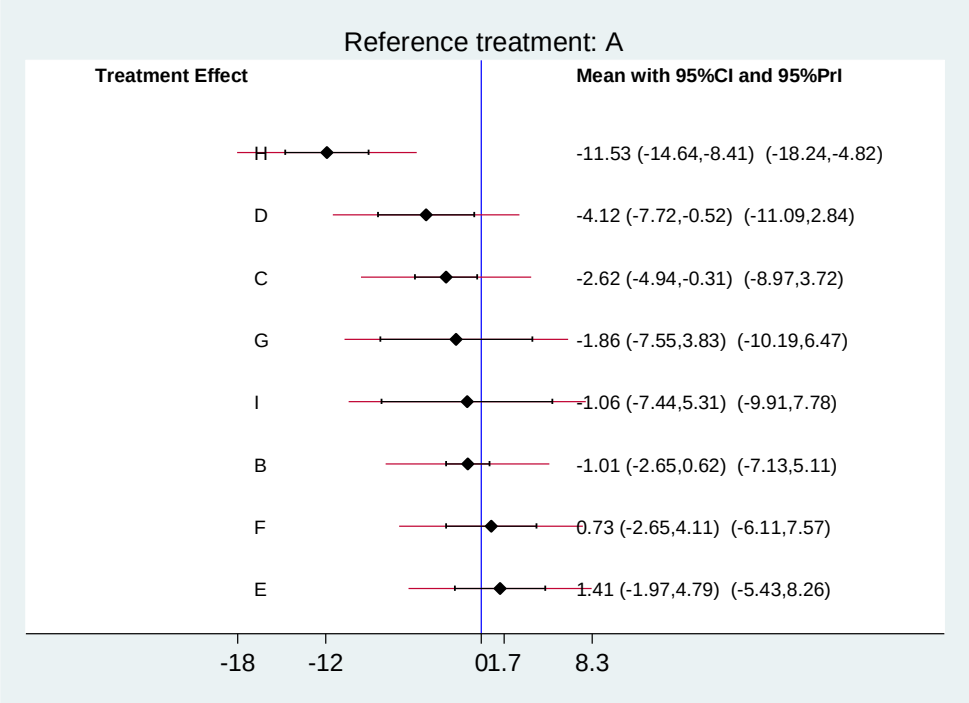
AST (U/L)


Study
ID
ES (95% CI)
%
Weight
C - A
Halperin 2014
-2.50 (-9.08, 4.08)
100.00
Subtotal (I-squared = .%, p = .)
-2.50 (-9.08, 4.08)
100.00
B - A
Harrison 2009
1.00 (-12.27, 14.27)
100.00
Subtotal (I-squared = .%, p = .)
1.00 (-12.27, 14.27)
100.00
-14.3
0
14.3

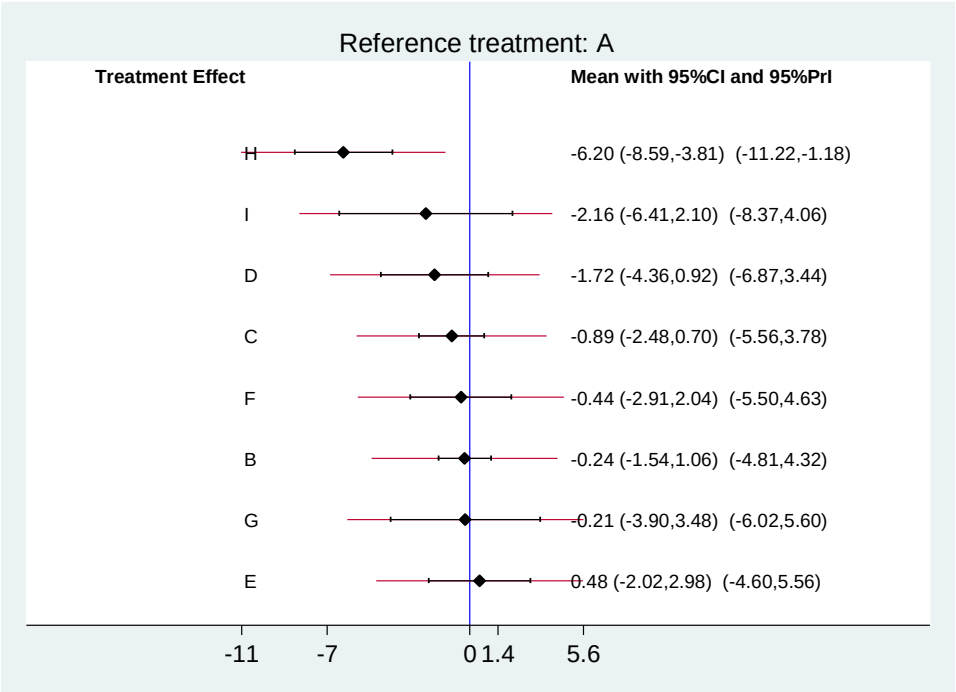
ALT (U/L)


Study
ID
ES (95% CI)
%
Weight
C - A
Halperin 2014
-5.90 (-12.90, 1.10)
100.00
Subtotal (I-squared = .%, p = .)
-5.90 (-12.90, 1.10)
100.00
B - A
Harrison 2009
-10.00 (-31.83, 11.83)
100.00
Subtotal (I-squared = .%, p = .)
-10.00 (-31.83, 11.83)
100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-31.8
0
31.8

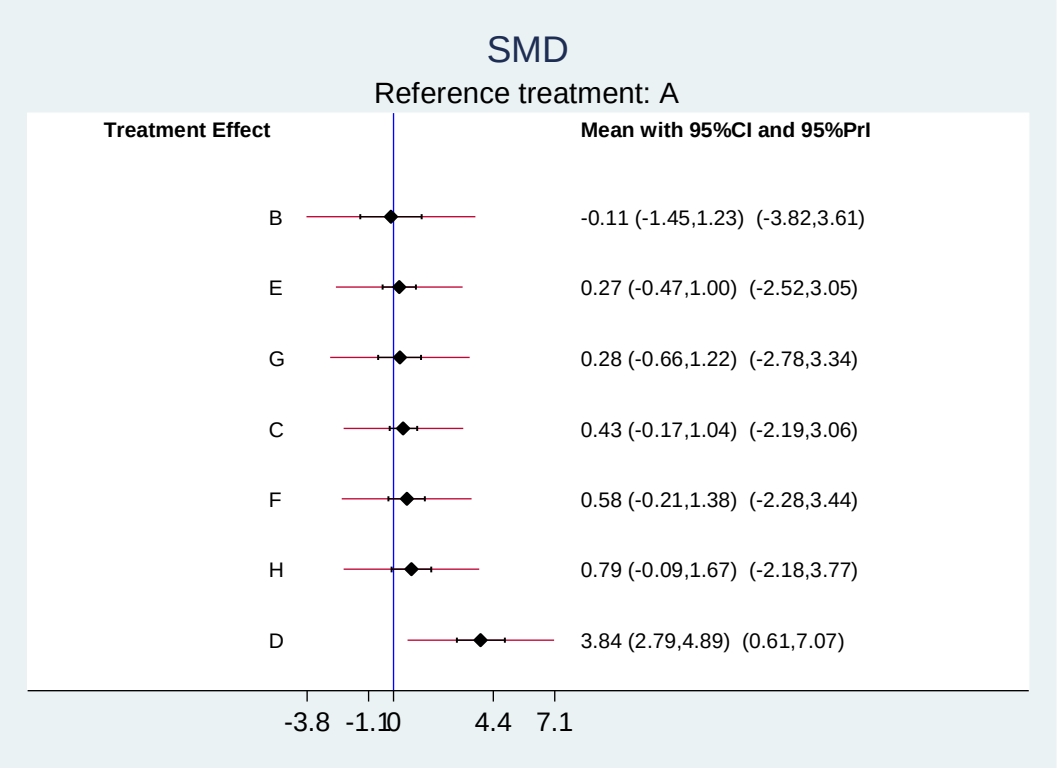
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)



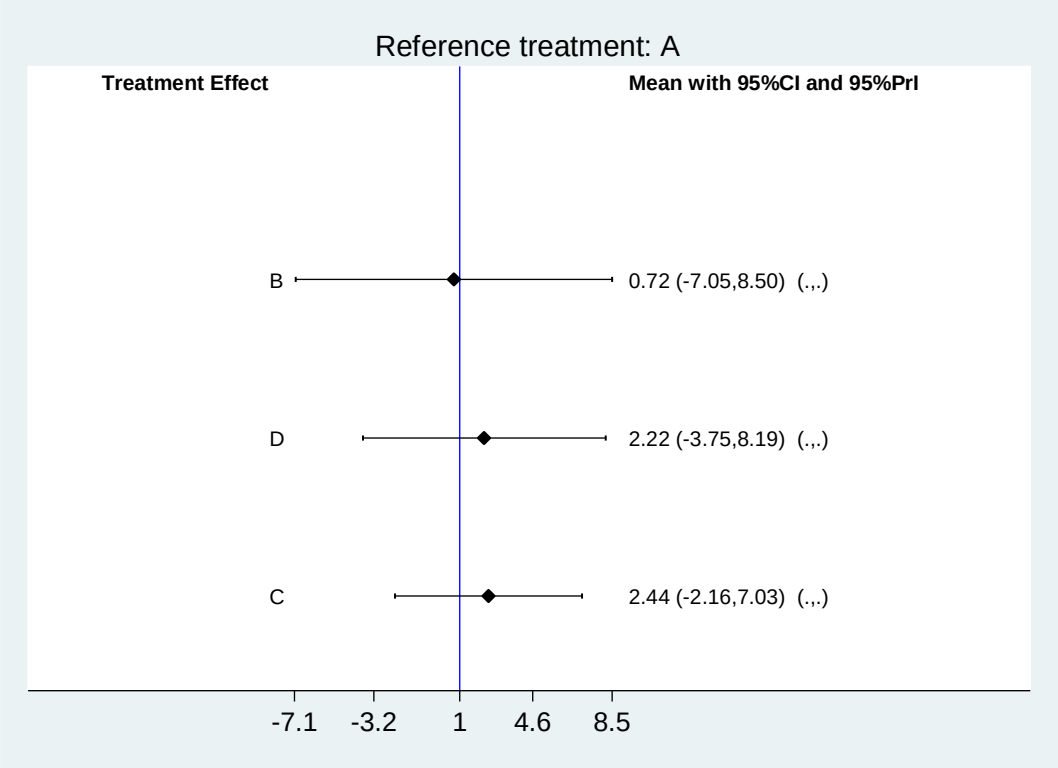
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)



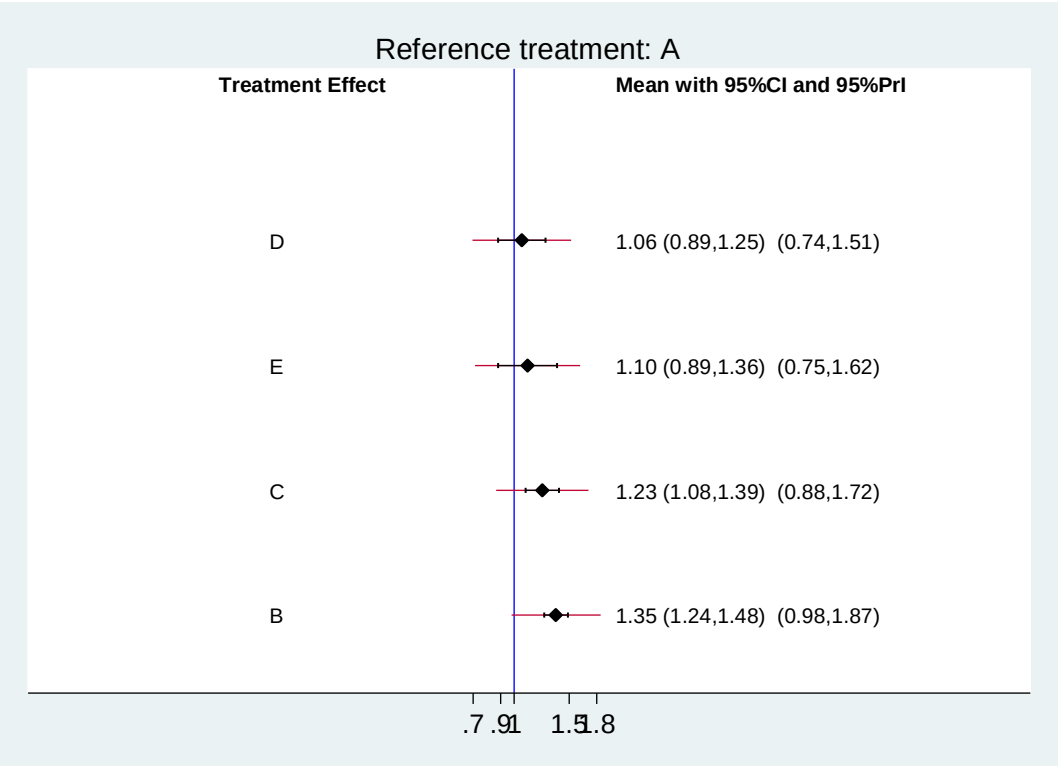
QOL complessiva



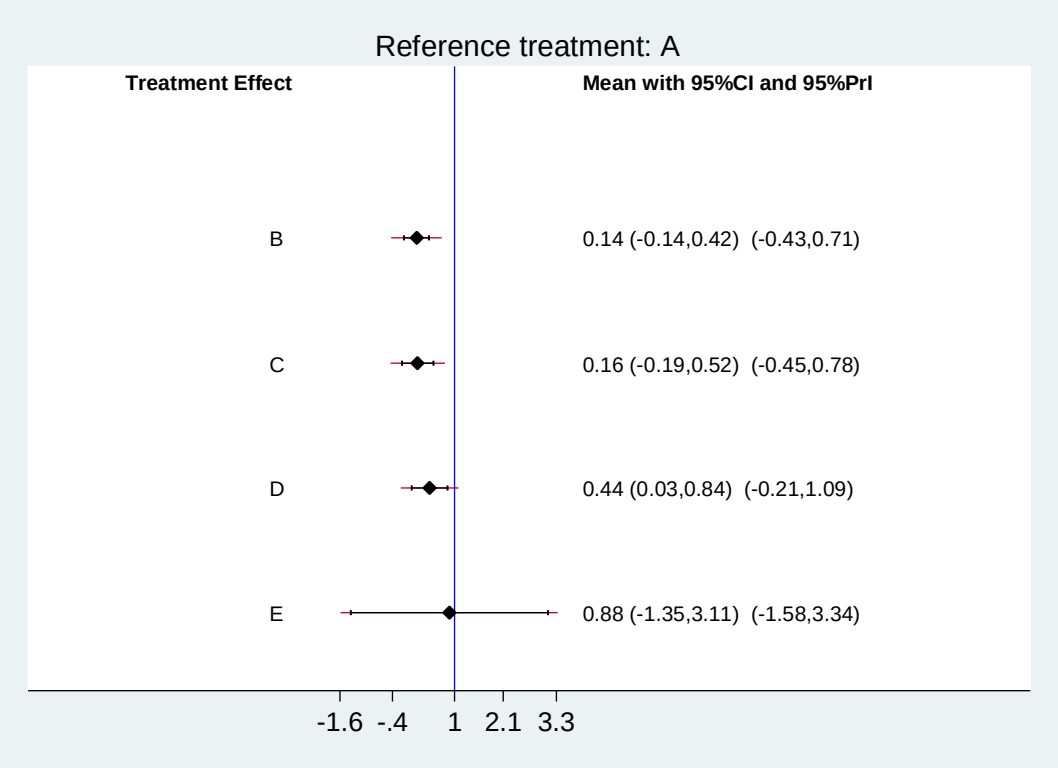
Complicanze minori



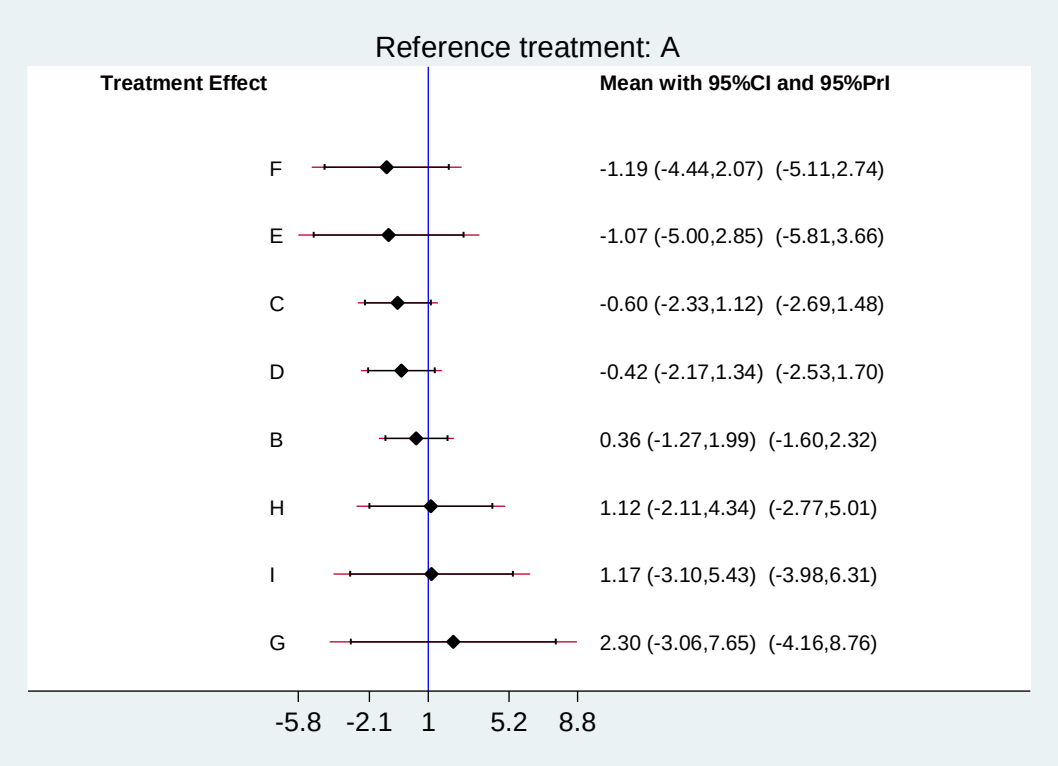
Eventi avversi



Eventi avversi gravi



Morte



8.8 Appendice 8. *Evidence to Decision* (EtD) *Framework*

INTERVENTI PER RIDURRE IL SOVRAPPESO E L'OBESITÀ NEI PAZIENTI CON COMORBILITÀ METABOLICHE	
POPOLAZIONE:	Pazienti sovrappeso o obesi con comorbilità metaboliche
INTERVENTO:	Interventi per ridurre il sovrappeso e l'obesità
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Calo ponderale (kg, BMI, circonferenza della vita in cm) Riduzione comorbilità (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno, *Fatty-liver index*, riduzione/normalizzazione delle transaminasi, riduzione trigliceridi, riduzione colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL, riduzione pressione sistolica, riduzione pressione diastolica) Qualità della vita Soddisfazione del paziente Decesso Complicanze peri-chirurgiche maggiori Complicanze peri-chirurgiche minori Complicanze post-chirurgiche maggiori Complicanze post-chirurgiche minori Eventi avversi

	Eventi avversi gravi
***SETTING*:**	**Ospedaliero**
PROSPETTIVA:	**Popolazione**
CONFLITTI DI INTERESSE	Luca Busetto e Roberto Vettor dichiarano conflitto di interesse per Bupropione/Naltrexone, Liraglutide e Semaglutide Enzo Nisoli dichiara conflitto per Liraglutide Assenti: Bruno Annibale, Ilenia Grandone, Gerardo Medea

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, 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 comorbilità associate 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 comorbilità metaboliche (pre-diabete, diabete mellito, malattia metabolica del fegato, dislipidemia e ipertensione) resistenti alle modifiche dello stile di vita.	

