

SIMPOSIO

Focus su MASH, OSAS e neoplasie: complicanze rilevanti per il rischio clinico globale

Focus on MASH, OSAS and cancer: relevant complications for overall clinical risk

Maria Letizia Petroni¹, Lucia Brodosi², Giulio Marchesini³

¹Divisione di Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. ²SSD Nutrizione Clinica e Metabolismo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. ³Professore Alma Mater, Università di Bologna.

Corresponding author: giulio.marchesini@unibo.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Petroni ML, Brodosi L, Marchesini G. Focus su MASH, OSAS e neoplasie: complicanze rilevanti per il rischio clinico globale. JAMD 28:277–291, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.16

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 G Marchesini. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest See at the bottom of article.

Abstract

Obesity carries significant risks on several organs and tissues; in the present review we discuss the metabolic risk on the hepatic parenchyma, the risks associated with sleep apnea syndrome and the risk of cancer. Steatotic liver disease has been extensively investigated in the past 25 years. After a lot of negative studies, we now have several candidate drugs that, either by means of a direct action on the liver or *via* a massive and sustained weight loss, proved able to reduce the risk of progression of the natural history of liver disease towards cirrhosis and, possibly, to hepatocellular carcinoma. Similarly, the use of GLP-1 receptor agonists, double (GLP-1/GIP or GLP-1/Glucagon) and triple GLP-1/GIP/Glucagon agonists have opened a new era also in the treatment of comorbidities. Finally, bariatric (metabolic) surgery remains a possible intervention to reduce mortality risk. In the general population, however, only prevention strategies may be feasible to reduce the overall risks.

KEY WORDS fatty liver; fibrosis; cirrhosis; obstructive apnea; snoring; cancer; weight loss; GLP-1 receptor agonists; bariatric surgery; liver transplantation.

Riassunto

L'obesità comporta rischi significativi su molteplici organi e tessuti; tra questi vengono discussi in questa rassegna il rischio metabolico sul fegato, il rischio legato allo sviluppo di apnee ostruttive durante il sonno e l'aumentata incidenza di neoplasie. La malattia epatica steatosica è stata oggetto di un'intensa ricerca negli ultimi 25 anni. Dopo numerosi fallimenti si è giunti oggi allo sviluppo di farmaci che agendo direttamente sul tessuto epatico o indirettamente, tramite un'importante e sostenuta perdita di peso, sono in grado di ridurre la progressione

verso la cirrosi e (forse) l'epatocarcinoma. Ugualmente, per le apnee ostruttive ed il rischio di tumori si apre una stagione di trattamento, attraverso farmaci agonisti del GLP-1, agonisti doppi GLP-1/GIP o GLP-1/Glucagon o, infine, tripli agonisti (GLP-1/GIP/Glucagone). Anche l'efficacia della chirurgia bariatrica (metabolica) nella prevenzione degli eventi sfavorevoli è ben accertata; i benefici dei trattamenti non debbono comunque portare a sottovalutare gli strumenti di prevenzione, che rimangono cardinali in una gestione globale dei rischi.

PAROLE CHIAVE steatosi epatica; fibrosi; cirrosi; apnea ostruttiva; russamento; tumori; perdita di peso; agonisti GLP-1; chirurgia bariatrica; trapianto di fegato.

Introduzione

Sebbene il rischio cardiovascolare rappresenti la principale minaccia per la salute nelle persone con obesità, in particolare in presenza di diabete, anche altri organi bersaglio sono coinvolti in modo rilevante, con un impatto significativo sulla morbilità e mortalità. È pertanto fondamentale adottare un approccio integrato che consideri in senso competitivo tutti i potenziali esiti avversi legati all'obesità.

Almeno 3 condizioni rivestono particolare importanza, ovvero il danno epatico metabolico, oggi inquadrato nella grande categoria della malattia epatica steatosica (acronimo inglese: Steatotic Liver Disease – SLD), nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), ed infine nel rischio oncologico, rischio globale che raggiunge percentuali significative per alcuni organi. La loro importanza è aumentata dal fatto che le tre condizioni sono strettamente in rapporto tra loro, non solo attraverso l'obesità che ne può essere il comune denominatore.

La malattia epatica steatosica

Nosografia

La malattia epatica steatosica è stata oggetto di un'intensa ricerca negli ultimi 25 anni e sono disponibili diverse monografie che ne coprono i vari aspetti⁽¹⁾; anche la nosografia di questa condizione ha presentato molteplici cambiamenti negli ultimi 5 anni.

Dalla originale definizione di steatosi epatica o steatoepatite non alcolica (NAFLD e NASH, rispettiva-

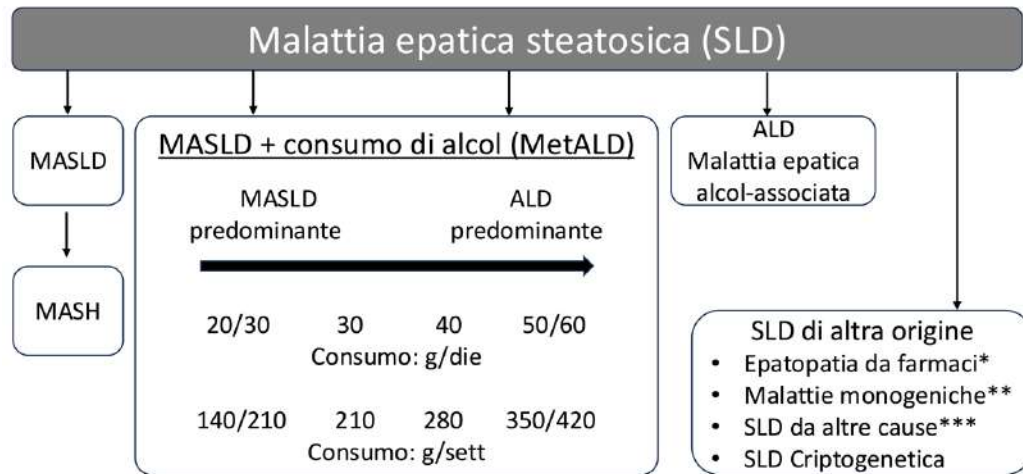
mente), si è passati a malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MAFLD e MASH)⁽²⁾. Si è infine giunti ad includere in un unico contenitore ogni forma di steatosi (SLD)⁽³⁾, divisa in funzione del consumo di alcol in MASLD o MASH (malattia epatica in presenza di almeno un fattore metabolico ed un consumo abituale di alcol nullo o minimo, associata o meno ad infiammazione), in Met-ALD (Metabolic-Alcoholic) per un consumo di alcol moderato ed infine ALD (Alcoholic Liver Disease) per un consumo ancora superiore, che determini per sé il danno epatico (Figura 1). Le ragioni per questo cambio di nomenclatura sono molteplici e vanno dalla necessità di evitare lo stigma legato sia alla parola "grasso", sia al termine "alcolica" nella gran parte dei pazienti che non consumano dosi significative di alcol, sia al bisogno di mantenere in un unico contenitore la malattia metabolica e quella alcolica che variamente si intrecciano nel singolo paziente.

Qualunque sia la definizione che vogliamo accettare, il problema sostanziale è la presenza di un danno epatico di origine metabolica, strettamente correlato alla resistenza all'insulina ed alle diverse componenti della sindrome metabolica⁽⁴⁾, in grado di progredire da una forma di steatosi pura alla steatoepatite, caratterizzata dalla presenza di cellule balloniformi e da fibrosi più o meno severa, fino alla cirrosi ed al carcinoma epatocellulare⁽⁵⁾. Le tre caratteristiche istologiche fondamentali sono quindi la steatosi, la necroinfiammazione e la fibrosi.

La diagnosi di SLD, nelle sue forme MASLD e MASH, richiede infatti la presenza di almeno un componente delle 5 caratteristiche selezionate per indicare la presenza della sindrome metabolica (aumento della circonferenza vita/BMI, diabete o elevati valori di glicemia a digiuno o postprandiale, elevati valore di pressione arteriosa, ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolo HDL, come definiti da Alberti e Zimmet⁽⁶⁾).

