

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 28 | NUMERO 3 | 2025

ISSN 2035-363X

POSTE ITALIANE - SPEDIZIONE IN A.P. - ART. 2 COMMA 20/C, LEGGE 662/96 - DIREZIONE COMMERZIALE - NAPOLI



IDELSON-GNOCCHI



Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

J AMD - The Journal of AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

Fabio Baccetti
Mark Cooper
Andrea Da Porto
Paolo Di Bartolo
Maurizio Di Mauro
Emanuele Fraticelli
Marco Gallo
Basilio Pintaudi
Giuseppina Russo

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
c.ferrero@aemmedi.it
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito
journal@jamd.it

Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.
Via M. Pietravallo, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Riccardo Candido

Vice-Presidente

Salvatore De Cosmo

Consiglieri

Fabio Baccetti
Salvatore Corrao
Stefano De Riu
Vera Frison
Marco Gallo
Elisa Manicardi
Lelio Morviducci
Basilio Pintaudi
Elisabetta Torlone

Segretario

Marcello Monesi

Tesoriere

Alessio Lai

Presidenti regionali

Abruzzo A. Minnucci

Calabria S. Pacenza

Campania V. Guardasole

Emilia Romagna F. Pellicano

Friuli-Venezia Giulia A. Da Porto

Lazio V. Fiore

Liguria L. Briatore

Lombardia A. Ciucci

Marche V. Ronconi

Molise M.R. Cristofaro

Piemonte-Valle d'Aosta E. Pergolizzi

Puglia-Basilicata S. Annese

Sardegna P. Pisanu

Sicilia G. Papa

Toscana C. Lencioni

Umbria A. Marinelli Andreoli

Veneto-Trentino Alto Adige A. Marangoni

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di ottobre 2025**

AIUTA LA RICERCA SUL **DIABETE**

Non ti costa nulla
e puoi aiutare tanto

Destina il tuo 5 PER MILLE
alla FONDAZIONE AMD ONLUS



Indicando questo codice fiscale
nella tua dichiarazione
dei redditi:

FONDAZIONE AMD ONLUS
08387721007

Oppure effettua la tua donazione
in favore della ricerca a:

Fondazione AMD ONLUS -
BANCA INTESA SAN PAOLO -
IT 04 C 03069 09606 100000133012

Indice

- 165** **EDITORIALE**
Obesità e diabete: una sfida da condividere - Obesity and diabetes: a challenge to be shared
L. Monge
- 167** **ARTICOLI ORIGINALI**
Semaglutide orale come opportunità per un appropriato switch terapeutico nelle persone con diabete di tipo 2: un consensus Delphi - Oral Semaglutide as an opportunity for an appropriate therapeutic switch in people with type 2 diabetes: a Delphi consensus
M. Bruglia, F. Cardini, S. Fiorini, A. Guberti, S. Haddoub, V. Lo Preiato, A. Luberto, F. Lugli, M. Maiello, E. Manicardi, M.M. Marcellini, M. Monesi, F. Pellicano, D. Piani, R.M. Trianni, A. Vacirca, A. Nicolucci, P. Di Bartolo
- 178** **Game-based learning ed Escape rooms: possibili applicazioni nella formazione medica diabetologica ed esperienza sul campo - Game-based learning and Escape rooms: potential applications in diabetology medical training and field experience**
G. Papa, A. Leo, R. Baratta, M. Manunta
- 186** **Lo scenario dei nuovi LEA per la Diabetologia - New LEA: scenario for Italian Diabetology**
L. Briatore, V. Fiore, C. Lencioni, P. Pisanu e Consulta dei Presidenti regionali AMD 2023-2025
- 193** **SURVEY**
La dimissione protetta: risultati di una survey nazionale - Protected discharge: results of a national survey
C. Quattrini, M. Michelini, S. Aquati, E. Forte, M. Bongiovanni, A. Craparo, E. Russo, S. De Riu, A. Scatena
Gruppo di Studio Diabetes Management
- 200** **DOCUMENTI DI CONSENSO**
Documento di consenso per la persona con diabete in transizione territorio-ospedale-territorio: proposte operative di gestione del ricovero e della dimissione protetta - Consensus document for people with diabetes in transition from community to hospital to community. Operational proposals for managing hospitalization and protected discharge
A. Scatena, S. Aquati, M. Bongiovanni, A. Craparo, M. Michelini, C. Quattrini, E. Russo, E. Forte, S. De Riu
Gruppo di Studio Diabetes Management
- 209** **Diabete e cure palliative: linee di indirizzo - Diabetes and palliative care: a study group document**
M.Ch. Ponziani, F. Cocchiara, D. Fasano, R. La Monica, V. Orlando, M. Steffanini, F. Visconti, M. Gallo