Effetti desiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so *Vedi tabella riassuntiva*	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2928 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati (Appendice 2: strategia di ricerca). È stato valutato il testo integrale di un totale di 439 studi, di cui ne sono stati esclusi 355 (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi; Appendice 4: studi esclusi e motivi di esclusione). Sono stati inclusi 65 studi randomizzati controllati (45 studi di farmaco-terapia riportati in 47 pubblicazioni e 20 studi di chirurgia riportati in 37 pubblicazioni), che complessivamente hanno arruolato 28 234 pazienti. Le referenze degli studi inclusi sono riportate nell'Appendice 5, e le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nella tabella 1 (Appendice 6). Gli esiti desiderabili prioritizzati sono riportati di seguito. Critici per la scelta decisionale: • calo ponderale (kg, BMI, circonferenza vita in cm) • riduzione comorbilità (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno, *Fatty-Liver Index*, riduzione/normalizzazione delle transaminasi, riduzione trigliceridi, riduzione colesterolo LDL, incremento	

	colesterolo HDL, riduzione pressione sistolica, riduzione pressione diastolica) • Qualità della Vita Importanti ma non critici per la scelta decisionale: • soddisfazione del paziente Per ogni esito prioritizzato identificato negli studi inclusi si presenta una tabella riassuntiva con i dati analizzati e la valutazione della certezza delle evidenze (*Summary of findings table*): l'evidenza diretta deriva dal confronto diretto tra due interventi di interesse, l'evidenza indiretta dal confronto indiretto tra due interventi di interesse passando per un comparatore comune e l'evidenza mista si ricava combinando evidenza diretta e indiretta. In Appendice 7 sono riportati gli *Interval Plot* per ciascun esito. Per l'esito Soddisfazione del paziente e *Fatty-Liver Index* non sono state trovate evidenze. *ND: non disponibile; esito non misurato.	

Effetti indesiderabili: quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so *Vedi tabella riassuntiva*	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2928 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati (Appendice 2: strategia di ricerca). È stato valutato il testo integrale di un totale di 439 studi, di cui ne sono stati esclusi 355 (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi; Appendice 4: studi esclusi e motivi di esclusione). Sono stati inclusi 65 studi randomizzati controllati (45 studi di farmaco-terapia riportati in 47 pubblicazioni e 20 studi di chirurgia riportati in 37 pubblicazioni), che complessivamente hanno arruolato 28 234 pazienti. Le referenze degli studi inclusi sono riportate nell'Appendice 5, e le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nella tabella 1 (Appendice 6). Critici per la scelta decisionale: • decesso • complicanze peri-chirurgiche maggiori • complicanze post-chirurgiche maggiori • eventi avversi	In caso di effetti collaterali o di mancata risposta al farmaco, è necessario modificarne il dosaggio o ricorrere a una differente opzione farmacologica.

	• eventi avversi gravi Importanti ma non critici per la scelta decisionale: • complicanze peri-chirurgiche minori • complicanze post-chirurgiche minori Per ogni esito prioritizzato identificato negli studi inclusi si presenta una tabella riassuntiva con i dati analizzati e la valutazione della certezza delle evidenze (*Summary of findings table*). In Appendice 7 sono riportati gli *Interval Plot* per ciascun esito. Per gli esiti complicanze peri-chirurgiche maggiori, complicanze post-chirurgiche maggiori e complicanze peri-chirurgiche minori non sono state trovate evidenze.	

Bilancio netto tra effetti desiderabili e indesiderabili			
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**
Orlistat	Moderati	Moderati	**Nullo**
Liraglutide	Piccoli	Moderati	**Leggermente a sfavore**
Semaglutide	Moderati	Piccoli	**Leggermente a favore**
Naltrexone/ bupropione	Piccoli	Moderati	**Leggermente a sfavore**
Bendaggio gastrico	Moderati	Irrilevanti	**Moderatamente a favore**
Gastrectomia *sleeve*	Grandi	Piccoli	**Moderatamente a favore**
RYGBP	Grandi	Piccoli	**Moderatamente a favore**
***Bypass* gastrico**	Grandi	Piccoli	**Moderatamente a favore**

Qualità delle prove: qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?								
	Orlistat	**Liraglutide**	**Semaglutide**	**Naltrexone/ bupropione**	**Bendaggio gastrico**	**Gastrectomia *sleeve***	**RYGBP**	***Bypass* gastrico**
Calo ponderale (kg)	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Calo BMI	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione circonferenza vita	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione HbA1c	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione glicemia a digiuno	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione ALT	⊕⊕⊕◯ Moderata	-	-	-	-	-	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione AST	⊕⊕⊕◯ Moderata	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕◯ Moderata	-

Riduzione trigliceridi	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	-
Riduzione LDL	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Aumento HDL	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Riduzione pressione sistolica	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Piccola
Riduzione pressione diastolica	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Piccola
Miglioramento QOL	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	-	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕◯◯ Piccola
Complicanze post-chirurgiche minori	-	-	-	-	⊕⊕◯◯ Piccola	-	⊕⊕◯◯ Piccola	⊕⊕◯◯ Piccola
Morte	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕◯ Moderata
Eventi avversi di	⊕⊕⊕◯	⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕◯	⊕⊕◯◯	-	-	-	-

grado 3-4	Moderata	Alta	Moderata	Piccola				
Eventi avversi seri	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕◯ Moderata	-	-	-	-
Giudizio complessivo	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕⊕◯ Moderata	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa	⊕⊕◯◯ Bassa

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante** ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2380 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato il testo integrale di 32 studi (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi). Abbiamo inoltre cercato informazioni sui valori negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Infine, sono stati inclusi 4 studi (tre relativi alla chirurgia e uno relativo alla farmaco-terapia) (referenze degli studi inclusi riportate nell'Appendice 5). **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, Semaglutide, Liraglutide, Naltrexone/Bupropione) 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 (indice di massa corporea – 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 tabella sottostante descrive le caratteristiche dei partecipanti.

Variabile (n = 21)	**n (%)**
Sesso	
Maschio	3 (14.3)
Femmina	18 (85.7)
Altro	0 (0)
Età	
18–29	1 (4.8)
30–39	4 (19)
40–49	8 (38.1)
50–59	7 (33.3)
≥ 60	1 (4.8)
Livello di istruzione	
Senza diploma di scuola superiore	0 (0)
Diploma di scuola superiore	0 (0)

Post-diploma	5 (23.8)
Formazione professionale/tecnica	11 (52.4)
Laurea	5 (23.8)
Precedente tentativo di terapia farmacologica per il calo ponderale	
Sì	11 (52.4)
No	10 (47.6)
BMI (kg/m^2)	
27–29	1 (4.8)
30–35	0 (0)
36–40	3 (14.3)
41–45	8 (38.1)
≥ 46	7 (33.3)
Non noto	2 (9.5)
Terapia farmacologica per il calo ponderale pregressa o in corso	
Orlistat	2 (9.5)
Naltrexone/bupropione	3 (14.3)
Semaglutide	2 (9.5)
Liraglutide	2 (9.5)

	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. **Chirurgia 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 bariatrica fra le 4 procedure chirurgiche più comuni negli Stati Uniti: RYGB, LAGB, SG 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 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 comorbilità, i rischi correlati, le complicanze, 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 comorbilità, 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 comorbilità. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica (RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia 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 micro-nutrienti, problemi mestruali, osteoporosi, ipotensione arteriosa e problemi cardiaci. ***Sleeve gastrectomy*** 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 comorbilità: ipertensione (35%), ipercolesterolemia (30%), reflusso gastro-esofageo (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 stato 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.	

	Bilancio netto	Certezza dell'evidenza	Valori
Orlistat	Nullo	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
Liraglutide	Leggermente a sfavore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
Semaglutide	Leggermente a favore	⊕⊕⊕◯ Moderata	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
Naltrexone/ bupropione	Leggermente a sfavore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
Bendaggio gastrico	Moderatamente a favore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
Gastrectomia *sleeve*	Moderatamente a favore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
RYGBP	Moderatamente a favore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**
***Bypass* gastrico**	Moderatamente a favore	⊕⊕◯◯ Bassa	**Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante**

Bilancio degli effetti tra desiderabili e indesiderabili: favorisce l'intervento o il confronto?						
	Effetti desiderabili	**Effetti indesiderabili**	**Bilancio netto**	**Certezza delle prove**	**Valori**	**Bilancio degli effetti**
Orlistat	Moderati	Moderati	Nullo	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Non favorisce né l'intervento né il confronto
Liraglutide	Piccoli	Moderati	Leggermente a sfavore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Non favorisce né l'intervento né il confronto
Semaglutide	Moderati	Piccoli	Leggermente a favore	⨁⨁⨁◯ Moderata	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Favorisce l'intervento
Naltrexone/ bupropione	Piccoli	Moderati	Leggermente a sfavore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Non favorisce né l'intervento né il confronto

Bendaggio gastrico	Moderati	Irrilevanti	Moderatamente a favore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Probabilmente favorisce l'intervento
Gastrectomia *sleeve*	Grandi	Piccoli	Moderatamente a favore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Favorisce l'intervento
RYGBP	Grandi	Piccoli	Moderatamente a favore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Favorisce l'intervento
***Bypass* gastrico**	Grandi	Piccoli	Moderatamente a favore	⨁⨁◯◯ Bassa	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Favorisce l'intervento

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Costi elevati** ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedere Appendice 10 "Costi e Costo-efficacia"	
Orlistat	Costi elevati	
Liraglutide	Costi elevati	
Semaglutide	Costi elevati	
Naltrexone/ bupropione	Costi elevati	
Bendaggio gastrico	Costi elevati	
Gastrectomia *sleeve*	Costi elevati	

RYGBP	Costi elevati
***Bypass* gastrico**	Costi elevati

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ **Nessuno studio incluso**	Non è stato identificato nessuno studio per nessuno degli interventi.	

Costo-efficacia: l'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Vedere Appendice 10 "Costi e Costo-efficacia"	
Orlistat	Favorisce l'intervento	
Liraglutide	Non so	
Semaglutide	Probabilmente favorisce l'intervento	
Naltrexone/ bupropione	Non so	
Bendaggio gastrico	Probabilmente favorisce l'intervento	

Gastrectomia *sleeve*	Probabilmente favorisce l'intervento
RYGBP	Probabilmente favorisce l'intervento
***Bypass* gastrico**	Probabilmente favorisce l'intervento

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2380 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato il testo integrale di 32 studi (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi). Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'equità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Infine, nessuno studio è stato ritenuto pertinente tra quelli relativi alla farmacoterapia e uno studio è stato incluso relativo alla chirurgia (referenza riportata nell'Appendice 5). **Chirurgia bariatrica** Lo studio di **Korda 2012** ha valutato la diseguaglianza socio-economica nell'accesso alla chirurgia bariatrica nella popolazione obesa 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 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 annuo > 70 000 dollari. L'indagine ha dimostrato che in Australia esiste una disuguaglianza nell'accesso alla chirurgia bariatrica, che è proporzionale allo stato socio-economico 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 obesi con comorbilità e in situazione socio-economica sfavorevole.	
Orlistat	Riduce l'equità	
Liraglutide	Riduce l'equità	
Semaglutide	Riduce l'equità	
Naltrexone/ bupropione	Riduce l'equità	
Bendaggio gastrico	Probabilmente migliora l'equità	
Gastrectomia *sleeve*	Probabilmente migliora l'equità	
RYGBP	Probabilmente migliora l'equità	
***Bypass* gastrico**	Probabilmente migliora l'equità	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stake-holders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
o No o Probabilmente no o Probabilmente sì o Sì o Varia o Non so	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2380 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato il testo integrale di 32 studi (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi). Abbiamo inoltre cercato informazioni sull'accettabilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Infine, sono stati inclusi 8 studi (due di farmaco-terapia e 6 di chirurgia) (referenze degli studi inclusi riportate nell'Appendice 5) **Farmaco-terapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare l'accettabilità da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Semaglutide, Liraglutide, Naltrexone/ Bupropione) 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 (indice di massa corporea – 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 tabella sottostante descrive le caratteristiche dei partecipanti.

Variabile (n = 21)	**n (%)**
Sesso	
Maschio	3 (14.3)
Femmina	18 (85.7)
Altro	0 (0)
Età	
18–29	1 (4.8)
30–39	4 (19)
40–49	8 (38.1)
50–59	7 (33.3)
≥ 60	1 (4.8)
Livello di istruzione	
Senza diploma di scuola superiore	0 (0)
Diploma di scuola superiore	0 (0)

Post-diploma	5 (23.8)
Formazione professionale/tecnica	11 (52.4)
Laurea	5 (23.8)
Precedente tentativo di terapia farmacologica per il calo ponderale	
Sì	11 (52.4)
No	10 (47.6)
BMI (kg/m^2)	
27–29	1 (4.8)
30–35	0 (0)
36–40	3 (14.3)
41–45	8 (38.1)
≥ 46	7 (33.3)
Non noto	2 (9.5)
Terapia farmacologica per il calo ponderale pregressa o in corso	
Orlistat	2 (9.5)
Naltrexone/bupropione	3 (14.3)
Semaglutide	2 (9.5)
Liraglutide	2 (9.5)

	Le risposte sulle vie di somministrazione e sugli effetti collaterali sono state molto eterogenee: alcuni hanno affermato di preferire l'iniezione, altri invece hanno dichiarato più immediata l'assunzione di una compressa. Valutando anche gli studi analizzati per l'efficacia, è stato individuato uno studio randomizzato e controllato (**Torgerson 2004**), che ha confrontato in doppio cieco orlistat e *placebo*, per 4 anni, in cui sono stati arruolati 3305 pazienti in totale. Questo studio ha effettuato anche un'analisi di *compliance*, conteggiando le compresse di orlistat/*placebo* riportate dai pazienti alle varie visite e confrontandolo con quelle che effettivamente avrebbero dovuto essere assunte dai pazienti stessi. In conclusione, la *compliance* è stata del 93.3% per orlistat e del 92.8% per i pazienti trattati con *placebo* (differenza non statisticamente significativa). **Chirurgia bariatrica** Lo studio di **Roh 2020** è una *survey* trasversale, che ha coinvolto 104 soggetti (età 20-60 anni, 24.0% uomini e 76.0% donne) candidati a chirurgia bariatrica/metabolica, con l'obiettivo di conoscere le loro preferenze relativamente alla tipologia di procedura chirurgica. Il questionario, scaricabile tramite un *link* di *Google forms*, consisteva in domande suddivise in 5 categorie: 1. motivi per considerare la chirurgia e tipo di chirurgia preferito;	

	2. consapevolezza della sicurezza, efficacia (perdita di peso e risoluzione delle comorbilità) e complicanze di ogni tipo di intervento chirurgico; 3. discordanze di opinione sull'intervento chirurgico tra l'intervento preferito dal paziente e quello raccomandato dal medico; 4. motivo della preferenza; 5. ragioni per non gradire un particolare intervento chirurgico. I motivi per considerare l'intervento chirurgico sono stati: dimagrimento (72.1%), risoluzione delle comorbilità (66.3%), prevenzione malattie (27.9%), ottenimento di una modesta perdita di peso (21.2%). Le chirurgie preferite: SG (75.0%), AGB (11.5%), RYGB (5.8%) e *Gastric Plication* (GP, 7.7%). Su una scala Likert (LSS, da 5 molto alto a 1 molto basso), i punteggi medi sono stati: • consapevolezza della sicurezza: AGB 3.5 ± 1.1, GP 3.3 ± 0.8, SG 3.6 ± 0.8, RYGB 3.3 ± 0.8; • consapevolezza degli effetti sulla perdita di peso: AGB 3.3 ± 0.8, GP 3.4 ± 0.7, SG 4.4 ± 0.6, RYGB 4.2 ± 0.8; • consapevolezza degli effetti di ciascuna procedura sulla guarigione delle comorbilità: AGB 3.1 ± 0.8, GP 3.3 ± 0.8, SG 4.2 ± 0.6, RYGB 4.4 ± 0.6; • consapevolezza dei tassi di complicanze procedurali: AGB 3.6 ± 0.9, GP 3.2 ± 0.5, SG 3.2 ± 0.9, RYGB 3.3 ± 0.8. Tutti gli intervistati hanno consultato il medico riguardo alla procedura chirurgica più conveniente: il 72.4%	

	ha scelto la stessa procedura raccomandata dal medico. Le ragioni principali per non scegliere: • AGB: complicanze a lungo termine, frequenza delle visite, inefficacia; • GP: dilatazione dello stomaco e complicanze; • RYGB: complessità procedurale. Le procedure preferite degli intervistati sono state: SG (75.0%), AGB (11.5%), GP (7.7%) e RYBG (5.8%). Lo studio di **Sarwer 2012** ha valutato le risposte di 339 medici americani, a cui è stato chiesto cosa ne pensassero della chirurgia bariatrica nel trattamento di obesità e diabete di tipo 2. Il questionario proposto conteneva 25 domande, a cui si poteva rispondere dando un giudizio secondo una scala Likert a 5 punti (1 = molto positivo; 5 = molto negativo). Ai medici è stato anche chiesto di identificare specifiche procedure bariatriche preferite in questa tipologia di pazienti, se nella loro esperienza avessero constatato un significativo miglioramento del diabete con questo tipo di trattamento ed eventuali complicanze riscontrate di frequente. Solo 93 medici (27.4%) hanno completato il questionario. La maggior parte ha dichiarato di aver avuto esperienze positive con la chirurgia bariatrica nel trattamento dell'obesità grave; il 79.4% degli intervistati ha riferito di preferire il *bypass* gastrico, il 31.2% il bendaggio, mentre solo il 5% la *sleeve gastrectomy*. Lo studio di **Coulman 2020** ha esaminato le esperienze di vita di soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica	