Epidemiologia e diagnosi

Molti studi sono disponibili sull'epidemiologia di questa condizione patologica. I dati più recenti, pur riferiti alla NAFLD e non alla nuova classificazione – ma ogni confronto documenta minime variazioni –, portano a considerare una prevalenza globale a livello mondiale intorno al 30%, con una tendenza sistematica all'aumento rilevata negli studi più recenti, più elevata in America latina (45%), Medio oriente e Nord Africa, e minore in estremo oriente ed Euro-



MASLD = Metabolic [dysfunction]-associated Steatotic liver disease; MASH = Metabolic [dysfunction]-associated Steato-hepatitis; Met-ALD = Metabolic/Alcoholic Liver Disease; ALD = Alcoholic liver disease.

*Esempio: amiodarone. **Esempio: intolleranza ereditaria al fruttosio. ***Esempio: steatosi da HCV.

Figura 1 | Classificazione della malattia epatica steatosica (Steatotic Liver Disease – SLD), con riferimento al consumo quotidiano o settimanale di alcol. Dati ripresi da Rinella et al, con modifiche⁽³⁾.

pa, ove peraltro ha una forte tendenza all'aumento⁽⁷⁾. Pur essendo presente anche in soggetti normopeso o sovrappeso (lean MASLD), la prevalenza della MASLD cresce progressivamente con i vari gradi di obesità, fino a raggiungere valori anche $\geq 80\%$, nella popolazione sottoposta a chirurgia bariatrica. La patologia si riscontra in ogni età, ma risulta particolarmente preoccupante in età pediatrica, potendo realizzare complicanze severe nel corso degli anni. La prevalenza è maggiore negli uomini fino ai 50 anni, ma aumenta poi in modo significativo nelle donne in età post-menopausale, nella quali la malattia può assumere un decorso particolarmente evolutivo.

Da ultimo, esistono alcuni caratteri genetici di rischio ed altri di protezione nei confronti della MASLD, ed è possibile calcolare un indice di rischio genetico sulla base di alcuni polimorfismi (Polygenic Risk Score – PRS). Il PRS si associa non solo alla prevalenza di malattia, ma soprattutto al rischio finale di progressione, di complicanze epatiche ed extraepatiche (diabete)⁽⁸⁾, di mortalità generale ed infine di sviluppo di epatocarcinoma⁽⁹⁾.

La diagnosi di MASLD si basa essenzialmente sul riscontro di steatosi all'ecografia, metodica qualitativamente valida sulla base di criteri definiti, ma di difficile e soggettiva interpretazione quantitativa. Oggi sono disponibili marcatori surrogati affidabili⁽¹⁰⁾, sia biochimici (Fatty Liver Index [FLI] in particolare⁽¹¹⁾), sia strumentali (Controlled Attenuation Parameter [CAP]⁽¹²⁾) ottenibile con una sonda specifica durante

la valutazione della fibrosi. La steatosi in sé riveste comunque scarso valore prognostico, considerando la sua facile e rapida risoluzione con la perdita di peso e/o il controllo metabolico. Una lunga serie di dati documenta che l'evoluzione della patologia verso la cirrosi e la possibile insufficienza epato-cellulare sono dettate dalla fibrosi⁽¹³⁾, che predice anche la mortalità generale ed il rischio cardiovascolare anche se misurata da semplici biomarcatori surrogati, come il Fibrosis-4 index (FIB-4)⁽¹⁴⁾. Proprio il FIB-4 è così divenuto il marcatore di elezione per individuare i soggetti a rischio di fibrosi avanzata e l'andamento della fibrosi nel tempo, ed è inserito nelle Linee Guida italiane per la gestione della MASLD⁽¹⁵⁾. In alternativa si suggerisce l'uso del NAFLD Fibrosis score⁽¹⁶⁾, calcolabile sulla base di parametri più difficilmente disponibili nella pratica clinica. L'uso di altri biomarcatori è sconsigliabile, sia perché supportati da una letteratura meno vasta, sia perché a pagamento; questa seconda limitazione vanifica l'ampia diffusione del processo di ricerca dei casi a rischio, fondamentale per una gestione condivisa della patologia tra molteplici specialisti.

Anche il FIB-4, comunque, presenta limiti oggettivi, legati al fatto che, in prima istanza, categorizza la popolazione in 3 diverse fasce sulla base di sensibilità e specificità del valore finale, ovvero soggetti a basso ed alto rischio di fibrosi significativa (per valori < 1.30 e > 2.67 , rispettivamente), ma lascia un'ampia fascia di soggetti con valori intermedi nei

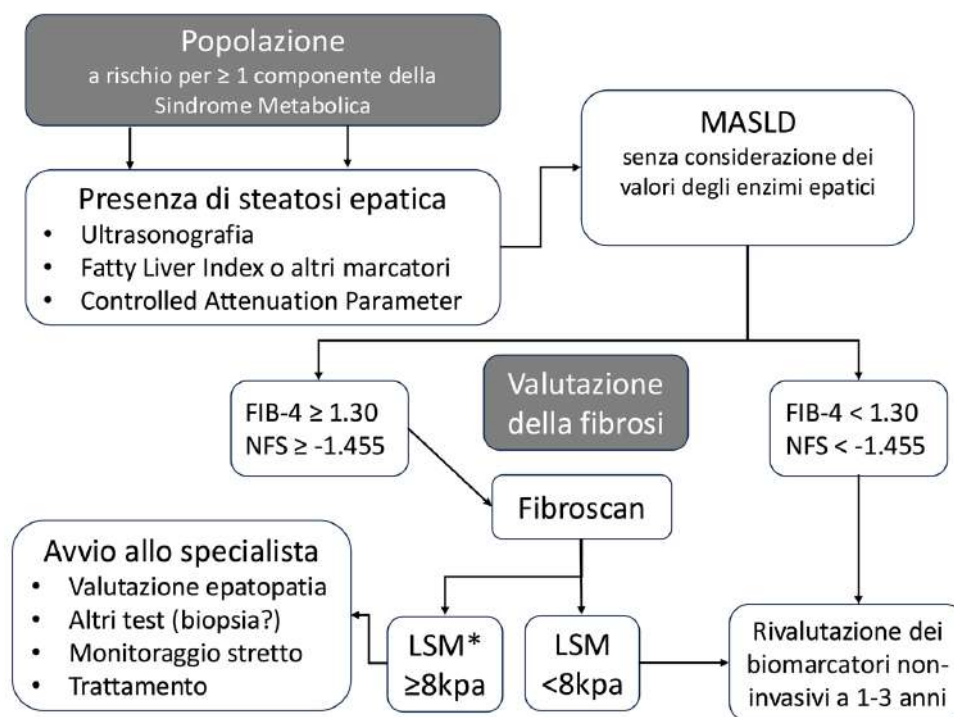
quali non definisce il rischio in modo sufficiente⁽¹⁵⁾. Questo problema si ha anche per altri marcatori surrogati ben validati, come il NASH Fibrosis score, proposto in alternativa al FIB-4.

Per migliorare la ricerca dei casi a rischio viene quindi consigliato di procedere all'identificazione della fibrosi associando un secondo marcatore basato su tecniche d'immagine al marcatore biochimico/antropometrico (Figura 2).

L'analisi della VCTE (Vibration Controlled Transient Elastography - elastografia), detta anche misura della rigidità epatica (Liver Stiffness - LSM), ottenibile in mani esperte con relativa facilità attraverso uno strumento largamente diffuso nei reparti che si occupano di questa patologia (Fibroscan®), rappresenta la metodica di riferimento più diffusamente utilizzata nei centri dedicati alla gestione delle epatopatie. Nei soggetti che si collocano nella fascia intermedia di rischio valutato mediante il FIB-4 o altri biomarcatori di fibrosi, l'associazione di due test che esplorano diverse dimensioni fisiopatologiche contribuisce in modo significativo a ridurre il numero di pazienti da avviare a procedure successive o a visite e trattamenti specialistici⁽¹⁷⁾.

Del tutto recentemente uno studio multicentrico prospettico (12950 pazienti MASLD) ha confermato che la procedura a due step (biomarcatori ed imaging) è in grado di identificare efficacemente i soggetti che svilupperanno eventi fegato-correlati (scompenso epato-cellulare o epatocarcinoma) negli anni successivi⁽¹⁸⁾.