	SIMPOSIO
	Alla riscoperta dell'obesità
219	Introduzione - Introduction D. Tuccinardi, E. Torlone
220	Dal pregiudizio all'obiettività: impatto dello stigma sull'approccio clinico e sociale dell'obesità - From prejudice to objectivity: the impact of stigma on the clinical and social approach to obesity P. Orsini, M. Garofolo, G. Di Cianni
227	Obesità: malattia cronica o semplice fattore di rischio? - Is obesity a chronic disease or a mere risk factor? D. Masi, E. Torlone
237	L'obesità nelle persone con diabete: i dati degli Annali AMD 2024 - Obesity in people with diabetes AMD Annals 2024 G. Russo, V. Manicardi, A. Rocca
246	La rivoluzione incretinica - The incretin revolution D. Tuccinardi
252	Nutrizione nel nuovo contesto terapeutico - Nutrition in the new therapeutic context M. Watanabe, E. Vitacolonna
259	Chirurgia bariatrica: quando e per chi? - Bariatric surgery: when and for whom? N.C. Chillelli
272	Oltre il calo ponderale: come si modifica il rischio cardiovascolare - Systemic benefits of weight loss: impact on cardiovascular risk R. Tozzi
277	Focus su MASH, OSAS e neoplasie: complicanze rilevanti per il rischio clinico globale - Other target organs. Focus on MASH, OSAS and cancer: relevant complications for overall clinical risk M.L. Petroni, L. Brodosi, G. Marchesini
292	Diabete tipo 2 nella persona affetta da obesità: tra prevenzione e remissione - Type 2 diabetes in obese people: between prevention and remission L. Barana, V. Lo Preiato
309	Una rete contro l'obesità: il modello dell'USL Toscana Nord Ovest - A territorial network against obesity in the USL Toscana Nord Ovest P. Orsini, C. Sannino, G. Di Cianni

Temi

Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence

EDITORIALE

Obesità e diabete: una sfida da condividere

Obesity and diabetes: a challenge to be shared

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it



Citation Monge L. Obesità e diabete: una sfida da condividere. JAMD 28:165–166, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published October, 2025

Copyright © 2025 L. Monge. 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 Author received no specific funding for this work.

Chi si occupa di diabete sa bene quanto l'obesità sia parte imprescindibile della pratica clinica quotidiana. Non si tratta solo di un fattore di rischio: l'obesità influenza la storia naturale della malattia, orienta le scelte terapeutiche, favorisce l'insorgenza di complicanze e incide sulla qualità della vita. In Italia, i dati degli Annali AMD 2024 mostrano che oltre un terzo delle persone con diabete tipo 2 convive con un BMI ≥ 30 e che, tra l'altro, la prevalenza dell'obesità è in crescita anche nelle persone con diabete tipo 1.