	(RYGB, AGB e SG) nel Regno Unito. I 19 intervistati (età media 51.1 anni, 12 donne) hanno descritto la chirurgia 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. La maggior parte dei partecipanti ha descritto almeno un aspetto del *follow-up,* che è stato di aiuto: il monitoraggio di routine di determinate misure (peso, esame ematici); la disponibilità del dietista o di un infermiere specializzato; la possibilità di contattare il gruppo chirurgico; la continuità di cura (ad esempio, vedere gli stessi professionisti ad ogni appuntamento). **RYGBP *vs.* modificazione dello stile di vita o trattamento farmacologico** I risultati dello studio di **Arterburn 2013** sono stati considerati come approssimazione di accettabilità dell'intervento (RYGB) da parte dei pazienti. Questo studio ha valutato la fattibilità di uno studio randomizzato sulla chirurgia bariatrica, attraverso il modello "*Shared Decision Making* (SDM)", un processo decisionale condiviso. L'SDM è un processo che consente a medici e pazienti di prendere decisioni condivise riguardo al trattamento da seguire, in base alle migliori evidenze scientifiche disponibili e tenendo conto dei valori e delle preferenze dei pazienti. Questo studio si è posto l'obiettivo di reclutare soggetti adulti con obesità da lieve a moderata e diabete di tipo 2 in uno studio randomizzato, che confronti la chirurgia (RYGBP)	

	rispetto a un intervento intensivo sullo stile di vita. Ai soggetti che hanno risposto positivamente all'invito è stato spedito materiale educativo (un DVD e un opuscolo informativo sulle opzioni di trattamento per l'obesità) sviluppato dalla *Informed Medical Decisions Foundation*, insieme a un opuscolo contenente informazioni su RYGBP e strategie comportamentali per il trattamento del diabete. Il materiale consegnato conteneva inoltre informazioni su approcci terapeutici rivolti allo stile di vite, a interventi medici e chirurgici (in questo caso sia RYGBP, che LAGB). Due settimane dopo la consegna del materiale, i soggetti sono stati intervistati telefonicamente per esprimere le proprie preferenze. È stata utilizzata la "*Validation of a decisional conflict scale*", i cui punteggi del conflitto decisionale vanno da 0 (nessun conflitto) a 100 (conflitto estremamente alto). Dei 1808 soggetti identificati come eleggibili, 1063 (59%) sono stati ritenuti idonei e hanno accettato di partecipare alla *survey* telefonica, a seguire della quale: 304 (17%) sono stati ritenuti non idonei per diverse motivazioni, 304 (17%) non hanno mostrato interesse a ricevere altre informazioni, 139 (8%) hanno rifiutato o non hanno risposto alla chiamata; i rimanenti sono stati invitati a partecipare allo *step* successivo (anche in questa fase 39 pazienti hanno poi rifiutato di partecipare). Dei 277 (15%) che hanno completato l'intero processo SDM, le scelte sono state le seguenti: 21 (8%) preferivano la chirurgia, 149 (54%) dieta ed esercizio fisico, 5 (2%) la farmaco-terapia, 8 (3%) nessuno dei precedenti e 94 (34%) si definivano incerti.	

	***Bypass Gastrico* (GBP)** Lo studio di **Engström 2018** aveva l'obiettivo di esplorare le percezioni dei pazienti sottoposti a GBP nel primo mese post-operatorio. Ai 39 pazienti selezionati è stato consegnato un questionario da compilare una prima volta subito dopo l'intervento e una seconda volta a distanza di un mese. Dopo il primo mese dall'intervento si è rilevato che sintomi fisici, dolore e difficoltà a dormire erano decisamente migliorati, così come la nausea; invece era peggiorato il funzionamento gastro-intestinale. Per quanto riguarda la funzione sociale, i questionari hanno dimostrato che il problema di sentirsi dipendenti dagli altri era decisamente migliorato già dopo un mese dall'operazione. Lo studio di **Haddad 2021** aveva l'obiettivo di valutare le percezioni, le indicazioni, le tecniche, gli esiti, nonché l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine del GBP e 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'*International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO). Il questionario conteneva domande riguardanti: esperienza del chirurgo, opinione su GBP in termini di tecnica, indicazioni, incidenza di complicanze, bisogni a lungo termine e indicazioni alla revisione della procedura. 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 bariatrica costituiva più del 50% della pratica clinica. Il 49% riteneva il GBP più efficace del RYGBP relativamente alla perdita di peso, mentre il 44% giudicava comparabili i risultati; soltanto il 7% riteneva l’efficacia del GBP inferiore a quella del RYGBP. Per quanto riguarda il confronto fra GBP e SG, l’83% riteneva superiore il primo, il 14% li riteneva equivalenti, mentre il 3% riteneva che GBP ottenesse risultati inferiori in termini di perdita di peso.

Dati di *dropout* riportati negli studi controllati randomizzati inclusi nella valutazione di efficacia e sicurezza usati come approssimazione di accettabilità da parte dei pazienti.

Esiti	**№ dei partecipanti (studi)** ***Follow-up***	**Certezza delle prove (GRADE)**	**Effetto relativo (IC95%)**	**Effetto assoluto anticipato* (IC95%)** Popolazione in studio	
				Rischio con modifiche stile di vita	**Differenza tra rischi con intervento per ridurre sovrappeso e obesità**
Dropout - Semaglutide	3377 (3 RCT)	⨁⨁⨁◯ Moderata[a]	**RR 0.82** (0.66-1.00)	111 per 1000	**-20/1000** (da -38 a 0)

Dropout - Orlistat	11335 (19 RCT)	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]	**RR 0.85** (0.75-0.95)	432 per 1000	**-65/1000** (da -108 a -22)	
Dropout - Liraglutide	5774 (9 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	**RR 0.78** (0.67-0.91)	319 per 1000	**-70/1000** (da -105 a -29)	
Dropout - Naltrexone-bupropione	4031 (3 RCT)	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]	**RR 1.15** (0.90-1.46)	297 per 1000	**+45/1000** (da -30 a +137)	
Dropout - RYGBP	353 (5 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]	**RR 1.06** (0.58-1.92)	109 per 1000	**+7/1000** (da -46 a +100)	
Dropout - GB	201 (4 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]	**RR 0.86** (0.33-2.24)	119 per 1000	**-17/1000** (da -80 a +147)	
Dropout - SG	57 (1 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]	**RR 2.17** (0.75-6.25)	143 per 1000	**+167/1000** (da -36 a +750)	

Orlistat	Probabilmente sì
Liraglutide	Sì
Semaglutide	Sì
Naltrexone/ bupropione	Probabilmente sì
Bendaggio gastrico	Varia
Gastrectomia *sleeve*	Probabilmente sì
RYGBP	Varia
***Bypass* gastrico**	Varia

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	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 al 16 maggio 2022, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2380 *record* bibliografici dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato il testo integrale di un totale di 32 studi (Appendice 3: diagramma di flusso con la selezione degli studi). Abbiamo inoltre cercato informazioni sulla fattibilità negli studi inclusi per la valutazione di efficacia. Infine, sono stati inclusi 2 studi (1 di farmaco-terapia e 1 di chirurgia) (le referenze degli studi inclusi sono riportate nell'Appendice 5). **Farmacoterapia** Lo scopo dello studio di **Donnan 2022** era evidenziare i fattori che possono influenzare l'accettabilità da parte dei pazienti relativamente alla proposta di un nuovo tipo di trattamento farmacologico (Orlistat, Semaglutide, Liraglutide, Naltrexone/Bupropione) 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 (indice di massa corporea – BMI – ≥ 30 kg/m^2).	Il *panel* vota all'unanimità "sì" per tutti gli interventi proposti, poiché, trattandosi di considerazioni che hanno come protagonista la popolazione e non il singolo paziente, il trattamento farmacologico può raggiungere il 100% della popolazione interessata (seppur con

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 tabella sottostante descrive le caratteristiche dei partecipanti.

Variabile (n = 21)	**n (%)**
Sesso	
Maschio	3 (14.3)
Femmina	18 (85.7)
Altro	0 (0)
Età	
18–29	1 (4.8)
30–39	4 (19)
40–49	8 (38.1)
50–59	7 (33.3)
≥ 60	1 (4.8)
Livello di istruzione	
Senza diploma di scuola superiore	0 (0)
Diploma di scuola superiore	0 (0)

costo a carico del paziente), mentre tale copertura non può essere raggiunta dal trattamento chirurgico (che è però rimborsato dal SSN). Nonostante ciò, il *panel* ritiene che la chirurgia abbia ampio spazio di implementazione su tutto il territorio nazionale tramite la formazione del personale e la creazione di nuovi centri altamente specializzati.

Post-diploma	5 (23.8)
Formazione professionale/tecnica	11 (52.4)
Laurea	5 (23.8)
Precedente tentativo di terapia farmacologica per il calo ponderale	
Sì	11 (52.4)
No	10 (47.6)
BMI (kg/m^2)	
27–29	1 (4.8)
30–35	0 (0)
36–40	3 (14.3)
41–45	8 (38.1)
≥ 46	7 (33.3)
Non noto	2 (9.5)
Terapia farmacologica per il calo ponderale pregressa o in corso	
Orlistat	2 (9.5)
Naltrexone/bupropione	3 (14.3)
Semaglutide	2 (9.5)
Liraglutide	2 (9.5)

	Il costo dei farmaci e la mancanza di copertura da parte del SSN sono stati identificati come importanti ostacoli all'accesso ai farmaci. **Chirurgia** ***Bypass* gastrico (GBP)** 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'*International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (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 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.	
Orlistat	Sì	
Liraglutide	Sì	
Semaglutide	Sì	
Naltrexone/ bupropione	Sì	
Bendaggio gastrico	Sì	
Gastrectomia *sleeve*	Sì	
RYGBP	Sì	
***Bypass* gastrico**	Sì	

Riassunto dei giudizi

	Orlistat	Liraglutide	Semaglutide	Naltrexone-bupropione	Bendaggio gastrico	Gastrectomia *sleeve*	RYGBP	*Bypass* gastrico
Problema	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Effetti desiderabili	Moderati	Piccoli	Moderati	Piccoli	Moderati	Grandi	Grandi	Grandi
Effetti indesiderabili	Moderati	Moderati	Piccoli	Moderati	Irrilevanti	Piccoli	Piccoli	Piccoli
Bilancio netto	Nullo	Leggermente a sfavore	Leggermente a favore	Leggermente a sfavore	Moderatamente a favore	Moderatamente a favore	Moderatamente a favore	Moderatamente a favore
Certezza dell'evidenza	Bassa ⊕⊕◯◯	Bassa ⊕⊕◯◯	Moderata ⊕⊕⊕◯	Bassa ⊕⊕◯◯	Bassa ⊕⊕◯◯	Bassa ⊕⊕◯◯	Bassa ⊕⊕◯◯	Bassa ⊕⊕◯◯
Valori	Probabilmente nessuna 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	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità

	Orlistat	**Liraglutide**	**Semaglutide**	**Naltrexone-bupropione**	**Bendaggio gastrico**	**Gastrectomia *sleeve***	**RYGBP**	***Bypass* gastrico**
Bilancio degli effetti	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Favorisce l'intervento	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente 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
Certezza dell'evidenza sulle risorse	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso
Costo-efficacia	Favorisce l'intervento	Non so	Probabilmente favorisce l'intervento	Non so	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento
Equità	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata	Probabilmente migliorata
Accettabilità	Probabilmente sì	Sì	Sì	Probabilmente sì	Varia	Probabilmente sì	Varia	Varia
Fattibilità	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	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	○	○	○	•	○
Liraglutide	○	○	○	•	○
Semaglutide	○	○	○	○	•
Naltrexone/ bupropione	○	○	○	•	○
Bendaggio gastrico	○	○	○	•	○
Gastrectomia *sleeve*	○	○	○	○	•
RYGBP	○	○	○	○	•
***Bypass* gastrico**	○	○	○	○	•

Conclusioni

Raccomandazione
Il panel suggerisce di utilizzare Orlistat in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nella popolazione dislipidemica con ipertrigliceridemia) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel suggerisce di utilizzare Liraglutide** 3 mg/die in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti diabetici e pre-diabetici) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel raccomanda di utilizzare Semaglutide** 2.4 mg/settimana in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti diabetici e pre-diabetici o con NAFLD) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel suggerisce di utilizzare Naltrexone/Bupropione** in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con alimentazione emotiva) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel suggerisce di utilizzare il Bendaggio gastrico** in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso, come possibile alternativa chirurgica sebbene di minore efficacia, in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel raccomanda di utilizzare la Gastrectomia *Sleeve*** in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con BMI > 35 kg/m^2) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica). **Il panel raccomanda di utilizzare il *Roux-en-Y Gastric Bypass*** in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con BMI ≥ 35 kg/m^2) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel raccomanda di utilizzare il *Bypass* Gastrico in una popolazione di pazienti adulti con BMI > 27 kg/m^2 e < 40 kg/m^2 con comorbilità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con BMI > 35 kg/m^2) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).
Giustificazione
Il *panel* concorda nelle raccomandazioni forti a favore degli interventi ***sleeve gastrectomy*, RYGBP e *Gastric Bypass*,** perché gli effetti desiderabili sono grandi rispetto a quelli indesiderabili e per permettere al *team* multi-disciplinare di poter modulare la scelta terapeutica in base alle caratteristiche cliniche del paziente.
Considerazioni relative ai sottogruppi
on proporre o eseguire interventi malassorbitivi (bariatrici o farmacologici) nelle donne con programma di gravidanza.
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

Semaglutide: studi con *follow-up* > 5 anni.

Naltrexone-bupropione: studi con *follow-up* > 5 anni.

Per tutti i farmaci studi sulla popolazione anziana.

Per le chirurgie, persistenza di efficacia a lungo termine e complicanze.

Per le chirurgie e semaglutide, riduzione di comparsa e mortalità oncologica obesità-correlata.

8.9 Appendice 9. Riassunto dei risultati *(summary of findings,* SOF)

Calo ponderale (kg)

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

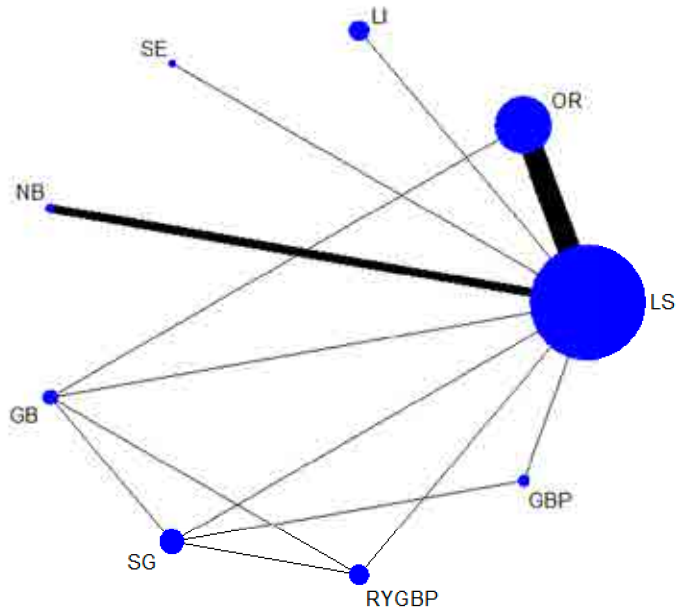
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: calo ponderale (kg) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-3.23**	MD **-2.93** (da -4.34 a -1.52)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Piccola
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-3.23**	MD **-3.85** (da -6.19 a -1.51)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-3.23**	MD **-9.83** (da -14.12 a -5.55)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Moderata
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-3.23**	MD **-4.5** (da -8.17 a -0.84)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.0	Piccola
GB Evidenza mista	-	**-3.23**	MD **-12.26** (da -15.55 a -8.96)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	0.0	Grande
SG Evidenza mista	-	**-3.23**	MD **-18.05** (da -21.66 a -14.44)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	0.0	Grande
RYGBP Evidenza mista	-	**-3.23**	MD **-24.71** (da -27.96 a -21.46)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	92.8	Grande

GBP Evidenza indiretta	-	**-3.23**	MD **-21.74** (da -26.96 a-16.52)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	7.2	Grande
Modifiche dello stile di vita (11 185 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *allocation concealment bias, performance bias* e *detection bias* per quasi tutti gi studi; 11 studi (peso 33%) ad alto rischio di *attrition bias*.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *detection* e *performance bias*.