Altre procedure diagnostiche, pur più sensibili o specifiche, in particolare le procedure in risonanza magnetica per steatosi e fibrosi, rimangono al momento confinate alla ricerca specialistica; lo stesso si può dire per la biopsia epatica che, per la sua invasività, può essere limitata al solo fine di arruolamento nei trial di autorizzazione registrativa di nuovi farmaci per il trattamento della MASLD⁽¹⁵⁾, perché tuttora richiesta dalle Agenzie regolatorie. Peraltro, nell'agosto 2025 la FDA ha accolto la proposta di considerare la LSM misurata dall'elastografia come possibile surrogato per definire il successo della terapia nella MASLD senza cirrosi e fibrosi moderata/severa. Questa posizione permetterà un più facile sviluppo dei trial clinici, oggi limitati dalla necessità di biopsie ripetute.



FIB-4 = Fibrosis-4 score. NFS = Non alcoholic fibrosis score. LSM = Liver stiffness measurement. *LSM ≥ 12kpa è associato ad un rischio di fibrosi avanzata.

Figura 2 | Flow-chart per l'identificazione e la gestione dei pazienti a rischio di MASLD e prevenzione della progressione di malattia. Figura derivata da Linee guida italiane AISF, SID, SIO, con modifiche⁽¹⁵⁾.

Screening e sorveglianza

Le Linee Guida italiane raccomandano che tutti i soggetti con caratteristiche della sindrome metabolica vengano sottoposti a screening per MASLD⁽¹⁵⁾, e questa raccomandazione deve essere applicata in modo particolarmente stringente nei soggetti con obesità, con/senza diabete, anche se comporta un grosso sforzo organizzativo che deve trovare inizio nella medicina generale per estendersi alla medicina specialistica. Il processo, anche se costoso per il numero elevato di soggetti da sottoporre a screening, rimane comunque costo/efficace nel ridurre il rischio di malattia epatica severa⁽¹⁹⁾, che può svilupparsi ed evolvere in modo silente particolarmente a seguito di obesità insorta in età giovanile⁽²⁰⁾.

In tutti i soggetti diagnosticati come MASLD deve essere condotto uno screening cardio-vascolare completo, considerando che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità anche nella MASLD (ben superiore alla mortalità epatica). Il rischio di eventi cardiovascolari risulta associato al grado di obesità ed alla presenza di diabete, ma viene segnalato anche nella “lean MASLD”, probabilmente in rapporto al dismetabolismo lipidico ed all’ipertensione che caratterizza questo gruppo di popolazione. Non si può comunque escludere un effetto diretto della malattia epatica, dal momento che il grado di fibrosi epatica risulta anche predire il rischio cardiovascolare. Questa evidenza rende particolarmente utile la valutazione non-invasiva della fibrosi attraverso marcatori surrogati biochimico/clinici e l’elastografia.

Diverso il discorso per la sorveglianza ecografica periodica, in considerazione del rischio di evoluzione della patologia verso il carcinoma epatocellulare, anche in soggetti senza cirrosi⁽⁵⁾, rischio noto da oltre 20 anni. Si pone quindi il problema se il rischio neoplastico sia da riferire all’obesità o, specificamente, all’accumulo di grasso all’interno del fegato, all’infiammazione ed alla conseguente fibrosi. In una coorte di soggetti con epatocarcinoma, il rischio genetico di steatosi e l’accumulo viscerale di grasso sono fattori più strettamente associati al rischio tumore della severità dell’obesità⁽²¹⁾; questa evidenza potrebbe spiegare l’insorgenza del tumore anche nei soggetti con “lean MASLD”.

La MASLD si appresta oggi a diventare la più frequente causa di carcinoma epatocellulare, ben documentata anche in Italia nell’ampio database ITA.LI.CA⁽²²⁾ ed una delle due cause principali di trapianto di fegato, assieme al consumo di alcol⁽²³⁾, dopo il

crollo della patologia da virus C a seguito di terapia antivirale eradicante. I tempi di questa sorveglianza non sono ancora chiaramente definiti; una sorveglianza altrettanto intensa quanto quella esercitata nella patologia virale non appare proponibile in considerazione del numero di soggetti a rischio. Per certo, la sorveglianza si impone nella patologia che sta evolvendo verso la fibrosi avanzata.

Trattamento

Il trattamento della MASLD rimane sostanzialmente quello di un attento controllo metabolico e perdita di peso, da raggiungere mediante un cambiamento dello stile di vita (dieta e attività fisica), da mantenere sempre, anche nel corso di una possibile terapia farmacologica. Per quanto riguarda la dieta, la maggior parte degli studi sostengono i vantaggi di una dieta sul modello della Dieta Mediterranea⁽²⁴⁾, la limitazione dei cibi processati o ultra-processati⁽²⁵⁾ e l’astensione da ogni bevanda alcolica⁽²⁶⁾. Per quanto riguarda l’attività fisica, un’attività abituale da moderata a vigorosa riduce la steatosi e la mortalità totale e cardiovascolare⁽²⁷⁾.

L’agenzia regolatoria degli Stati Uniti ha infatti posto delle condizioni stringenti per l’autorizzazione all’uso di farmaci nella MASH, ovvero: a) risoluzione delle steatoepatite senza peggioramento della fibrosi, e b) miglioramento della fibrosi senza peggioramento della steatoepatite. In un lavoro che ha fatto la storia della patologia epatica metabolica, Vilar-Gomez et al⁽²⁸⁾ per primi dimostrarono il miglioramento istologico della NAFLD mediante un trattamento comportamentale dello stile di vita (dieta ed attività fisica) in 293 soggetti trattati per un anno. In particolare, la risoluzione della steatoepatite e della fibrosi andavano in parallelo con la perdita di peso. Nel loro studio, la risoluzione della steatoepatite si aveva nel 90% dei casi che raggiungevano la perdita di peso del 10%, con un miglioramento della fibrosi nel 45% dei casi.

I protocolli di intervento, largamente derivati dai grandi studi sul diabete (DPS, DPP e Look Ahead), rimangono tuttavia complessi e costosi, e non sono facilmente trasferibili nella pratica clinica. Risultati positivi, inoltre, si possono raggiungere solo in una piccola percentuale di casi e tendono a non essere sostenuti nel tempo. A questo si aggiunge il fatto che, a differenza del diabete tipo 2, che spesso insorge in età più avanzata, risulta difficile ingaggiare soggetti giovani con MASLD, non consci del potenziale rischio portato loro dal fegato grasso, in proto-

colli intensivi frequentemente condotti in ospedale in orari lavorativi. Per questo motivo sono stati sviluppati e testati protocolli on line; anche se la loro efficacia appare comparabile a quella di incontri in persona nel ridurre il rischio di progressione a malattia epatica avanzata e a diabete⁽²⁹⁾, sono gravati da un alto tasso di abbandono⁽³⁰⁾.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, molti trial hanno fallito gli obiettivi proposti dalle Agenzie regolatorie o hanno presentato rischi di eventi avversi e non devono più essere considerati (elafibranor, acido ursodesossilico, acido obetico, diversi antifibrotici). Se escludiamo i risultati positivi ottenuti del pioglitazone – difficilmente proponibili in soggetti con obesità⁽³¹⁾ – i farmaci potenzialmente utili, ma non ancora presenti in commercio, possono riassumersi nel resmetirom (agonista del recettore beta del TRH), il lanifibranor (un pan-PPAR agonista), efruxifermin (analogo del Fibroblast Growth Factor [FGF]-21), ma soprattutto i farmaci per la perdita di peso, agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide e semaglutide) o il doppio agonista GLP-1/GIP (tirzepatide).

Resmetirom ha già avuto approvazione negli Stati Uniti, avendo soddisfatto entrambi i criteri previsti dalla FDA nello studio MAESTRO-MASH in presenza di fibrosi grado F2-F3, con risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi nel 25.9% e 29.9% dei casi (resmetirom, 80 e 100 mg, rispettivamente) vs. 9.7% in placebo ($P < 0.001$) e miglioramento della fibrosi di almeno uno stadio (senza peggioramento della MASH) nel 24.2% e 25.9% dei casi (vs. 14.2% in placebo; $P < 0.001$)⁽³²⁾. Nell'agosto 2025 resmetirom è stato approvato anche dall'European Medicines Agency per l'uso nella MASLD senza cirrosi, con fibrosi di grado moderato/severo; il suo arrivo in Italia dipenderà dal processo autorizzativo AIFA, che non si annuncia breve per la rimborsabilità.