Il problema è noto da tempo. Il termine “diabesità”, coniato nel 1970 da Sims, descrive con chiarezza il forte legame tra obesità e diabete tipo 2. Il neologismo sta a rappresentare intrecci indissolubili: insulino-resistenza, meccanismi fisiopatologici comuni, frequente coesistenza e gravi conseguenze cliniche. Già nel 1999 Zimmet interpretava l'obesità, allo stesso modo del diabete, come l'esito di un maladattamento del nostro patrimonio genetico a un ambiente sempre più obesogeno. Non solo una condizione, oggi pienamente riconosciuta come malattia, ma anche il sintomo di un problema più ampio: l'impatto sulla salute delle trasformazioni economiche, culturali e ambientali della società contemporanea.

I determinanti sociali dell'obesità comprendono povertà, basso livello di istruzione, disuguaglianze economiche, penuria di spazi destinati all'attività fisica, transizione nutrizionale e contesti alimentari sfavorevoli. Questi fattori, interagendo con predisposizioni genetiche e comportamentali, influenzano negativamente e in modo complesso sia l'accesso a cibi salutaris sia le opportunità di svolgere regolare attività fisica, contribuendo in tal modo all'aumento di peso e allo sviluppo dell'obesità. Guardare all'obesità significa allora guardare oltre il singolo paziente per incidere sulle politiche sociali e sanitarie affrontando un tema i cui effetti ora gravano sull'intero sistema, con costi diretti e indiretti che vanno a sommarsi a quelli già rilevanti del diabete: ricoveri, farmaci, ridotta produttività lavorativa e disabilità precoce.

Ma l'impatto non è soltanto sanitario ed economico. L'obesità porta con sé stigma e barriere culturali che rischiano di marginalizzare le persone e ostacolare l'accesso alle cure. Continuare a ridurla, in modo semplicistico, a “scelte di vita sbagliate” significa ignorare le evidenze scientifiche e i progressi nella comprensione della fisiopatologia. Le

persone con obesità sono troppo spesso bersaglio di stereotipi negativi che le dipingono come prive di forza di volontà o incuranti della propria salute: in altre parole, colpevoli della loro condizione. Questi pregiudizi si traducono in disparità di trattamento in ambiti cruciali della vita quotidiana: scuola, lavoro, cure sanitarie, relazioni interpersonali e tempo libero.

Noi diabetologi possiamo contribuire a un cambiamento culturale che aiuti a superare lo stigma che accompagna l'obesità e promuova rispetto, inclusione e pari opportunità di cura. Serve un approccio integrato che unisca clinica, psicologia, nutrizione, farmacologia e chirurgia metabolica, insieme a un linguaggio chiaro, onesto e rispettoso. L'arrivo degli agonisti incretinici e di nuove strategie terapeutiche rappresenta un punto di svolta: una straordinaria opportunità per cambiare la storia naturale dell'obesità e favorire l'adesione a stili di vita più sani. Questo cambiamento non riguarda soltanto l'aspetto terapeutico: come sottolineato da Heitmann in una revisione narrativa pubblicata quest'anno su *Current Obesity Reports*, l'introduzione di farmaci efficaci per la perdita di peso, come gli agonisti recettoriali del GLP-1, offre non solo una possibilità concreta di gestione dell'obesità, ma anche il potenziale di ridurre lo stigma, contribuendo a ridefinirla come una malattia cronica piuttosto che un fallimento individuale. In questo contesto, la nostra capacità come diabetologi di interagire e comprendere le esigenze di una persona con malattia cronica resta un punto di forza fondamentale. Un segnale importante arriva anche dall'OMS, che ha appena inserito gli agonisti recettoriali del GLP-1 nell'elenco dei medicinali essenziali per il trattamento del DT2 in presenza di malattie cardiovascolari, renali croniche o di obesità. Una decisione che oltre al riconoscimento del valore clinico, apre la strada a un più ampio accesso globale attraverso la riduzione dei costi elevati.