Calo ponderale (BMI)

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

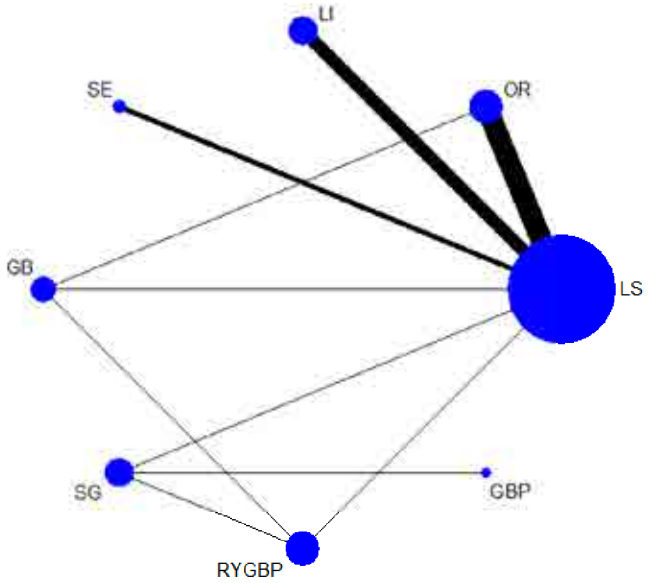
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: calo ponderale (BMI kg/m^2) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-0.94**	MD **-0.92** (da -1.81 a - 0.03)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Piccola
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-0.94**	MD **-1.93** (da -2.81 a -1.05)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-0.94**	MD **-3.5** (da -4.84 a -2.15)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Moderata
GB Evidenza mista	-	**-0.94**	MD **-4.12** (da -5.32 a -2.92)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.0	Moderata
SG Evidenza mista	-	**-0.94**	MD **-7.46** (da -8.97 a -5.94)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.6	Grande
RYGBP Evidenza mista	-	**-0.94**	MD **-8.04** (da -9.16 a -6.92)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	16.6	Grande
GBP Evidenza indiretta	-	**-0.94**	MD **-9.18** (da -11.45 a -6.91)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	82.8	Grande

Modifiche dello stile di vita (4117 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *allocation concealment bias, performance bias e detection bias* per quasi tutti gli studi; metà degli studi (peso 50%) ad alto rischio di *attrition bias*.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias.*

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *detection* e *performance bias*.

Riduzione circonferenza vita

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

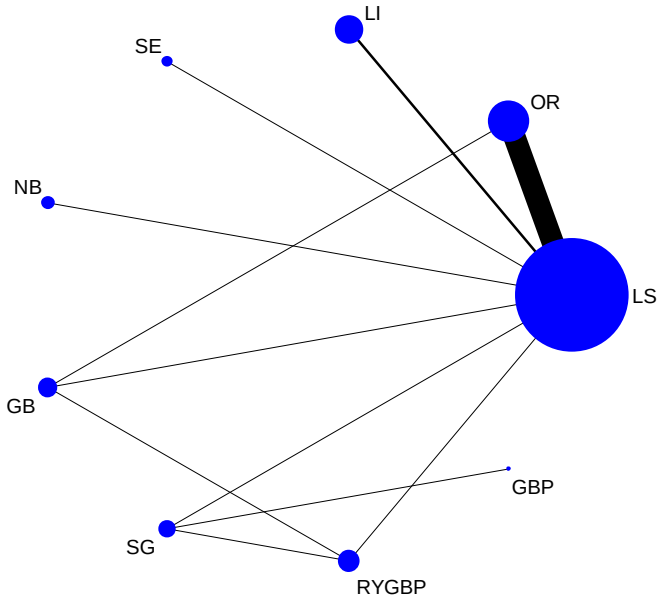
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: circonferenza vita (cm) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con* modifiche dello stile di vita*	***Effetto aggiuntivo con* intervento**			
Orlistat Evidenza mista	-	**-3.65**	MD **-1.42** (da -3.44 a -0.61)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Piccola
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-3.65**	MD **-0.94** (da -3.43 a +1.54)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.0	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-3.65**	MD **-7.12** (da -11.98 a -2.26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Moderata
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-3.65**	MD **-3.26** (da -6.96 a -0.45)	⊕⊕◯◯ Bassa[3]	0.0	Piccola
GB Evidenza mista	-	**-3.65**	MD **-9.42** (da -12.86 a -5.97)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	0.0	Moderata
SG Evidenza mista	-	**-3.65**	MD **-17.38** (da -22.42 a -12.35)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	7.8	Grande
RYGBP Evidenza mista	-	**-3.65**	MD **-18.48** (da -21.94 a -15.03)	⊕⊕⊕◯	40.8	Grande

				Moderata[4]		
GBP Evidenza indiretta	-	**-3.65**	MD **-19.08** (da -28.31 a -9.86)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	51.4	Grande
Modifiche dello stile di vita (8248 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *performance* e *selection bias* per quasi tutti gli studi; alto rischio di *attrition bias* (7

studi*), performance bias* (2 studi) e *selection bias* (1 studio).

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: più del 50% del peso degli studi ad alto rischio di *performance* o *attrition bias*.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC comprende importanti effetti benefici e nulli

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

Riduzione HbA1c

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

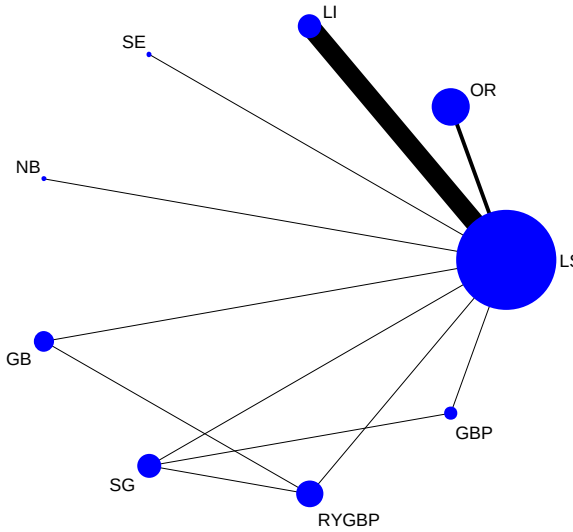
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: HbA1c (punti **%**) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	-	**-0.24**	MD **-0.50** (da -0.74 a -0.26)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Piccolo
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-0.24**	MD **-0.39** (da -0.70 a -0.09)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.0	Piccolo
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-0.24**	MD **-1.20** (da -1.94 a -0.46)	⊕⊕⊕⊕ Alta	2.6	Moderato
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-0.24**	MD **-0.50** (da -3.09 a +2.09)	⊕⊕◯◯ Bassa[3]	9.4	Piccolo
GB Evidenza mista	-	**-0.24**	MD **-0.94** (da -1.32 a -0.56)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	0.0	Moderato
SG Evidenza mista	-	**-0.24**	MD **-1.88** (da -2.47 a -1.29)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	31.8	Grande
RYGBP Evidenza mista	-	**-0.24**	MD **-1.83** (da -2.26 a -1.40)	⊕⊕⊕◯	31.6	Grande

				Moderata[4]		
GBP Evidenza mista	-	**-0.24**	MD **-1.76** (da -2.48 a -1.05)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	24.6	Grande
Modifiche dello stile di vita (4218 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *selection bias* per quasi tutti gli studi; alto rischio di *selection bias* (2 studi) e di

attrition bias (1 studio).

[2]Abbassato di un livello per *Inconsistency*: $I^2 = 100\%$.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

Riduzione glicemia a digiuno

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

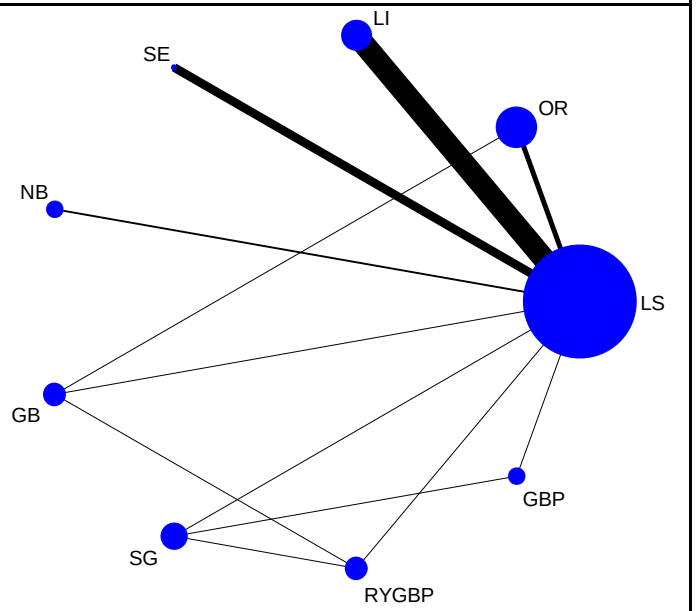
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: glicemia a digiuno (mmol/L) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-0.53**	MD **-0.75** (da -1.50 a 0.00)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.4	Piccola
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-0.53**	MD **-0.40** (da -1.26 a +0.47)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.2	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-0.53**	MD **-2.00** (da -4.43 a +0.43)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	48.6	Moderata
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-0.53**	MD **-0.52** (da -1.74 a +0.69)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	1.0	Irrilevante
GB Evidenza mista	-	**-0.53**	MD **-1.68** (da -2.81 a -0.56)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	25.2	Moderata
SG Evidenza mista	-	**-0.53**	MD **-0.68** (da -2.19 a +0.83)	⊕⊕⊕◯ Moderate[5]	2.0	Piccola
RYGBP	-	**-0.53**	MD +**1.00**	⊕⊕⊕◯	0.0	Non so

Evidenza mista			(da -0.29 a +2.28)	Moderata[1]		
GBP Evidenza mista	-	**-0.53**	MD **-1.42** (da -3.20 a +0.36)	⊕⊕⊕◯ Moderata[5]	22.6	Moderata
Modifiche dello stile di vita (5834 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

[2]Abbassato di un livello per *Inconsistency*: I^2 = 100%, *inconsistency* in direzione dell'effetto.

[3]Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

[5]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance* bias. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi.

Riduzione transaminasi ALT

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

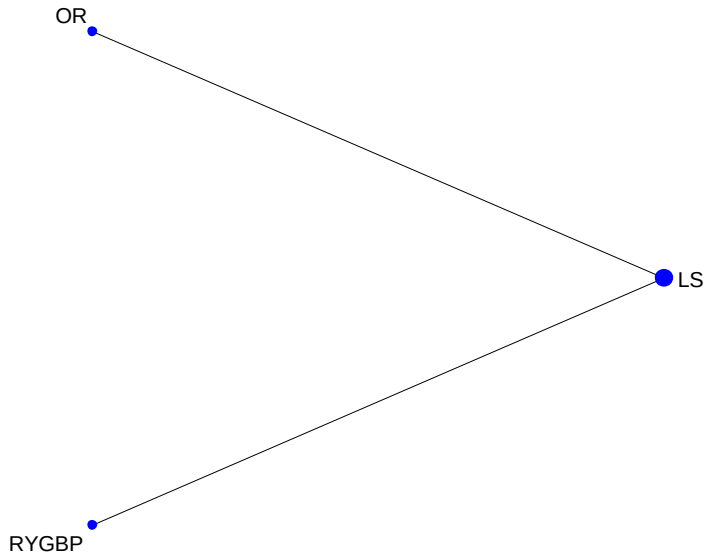
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: transaminasi (ALT) (U/L) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	-	**-24.45**	MD **-10.00** (da -31.83 a +11.83)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	45.0	Piccola
RYGBP Evidenza diretta	-	**-24.45**	MD **-5.90** (da -12.90 a +1.10)	⊕⊕◯◯ Bassa[2]	45.0	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita (305 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	10.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias* (alto rischio di *attrition bias*) e di un livello per imprecisione (l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi).

Riduzione transaminasi AST

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

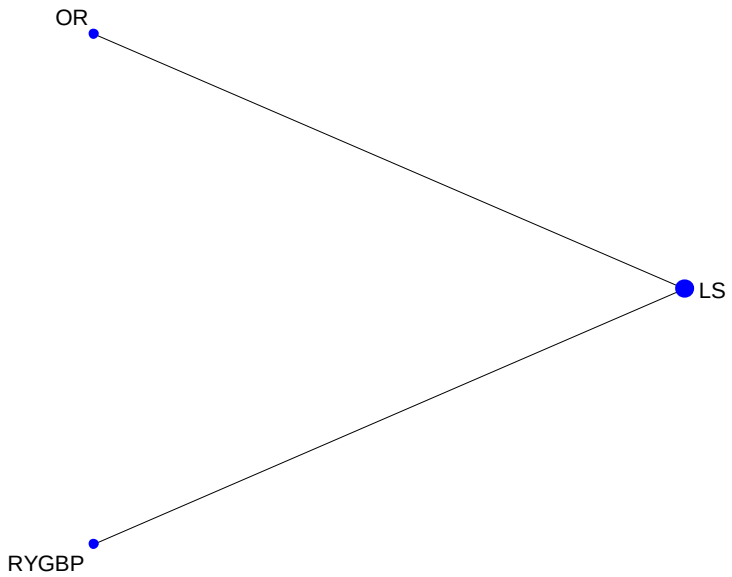
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: transaminasi (AST) (U/L) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	-	**-31.0**	MD +**1** (da -12.27 a +14.27)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	45.0	Irrilevante
RYGBP Evidenza diretta	-	**-31.0**	MD **-2.5** (da -9.08 a +4.08)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	45.0	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita (305 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	10.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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 [1]Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% varia fra effetti positivi e negativi. [2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias* (alto rischio di *performance bias*).

Riduzione trigliceridi

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

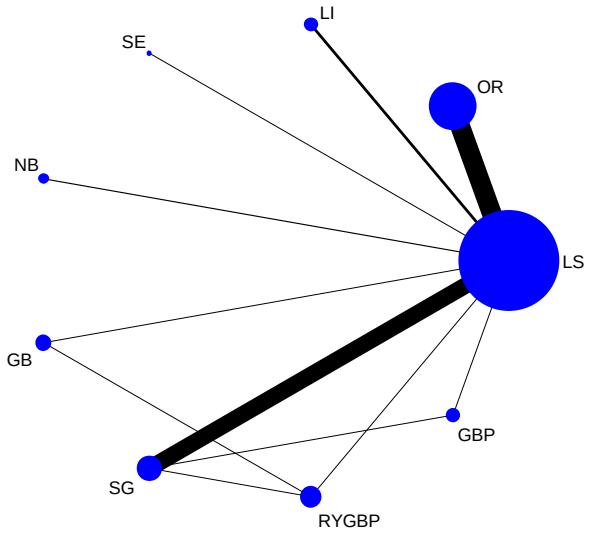
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: trigliceridi (mmol/L) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	-	**-0.06**	MD **-0.59** (da -1.35 a +0.17)	⊕⊕◯◯ Bassa[1]	2.4	Moderata
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-0.06**	MD +**0.02** (da -1.46 a +1.49)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	3.0	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-0.06**	MD **-0.41** (da -3.36 a +2.54)	⊕⊕⊕⊕ Alta	15.6	Moderata
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-0.06**	MD **-0.31** (da -2.01 a +1.40)	⊕⊕⊕⊕ Alta	3.2	Piccola
GB Evidenza mista	-	**-0.06**	MD **-0.65** (da -2.05 a +0.74)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	5.8	Moderata
SG Evidenza mista	-	**-0.06**	MD **-0.81** (da -2.26 a +0.63)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	3.4	Moderata
RYGBP Evidenza mista	-	**-0.06**	MD **-1.26** (da -2.57 a +0.06)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	20.0	Grande

GBP Evidenza mista	**-**	**-0.06**	MD **-1.56** (da -3.43 a +0.30)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	46.6	Grande
Modifiche dello stile di vita (5248 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *selection bias* (2 studi), *performance bias* (1 studio), *attrition bias* (4 studi); rischio non chiaro di *performance* e *selection bias* per quasi tutti gli studi. Abbassato di un livello per *Inconsistency*: $I^2 = 100\%$, *inconsistency* nella direzione dell'effetto.

[2]Abbassato di un livello per *Inconsistency*: $I^2 = 91\%$, *inconsistency* nella direzione dell'effetto.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

Riduzione colesterolo LDL

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

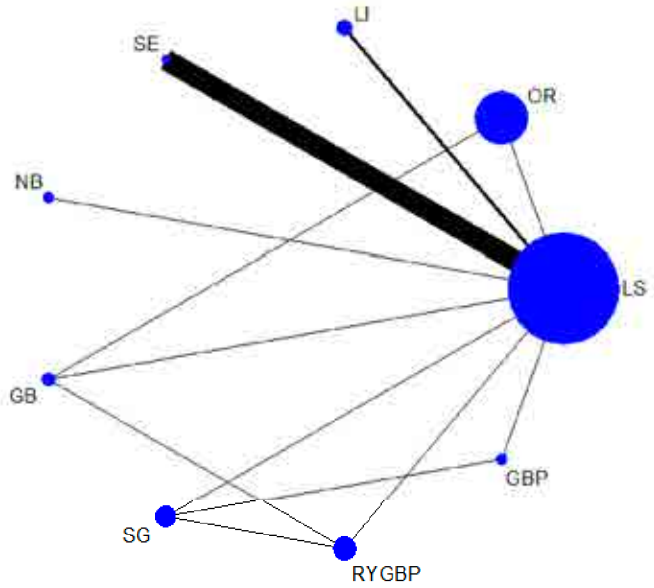
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: colesterolo LDL (mg/dL) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-0.10**	MD **-0.28** (da -0.38 a -0.19)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	67.4	Irrilevante
Liraglutide Evidenza diretta	-	**-0.10**	MD +**0.01** (da -0.16 a +0.18)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.2	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-0.10**	MD **-0.06** (da -0.29 a +0.17)	⊕⊕⊕⊕ Alta	2.6	Irrilevante
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-0.10**	MD **-0.06** (da -0.27 a +0.14)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	1.8	Irrilevante
GB Evidenza mista	-	**-0.10**	MD **-0.02** (da -0.25 a +0.22)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	1.0	Irrilevante
SG Evidenza mista	-	**-0.10**	MD +**0.16** (da -0.15 a +0.46)	⊕⊕⊕◯ Moderata[5]	0.2	Irrilevante
RYGBP Evidenza mista	-	**-0.10**	MD **-0.13** (da -0.34 a +0.08)	⊕⊕⊕◯	8.0	Irrilevante

				Moderata[5]		
GBP Evidenza mista	**-**	**-0.10**	MD **-0.11** (da -0.48 a +0.26)	⊕⊕⊕◯ Moderata[5]	18.0	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita (9462 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: parecchi studi con alto rischio di *attrition bias* e rischio poco chiaro o alto di *selection bias*.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: parecchi studi con alto rischio di *attrition bias* e *performance bias*.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias* (7 studi), *performance bias* (1 studio), *selection bias* (2 studi); rischio poco chiaro di *selection bias* e *performance bias* nella maggior parte degli studi.