Lanifibranor ed efruxifermin si trovano ancora in una fase di studio, pur avendo avuto designazione "Fast Track & Breakthrough Therapy" per i risultati raggiunti^(33,34) in almeno uno dei due outcome principali. Questi tre farmaci hanno tutti un effetto minimo o nullo sul peso e non è chiaro quale impiego potranno trovare in presenza di obesità. Per questo motivo efruxifermin ha in corso anche studi in associazione con gli agonisti GLP-1, con azione specifica nell'obesità⁽³⁵⁾.

Diverso il discorso per gli agonisti del GLP-1, del GIP o del recettore del glucagone (GCR), sui quali si sta sviluppando un'intensa ricerca clinica nell'obesità

e nella MASLD, i cui risultati meritano un commento specifico. Per semaglutide, alla dose di 2.4 mg/settimana, lo studio di fase 2 aveva prodotto effetti significativi soltanto sulla risoluzione della steatoepatite (verso placebo), ma non sulla fibrosi⁽³⁶⁾, ma un successivo studio di fase 3 ha portato a raggiungere entrambi gli obiettivi proposti. In 1197 casi di MASH con fibrosi stadio 2 o 3, programmati per un trattamento a 240 settimane, in un'analisi ad interim dopo solo 72 settimane, semaglutide, alla dose ancora di 2,4 mg, ha portato alla risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi nel 62.9% dei casi (vs. 34.3 in placebo; $P < 0.001$), ed ugualmente la diminuzione dello stadio di fibrosi si è osservata nel 36.8% dei casi (vs. 22.4; $P < 0.001$)⁽³⁷⁾. Anche gli obiettivi secondari più sfidanti sono stati raggiunti con una perdita di peso media del 10.5% in semaglutide e solo del 2% in placebo ($P < 0.001$). Al contrario, un trial nella popolazione con MASH-cirrosi è stato totalmente negativo sia sulla infiammazione, sia sulla fibrosi⁽³⁸⁾. Sulla base di questi dati, anche semaglutide è stata approvata dalla FDA nell'agosto 2025 per la MASLD senza cirrosi e con fibrosi moderata/severa, allargando quindi l'indicazione già presente per obesità e rischio cardiovascolare.

Per tirzepatide (co-agonista GLP-1/GIP), come per semaglutide, lo studio di fase 2 ha raggiunto l'obiettivo sulla MASH, con un effetto molto marcato su tutte le componenti infiammatorie all'istologia epatica, ma non ha soddisfatto i criteri di riduzione della fibrosi⁽³⁹⁾. Lo studio di fase 3 è ancora in corso, ma i risultati degli studi clinici registrativi sono attesi con grande interesse, visto che gli effetti sul peso di tirzepatide si sono dimostrati superiori a quelli ottenibili con semaglutide⁽⁴⁰⁾. Ugualmente survodutide (co-agonista GLP-1/GCR) ha raggiunto l'obiettivo di risoluzione della MASH nello studio di fase 2, peraltro con minori dosaggi vista l'azione diretta sul fegato dell'agonismo CGR, ma ancora una volta gli effetti sulla fibrosi non hanno raggiunto la significatività statistica⁽⁴¹⁾. Infine, per retatrutide (triplo agonista GLP-1/GIP/GCR) sono ad oggi disponibili solo dati di riduzione della steatosi in risonanza magnetica, associati ad una massiccia perdita di peso (oltre il 20%) ed alla normalizzazione delle transaminasi⁽⁴²⁾. In generale, la risoluzione della MASH con fibrosi stadio 2-3 ed i dati negativi nella MASH-cirrosi riaffermano l'importanza di un intervento precoce nella patologia epatica evolutiva^(37,38). Nella pratica clinica resta oggi il problema della rimborsabilità di questi

farmaci, limitata al diabete tipo 2, non all'obesità ed alle dosi utilizzate per la perdita di peso.

Chirurgia bariatrica

Non è questa la sede per discutere vantaggi e svantaggi della chirurgia bariatrica sulla perdita di peso. Per certo, la forte e sostenuta perdita di peso associata alla chirurgia finisce per portare ad una significativa risoluzione della MASLD. L'intervento di chirurgia metabolica produce una immediata risoluzione della steatosi in oltre l'80% dei casi⁽⁴³⁾. In 180 soggetti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica e con dati istologici epatici ripetuti e disponibili a 5 anni, Lassailly et al⁽⁴⁴⁾ hanno riportato una risoluzione della steatoepatite nell'84% dei casi fin dal primo anno e un miglioramento della fibrosi nel 70% dei casi, con completa risoluzione della fibrosi stessa nel 56% dei casi.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione clinica caratterizzata da episodi ricorrenti di collasso con ostruzione completa o parziale delle vie aeree superiori (apnee [completo arresto del flusso di aria per oltre 10 sec] o ipopnee [riduzione del flusso > 30%], rispettivamente), con conseguente ipossia tissutale. Al di fuori di malformazioni o alterazioni del palato e delle parti molli, il collasso è legato al peso che l'accumulo di tessuto adiposo in persone obese determina sulla parete anteriore della laringe, durante il sonno in posizione supina. Il risultato finale è una totale frammentazione, fino alla deprivatione, del sonno, responsabile della sonnolenza diurna. Per assicurare una ossigenazione sufficiente, la terapia prevede di mantenere una pressione positiva all'interno delle vie aeree, mediante ventilazione notturna con C-PAP (Continuous-Positive Airway Pressure).

Le apnee inducono risposte catecolaminergiche che aumentano il rischio di ipertensione ed eventi cardiovascolari, soprattutto il rischio di ictus, favoriscono l'insorgenza del diabete o ne peggiorano il compenso glicemico, e infine aumentano il rischio di fibrosi epatica, con progressione della MASLD a MASH⁽⁴⁵⁾, e di tumori. Non ultimo, la sonnolenza diurna si può tradurre in perdita del controllo di veicoli alla guida; una recente meta-analisi di 30 studi ha stimato che il rischio di in-

cidenti stradali è ben più che doppio nei soggetti con OSAS (OR 2.36; 95% CI 1.92-2.91), sia in coloro che guidano per ragioni di lavoro, sia nei guidatori non abituali⁽⁴⁶⁾. Questo rischio è presente in tutti coloro che soffrono di disturbi respiratori durante il sonno (OR 1.81; 1.42-1.31), con un effetto di genere, dal momento che il disturbo pare riguardare soprattutto gli uomini, forse perché più frequentemente alla guida.

Epidemiologia e diagnosi

Gli studi epidemiologici documentano una prevalenza significativa di OSAS nella popolazione generale, ovviamente in rapporto alla prevalenza di obesità. In un'analisi condotta in 16 Paesi (17 studi epidemiologici) sulla base di criteri identificativi condivisi, ben 936 milioni di individui soffrirebbero di OSAS a livello mondiale, con 425 milioni di persone affette dalla forma più severa. Per l'Italia, le stime parlano di oltre 6,7 milioni e quasi 4 milioni con la forma severa, ovvero il 20.5% ed il 12% della popolazione adulta tra i 30 ed i 69 anni⁽⁴⁷⁾. Il numero sarebbe ancora più elevato comprendendo i giovani (compresa l'età pediatrica) e le persone più anziane, nelle quali le percentuali sono sistematicamente inferiori. Da notare che la condizione rimane non diagnosticata nel 70-80% dei casi, se non viene specificamente ricercata in presenza di altre patologie, quali l'ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete e MASH. Questa sottostima e conseguente sotto-trattamento, produce un aumento sostanziale dei costi sanitari e sociali, inclusa la perdita di qualità di vita, stimati in diversi miliardi di Euro/anno per i soli pazienti italiani⁽⁴⁸⁾.

Un'accurata anamnesi riguardante i disturbi del sonno, bruxismo e russamento, completata da questionari autosomministrati, può indirizzare alla diagnosi⁽⁴⁹⁾, ma i sintomi non-specifici possono sfuggire ad un'anamnesi frettolosa (Figura 3). Il questionario STOP-BANG, basato su 8 rilievi (russamento, sonnolenza diurna, apnee osservate, ipertensione arteriosa, BMI ≥ 35 , età ≥ 50 anni, circonferenza del collo ≥ 40 cm, sesso maschile) è probabilmente il questionario più accurato e permette di classificare ogni soggetto in basso (0-2 criteri), medio (3-4) ed alto rischio (5-8)⁽⁵⁰⁾. La diagnosi finale si basa comunque sulla polisonnografia, o sul monitoraggio domiciliare portatile, e registrazione dell'Apnea-Hypopnea Index (AHI); valori di AHI >5/ora, ≥ 15 o ≥ 30 possono servire per graduare la severità della malattia.