Occuparsi di diabete oggi significa quindi occuparsi anche delle persone con obesità: vuol dire curare, educare, promuovere la prevenzione e offrire nuove prospettive di salute e benessere. Il nostro simposio *Alla riscoperta dell'obesità*, coordinato da Dario Tuccinardi ed Elisabetta Torlone, ha quindi un obiettivo

non solo scientifico ma anche culturale, poiché «si propone di affrontare il tema da prospettive diverse e complementari, superando approcci frammentari per restituire una visione integrata, aggiornata e umanizzata della malattia obesità».

Un articolo originale, a primo nome Giuseppe Papa, descrive uno strumento educativo che, applicando i principi della *gamification*, propone un modello innovativo di apprendimento ludico basato su *escape room* educative. Si tratta di una tecnica promettente, già applicata dagli autori con successo in un'esperienza formativa in ambito diabetologico.

Matteo Bruglia è il primo autore di un consensus Delphi sull'utilizzo della semaglutide orale e sul suo ruolo nel trattamento del diabete tipo 2. Insieme a un gruppo di esperti, analizza i possibili *switch* alla semaglutide orale dalle tradizionali terapie orali, con l'obiettivo di produrre una guida pratica per i medici. Questo fascicolo di JAMD, in uscita per il prossimo Congresso nazionale, è particolarmente ricco di contributi provenienti dai gruppi di lavoro AMD.

Il gruppo Diabetes Management, coordinato da Alessia Scatena, propone una survey nazionale focalizzata sul delicato passaggio dall'Ospedale al Territorio. Dall'indagine, che fotografa una diffusa insoddisfazione, emerge con chiarezza la necessità di un PDTA. Da questa richiesta ha preso forma il documento di consenso che presentiamo in questo numero e che offre proposte operative per una gestione appropriata del ricovero e della dimissione protetta, con risposte schematiche a quesiti pratici. Il gruppo Diabete e cure palliative, coordinato da Maria Chantal Ponziani, presenta un documento che offre ai diabetologi un inquadramento chiaro del problema e linee di indirizzo concrete, facilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana. Un contributo pragmatico e aggiornato alle più recenti strategie terapeutiche.

Lucia Briatore è primo autore di un articolo della Consulta dei Presidenti regionali che propone una riflessione sui nuovi LEA in diabetologia e, in particolare, sull'holter glicemico: una prestazione che, grazie al supporto tecnologico, valorizza e rafforza le nostre competenze "glicemologiche", troppo spesso sottostimate.

Buona lettura e buon Congresso a tutti!

ARTICOLO ORIGINALE

Semaglutide orale come opportunità per un appropriato switch terapeutico nelle persone con diabete di tipo 2: un consensus Delphi

Oral Semaglutide as an opportunity for an appropriate therapeutic switch in people with type 2 diabetes: a Delphi consensus

Matteo Bruglia¹, Francesca Cardini², Stefania Fiorini³, Antonella Guberti⁴, Silvia Haddoub⁵, Valentina Lo Preiato⁶, Alessandra Luberto⁷, Francesca Lugli⁸, Massimiliano Maiello², Elisa Manicardi⁹, Marco Marcello Marcellini¹⁰, Marcello Monesi¹, Francesca Pellicano¹¹, Daniela Piani¹², Rosa Maria Trianni¹³, Anna Vacirca¹⁴, Antonio Nicolucci¹⁵, Paolo Di Bartolo¹⁶



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Bruglia M, Cardini F, Fiorini S, Guberti A, Haddoub S, Lo Preiato V, Luberto A, Lugli F, Maiello M, Manicardi E, Marcellini MM, Monesi M, Pellicano F, Piani D, Trianni RM, Vacirca A, Nicolucci A, Di Bartolo P. Semaglutide orale come opportunità per un appropriato switch terapeutico nelle persone con diabete di tipo 2: un consensus Delphi. JAMD 28:167-177, 2025. DOI 10.36171/jamd 25.28.3.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2025

Accepted April, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 Di Bartolo P. 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 The Authors declare no competing interests.