[5]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

Aumento colesterolo HDL

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

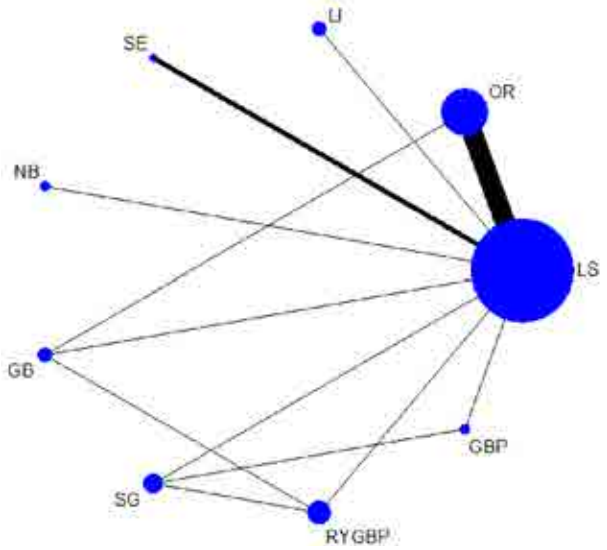
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: colesterolo HDL (mg/dL) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**+0.23**	MD **-0.22** (da -0.48 a +0.04)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	54.0	Irrilevante
Liraglutide Evidenza diretta	-	**+0.23**	MD +**0.10** (da -0.38 a +0.58)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	11.0	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	-	**+0.23**	MD **-0.03** (da -0.65 a +0.70)	⊕⊕⊕⊕ Alta	19.8	Irrilevante
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta		**+0.23**	MD +**0.18** (da -0.41 a +0.76)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	5.8	Irrilevante
GB Evidenza mista	-	**+0.23**	MD **-0.28** (da -0.21 a -0.77)	⊕⊕◯◯ Bassa[4]	1.8	Irrilevante
SG Evidenza mista	-	**+0.23**	MD +**0.41** (da -0.15 a +0.97)	⊕⊕⊕◯ Moderata[5]	1.2	Irrilevante
RYGBP Evidenza mista	-	**+0.23**	MD +**0.49** (da +0.07 a +0.90)	⊕⊕⊕◯	0.0	Irrilevante

				Moderata[5]		
GBP Evidenza mista	-	**+0.23**	MD +**0.41** (da -0.34 a +1.16)	⊕⊕⊕◯ Moderata[6]	5.4	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita (9839 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	1.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias* e rischio poco chiaro di *performance bias* e *selection bias*.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias* e *attrition bias*

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias* (7 studi), *performance bias* (1 studio), *selection bias* (2 studi); rischio poco chiaro di *selection bias, detection bias* e *performance bias* nella maggior parte degli studi. Abbassato di un livello per *Inconsistency* (I^2 = 100%).

[5]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

[6]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias* e *attrition bias*.

Riduzione pressione sistolica

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

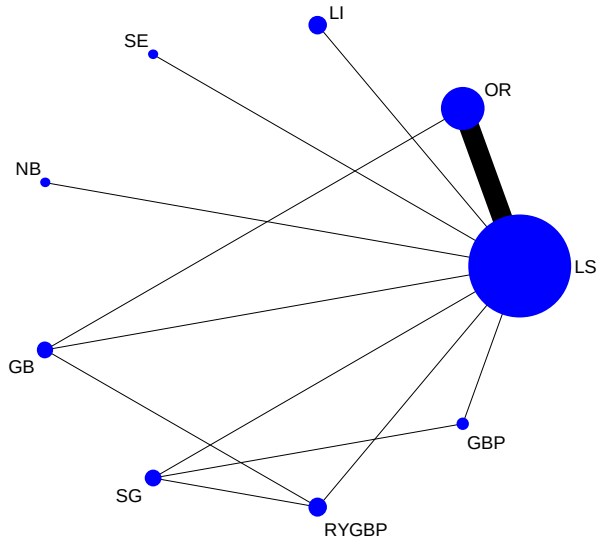
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: pressione sistolica (mm Hg) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-2.59**	MD **-1.01** (da -2.65 a +0.62)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Irrilevante
Liraglutide Evidenza mista	-	**-2.59**	MD **-2.62** (da -4.94 a -0.31)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-2.59**	MD **-4.12** (da -7.72 a -0.52)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Moderata
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	-	**-2.59**	MD +**1.41** (da -1.97 a +4.79)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.0	Irrilevante
GB Evidenza mista	-	**-2.59**	**MD +0.73** (da -2.65 a +4.11)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	0.0	Irrilevante
SG Evidenza mista	-	**-2.59**	MD **-0.86** (da -7.55 a +3.83)	⊕⊕◯◯ Bassa[4]	0.2	Irrilevante
RYGBP Evidenza mista	-	**-2.59**	MD **-11.53** (da -14.64 a -8.41)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	99.8	Grande

GBP Evidenza mista	-	**-2.59**	MD **-1.06** (da -7.44 a +5.31)	⊕⊕◯◯ Bassa[4]	0.0	Irrilevante
Modifiche dello stile di vita (9069 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias* (5 studi), *performance bias* (2 studi) e *selection bias* (1 studio), e rischio poco chiaro di *selection bias* e *performance bias* nella maggior parte degli studi.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias.*

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias.*

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias.* Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende importanti benefici e nessun effetto.

Riduzione pressione diastolica

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

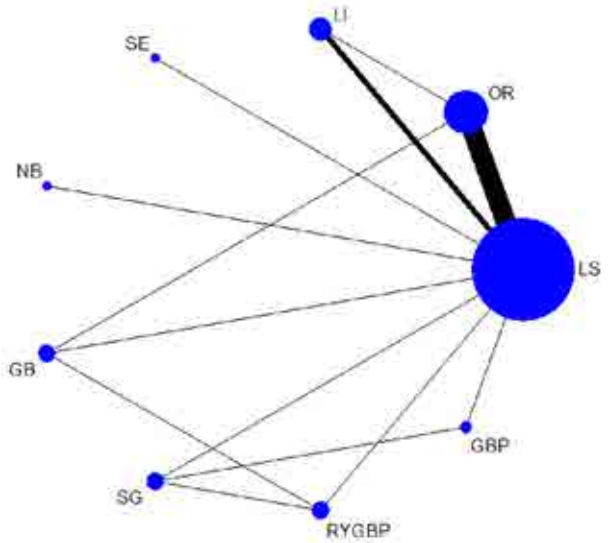
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: pressione diastolica (mm Hg) (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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita**	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-0.24** (da -1.54 a +1.06)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Irrilevante
Liraglutide Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-0.89** (da -2.48 a +0.70)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	-	**-2.18**	MD **-1.72** (da -4.36 a +0.92)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	0.4	Piccola
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta		**-2.18**	MD +**0.48** (da -2.02 a +2.98)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	0.0	Irrilevante
GB Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-0.44** (da -2.91 a +2.04)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	0.0	Irrilevante
SG Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-0.21** (da -3.90 a +3.48)	⊕⊕⊕◯ Moderata[4]	0.0	Irrilevante
RYGBP Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-6.20** (da -8.59 a -3.81)	⊕⊕⊕◯	93.2	Moderata

				Moderata[4]		
GBP Evidenza mista	-	**-2.18**	MD **-2.16** (da -6.41 a +2.10)	⊕⊕◯◯ Bassa[5]	6.4	Piccola
Modifiche dello stile di vita (8745 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media (MD) e intervallo di confidenza (IC).

**Differenza delle variazioni dal basale rispetto al comparatore di riferimento (modifiche dello stile di vita).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *detection bias* (4 studi), *performance bias* (2 studi) e *selection bias* (1 studio), e rischio poco

chiaro di *selection bias* e *performance bias* nella maggior parte degli studi.

[2]Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende importanti benefici e nessun effetto.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias.*

[5]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende importanti benefici e nessun effetto.

Miglioramento della qualità di vita

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

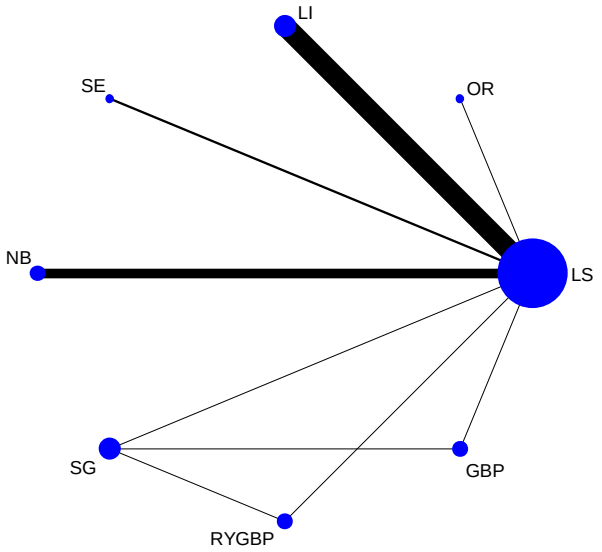
Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: QoL (variazione rispetto al basale: non ha dimensione, si interpreta con valori soglia:

- < 0.20: effetto irrilevante
- 0.20-0.50: effetto piccolo
- 0.50-0.80: effetto moderato
- > 0.80: effetto grande

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

Interventi	Effetto relativo (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto* (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	Ranking (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	-	**0**	SMD **-0.11** (da -1.45 a +1.23)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	51.6	Irrilevante
Liraglutide Evidenza diretta	-	**0**	SMD +**0.43** (da -0.17 a +1.04)	⊕⊕◯◯ Bassa[2]	1.4	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	-	**0**	SMD +**3.84** (da +2.79 a +4.89)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.0	Grande
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta		**0**	SMD +**0.27** (da -0.47 a +1)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	8.8	Piccola
SG Evidenza mista	-	**0**	SMD **+0.58** (da -0.21 a +1.38)	⊕⊕◯◯ Bassa[3]	2.4	Moderata
RYGBP Evidenza mista	-	**0**	SMD +**0.28** (da -0.66 a +1.22)	⊕⊕◯◯ Bassa[3]	15.4	Piccola
GBP Evidenza mista	-	**0**	SMD +**0.79** (da -0.09 a +1.67)	⊕⊕◯◯	1.4	Moderata

				Bassa[4]		
Modifiche dello stile di vita (2793 partecipanti)	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	19.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime riportate come differenza media standardizzata (SMD) e intervallo di confidenza (IC).

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

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

[1]Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende benefici importanti e danni importanti.

[2]Abbassato di un livello per *Inconsistency*: $I^2 = 98\%$. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende benefici importante ed effetti nulli.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias* e *detection bia*s. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende benefici importanti e danni importanti.

[4]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias* e *detection bia*s. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende benefici importante ed effetti nulli.

Tabella riassuntiva effetti desiderati								
	Orlistat	**Liraglutide**	**Semaglutide**	**Naltrexone/ bupropione**	**Bendaggio gastrico**	**Gastrectomia *sleeve***	**RYGBP**	***Bypass* gastrico**
Calo ponderale (kg)	Piccolo	Piccolo	Moderato	Piccolo	Moderato	Grande	Grande	Grande
Calo BMI	Piccolo	Piccolo	Moderato		Moderato	Grande	Grande	Grande
Riduzione circonferenza vita	Piccola	Piccola	Moderata	Piccola	Moderata	Grande	Grande	Grande
Riduzione HbA1c	Piccola	Piccola	Piccola	Moderata	Moderata	Grande	Grande	Grande
Riduzione glicemia a digiuno	Piccola	Irrilevante	Moderata	Irrilevante	Moderata	Piccola	Non so	Moderata
Riduzione ALT	Piccola						Irrilevante	
Riduzione AST	Irrilevante						Irrilevante	
Riduzione trigliceridi	Moderata	Irrilevante	Moderata	Piccola	Moderata	Moderata	Grande	Grande
Riduzione LDL	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante
Aumento HDL	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante
Riduzione pressione sistolica	Irrilevante	Piccola	Moderata	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Grande	Irrilevante
Riduzione pressione diastolica	Irrilevante	Irrilevante	Piccola	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Moderata	Piccola
Miglioramento QOL	Irrilevante	Piccolo	Grande	Piccolo		Moderato	Piccolo	Moderato
Giudizio complessivo sugli effetti benefici	**Moderati**	**Piccoli**	**Moderati**	**Piccoli**	**Moderati**	**Grandi**	**Grandi**	**Grandi**

Complicanze post-chirurgiche minori

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

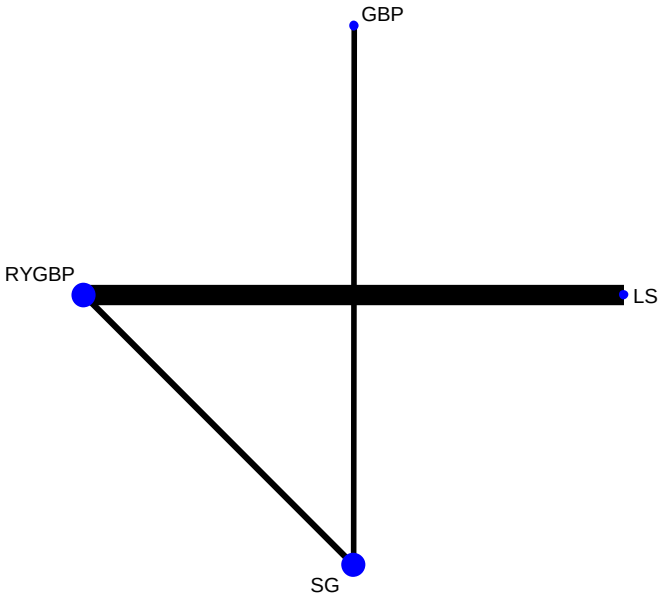
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: complicanze minori (infezione ferita, laparocele, reflusso acido/biliare, carenze nutrizionali) (%)

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

Interventi	Effetto relativo* (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto** (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
SG Evidenza indiretta	**RR 4.78** (0.02-1096.82)	**98 per 1000**	**+369 per 1000** (da -96 a +1000)	⊕⊕◯◯ Bassa[1]	49.2	Piccola
RYGBP Evidenza diretta	**RR 5.67** (0.09-356.11)	**98 per 1000**	**+456 per 1000** (da -89 a + 1000)	⊕⊕◯◯ Bassa[1]	2.2	Piccola
GBP Evidenza indiretta	**RR 1.19** (0.00-1437.05)	**98 per 1000**	**-1 per 1000** (da -1.437 a --)	⊕⊕◯◯ Bassa[1]	42.6	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	49.2	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime della *network meta-analysis* riportate come rapporto di rischio (RR) e intervallo di confidenza (IC).

**L'effetto anticipato assoluto confronta i due rischi calcolando la differenza fra il rischio nel gruppo di intervento e quello nel gruppo di controllo.

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

Gradi di evidenza del gruppo di lavoro GRADE (o certezza dell'evidenza)

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 [1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende importanti benefici e nessun effetto.

Rischio di morte

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

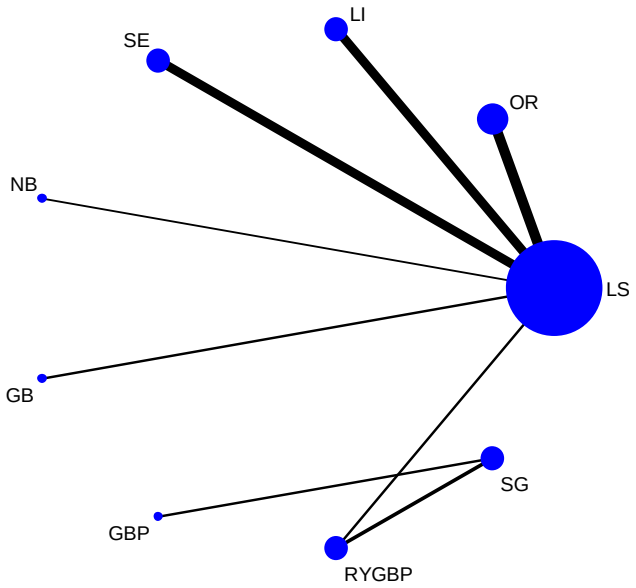
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB); bendaggio gastrico (anche laparoscopico regolabile) (GB); *bypass* gastrico metabolico/*bypass* gastrico con singola anastomosi (o mini *bypass* gastrico) (GBP); *bypass* gastrico Roux-en-Y (anche laparoscopico) (RYGBP); gastrectomia *sleeve* (anche laparoscopica) (SG)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: morte (%)

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

Interventi	Effetto relativo* (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto** (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	**OR 1.43** (0.28-7.30)	**1 per 1000**	**-0 per 1000** (da -1 a +7)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	1.0	Irrilevante
Liraglutide Evidenza diretta	**OR 0.55** (0.10-3.08)	**1 per 1000**	**-1 per 1000** (da -1 a +2)	⊕⊕⊕⊕ Alta	11.6	Irrilevante
Semaglutide Evidenza diretta	**OR 0.66** (0.11-3.82)	**1 per 1000**	**-0 per 1000** (da -1 a +3)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7.6	Irrilevante
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	**OR 0.34** (0.01-17.31)	**1 per 1000**	**-1 per 1000** (da -1 a +19)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	30.4	Irrilevante
GB Evidenza diretta	**OR 0.30** (0.01-7.89)	**1 per 1000**	**-1 per 1000** (da -1 a +8)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	37.4	Irrilevante
SG Evidenza indiretta	**OR 9.95** (0.05-2109.85)	**1 per 1000**	**+10 per 1000** (da -1 a +709)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	3.8	Piccola
RYGBP Evidenza diretta	**OR 3.06** (0.12-76.95)	**1 per 1000**	**+2 per 1000** (da -1 a +68)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	1.2	Piccola

GBP Evidenza indiretta	**OR 3.21** (0.05-228.41)	**1 per 1000**	**+3 per 1000** (da -1 a +209)	⊕⊕⊕◯ Moderata[3]	6.2	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	0.8	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime della *network meta-analysis* riportate come *Odds Ratio* (OR) e intervallo di confidenza (IC).

**L'effetto anticipato assoluto confronta i due rischi calcolando la differenza fra il rischio nel gruppo di intervento e quello nel gruppo di controllo.

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

Gradi di evidenza del gruppo di lavoro GRADE (o certezza dell'evidenza)

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 allo stimato, ma potrebbe essere 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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *allocation concealment bias*, *performance bias* e *detection bias* in quasi tutti gli studi. Alto rischio di *attrition bias* nella maggior parte degli studi.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *performance bias*.