OSAS e la traiettoria del peso nel corso della vita

I dati più rilevanti per descrivere il rischio di OSAS in rapporto alla traiettoria del peso nel corso della vita si trovano nello studio MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis), condotto a partire dal 2000 in 6814 soggetti, attraverso molteplici misure degli indici antropometrici, ed in quasi 2000 soggetti (MESA Sleep study) nei quali era riportata la diagnosi di OSAS e fu infine eseguita la polisonnografia⁽⁵¹⁾. I dati dimostrano che un aumento moderato di peso ($\leq 10\%$) tra i 20 ed i 40 anni comporta un rischio significativo di OSAS (OR 1.84; 95% CI 1.30-2.60), mentre un aumento $>10\%$ risulta ancor più dannoso (OR 2.67; 1.90-3.75). Dati simili si hanno anche per aumenti di peso tra i 40 ed i 65 anni. Il rischio di OSAS collegato all'aumento di peso in età adulta/giovanile si associa all'aumento del rischio di mortalità successivo alla diagnosi di OSAS, indipendentemente dal peso raggiunto. I dati sottolineano l'importanza del controllo del peso, soprattutto in età giovanile, nella prevenzione dell'OSAS e, indirettamente, del rischio di mortalità; il controllo del peso in età giovanile risulta ancor più importante della perdita di peso in età adulta.

OSAS e perdita di peso

In presenza di obesità, ed in assenza di situazione anatomiche del cavo orale/laringe che possano giustificare la comparsa di OSAS, una perdita significativa di peso è l'intervento terapeutico efficace, che può ridurre la frequenza, annullare la sonnolenza diurna e l'associato rischio di incidenti alla guida, le complicanze cardiovascolari e la qualità di vita.

Nel Look Ahead Sleep study, parte ancillare del più vasto studio nel quale un intervento comportamentale sullo stile di vita in soggetti con diabete veniva confrontato con una semplice educazione terapeutica, la perdita di peso di circa 7kg a 10 anni dall'intervento intensivo (vs. circa 3kg nel gruppo di controllo) si traduceva in una riduzione molto significativa del numero di apnee/ora (4 apnee/ora in meno a 10 anni dall'intervento), in stretta associazione con la quantità di peso perduta ed il numero delle apnee all'inizio dello studio⁽⁵²⁾. Circa un terzo dei pazienti (34.4%) del gruppo di trattamento a 10 anni non soddisfaceva più i criteri per OSAS.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico con farmaci in grado di realizzare un'importante perdita di peso, risultati positivi sull'OSAS sono stati documentati già con l'uso di exenatide e liraglutide, con riduzione del numero delle apnee⁽⁴⁷⁾, ma risultati molto maggiori sono attesi con l'uso di semaglutide e tirzepatide. In realtà, non esiste uno studio specifico sull'efficacia di semaglutide (orale o iniettiva) nelle OSAS, mentre tirzepatide è stata testata nel programma SURMONT. In due studi di fase 3 in pazienti con obesità (in totale 469 casi) sottoposti o non-sottoposti a ventilazione notturna con C-PAP, tirzepatide, alla dose di 10 e 15 mg per 52 settimane, praticamente dimezzava gli episodi di apnea, in misura altamente significativa vs. soggetti trattati con placebo⁽⁵³⁾. Questi risultati venivano raggiunti attraverso una perdita di peso media del 18-20% nei due studi. Un unico studio comparativo è disponibile sull'incidenza di OSAS in una popolazione di oltre 7.000 pazienti per braccio trattati con tirzepatide vs. liraglutide e semaglutide. In questa coorte, tirzepatide

Sintomi associati all'OSAS

Sintomi notturni

- Russamento (riferito dai familiari)
- Apnee (riferite dal partner)
- Sensazione di soffocamento
- Movimenti eccessivi
- Nicturia
- Sudorazione eccessiva
- Reflusso gastro-esofageo

Sintomi diurni

- Sonnolenza
- Astenia
- Cefalea mattutina
- Difficoltà di concentrazione
- Difficoltà di attenzione
- Riduzione della libido/impotenza
- Sindrome depressiva
- Alterazione della personalità
- Ridotta capacità manuale

Difficoltà di attenzione e sonnolenza diurna si sommano a generare un importante rischio di incidenti alla guida.

Figura 3 | Sintomi generici e specifici associati alla sindrome delle apnee notturne del sonno (OSAS).

de riduceva l'insorgenza di OSAS in modo significativo vs. liraglutide (OR 0.89; 95% CI 0.82-0.97), non vs. semaglutide (0.94; 0.86-1.02)⁽⁵⁴⁾.

OSAS e chirurgia bariatrica

Una recente revisione sistematica con meta-analisi ha raccolto (al dicembre 2021) 32 studi sull'efficacia della chirurgia bariatrica (metabolica) nel trattamento dell'OSAS, per un totale di 2310 pazienti⁽⁵⁵⁾. Solo 6 di questi studi erano trial randomizzati e controllati, e come tali a basso rischio di errore. Pur in presenza di una notevole eterogeneità, a fronte di una riduzione media del BMI di quasi 12 kg/m², l'AHI si riduceva in modo importante (differenza media vs. baseline: -19.3; 95% CI, tra -23.9 e -14.6) con valori non più compatibili con la diagnosi di OSAS nel 65% dei casi. Contestualmente si riducevano i disturbi respiratori e la sonnolenza diurna, in rapporto alla quantità di peso perduto, a sottolineare ancora una volta l'importanza del controllo del peso nella prevenzione e nel trattamento a lungo termine delle complicanze dell'obesità.

Neoplasie

L'obesità per sé, e ancora una volta l'obesità viscerale, costituisce un fattore di rischio per la maggior parte dei tumori. Questa affermazione implicherebbe una sorveglianza particolarmente stringente, difficile da praticare su una così vasta popolazione. Certamente tutti i medici dovrebbero porre una maggiore attenzione agli screening di prevenzione in atto nella popolazione generale in presenza di obesità.

Obesità e rischio di tumore

I risultati dello studio epidemiologico iniziato circa 50 aa fa dalla American Cancer Society su oltre 900.000 persone di età >30 anni, seguite per 16 anni attraverso osservazioni periodiche e registri di mortalità hanno dimostrato in modo inequivocabile quanto lo stato di sovrappeso/obesità (misurato dall'indice di massa corporea [BMI]) aumenti l'incidenza e la mortalità da tumore del colon, mammella (nelle donne in età postmenopausale), endometrio, rene, esofago, stomaco (a livello del cardias), pancreas, colecisti, fegato e molti altri tumori⁽⁵⁶⁾. Tra questi, con trend significativi, il linfoma non-Hodgkin, il mieloma, ma anche la prostata e l'ovaio. Per un BMI ≥40 kg/m², il rischio relativo globale di mortalità era pari a 1.52 (intervallo di confidenza 95%, 1.13-2.05)

negli uomini e 1.62 (1.40-1.87) nelle donne. Il rischio risultava ben più elevato negli uomini con BMI > 35 kg/m² per il tumore del pancreas (2.61; 1.27-5.35) e per il tumore del fegato (4.52; 2.94-6.94), mentre nelle donne con BMI > 40 valori molto elevati erano documentati per il tumore del rene (4.75; 2.50-9.04) e il tumore dell'utero (6.25; 3.75-10.42). Di particolare interesse il dato che, per molte neoplasie, poteva essere verificata la presenza di un trend di rischio con il grado di sovrappeso/obesità. Fu allora stimato che almeno il 15-20% della mortalità per tumore nella popolazione degli Stati Uniti potesse essere attribuito all'eccesso di tessuto adiposo. Lo studio comprendeva una popolazione di oltre 100.000 uomini e quasi 300.000 donne che non avevano mai fumato, nelle quali gli effetti dell'eccesso di grasso corporeo potevano essere dissociati dagli effetti del fumo. Questa popolazione ha permesso di escludere ogni effetto dell'obesità sul tumore del polmone⁽⁵⁶⁾.