¹AUSL della Romagna, Rimini (RN). ²AUSL della Romagna, Riccione (RN). ³AUSL della Romagna, Cesena. ⁴AUSL Parma, Distretto di Fidenza (PR). ⁵Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma. ⁶Policlinico di Sant'Orsola, Bologna. ⁷AUSL Romagna, Ospedale Umberto I, Lugo (RA). ⁸AUSL Ferrara. ⁹AUSL della Romagna, Riccione (RN). ¹⁰AUSL Reggio Emilia. ¹¹AUSL della Romagna, Rimini (RN). ¹²Casa della Salute Cittadella S. Rocco, Ferrara. ¹³AUSL della Romagna, Ravenna. ¹⁴AUSL della Romagna, Modena. ¹⁵Ospedale Franchini, Montecchio Emilia (RE). ¹⁶AUSL Imola (BO). ¹⁵Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology – CORESEARCH, Pescara. ¹⁶Department of Specialist Medicine, Ravenna Diabetes Center, Romagna Local Health Authority, Ravenna.

Corresponding author: paolo.dibartolo@auslromagna.it

Abstract

AIMS The growing availability of therapeutic approaches to type 2 diabetes (T2D) requires a rethinking of the situations where ongoing glucose-lowering treatments could be replaced by the oral GLP1 receptor agonist (GLP1-RA) semaglutide (OS). Given the considerable number of open questions, a group of experts was convened with the aim of providing, through a Delphi consensus method, practical guidance for doctors.

METHODS A group of 13 experts developed a series of 31 statements relative to the following situations: switch from injectable GLP1-RA to OS; switch from SGLT2i to OS; switch from insulin to OS; switch from DP-P4i to OS; switch from “old” oral therapies (i.e. sulphonylureas, glinides, pioglitazone, acarbose) to OS. A panel of 28 diabetologists, all operating in the Emilia Romagna region, by accessing a dedicated website, assigned each statement a relevance score on a 9-point scale. The RAND/UCLA Appropriateness Method was adopted to assess the existence of disagreement among participants.

RESULTS Panelists showed agreement for all 31 statements, all considered relevant. Panelists agreed that OS can represent in many circum-

stances a valuable alternative to injectable GLP1-RAs, other oral glucose-lowering drugs, and insulin. The choice of OS is supported by its efficacy in lowering HbA1c and body weight and by the benefits on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. Furthermore, OS can allow a simplification of therapy in patients treated with insulin.

CONCLUSION In a continuously evolving scenario, OS therapy represents an important option in the management of T2D patients.

KEY WORDS type 2 diabetes; expert consensus; oral semaglutide.

Riassunto

OBIETTIVO La crescente disponibilità di approcci terapeutici al diabete di tipo 2 (T2D) richiede di riconsiderare le situazioni in cui i trattamenti anti-iperglicemizzanti in corso potrebbero essere sostituiti dall'agonista orale del recettore GLP1 (GLP1-RA) semaglutide (SO). Dato il considerevole numero di questioni aperte, è stato convocato un gruppo di esperti con l'obiettivo di fornire, attraverso un metodo di consenso Delphi, una guida pratica per i medici.

METODI Un gruppo di 13 esperti ha elaborato una serie di 31 affermazioni relative alle seguenti situazioni: passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO; passaggio da SGLT2i a SO; passaggio da insulina a SO; passaggio da DPP4i a SO; passaggio da "vecchie" terapie orali (sulfaniluree, glinidi, pioglitazone, acarbose) a SO. Un panel di 28 diabetologi, tutti operanti nella regione Emilia Romagna, accedendo a un sito web dedicato, ha assegnato a ciascuna affermazione un punteggio di rilevanza su una scala a 9 punti. È stato adottato il metodo di appropriatezza RAND/UCLA per valutare l'esistenza di disaccordo tra i partecipanti.