Eventi avversi iatrogeni di grado 3-4

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

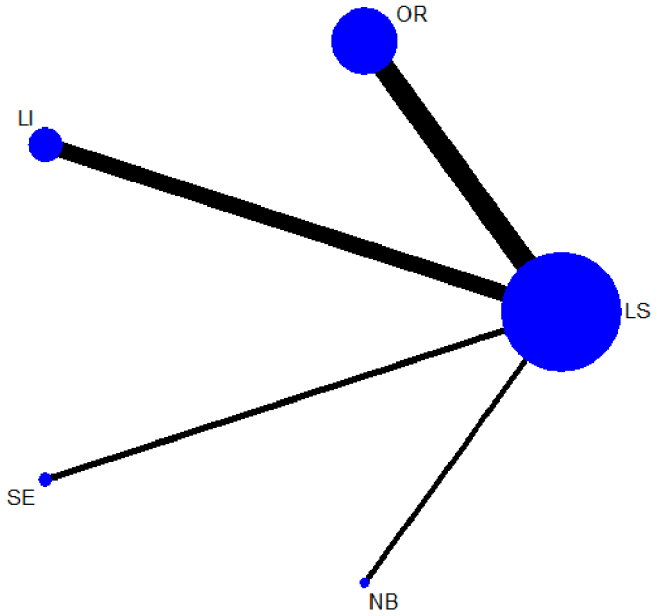
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: effetti avversi (%)

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

Interventi	Effetto relativo* (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto** (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	**RR 1.35** (1.24-1.48)	**665 per 1000**	**+233 per 1000** (da +160 a +319)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	0.0	Moderata
Liraglutide Evidenza diretta	**RR 1.23** (1.08-1.39)	**665 per 1000**	**+153 per 1000** (da +53 a +260)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0.2	Moderata
Semaglutide Evidenza diretta	**RR 1.06** (0.89-1.25)	**665 per 1000**	**+40 per 1000** (da -73 a +166)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	24.0	Piccola
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	**RR 1.10** (0.89-1.36)	**665 per 1000**	**+67 per 1000** (da -73 a +240)	⊕⊕◯◯ Bassa[3]	14.4	Piccola
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	61.4	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime della *network meta-analysis* riportate come rischio relativo (RR) e intervallo di confidenza (IC).

**L'effetto anticipato assoluto confronta i due rischi calcolando la differenza fra il rischio nel gruppo di intervento e quello nel gruppo di controllo.

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

Gradi di evidenza del gruppo di lavoro GRADE (o certezza dell'evidenza)

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *allocation concealment bias*, *performance bias* e *detection bias* in quasi tutti gli studi; alto rischio di *attrition bias* nella maggior parte degli studi.

[2]Abbassato di un livello per *Inconsistency*: $I^2 = 88\%$.

[3]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*. Abbassato di un livello per imprecisione: l'IC 95% comprende importanti benefici e importanti danni.

Eventi avversi iatrogeni gravi

Stima degli effetti, intervalli credibili e certezza dell'evidenza degli interventi per ridurre sovrappeso e obesità nei pazienti con comorbilità metaboliche

Tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

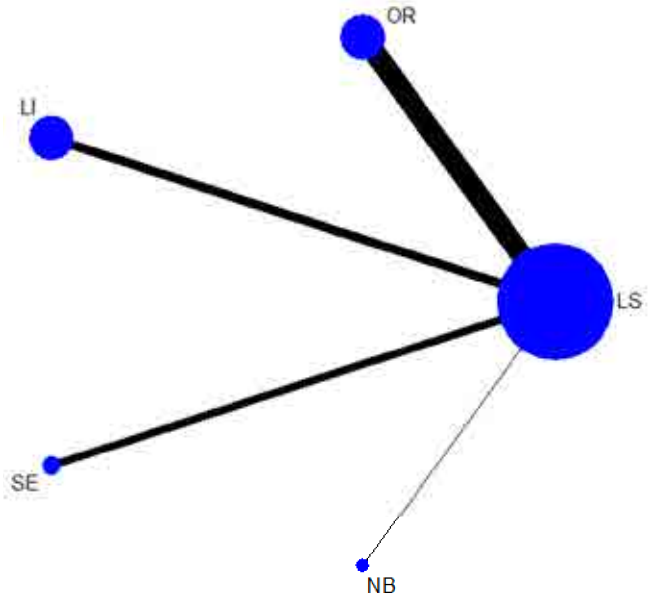
Pazienti o popolazione: pazienti obesi con comorbilità metaboliche

Interventi: Orlistat (OR); Liraglutide (LI); Semaglutide (SE); Naltrexone-bupropione (NB)

Confronto (riferimento): modifiche dello stile di vita (LS)

Esito: effetti avversi gravi (%)

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

Interventi	Effetto relativo* (IC 95%)	Effetto anticipato assoluto** (IC 95%)		Certezza dell'evidenza	*Ranking* (PrBest %)°	Interpretazione dei dati: la differenza aggiuntiva è
		Con modifiche dello stile di vita	*Effetto aggiuntivo con* intervento			
Orlistat Evidenza diretta	**OR 1.15** (0.87-1.52)	**75 per 1000**	**+10 per 1000** (da -9 a +35)	⊕⊕⊕◯ Moderata[1]	10.4	Piccola
Liraglutide Evidenza diretta	**OR 1.18** (0.83-1.68)	**75 per 1000**	**+12 per 1000** (da -12 a +45)	⊕⊕⊕⊕ Alta	17.2	Piccola
Semaglutide Evidenza diretta	**OR 1.55** (1.03-2.33)	**75 per 1000**	**+37 per 1000** (da +2 a +84)	⊕⊕⊕⊕ Alta	1.0	Piccola
Naltrexone-bupropione Evidenza diretta	**OR 2.41** (0.26-22.43)	**75 per 1000**	**+88 per 1000** (da -54 a +570)	⊕⊕⊕◯ Moderata[2]	18.4	Moderata
Modifiche dello stile di vita	Confronto di riferimento	Non stimabile	Non stimabile	Confronto di riferimento	53.0	

Definizioni della tabella riassuntiva dei risultati della metanalisi di rete con approccio frequentista

*Stime della *network meta-analysis* riportate come *Odds Ratio* (OR) e intervallo di confidenza (IC).

**L'effetto anticipato assoluto confronta i due rischi calcolando la differenza fra il rischio nel gruppo di intervento e quello nel gruppo di controllo.

°Probabilità di essere il miglior trattamento per l'esito in esame

Gradi di evidenza del gruppo di lavoro GRADE (o certezza dell'evidenza)

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

[1]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: rischio non chiaro di *allocation concealment bias*, *performance bias* e *detection bias* in quasi tutti gli studi; alto rischio di *attrition bias* nella maggior parte degli studi.

[2]Abbassato di un livello per il rischio di *bias*: alto rischio di *attrition bias*.

Tabella riassuntiva effetti indesiderabili								
Rischio di:	**Orlistat**	**Liraglutide**	**Semaglutide**	**Naltrexone/ bupropione**	**Bendaggio gastrico**	**Gastrectomia *sleeve***	**RYGBP**	***Bypass* gastrico**
Complicanze post-chirurgiche minori	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	Piccolo	Piccolo	Piccolo
Morte	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Irrilevante	Piccolo	Piccolo	Piccolo
Eventi avversi di grado 3-4	Moderato	Moderato	Piccolo	Piccolo	ND*	ND*	ND*	ND*
Eventi avversi gravi	Piccolo	Piccolo	Piccolo	Moderato	ND*	ND*	ND*	ND*
Giudizio complessivo sugli effetti indesiderati	Moderati	Moderati	Piccoli	Moderati	Irrilevanti	Piccoli	Piccoli	Piccoli
*ND: non disponibile; esito non misurato								

8.10 Appendice 10. Costi e costo-efficacia

Qual è il miglior trattamento in pazienti adulti in sovrappeso e obesi e affetti da comorbilità metaboliche?

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 *Willingness to pay* (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.

Selezione degli studi

Al fine di individuare gli studi riguardanti analisi di costo-efficacia sui trattamenti oggetto del quesito, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornata a maggio 2022 (allegato A).

La ricerca è stata effettuata sulle banche dati *Embase* e *Medline*. Sono stati individuati 2224 *record* (al netto dei duplicati). A partire da questi, sono stati esclusi tutti i lavori:

- che non riportavano esplicitamente analisi dei costi, intese come analisi costo-efficacia;
- che fossero concentrati su prestazioni sanitarie o popolazioni non inerenti al quesito di interesse;
- di cui non fosse disponibile il testo integrale
- *abstract* presentati a congressi.

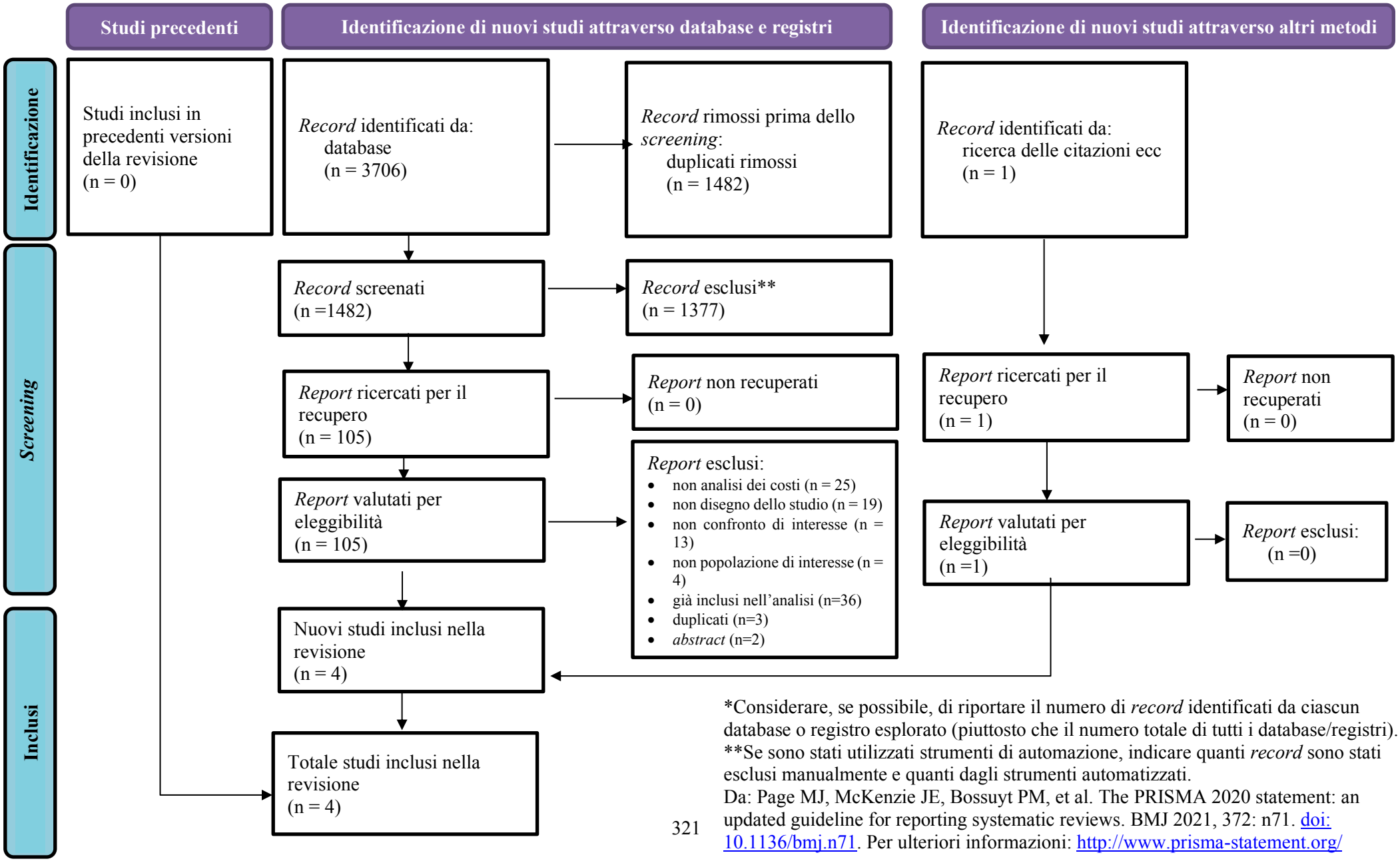
Fonti - costi italiani

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario anno 2021 (1) e alla Gazzetta Ufficiale.

In totale sono stati considerati 4 lavori: 2 relativi ad analisi di costo-efficacia sui trattamenti farmacologici (2,3) e due relativi ad analisi di costo-efficacia sui trattamenti chirurgici (4,5).

La figura 1 mostra i risultati della revisione sistematica della letteratura.

Figura 1. ***Flow***



*Considerare, se possibile, di riportare il numero di *record* identificati da ciascun database o registro esplorato (piuttosto che il numero totale di tutti i database/registri).
**Se sono stati utilizzati strumenti di automazione, indicare quanti *record* sono stati esclusi manualmente e quanti dagli strumenti automatizzati.
Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Per ulteriori informazioni: http://www.prisma-statement.org/

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	
Orlistat Confezione "120 mg capsule rigide", 21 capsule in *blister* AL/PVC/PVDC, AIC n. 041291016/M (in base 10) 17D388 (in base 32), classe di rimborsabilità C* Confezione "120 mg capsule rigide", 42 capsule in *blister* AL/PVC/PVDC, AIC n. 041291028/M (in base 10), 17D38N (in base 32), classe di rimborsabilità C*. Confezione "120 mg capsule rigide", 84 capsule in *blister* AL/PVC/PVDC, AIC n. 041291030/M (in base 10), 17D38Q (in base 32).	Classe di rimborsabilità C*
Liraglutide Confezione "6 mg/mL" - soluzione iniettabile in penna pre-riempita - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) in penna pre-riempita - 3 mL - 3 penne pre-riempite - AIC n. 044018024/E (in base 10).	Classe di rimborsabilità C*
Semaglutide Confezioni: • 0.25 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 0.5 mL (0.5 mg/mL) - 4 penne pre-riempite -EU/1/21/1608/001 AIC 049883010/E (in base 32) 01HLW2 • 0.5 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 0.5 mL (1 mg/mL) - 4 penne pre-riempite - EU/1/21/1608/002 AIC 049883022/E (in base 32) 01HLWG • 1 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 0.5 mL (2	Classe di rimborsabilità: C.

mg/mL) - 4 penne pre-riempite - EU/1/21/1608/003 AIC 049883034/E (in base 32) 01HLWU • 1.7 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 0.75 mL (2.27 mg/mL) - 4 penne pre-riempite EU/1/21/1608/004 AIC 049883046/E (in base 32) 01HLX6 • 2.4 mg - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - penna pre-riempita 0.75 mL (3.2 mg/mL) - 4 penne pre-riempite -EU/1/21/1608/005 AIC 049883059/E (in base 32) 01HLXM 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).	
Naltrexone-Bupropione Confezione: 112 cpr a rilascio prolungato 8 mg/90 mg. Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 149.99.	Classe di rimborsabilità: C
Chirurgie	
Chirurgia bariatrica	€ 5732.33
Intervento di chirurgia plastica addominale	€ 2537.00
Intervento di chirurgia plastica agli arti o di mastopessi	€ 2537.00
Visite specialistiche	
Prestazione del dietista o del biologo nutrizionista, comprese rilevazione del peso, misurazioni, rilevazione pliche (a seduta), massimo 12 sedute per anno civile (1° gennaio - 31 dicembre)	€ 60.00
Impostazione programma nutrizionale individuale (stesura del programma dietetico personalizzato)	€ 20.00
Valutazione neuropsicologica	€ 70,00
Visita anestesiologica	€ 20.66
Visita cardiologica	€ 20.66

Visita chirurgica	€ 20.66
Visita endocrinologica	€ 20.66
Visita nutrizionista	€ 20.66
Esami di laboratorio	
17alfa-idrossi-progesterone (17-OHP)	€ 10.40
25OH-vitamina D	€ 14.00
Albuminemia	€ 8.00
Anticorpi anti-perossidasi (AbTPO)	€ 11.20
Attività protrombinica (AP)	€ 4.80
Calcemia totale	€ 2.00
Colesterolo HDL	€ 4.00
Colesterolo LDL	€ 4.80
Colesterolo totale	€ 2.00
Colinesterasi	€ 4.40
Cortisolemia	€ 9.60
Cortisoluria	€ 9.60
Creatininemia	€ 2.80
Delta-4-androstenedione (D4)	€ 9.60
Emocromo	€ 4.80
Emoglobina glicata (HbA1c)	€ 7.20
Estradiolo (E2 o 17ß-estradiolo)	€ 9.60
Ferritina	€ 9.60
Fibrinogeno	€ 3.20
Folati (acido folico)	€ 9.60
Gamma-glutamil-transpeptidasi (GammaGT)	€ 2.80

Glicemia basale	€ 2.40
Magnesiemia	€ 3.20
Microalbuminuria	€ 4.80
OGTT (glucosio curva da carico 3 determinazioni)	€ 8.40
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	€ 9.60
Ormone luteinizzante (LH)	€ 9.60
Ormone tireotropo (TSH)	€ 9.60
Paratormone (PTH)	€ 9.60
Potassiemia	€ 2.80
Prolattina (PRL)	€ 9.60
Test genetico obesità (*screening* per 4 polimorfismi e/o per FTO - *fat mass and obesity associated gene*)	€ 50.00
Globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin* - SHBG)	€ 9.60
Sodiemia	€ 2.80
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	€ 4.80
Testosterone totale plasmatico	€ 9.60
Tiroxina libera (FT4)	€ 8.40
Transaminasi glutammico ossalacetica (GOT o AST)	€ 2.80
Transaminasi glutammico piruvica (GPT O ALT)	€ 2.80
Trigliceridi	€ 4.80
Uricemia	€ 2.80
Vitamina B12	€ 9.60
Zinco	€ 4.80

Esami strumentali	
Biopsia epatica	€ 120.00
Densitometria ossea (DEXA)	€ 43.38
Densitometria *total body* (DEXA)	€ 50.00
Ecocardiogramma	€ 60.00
Ecografia addome superiore e inferiore	€ 90.00
Ecografia collo	€ 28.41
Ecografia pelvica	€ 45.00
Elettrocardiogramma (ECG)	€ 11.62
Fibroscan (elastografia epatica)	€ 64.00
Gastroscopia	€ 230.00
Impedenzometria (BIA)	€ 20.00
Polisonnografia	€ 139,44
Radiografia del torace	€ 15.49

Costo-efficacia

Farmacoterapia

Lo studio di **Ara 2012** (2) è un rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA) che ha effettuato una revisione sistematica della letteratura degli studi di costo-efficacia di orlistat vs modificazione dello stile di vita (dieta, esercizi, *placebo*).