Questi risultati sono stati confermati in una meta-analisi che raccoglieva oltre 280.000 casi incidenti di tumore riportati in 141 articoli, con un follow-up variabile da 8.4 a 14.4 anni (Tabella 1), nei quali il rischio di sviluppo di tumore veniva calcolato per un aumento del BMI di 5kg/m², ovvero per ogni passaggio di grado di obesità⁽⁵⁷⁾. Spicca in questa analisi la mancanza dell'obesità come fattore di rischio del carcinoma epatocellulare, messa in risalto nella parte riferita alla MASLD. Come già discusso nella parte sulla MASLD, questa discrepanza può forse essere espressione del rischio collegato alla steatosi anche in assenza di obesità, ben documentato per l'epatocarcinoma. È stata infine calcolata la percentuale di casi di tumore potenzialmente attribuibili all'obesità in 30 paesi Europei o, detta diversamente, quale percentuale di tumori sarebbe potenzialmente evitabile in assenza di obesità⁽⁵⁸⁾. I dati impongono un'attenta presa di posizione sull'importanza di strategie di prevenzione per limitare il rischio.

I meccanismi che favoriscono la cancerogenesi nell'obesità coinvolgono gli effetti metabolici ed endocrini dell'obesità e le alterazioni che questi processi possono indurre nella produzione di peptidi ed ormoni, in particolare l'insulina e gli ormoni steroidei. L'obesità è una condizione di insulino-resistenza, ovvero una condizione nella quale i livelli di insulina a digiuno e post-prandiali sono elevati per mantenere un normale effetto metabolico (normale controllo glicemico). L'insulina, direttamente o attraverso la deregolazione di insulin-like growth factor-1 (IGF-1) stimola la proliferazione

Tabella 1 | Rischio di sviluppo di tumore nell'uomo e nella donna in funzione dell'obesità⁽⁵⁷⁾ e Population Attributable Fraction (PAF)⁽⁵⁷⁾ in 30 Paesi Europei.

Tipo di tumore	Uomini	PAF (%)	Donne	PAF (%)
Colon	1.24 (1.20-1.28)	10.9 (9.6-12.2)	1.09 (1.05-1.43)	2.6 (0-5.5)
Endometrio	-	-	1.59(1.50-1.68)	30.0 (25.6-34.4)
Esofago	1.52 (1.33-1.74)	26.7 (20.3-32.8)	1.51(1.31-1.74)	24.5 (16.0-32.5)
Colecisti	1.10 (0.99-1.21)	-	1.59 (1.02-2.47)	18.2 (13.4-22.8)
Colon	1.24 (1.20-1.28)	10.9 (9.6-12.2)	1.09 (1.05-1.43)	2.6 (0-5.5)
Fegato	1.24 (0.95-1.62)	-	1.07(0.55-2.08)	-
Leucemia	1.08 (1.02-1.14)	4.3 (0.1-8.5)	1.17(1.04-1.32)	7.7 (0-15.5)
Linfoma non-Hodgkin	1.06 (1.03-1.09)	3.2 (1.6-4.9)	1.07 (1.00-1.14)	6.0 (0.2-11.8)
Mammella (post-m)	-	-	1.12(1.08-1.16)	4.9 (1.7-8.1)
Mammella (pre-m)	-	-	0.92 (0.88-0.97)	-
Melanoma	1.17 (1.05-1.30)	8.5 (3.5-13.4)	0.96 (0.92-1.01)	-
Mieloma	1.11 (1.05-1.18)	4.8 (0.6-9.0)	1.11(1.07-1.15)	6.5 (4.3-8.8)
Ovaio	-	-	1.03(0.99-1.08)	-
Pancreas	1.07 (0.93-1.23)	-	-	7.8 (3.2-12.4)
Polmone	0.76 (0.70-0.83)	-	0.80 (0.66-0.97)	-
Prostata	1.03 (1.00-1.07)	1.9 (0.1-3.8)	-	-
Rene	1.24 (1.15-1.34)	11.2 (6.5-15.7)	1.34 (1.25-2.41)	17.1 (14.4-19.7)
Retto	1.09 (1.06-1.12)	5.1 (3.5-6.7)	1.02 (1.00-1.05)	-
Stomaco	0.97 (0.88-1.06)	-	1.04 (0.90-1.20)	-
Tiroide	1.33 (1.04-1.70)	8.0 (0-16.2)	1.14(1.06-1.23)	7.8 (3.2-12.3)

I dati sono: espressi come rischio relativo (RR) per un aumento del BMI di 5kg/m' o come percentuale dei casi incidenti (i limiti di confidenza 95% sono in parentesi).

cellulare in risposta alla presenza di nutrienti e riduce l'apoptosi; per quanto riguarda gli ormoni steroidei, il tessuto adiposo promuove la formazione degli estrogeni a partire dagli androgeni secreti dalle gonadi e dalle ghiandole surrenali, che giocano un ruolo nel rischio di tumore alla mammella (nella donna in menopausa) e dell'endometrio (sia pre-, sia post-menopausale).

Almeno altri due punti restano da definire nella relazione tra obesità e tumori, ovvero:

- la sopravvivenza in soggetti con diagnosi di tumore in rapporto al grado di sovrappeso/obesità;
- gli effetti della perdita di peso in soggetti con obesità diagnosticati con tumore.

Obesità e tumori: effetti sulla sopravvivenza

La presenza di obesità potrebbe determinare una ridotta sopravvivenza nelle persone affette da tumore attraverso vari meccanismi, che vanno da un ritardo diagnostico, certamente possibile per quelle neoplasie, come il tumore al seno, che si avvalgono

della palpazione nello screening diagnostico, oppure per una ridotta efficacia dei farmaci, ed infine per atteggiamenti terapeutici meno aggressivi nei sanitari in presenza di casi complicati⁽⁵⁹⁾.

Una imponente meta-analisi condotta su oltre 200 studi a tutto il gennaio 2020 nei quali era disponibile il BMI ha permesso di analizzare la sopravvivenza totale (Overall Survival), la sopravvivenza tumore specifica (Cancer Specific Survival), la sopravvivenza senza progressione di malattia (Progression-Free Survival) e la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival) in soggetti normopeso (BMI, 20-25 kg/m²) e in soggetti con obesità⁽⁶⁰⁾. Negli oltre 6 milioni di soggetti studiati con vari tipi di neoplasie, si registrava una significativa riduzione della sopravvivenza generale (Hazard ratio [HR], 1.14; 95% CI, 1.09-1.19) e tumore-specifica (1.17; 1.12-1.23), così come un aumentato rischio di ricorrenza di malattia (1.13; 1.07-1.19). Sorprendentemente, per il tumore polmonare, renale e per il melanoma, l'obesità conferiva un aumento della sopravvivenza.

Limitatamente al tumore al seno, particolarmente studiato per gli effetti negativi dell'obesità sugli estrogeni, una meta-analisi recente su oltre 200.000 pazienti ha confermato che non solo il sovrappeso e l'obesità hanno un effetto negativo sulla sopravvivenza, ma anche il sottopeso comporta un rischio aumentato di mortalità, probabilmente per meccanismi differenti⁽⁶¹⁾.

Dal momento che è ben noto il ruolo delle condizioni socio-economiche nel rischio di obesità, sarebbe interessante poter conoscere come anche questi fattori possano entrare nell'associazione tra mortalità e BMI nei soggetti con tumore. Un'analisi estesa condotta sugli screening, i protocolli e gli atteggiamenti terapeutici nelle donne con obesità e tumore al seno ha confermato che molti fattori possono determinare il maggior rischio di sopravvivenza in questa condizione, dal ritardo all'errore diagnostico, dall'infezione nella sede chirurgica al fallimento nella ricostruzione, dalla tossicità dei farmaci al sottodosaggio – verificato per gli inibitori dell'aromatase⁽⁶²⁾ –, e infine per un atteggiamento più prudente a causa delle comorbidità⁽⁶³⁾.

Perdita di peso e rischio di tumore incidente nell'obesità

I dati dello Swedish Obese Subjects study sono la più chiara dimostrazione dell'importanza del controllo del peso attraverso strategie che consentano una perdita significativa di tessuto adiposo ed il mantenimento del peso perduto nel ridurre il rischio di tumore. In oltre 2100 soggetti con obesità sottoposti a vari tipi di intervento di chirurgia bariatrica (perdita di peso media, 19.9 kg), confrontati con 2037 che ricevevano un trattamento convenzionale (dieta e attività fisica; perdita di peso media, 1.3 kg) seguiti in media per 10 aa, l'incidenza di tumori si riduceva del 33% nell'intera popolazione e del 42% nelle donne, ed il dato si manteneva dopo esclusione dei soggetti che sviluppavano tumore nei primi tre anni. La differenza non era invece significativa negli uomini (-3%)⁽⁶⁴⁾. Un'analisi successiva ha documentato un effetto particolarmente spiccato sulla prevenzione del carcinoma dell'endometrio.

I dati svedesi sono stati ripetutamente confermati. In uno studio condotto negli Stati Uniti nel quale 5053 casi sottoposti a chirurgia bariatrica sono stati confrontati (1 vs. 5) con casi trattati con terapia non-chirurgica, una maggiore perdita di peso (di quasi 25 kg) si traduceva in una ridotta

incidenza di tumore a 10 anni (HR, 0.68; 95% CI, 0.53-0.87) ed una mortalità ridotta del 48% (0.52; 0.31-0.88)⁽⁶⁵⁾.

Dati indiretti indicano che la riduzione del rischio potrebbe aversi anche con la perdita di peso ottenuta mediante l'impiego degli agonisti del recettore per il GLP-1 nella popolazione con diabete, anche se i risultati ad oggi disponibili sono sostanzialmente riferiti ai GLP-1RA di prima generazione⁽⁶⁶⁾. Studi simulati prospettano risultati ancor più positivi con i GLP-1RA di ultima generazione⁽⁶⁷⁾.

Per quanto riguarda alcuni specifici siti di tumore, una *umbrella review* di 10 revisioni sistematiche riferite al rischio di tumore del colon-retto su oltre 53 milioni di casi in vari continenti conclude per una riduzione del rischio del 34% con la perdita di peso indotta dalla chirurgia bariatrica (limiti di confidenza 95%, 0.58-0.75); 9 su dieci review raggiungono la significatività statistica⁽⁶⁸⁾.

Controllo del peso e prevenzione della ricorrenza del tumore

Negli ultimi anni sempre maggiore importanza è stata attribuita al controllo del peso nella prevenzione della ricorrenza del tumore. Questa affermazione andrebbe estesa a tutto l'arco della vita, ma certamente risulta particolarmente significativa in soggetti con diagnosi di tumore dopo terapia potenzialmente curativa.

In un'analisi esplorativa su 18967 donne danesi trattate con terapia adiuvante dopo un intervento per tumore mammario in fase iniziale, il rischio di comparsa di metastasi a distanza dopo 10 anni dall'intervento era aumentato del 46% in donne con BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, confrontate con donne aventi le stesse caratteristiche tumorali, ma BMI ≤ 25 e la mortalità tumore-specifica era aumentata del 38% a 30 anni⁽⁶⁹⁾. In questa popolazione una perdita di peso $\geq 5\%$ si associa a modificazioni ormonali che dovrebbero ridurre le probabilità di ricorrenza del tumore⁽⁷⁰⁾. Questa evidenza è la base per iniziare programmi utili alla perdita di peso in queste donne, ma i risultati sono ad oggi scarsi. Una revisione sistematica Cochrane del 2020, pur riscontrando un vantaggio in una piccola popolazione (281 donne, 4 studi), non raggiunge la significatività statistica (RR 1.95; 95% CI 0.68-5.60), e gli studi sono di bassa qualità⁽⁷¹⁾.

Molto più solidi sono i dati sugli effetti negativi dell'aumento di peso, derivati da 173 studi, oltre

mezzo milione di pazienti; un aumento di peso moderato non comporta un piccolo incremento del rischio di mortalità da tutte le cause, ma un aumento importante (>10%) aumenta rischio di mortalità da tutte le cause (RR 1.28; 1.09-1.50), di mortalità tumore-specifica (1.40; 1.09-1.80) e di ricorrenza di malattia (1.30; 1.10-1.54)⁽⁷²⁾.

Le raccomandazioni delle Linee guida di molte società scientifiche sostengono quindi la necessità di scelte alimentari salutari e soprattutto di un'attività fisica abituale nella prevenzione della ricorrenza neoplastica⁽⁷³⁾, ma ancora una volta mancano studi solidi sugli effetti della restrizione calorica. Anche nello studio italiano Diana-5, condotto in 1542 donne randomizzate a ricevere raccomandazioni per una dieta salutare e restrizione calorica utile a realizzare una significativa perdita di peso, non si è dimostrata una diminuzione del rischio di ricorrenza a 5 anni (HR 0.99; 95%CI 0.69-1.40) nell'intera popolazione, ma solo in coloro che appartenevano al terzile superiore di aderenza alle raccomandazioni alimentari (RR 0.59; 0.36-0.92). È quindi difficile realizzare modifiche stabili dello stile di vita anche in soggetti potenzialmente molto motivati⁽⁷⁴⁾; chirurgia e trattamento farmacologico possono essere la via per ottenere risultati più sostenuti nella prevenzione primaria e secondaria.

Conclusioni

La gestione di una persona con obesità è spesso limitata alla gestione del peso, ai tentativi tante volte infruttuosi di prevenire l'obesità o giungere ad una stabile perdita di peso nell'intento di migliorare la qualità di vita e l'insorgenza delle complicanze. Tra queste, il riferimento classico è al rischio cardiovascolare e al diabete. In questa rassegna si presentano altre tre complicanze che richiedono grande attenzione, sia tra le persone con obesità, sia tra quanti sono coinvolti nel processo di cura. La presenza di farmaci efficaci ha aperto un orizzonte terapeutico ad oggi limitato dalla loro non-rimborsabilità e da un costo mensile insostenibile tanto dai pazienti quanto dal Sistema Sanitario Nazionale (€ 300-350). Sarà interessante definire in quale popolazione questi farmaci potranno in futuro essere utilizzati in modo costo/efficace, anche alla luce del riconoscimento dell'obesità come malattia.

Messaggi chiave

- Obiettivi chiave: questa rassegna esplora la rilevanza dell'obesità e della perdita di peso nello sviluppo di tre complicanze: MASLD, OSAS e neoplasie.
- Cosa emerge: i dati confermano che l'obesità incide in modo significativo nell'incidenza di queste complicanze, nella loro progressione e infine nel determinare il rischio di mortalità.
- Rilevanza: L'analisi dei dati raccolti in questa rassegna pone in evidenza la necessità di sviluppare ogni tipo di intervento per ridurre la prevalenza dell'obesità nella popolazione.

Conflitti di interessi

M.L. Petroni: Novo Nordisk, Theras, Bruno Farmaceutici, Eli Lilly. L. Brodosi: BioMarin Pharmaceutical Inc, Chiesi Farmaceutici, MetaX Institut fur Diätetik, Nestlé Health Science, NovoNordisk. G. Marchesini: nessuno.

Bibliografia

1. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med* 393(7):683-698. doi:10.1056/NEJMr2412865, 2025.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 158(7):1999-2014 e1991. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312, 2020.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003, 2023.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37(4):917-923. doi:10.1053/jhep.2003.50161, 2003.
5. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123(1):134-140. doi:10.1053/gast.2002.34168, 2002.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644, 2009.
7. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 77(4):1335-1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004, 2023.
8. Xiao L, Li Y, Hong C, Ma P et al. Polygenic risk score of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease amplifies the heal-

th impact on severe liver disease and metabolism-related outcomes. *J Transl Med* 22(1):650. doi:10.1186/s12967-024-05478-z, 2024.

9. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 74(4):775-782. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.024, 2021.

10. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guideline Panel Chair, EASL Governing Board representative Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 75(3):659-689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025, 2021.

11. Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 41(1):65-76. doi:10.1111/apt.13012, 2015.

12. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 66(5):1022-1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022, 2017.

13. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 385(17):1559-1569. doi:10.1056/NEJMoa2029349, 2021.

14. Anstee QM, Berentzen TL, Nitze LM, Jara M et al. Fibrosis-4 index is associated with subsequent risk of liver events, cardiovascular events and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: results from a longitudinal cohort study. *Lancet Regional Health Eur* 36100780. doi:https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100780, 2024.

15. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana dell'Obesità. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: a clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32(1):1-16. doi:10.1016/j.numecd.2021.04.028, 2022.

16. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496, 2007.

17. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 71(2):371-378. doi:10.1016/j.jhep.2019.03.033, 2019.

18. Yip TC, Lee HW, Lin H, Tsochatzis E et al. Prognostic performance of the two-step clinical care pathway in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol* 83(7):304-314. doi:10.1016/j.jhep.2025.01.014, 2025.