La tabella riporta le caratteristiche e i risultati relativi alla costo-efficacia degli studi inclusi.

Studio, paese, anno di riferimento e valuta	Trattamento e sua durata	Confronto	Condizioni al basale	Costi delle complicanze, costi indiretti	Orizzonte temporale del modello, tasso di sconto (%), prospettiva	ICER	Soglia WTP
Foxcroft 2005, UK, 2005, £ UK	Orlistat ≤ 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta	Obesi: BMI = 28–47 kg/m^2	No, No	1 anno, NR	Stima del costo/QALY £ 24 431 (*range* analisi di sensibilità: 10 856 - 77 197).	NR
Hertzman 2005, Svezia, 2003, €	Orlistat ≤ 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta	Obesi: media BMI = 36 kg/m^2 Non DM e calo ponderale > 2.5 kg prima di orlistat	Sì, No	Vita intera, 3%	Stima del rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) per QALY guadagnato rispetto alla sola dieta pari a €13 per il paziente medio che inizia orlistat.	NR
Iannazzo 2008, Italia, NR, €	Orlistat 120 mg x 3/die, 4 anni	Modifiche stile di vita	Obesi: BMI ≥ 30 kg/m^2	No, No	10 anni, 3.5%	Rapporto medio incrementale costo-utilità € 75.31 x 1000 QALY	45 000 €/QALY

Studio, paese, anno di riferimento e valuta	Trattamento e sua durata	Confronto	Condizioni al basale	Costi delle complicanze, costi indiretti	Orizzonte temporale del modello, tasso di sconto (%), prospettiva	ICER	Soglia WTP
Lacey 2005, Irlanda, 2003, €	Orlistat ≤ 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta	Sovrappeso: BMI ≥ 28 kg/m^2 No DM2 e calo ponderale > 2.5 kg prima di orlistat	No, No	11 anni, 3%	Confrontando orlistat + dieta ipocalorica con sola dieta ipocalorica, il costo incrementale per anno era € 478	29 500 – 43 500 €/QALY
Lamotte 2002, Belgio, 2000, €	Orlistat dose non riportata, 2 anni	Dieta	Obesi: BMI ≥ 30 kg/m^2 con DM2	Sì, No	10 anni, 3%	Costo-efficacia calcolato 3462 €/anno di vita guadagnato (LYG) per diabetici obesi ipertesi e ipercolesterolemici	NR

Studio, paese, anno di riferimento e valuta	Trattamento e sua durata	Confronto	Condizioni al basale	Costi delle complicanze, costi indiretti	Orizzonte temporale del modello, tasso di sconto (%), prospettiva	ICER	Soglia WTP
Meatzel 2003, Canada, 2001, $ US	Orlistat 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta ed esercizi + trattamento DM2	Sovrappeso o obesi con DM2	Sì, No	11 anni, 3%	Costo medio dei trattamenti stimato a $ 19 987 nel gruppo orlistat vs $ 18 865 nel gruppo trattato solo con anti-diabetici e gestione del peso. Questo si traduce in un rapporto costo-efficacia di $ 8327 per anno di vita guadagnato libero da eventi.	NR
Rouf, 2005, Svezia-Svizzera, NR, €	Orlistat 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta ed esercizi	Sovrappeso o obesi con DM2	Sì, No	11 anni, 3%	L'analisi economica ha mostrato costi per QALY di € 14 000 in Svezia e € 13 600 in Svizzera.	

Studio, paese, anno di riferimento e valuta	Trattamento e sua durata	Confronto	Condizioni al basale	Costi delle complicanze, costi indiretti	Orizzonte temporale del modello, tasso di sconto (%), prospettiva	ICER	Soglia WTP
Van Baal 2006, Paesi Bassi, 2005, €	Orlistat 120 mg x 3/die, 1 anno	Dieta	Obesi: BMI ≥ 30 kg/m^2	No, No	Vita intera, 4%	I costi incrementali per QALY guadagnato sono stati € 17 900 con la sola dieta ipocalorica confrontata a nessun intervento e € 58 800 per dieta ipocalorica + orlistat in confronto con la sola dieta ipocalorica. Presumendo una relazione diretta fra BMI e QoL, questi rapporti diminuivano, rispettivamente, a € 6000/QALY guadagnato e € 24 100/QALY guadagnato	NR

Il trattamento con orlistat è risultato costo-efficace rispetto a *placebo* e modifiche dello stile di vita.

Lo studio di **Kim 2022** (3), condotto in USA è uno studio di costo-efficacia tra semaglutide 2.4 mg vs modificazione dello stile di vita, liraglutide e naltrexone/bupropione.

Le caratteristiche basali dei pazienti, le comorbilità legate all'obesità, i costi dell'assistenza sanitaria e le utilità sono stati simulati sulla base dei dati dello studio STEP 1; i dati sui costi sono stati convertiti al 2021 in dollari americani utilizzando il *Consumer Index Price* e sono state considerate come voci di costi diretti: costi del trattamento, *counselling*, gestione delle comorbilità e trattamento degli eventi avversi (AE). Sconto annuale 3%. WTP è stata stabilita a 150 000 dollari americani per QALY.

La tabella riporta i risultati relativi alla costo-efficacia.

Trattati vs controlli	Paese, prospettiva	Costi base trattamento	Incremento costi	LYG	Incremento LY	QALY	Incremento QALY	ICER
Semaglutide 2.4 mg	USA (ente pagatore)	130 040 $	-	17.071	0.623	13.492	-	-
Liraglutide 3 mg	USA (ente pagatore)	126 786 $	3254 $	17.018	0.74	13.354	0.138	23 556 $
Naltrexone/bupropione	USA (ente pagatore)	109 977 $	20 063 $	17.015	0.74	13.335	0.157	127 518 $
Modifiche stile di vita	USA (ente pagatore)	107 977 $	22 138 $	17.010	0.51	13.311	0.181	122 549 $

In questa valutazione economica, il trattamento con semaglutide 2.4 mg è risultato associato a maggiore aspettativa di vita e QALYs rispetto a modifiche dello stile di vita, liraglutide e naltrexone/bupropione in un orizzonte temporale di 30 anni. Sotto una soglia WTP di $ 150 000, **semaglutide 2.4 mg è risultato avere un rapporto migliore di costo-efficacia rispetto a tutti i comparatori** valutati in pazienti adulti con obesità e sovrappeso e una o più comorbilità legate al peso.

Chirurgia

Lo studio di **Noparatayaporn 2020** (4) è una revisione sistematica di 28 studi di costo-efficacia, che hanno valutato la chirurgia bariatrica rispetto alla terapia abituale (dieta, esercizi, modifiche dello stile di vita).

Venti studi (71.4%) sono stati condotti in pazienti obesi con o senza diabete, mentre 8 studi (28.6%) sono stati condotti solo in pazienti obesi con diabete. Tutti gli studi, ad eccezione di uno, sono stati condotti in pazienti obesi con BMI ≥ 35 kg/m^2 e superiore. I tre interventi più comuni sono stati bendaggio gastrico (GB, N = 15, 53.6%), *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB, N = 20, 71.4%), e *sleeve gastrectomy* (SG, N = 11, 39.3%).

Le stime di beneficio incrementale netto (INB) degli studi inclusi sono state meta-analizzate.

Nelle tabelle seguenti vengono riportate le caratteristiche e i risultati relativi alla costo-efficacia degli studi inclusi.

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Craig 2002, USA	BMI 40-50 kg/m^2 senza patologie croniche	RYGB	Nessun trattamento	Albero decisionale	Pagatore	Vita intera	ND	3%
Campbell 2010, USA	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	LRYGB, LAGB	Nessun trattamento	Markov	Pagatore	Vita intera	ND	3%
McEwen 2010, USA	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	LRYGB 34%, ORYGB 65%, altro 1%	Trattamento abituale	ND	ND	2 anni, vita intera	ND	3%
Maklin 2011, Finlandia	Obesità patologica (BMI medio 47 kg/m^2)	RYGB 68%, SG 30%, AGB 2%	Trattamento normale	Markov	Pagatore (fornitore di servizi sanitari)	10 anni	1 anno	3%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Faria 203, Portogallo	BMI basale medio 49.6 kg/m^2	RYGB, AGB	Miglior trattamento medico	Markov	Società	Vita intera	ND	3%
Castilla 2014, Spagna	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB	Trattamento abituale	Simulazione eventi	Pagatore (SSN spagnolo)	5, 10 anni, vita intera	ND	3%
Lewis 2014, Inghilterra	BMI ≥ 40 kg/m^2	RYGB laparotomico e laparoscopico	*Lighter life total*	Nuovo modello economico	Pagatore (SSN inglese)	10 anni	ND	3.5%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Wang 2014, USA	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	LRYGB, LAGB, ORYGB	Trattamento non chirurgico	Albero decisionale e modello di storia naturale su tutta la vita	Pagatore (fornitore di servizi sanitari)	Vita intera	ND	3%
Borisenko 2015, Svezia	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 98%, SG 1.6%, AGB 0.4%	Terapia medica ottimale	Markov	Pagatore (SSN svedese)	Vita intera	1 mese	3%
Borisenko 2017, Germania	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 51%, SG 17%, AGB 33%	Terapia medica convenzionale	Markov	Fornitore pubblico di servizi	10 anni, vita intera	1 mese	3%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Borisenko 2017, Danimarca	BMI basale medio 42 kg/m^2	RYGB 68.8%, SG 31%, AGB 0.2%	Terapia medica ottimale	Markov	Pagatore	10 anni, vita intera	1 mese	3%
Cohen 2017, Brasile	BMI ≥ 35 kg/m^2	ORYGB > 90%	Terapia medica standard	Markov	Pagatore (SSN brasiliano)	20 anni	1 anno	3%
Gulliford 2017, UK	Obesità patologica grave (BMI 35-39 kg/m^2	LRYGB 33%, SG 33%, AGB 33%	Terapia non chirurgica standard	Markov	Pagatore (SSN)	Vita intera	1 anno	3.5%
James 2017, Australia	BMI ≥ 35 kg/m^2	AGB, RYGB, SG	Terapia abituale	Markov	Pagatore (SSN australiano)	Vita intera	1 anno	5%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Lucchese 2017, Italia	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 28.21%, SG 34.63%, AGB 37.15%	Terapia medica ottimale	Markov	Pagatore	10 anni, vita intera	1 mese	3%
Alsumali 2018, USA	BMI ≥ 35 kg/m^2	LAGB, LRYGB, LSG	Non chirurgia	Markov	Pagatore (servizi sanitari US)	Vita intera	1 anno	3%
Borisenko 2018, Belgio	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 75%, SG 20%, AGB 5%	Terapia medica convenzionale	Markov	Pagatore	10 anni, vita intera	1 mese	3%
Borisenko 2018, Inghilterra	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 56%, SG 22%, AGB 22%	Terapia abituale	Markov	Pagatore (SSN inglese)	10 anni, vita intera	1 mese	3.5%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione mista di obesi (con e senza DM)								
Sanchez-Santos 2018, Spagna	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con comorbilità	RYGB 76%, SG 22%, AGB 2%	Trattamento conservativo	Markov	Pagatore (SSN spagnolo)	10 anni, vita intera	1 mese	3%
Assumpcao 2019, Brasile	BMI ≥ 40/ ≥ 35 kg/m^2 con ≥ 1 comorbilità correlata a obesità	*Bypass* gastrico laparotomico	Trattamento clinico	Markov	Pagatore (SSN brasiliano)	10 anni	1 anno	5%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione di obesi diabetici								
Ackroyd 2006, Germania, Francia, UK	BMI ≥ 35 kg/m^2	LRYGB, AGB	Trattamento convenzionale	Non specificato	Pagatore	5 anni	ND	3.5%
Anselmino 2009, Austria, Italia, Spagna	BMI ≥ 35 kg/m^2	RYGB, AGB	Trattamento convenzionale	Non specificato	Pagatore	5 anni	ND	3.5%
Ikramuddin 2009, USA	BMI basale medio 48.4 kg/m^2 con comorbilità	RYGB	Trattamento medico standard	Modello CORE diabete	Pagatore	35 anni	ND	3%
Keating 2009, Australia	BMI basale medio 37 kg/m^2 (DM da < 2 anni)	LAGB	Terapia convenzionale	Markov	Pagatore (sistema sanitario)	Vita intera	1 anno	3%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione di obesi diabetici								
Hoerger 2010, USA	BMI ≥ 35 kg/m^2	RYGB, AGB	Terapia anti-diabetica abituale	Markov	ND	Vita intera	1 anno	3%
Pollock 2013, UK	BMI basale medio 37.1 kg/m^2 (DM in media da 1 anno)	LAGB	Trattamento medico standard	Versione 8.0 del modello CORE diabete	Pagatore (SSN britannico)	40 anni	ND	3.5%
Gil-Rojas 2019, Colombia	BMI ≥ 35 kg/m^2 con ≥ 1 comorbilità	SG, RYGB	Trattamento non chirurgico	Markov	Pagatore (SSN colombiano)	5 anni	1 anno	5%
Viratanapanu 2019, Tailandia	BMI ≥ 32.5 kg/m^2	BS (RYGB 61.6%)	Trattamento ordinario	Markov	Pagatore	50 anni	1 anno	3%

Autore anno, Paese	Caratteristiche dei pazienti	Intervento	Confronto	Modello	Prospettiva	Orizzonte temporale	Lunghezza del ciclo	Tasso di sconto
Popolazione di obesi diabetici								
BMI = *body mass index*; DM = diabete mellito; BS = interventi bariatrici misti; AGB = bendaggio gastrico regolabile (L/O = laparoscopico/laparotomico); RYGB = *Roux-en-Y gastric bypass*; SG = *sleeve gastrectomy;* ND = non definito								

Beneficio incrementale netto (INB) della chirurgia bariatrica nella popolazione obesa mista (con e senza diabete)					
Autore anno	**Intervento**	**Scenario**	**Soglia CE (Int $)**	**ICER (Int $) per QALY**	**INB (Int $)***
Orizzonte temporale: Vita intera					
Craig 2002	RYGB	5	50 000.00	23 660.93	53 318.12
Campbell 2010	AGB	4	25 000.00	6 898.71	36 999.05
	RYGB	4	25 000.00	7 154.21	51 734.94
McEwen 2010	BS	5	50 000.00	1 769.69	84 885.35
Faria 2013	RYGB	5	32 894.74	-12 137.00	85 560.31
	AGB	5	32 894.74	-4 113.20	22 574.84
Castilla 2014	RYGB	4	46 224.96	-4 060.59	283 107.65
Wang 2014	RYGB	5	50 000.00	7 793.09	118 179.34
	AGB	5	50 000.00	7 320.79	93 894.27
Borisenko 2015	BS	4	34 731.95	-2 160.20	151 257.82
Borisenko 2017a	BS	4	45 278.14	-3 725.61	156 812.00
Borisenko 2017b	BS	1	30 066.06	-1 801.87	92 417.00
Gulliford 2017	BS	1	28 943.56	11 360.87	43 967.78
James 2017	AGB	4	48 746.52	18 403.29	15 171.61
	RYGB	4	48 746.52	17 041.90	22 510.28
	SG	4	48 746.52	20 712.92	21 585.9
Lucchese 2017	BS	4	68 775.79	-3 856.07	232 421.96
Alsumali 2018	SG	5	100 000.00	8 212.91	127 584.06
	RYGB	5	100 000.00	5 842.91	178 898.47
	AGB	5	100 000.00	8 812.65	84 804.24
Borisenko 2018a	BS	4	36 630.04	-2 509.38	195 697.08

Beneficio incrementale netto (INB) della chirurgia bariatrica nella popolazione obesa mista (con e senza diabete)					
Autore anno	**Intervento**	**Scenario**	**Soglia CE (Int $)**	**ICER (Int $) per QALY**	**INB (Int $)***
Borisenko 2018b	BS	4	43 415.34	-1 076.26	177 966.42
Sanchez-Santos 2018	BS	4	46 224.96	-108.58	203 867.60
Orizzonte temporale: 10 anni					
Maklin 2011	BS	5	43 987.02	-50 822.89	54 989.75
Castilla 2014	RYGB	3	46 224.96	6604.72	17 908.35
Lewis 2014	AGB	5	28 943.56	33 503.20	-1924.17
	RYGB	5	28 943.56	26 685.53	1652.88
Lucchese 2017	BS	5	68 775.79	3441.17	71 868.08
Borisenko 2017a	BS	5	45 278.14	3437.25	50 209.06
Borisenko 2017b	BS	1	30 066.06	2557.66	30 259.24
Borisenko 2018a	BS	1	36 630.04	3776.71	42 709.33
Borisenko 2018b	BS	1	43 415.34	5171.72	65 014.15
Sanchez-Santos 2018	BS	5	46 224.96	9501.30	58 757.85
Orizzonte temporale: < 10 anni					
Castilla 2014 (5 anni)	RYGB	3	46 224.96	-43 082.87	-11 342.09
McEwen 2010 (2 anni)	BS	5	50 000.00	60 432.75	-2921.17

Tutti i valori unitari monetari sono espresso in dollari internazionali (Int$) con riferimento al 2019.

BS = interventi bariatrici misti; AGB = bendaggio gastrico regolabile; RYGB = *Roux-en-Y gastric bypass*; SG = *sleeve gastrectomy*.

*Confrontato con chirurgia non bariatrica.

Gli scenari indicano la tipologia di dati disponibili per poter effettuare le analisi:

1. dati completi;
2. studi per i quali è stata stimata indirettamente la varianza della media dei costi;

Beneficio incrementale netto (INB) della chirurgia bariatrica nella popolazione obesa mista (con e senza diabete)					
Autore anno	**Intervento**	**Scenario**	**Soglia CE (Int $)**	**ICER (Int $) per QALY**	**INB (Int $)***

3. studi che riportavano l'ICER, stimato attraverso modelli Monte Carlo;
4. studi che riportavano solo medie dei parametri di costo ed efficacia/utilità (oltre al grafico costo-efficacia);
5. studi che riportavano solo le medie dei parametri di costo ed efficacia/utilità e per i quali le misure di dispersione sono state estrapolate da altri studi con medie simili.