19. Younossi ZM, Paik JM, Henry L, Stepanova M et al. Pharmacoeconomic assessment of screening strategies for high-risk MASLD in primary care. *Liver Int*. doi:10.1111/liv.16119, 2024.

20. Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, Hemmingsson T et al. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: a 39years follow-up study. *J Hepatol* 65(2):363-368. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.019, 2016.

21. Xu FQ, Xu QY, Zhu ZJ, Jin L et al. Visceral and ectopic fat are more predictively associated with primary liver cancer than over-

all obesity from genetic sights: a Mendelian Randomization Study. *Int J Cancer* 154(3):530-537. doi:10.1002/ijc.34751, 2024.

22. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut* 72(1):141-152. doi:10.1136/gutjnl-2021-324915, 2023.

23. Younossi ZM, Stepanova M, Al Shabeeb R, Eberly KE et al. The changing epidemiology of adult liver transplantation in the United States in 2013-2022: the dominance of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and alcohol-associated liver disease. *Hepatol Commun* 8(1). doi:10.1097/HJC9.0000000000000352, 2024.

24. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 41(9):1913-1931. doi:10.1016/j.clnu.2022.06.037, 2022.

25. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Webb M, Bentov I et al. Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 41(11):2635-2645. doi:10.1111/liv.14996, 2021.

26. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Musio A et al. Moderate alcohol intake in non-alcoholic fatty liver disease: to drink or not to drink? *Nutrients* 11(12). doi:10.3390/nu11123048, 2019.

27. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A et al. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19(6):1240-1247 e1245. doi:10.1016/j.cgh.2020.07.023, 2021.

28. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149(2):367-378 e365; quiz e314-365. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005, 2015.

29. Petroni ML, Brodosi L, Armandi A, Marchignoli F et al. Lifestyle intervention in NAFLD: long-term diabetes incidence in subjects treated by web- and group-based programs *Nutrients* 15(3):792-807. doi:10.3390/nu15030792, 2023.

30. Petroni ML, Colosimo S, Brodosi L, Armandi A et al. Long-term follow-up of web-based and group-based behavioural intervention in NAFLD in a real world clinical setting. *Aliment Pharmacol Ther* 59(2):249-259. doi:10.1111/apt.17768, 2023.

31. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Pioglitazone for advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence, new challenges. *Hepatology* 65(3):1058-1061. doi:10.1002/hep.28960, 2017.

32. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 390(6):497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000, 2024.

33. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 385(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2036205, 2021.

34. Harrison SA, Frias JP, Neff G, Abrams GA et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroente-*

- rol Hepatol 8(12):1080-1093. doi:10.1016/S2468-1253(23)00272-8, 2023.
35. Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, Reiss G et al. Safety and efficacy of efruxifermin in combination with a GLP-1 receptor agonist in patients with NASH/MASH and type 2 diabetes in a randomized phase 2 study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 23(1):103-113. doi:10.1016/j.cgh.2024.02.022, 2025.
 36. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395, 2021.
 37. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Ostergaard LH et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 392(21):2089-2099. doi:10.1056/NEJMoa2413258, 2025.
 38. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8(6):511-522. doi:10.1016/S2468-1253(23)00068-7, 2023.
 39. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943, 2024.
 40. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 393(1):26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394, 2025.
 41. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med* 391(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa2401755, 2024.
 42. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med* 30(7):2037-2048. doi:10.1038/s41591-024-03018-2, 2024.
 43. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 149(2):379-388; quiz e315-376. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014, 2015.
 44. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 159(4):1290-1301. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.006, 2020.
 45. Corey KE, Misdraji J, Gelrud L, King LY et al. Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology. *Dig Dis Sci* 60(8):2523-2528. doi:10.1007/s10620-015-3650-8, 2015.
 46. Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G et al. Correlations of obstructive sleep apnea syndrome and daytime sleepiness with the risk of car accidents in adult working population: a systematic review and meta-analysis with a gender-based approach. *J Clin Med* 11(14). doi:10.3390/jcm11143971, 2022.
 47. Messineo L, Bakker JP, Cronin J, Yee J et al. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev* 78:101996. doi:10.1016/j.smrv.2024.101996, 2024.
 48. Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F et al. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One* 17(5):e0268677. doi:10.1371/journal.pone.0268677, 2022.
 49. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev* 36:57-70. doi:10.1016/j.smrv.2016.10.004, 2017.
 50. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(12):e0143697. doi:10.1371/journal.pone.0143697, 2015.
 51. Du J, Zhao W, Liu Y, Li S et al. Association of weight change across adulthood with obstructive sleep apnea: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Nat Sci Sleep* 17:1191-1204. doi:10.2147/NSS.S520901, 2025.
 52. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. Ten-year results of the Sleep AHEAD study. *Am J Respir Crit Care Med* 203(2):221-229. doi:10.1164/rccm.201912-2511OC, 2021.
 53. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 391(13):1193-1205. doi:10.1056/NEJMoa2404881, 2024.
 54. Henney AE, Riley DR, Anson M, Heague M et al. Comparative efficacy of tirzepatide, liraglutide and semaglutide in reduction of risk of major adverse cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: real-world evidence. *Ann Am Thorac Soc* 22(7):1042-1052. doi:10.1513/AnnalsATS.202409-923OC, 2025.
 55. Al Oweidat K, Toubasi AA, Tawileh RBA, Tawileh HBA et al. Bariatric surgery and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 27(6):2283-2294. doi:10.1007/s11325-023-02840-1, 2023.
 56. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4(8):579-591. doi:10.1038/nrc1408nrc1408 [pii], 2004.
 57. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371(9612):569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X, 2008.
 58. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 126(3):692-702. doi:10.1002/ijc.24803, 2010.
 59. Lazarus E, Bays HE. Cancer and obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars* 3:100026. doi:10.1016/j.obpill.2022.100026, 2022.
 60. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4(3):e213520. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3520, 2021.
 61. Kong YH, Huang JY, Ding Y, Chen SH et al. The effect of BMI on survival outcome of breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 27(2):403-416. doi:10.1007/s12094-024-03563-9, 2025.
 62. Gnani M, Pfeiler G, Stoger H, Mlineritsch B et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adju-

vant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABC-SG-6a trial. *Br J Cancer* 109(3):589-596. doi:10.1038/bjc.2013.367, 2013.

63. Bowen AM, Baraka D, Ali B, Pierce S et al. How obesity complicates breast cancer care: insights from a systematic review of case reports. *Cureus* 17(5):e84843. doi:10.7759/cureus.84843, 2025.

64. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 10(7):653-662. doi:10.1016/S1470-2045(09)70159-7, 2009.

65. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, Tu C et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA* 327(24):2423-2433. doi:10.1001/jama.2022.9009, 2022.

66. Wolff Sagy Y, Ramot N, Battat E, Arbel R et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with bariatric metabolic surgery and the risk of obesity-related cancer: an observational, retrospective cohort study. *EClinicalMedicine* 83103213. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103213, 2025.

67. Carbonell C, Mathew Stephen M, Ruan Y, Warkentin MT et al. Next generation weight loss drugs for the prevention of cancer? *Cancer Control* 3110732748241241158. doi:10.1177/10732748241241158, 2024.

68. Goyal A, Macias CA, Corzo MP, Tomey D et al. Outcomes of metabolic and bariatric surgery in populations with obesity and

their risk of developing colorectal cancer: where do we stand? An umbrella review on behalf of TROGSS-The Robotic Global Surgical Society. *Cancers (Basel)* 17(4). doi:10.3390/cancers17040670, 2025.

69. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 29(1):25-31. doi:10.1200/JCO.2010.29.7614, 2011.

70. Rock CL, Pande C, Flatt SW, Ying C et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer* 13(3):188-195. doi:10.1016/j.clbc.2012.12.002, 2013.

71. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SYC et al. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD012110. doi:10.1002/14651858.CD012110.pub2, 2020.

72. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 29(4):575-588. doi:10.1007/s12282-022-01355-z, 2022.

73. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Chlebowski RT et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res (Phila)* 7(1):42-53. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0258, 2014.

74. Berrino F, Villarini A, Gargano G, Krogh V et al. The effect of diet on breast cancer recurrence: The DIANA-5 randomized trial. *Clin Cancer Res* 30(5):965-974. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-1615, 2024.