Beneficio incrementale netto (INB) della chirurgia bariatrica nella popolazione obesa con diabete					
Autore anno	**Intervento**	**Scenario**	**Soglia CE (Int $)**	**ICER (Int $) per QALY**	**INB (Int $)***
Orizzonte temporale: Vita intera					
Ikramuddin 2009	RYGB	3	50 000.00	27 288.00	20 418.09
Keating 2009	AGB	5	34 818.94	-1920.15	44 086.91
Hoerger 2010	AGB (DM neodiagnosticato)	4	50 000.00	15 291.61	54 492.17
	RYGB (DM neodiagnosticato)	4	50 000.00	9075.27	90 443.65
	AGB (DM accertato)	4	50 000.00	13 883.24	48 396.46
	RYGB (DM accertato)	4	50 000.00	12 573.78	63 624.58
Pollock 2013	AGB	2	28 943.56	6324.21	20 809.80
Borisenko 2015	BS	5	34 731.95	-4239.27	192 907.54
Gulliford 2017	BS	5	28 943.56	9842.15	46 550.13
Borisenko 2018	BS	5	43 415.34	-4061.37	192 280.69
Sanchez-Santos 2018	BS	5	46 224.96	-2514.42	231 512.08
Orizzonte temporale: 10 anni					
Borisenko 2018	BS	5	43 415.34	-34.84	175 973.21
Sanchez-Santos 2018	BS	5	46 224.96	4626.93	6 6556.85
Orizzonte temporale: 5 anni					
Ackroyd 2006	RYGB (Germania)	5	45 120.20**	-5960.63	68 448.30
	AGB (Germania)	5	45 120.20**	-5538.27	52 178.22
	RYGB (Francia)	5	44 682.86**	-6710.41	68 866.99
	AGB (Francia)	5	44 682.86**	-6667.56	52 890.94
	RYGB (UK)	5	28 943.56	3049.15	34 698.50
	AGB (UK)	5	28 943.56	3877.27	25 818.28

Beneficio incrementale netto (INB) della chirurgia bariatrica nella popolazione obesa con diabete					
Autore anno	**Intervento**	**Scenario**	**Soglia CE (Int $)**	**ICER (Int $) per QALY**	**INB (Int $)***
Anselmino 2009	RYGB (Austria)	5	35 928.14	-2107.32	50 941.76
	AGB (Austria)	5	35 928.14	-4166.58	41 229.87
	RYGB (Italia)	5	41 265.47	-1951.70	57 923.50
	AGB (Italia)	5	41 265.47	-1686.98	44 148.91
	RYGB (Spagna)	5	46 224.96	2558.50	58 516.99
	AGB (Spagna)	5	46 224.96	4681.21	42 713.60

Tutti i valori unitari monetari sono espresso in dollari internazionali (Int$) con riferimento al 2019.

BS = interventi bariatrici misti; AGB = bendaggio gastrico regolabile; RYGB = *Roux-en-Y gastric bypass*; SG = *sleeve gastrectomy*.

*Confrontato con chirurgia non bariatrica.

**La soglia è proporzionale al prodotto interno lordo *pro-capite* moltiplicato per quel fattore di correzione

Gli scenari indicano la tipologia di dati disponibili per poter effettuare le analisi:

1. dati completi;
2. studi per i quali è stata stimata indirettamente la varianza della media dei costi;
3. studi che riportavano l'ICER, stimato attraverso modelli Monte Carlo;
4. studi che riportavano solo medie dei parametri di costo ed efficacia/utilità (oltre al grafico costo-efficacia);
5. studi che riportavano solo le medie dei parametri di costo ed efficacia/utilità e per i quali le misure di dispersione sono state estrapolate da altri studi con medie simili.

Gli INB di chirurgia bariatrica vs la terapia abituale nella popolazione con obesità mista (con e senza diabete) sono risultati molto variabili (I^2 = 83.9%) e la loro meta-analisi è di $ 101 897.96 (IC95% 79 390.93 – 124 404.99).

Anche nella popolazione obesa con diabete la stima della meta-analisi dei sette studi inclusi ha mostrato una costo-efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia abituale: $ 80 826.28 (IC95% $ 32 500.75 – 129 151.81; I^2 = 85.0%).

È stata eseguita un'analisi di sottogruppo per tipi di chirurgia bariatrica (per GB, SG e RYGB): AGB, SG e interventi misti di BS si sono dimostrati costo-efficaci e le stime meta-analizzate sono:

- AGB vs terapia abituale: $ 51 143.29 (IC 95% $ 15 735.29 – 86 551.29; I^2 = 37.1%);
- SG vs terapia abituale: $ 127 578.98 (IC 95% $ 62 139.61 – 193 018.36; I^2 = 0%);
- chirurgia bariatrica (mista) vs terapia abituale: $ 143 438.56 (IC 95% $ 91 320.26 – 195 556.88; I^2 = 89.5%).

Solo l'analisi di sottogruppo per RYGBP vs terapia abituale non ha dimostrato la costo-efficacia: $ 110 928.33 (IC 95% CI $ 8 677.49 – 230 534.14; I^2 = 85.2%)

È stato inoltre identificato uno studio di costo-efficacia tra la chirurgia bariatrica e la modificazione dello stile di vita in pazienti obesi con cirrosi da steato-epatite non alcolica (5).

Le caratteristiche basali dei pazienti, le comorbilità legate all'obesità, i costi dell'assistenza sanitaria, e le utilità (QoL) sono stati simulati sulla base dei dati dello US *National Health and Nutritional Examination Survey* e dell'*American College of Surgeons National Quality Improvement Survey;* i dati sui costi sono stati convertiti al 2017 in dollari americani, utilizzando il *Consumer Index Price* e sono state considerate come voci di costi diretti: costi degli interventi chirurgici e delle complicazioni chirurgiche; tasso di sconto annuale 3%. La WTP è stata stabilita a 100 000 dollari americani per QALY. La prospettiva delle analisi è quella del terzo pagatore. In tabella vengono riportate i risultati relativi alla costo-efficacia suddivise per intervento chirurgico e grado di severità dell'obesità.

Grado di severità	Trattamento vs controllo	Costi base trattamento vs costi base controllo	Costi incrementali	LYG (tratt vs contr)	Aumento LY	QALY (tratt *vs* contr)	Aumento QALY	ICER
Obesità moderata	SG *vs* LS	216 075 *vs* 206 809	1122 $	12.593 *vs* 10.976	1.530	6.0088 *vs* 5.186	0.829	10 274 $
Obesità moderata	GB *vs* LS	222 174 *vs* 206 809	6099 $	12.604 *vs* 10.976	0.011	6.106 *vs* 5.106	0.019	329 002 $
Obesità lieve	SG *vs* LS	209 976 *vs* 197 486	4848 $	13.131 *vs* 11.949	1.130	6.457 *vs* 5.790	0.648	18 716 $
Obesità lieve	GB *vs* LS	215 990 *vs* 197 486	6 014 $	13.137 *vs* 11.949	0.006	6.458 *vs* 5.790	0.002	3 667 701 $
Sovrappeso	SG vs LS	203 660 *vs* 186 264	10 153 $	13.632 *vs* 12.939	0.681	6.681 *vs* 6.418	0.258	66 119 $
Sovrappeso	GB *vs* LS	209 606 *vs* ??	5946 $	13.633 *vs* 12.939	0.001	6.681 *vs* 6.418	0	Assolutamente dominato

In questa valutazione economica, il trattamento con SG è risultato associato a una maggiore aspettativa di vita e QALY rispetto alla modificazione dello stile di vita. Sotto una soglia WTP di $ 100 000, il trattamento con SG è risultato avere un rapporto di costo-efficacia migliore rispetto alla modificazione dello stile di vita in adulti obesi o in sovrappeso con cirrosi da steato-epatite non alcolica.

Il GB ha superato la soglia di WTP comunemente accettata di $ 100 000 per QALY in qualsiasi categoria di peso. GB potrebbe diventare costo-efficace se il costo della chirurgia diminuisse, dal suo valore di base di $ 28 734, di $ 4889 per l'obesità lieve e di $ 3189 per l'obesità moderata.

Conclusioni

Il trattamento con orlistat è risultato costo-efficace rispetto a *placebo* e modifiche dello stile di vita nella popolazione obesa con e senza diabete.

Semaglutide 2.4 mg è costo-efficace rispetto a liraglutide, naltrexone/bupropione e alle modifiche dello stile di vita, con una WTP di 150 000 $ nella popolazione obesa con comorbilità legate al peso.

SG e AGB si sono dimostrati costo-efficaci rispetto alla terapia abituale nella popolazione con obesità mista (ad es. con/senza diabete) e nella sola popolazione obesa con diabete.

RYGBP non si è dimostrato costo-efficace rispetto alla terapia abituale nella popolazione con obesità mista (ad es. con/senza diabete) e nella sola popolazione obesa con diabete.

SG si è dimostrato costo-efficace rispetto alla terapia abituale nei pazienti con cirrosi da steato-epatite non alcolica in tutte le categorie di peso.

GB non si è dimostrato costo-efficace nei pazienti con cirrosi da steato-epatite non alcolica in qualsiasi categoria di peso.

Bibliografia

1. FASDAC. Nomenclatore tariffario 2021.
2. Ara R, et al. 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: 5. doi: org/10.3310/hta16050.

3. Kim N, et al. 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: 740-52. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.7.740.
4. Noparatayaporn P, et al. Incremental net monetary benefit of bariatric surgery: systematic review and meta-analysis of cost-effectiveness evidences. Obes Surg 2021, 31: 3279–90. doi: 10.1007/s11695-021-05415-9.
5. Klebanoff MJ, 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.

Allegato A

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Terapia farmacologica

(((((((("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 drug*[Title/Abstract]))) OR (Pharmacotherapy[Title/Abstract])) OR (((((("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]) OR (("Naltrexone"[Mesh]) OR (Naltrexone [Title/Abstract] OR antaxone[Title/Abstract] OR trexan[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 Saxenda[Title/Abstract]))) OR (("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (rybelsus[Title/Abstract] OR Ozempic[Title/Abstract])))))) NOT ((((((("Animals, Laboratory"[Mesh]) OR "Animal Experimentation"[Mesh]) OR "Models, Animal"[Mesh]) OR "Rodentia"[Mesh]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract]))))) OR ((((((("Child"[Mesh]) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) 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]))

Medline (Pubmed) (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Chirurgia

(((((("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]))

Embase (dal 1990 al 12 maggio 2022)

Terapia farmacologica

#1 'body weight loss'/exp/mj

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

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

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'amfebutamone'/exp/mj OR ' Naltrexone'/exp/mj OR 'tetrahydrolipstatin'/exp/mj

#6 ((bupropion OR amfebutamone OR wellbutrin OR zyban OR quammen OR zyntabac:ti,ab

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

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

#9 victoza OR saxenda:ti,ab

#10 rybelsus OR ozempic:ti,ab

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

#12 OR (#5-#11)

#13 #4 AND #12

#14 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj

#15 'a cost-effectiveness analysis' OR 'the cost effectiveness' OR 'a cost-utility analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost- effectiveness' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis':ti

#16 'cost-benefit analyses' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit analyses' 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 'costs and cost analyses' OR 'cost analysis' OR 'cost analyses' 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 cost OR costs OR 'cost measures' OR 'cost measure' OR 'decision analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'clinical effectiveness':ti,ab

#16 OR (#14-#16)

#17 #13 AND #16

Chirurgia

#1 'bariatric surgery'/exp/mj

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

#3 '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

#4 'gastric bypass surgery'/exp/mj

#5 '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

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

#7 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#8 ((biliopancreatic OR 'bilio-pancreatic' OR 'bilio pancreatic') NEXT/2 (diversion* OR bypass*)):ti,ab

#9 'biliopancreatic diversion with duodenal switch (bpd-ds)' OR 'biliopancreatic diversion with duodenal switch' OR 'duodenal switch':ti,ab

#10 ('single anastomos*' NEXT/2 ('duodenal ileal bypass' OR 'duodeno ileal bypass' OR 'duodenal- ileal

bypass' OR 'duodeno- ileal bypass')):ti,ab

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

#12 (OR #1-#11)

#13 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj

#14 'a cost-effectiveness analysis' OR 'the cost effectiveness' OR 'a cost-utility analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost- effectiveness' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis':ti

#15 'cost-benefit analyses' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit analyses' 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 'costs and cost analyses' OR 'cost analysis' OR 'cost analyses' 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 cost OR costs OR 'cost measures' OR 'cost measure' OR 'decision analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'clinical effectiveness':ti,ab

#16 OR (#13-#15)

#17 #12 AND #16

8.11 Appendice 11. Conflitti di interesse

***Panel* della LG**	
Marco Chianelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luca Busetto	Bupropione/Naltrexone, Liraglutide e Semaglutide
Roberto Vettor	Bupropione/Naltrexone, Liraglutide e Semaglutide
Alice Albanese	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marilia Carabotti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Daniela Casarotto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni De Pergola	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Olga Eugenia Disoteo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ilenia Grandone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Gerardo Medea	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enzo Nisoli	Liraglutide
Marco Raffaelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sami Schiff	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Federico Vignati	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Iris Zani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

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
Marta Monteforte	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonino Carmelo Tralongo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Giorgio Borretta	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Michele Carruba	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Grazia Carbonelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio De Luca	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simona Frontoni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Ginanni Corradini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabrizio Muratori	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

8.12 Appendice 12. Contributi dei revisori

I commenti dei revisori sono stati valutati dal *panel* e integrati nel testo dopo discussione.

8.13 Appendice 13. Altra documentazione

8.13.1 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.

8.13.2 Dichiarazioni

8.13.2.1 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".

8.13.2.2 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.

8.13.3 AGREE *Reporting Checklist*

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.)	Paragrafo scopo, pg 16
	X Target (es. paziente, popolazione, società)	Pg 17
	X Benefici o risultati attesi	Pg 16
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	X Popolazione target	Paragrafo scopo, pg 16; Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione ed esclusione, pg 100
	X Interventi o esposizioni	Pg 100
	X Confronti (se appropriati)	Pg 100
	X Outcome	Pg 101
	X Setting o contesto assistenziale	Pg 17
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	X Popolazione target, genere ed età	Pg 17
	X Condizioni cliniche (se rilevanti)	Pg 17
	X Severità/stadio della malattia (se rilevante)	Pg 17
	X Comorbilità (se rilevanti)	Pg 17
	X Popolazioni escluse (se rilevanti)	Appendice 1, pg 100

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	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
	X Professione (es. medico, ostetrico, economista)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
	X Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
	X Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
	X Area geografica (es. Seattle, WA)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
	X Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
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)	Capitolo 6 metodologia, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 86
	X Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	Pg 17

	X Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	Pg 17
	X Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Pg 17
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)	Paragrafo scopo e obiettivi della linea guida, pg 17
	X Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, ecc.)	Pg 17

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.*	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Appendice 2, pg 103 Capitolo 6 metodologia, paragrafo ricerca della letteratura, pg 83
	☒ Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Appendice 2, pg 103
	☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, ecc.)	Appendice 2, pg 103
	☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 2, pg 103
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Appendice 1, pg 100
	☒ Disegno di studio	Appendice 1, pg 101
	☒ Interventi (o esposizioni)	Appendice 1, pg 100
	☒ Confronti (se rilevante)	Appendice 1, pg 100
	☒ Outcome	Appendice 1, pg 101
	☐ Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	
9. PUNTI DI FORZA E	☒ Disegno degli studi inclusi	Appendice 6, pg 160

LIMITI DELLE EVIDENZE *Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze 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 Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove, pg 83
	X Rilevanza degli outcome primari e secondari	Prioritizzazione degli esiti, pg 82
	X Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Appendice 9, *Summary of findings,* da pg 256
	X Direzione dei risultati tra i diversi studi	Appendice 9, *Summary of findings,* da pg 256
	X Entità dei benefici rispetto ai rischi	Cap 5, paragrafo applicabilità, pg 80
	X Applicabilità al contesto assistenziale reale	Cap 5, paragrafo applicabilità, pg 80
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*	X Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. *step* del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	Capitolo 6, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 86
	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.)	Capitolo 6, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 86; appendice 13, pg 358

consenso.	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.)	Capitolo 6, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 86

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	Appendice 8, pg 209
	X Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Appendice 8, pg 212
	X Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	Appendice 8, pg 214
	X Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Appendice 8, pg 253
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	Capitolo 6 raccomandazioni, pg 86; capitolo 7 analisi della letteratura, pg 89
	X Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di	Appendice 8, pg 250

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
	voci bibliografiche)	
	X Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Appendice 8, pg 250
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.*	X Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.)	Capitolo 6 metodologia, paragrafo revisori esterni, pg 88
	X Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	Paragrafo revisori esterni, pg 88
	X Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 15
	X Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 15; appendice 12, pg 357
	X Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea	Paragrafo revisori esterni, pg 88

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
	guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO *Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.*	X Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	Capitolo 6, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 88
	X Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	Capitolo 6, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 88
	X Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Capitolo 6, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 88

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	Raccomandazioni, pg 18
	X Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	Introduzione e razionale, pg 21
	X Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	Raccomandazioni, pg 18
	☐ 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	Introduzione, capitolo 1.4, pg 42
	X Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Raccomandazioni, pg 18
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	Raccomandazioni, pg 18
	X Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Raccomandazioni, pg 18

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	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 79
	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)	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 80
	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)	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 80
	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	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 80

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	Capitolo 5 implementazione, pg 80

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.)	Appendice 10, pg 319; capitolo 4, pg 64
	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.)	Appendice 10, pg 319
	X Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	Appendice 10, pg 319
	X Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Appendice 10, pg 319, capitolo 4, pg 64
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	Capitolo 4, pg 64
	X Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	Capitolo 4, pg 64
	X Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Capitolo 4, pg 64
	X Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Capitolo 4, pg 64

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	Capitolo 3, pg 64
	X Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Capitolo 3, pg 64
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	Capitolo 2, pg 63
	X Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	Capitolo 2, pg 63
	X Descrizione dei conflitti di interesse	Appendice 11, pg 356
	X Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Capitolo 2, pg 63