RISULTATI I membri del panel hanno mostrato accordo per tutte le 31 affermazioni, considerate tutte pertinenti. I partecipanti hanno concordato che la SO può rappresentare in molte circostanze una valida alternativa ai GLP1-RA iniettabili, ad altri farmaci anti-iperglicemizzanti orali e all'insulina. La scelta della SO è supportata dalla sua efficacia nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso corporeo e dai benefici sugli esiti cardiovascolari e sulla mortalità per tutte le cause. Inoltre, la SO può consentire una semplificazione della terapia nei pazienti trattati con insulina.

CONCLUSIONI In uno scenario in continua evoluzione, la terapia con SO rappresenta un'opzione importante nella gestione dei pazienti con T2D.

PAROLE CHIAVE diabete di tipo 2; consenso fra esperti; semaglutide orale.

Introduzione

L'aumento della popolazione esposta a terapie croniche, così come la perdita della protezione brevettuale per molti farmaci e l'emergere di nuovi farmaci con indicazioni terapeutiche sovrapposte, ha sollevato la questione di quanto sia sicuro, efficace e appropriato passare da una classe di farmaci all'altra con la stessa indicazione terapeutica, senza esporre il paziente a un peggioramento del profilo beneficio/rischio della terapia farmacologica⁽¹⁾.

La semaglutide orale (SO) è stata recentemente introdotta sul mercato. Questo primo agonista orale del recettore GLP1 (GLP1-RA) ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico, il peso e i fattori di rischio cardiovascolare^(2,3) nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D). È stata anche documentata la sicurezza cardiovascolare della SO⁽⁴⁾ e, di recente, i risultati dello studio SOUL, anticipati in un comunicato stampa, hanno confermato l'efficacia della SO nel ridurre il rischio cardiovascolare nelle persone con diabete di tipo 2 in prevenzione secondaria⁽⁵⁾. Il GLP1-RA orale può quindi rappresentare un'opportunità nel contesto di diversi potenziali scenari clinici in cui è necessario uno switch terapeutico, garantendo un'efficacia terapeutica uguale o superiore sul controllo glicemico e del peso, un'efficacia simile o addirittura maggiore in termini di protezione cardiovascolare e, in contesti specifici, una grande opportunità per semplificare la terapia. In questo senso, diventa rilevante valutare come, quando e in quale contesto clinico, uno switch terapeutico a SO può essere considerato appropriato.

L'obiettivo del PROGETTO SWITCH (the Smartest Way In The Control of an Hypercomplex disease) era raggiungere un consenso, utilizzando un approccio Delphi modificato, sulle strategie per uno switch terapeutico a SO da altri farmaci anti-iperglicemizzanti nei pazienti con T2D. A questo scopo, gli autori hanno sviluppato un questionario specifico somministrato in due round a un panel di diabetologi italiani.

Metodi

Sviluppo degli statement

Le affermazioni (statement) relative al ruolo della SO nel trattamento delle persone con T2D sono state identificate da un gruppo direttivo composto da 13 esperti nella gestione del diabete, operanti in diversi distretti sanitari della Regione Emilia Romagna. In un incontro faccia a faccia, presieduto da un moderatore del panel esperto nel facilitare discussioni di gruppo e nello sviluppo di criteri, è stato chiesto agli esperti di identificare aspetti chiave riguardanti il ruolo della SO nel T2D rispetto alle seguenti situazioni: passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO; passaggio da SGLT2i a SO; passaggio da insulina a SO; passaggio da DPP4i a SO; passaggio da “vecchie” terapie orali (sulfaniluree, glinidi, pioglitazone, acarbosio) a SO. Sono stati identificati in totale 31 statement, raggruppati in 5 argomenti principali (Tabella 1).

Partecipanti

Data la natura dell'argomento, l'iniziativa ha coinvolto solo specialisti del diabete, essendo la gestione della terapia con GLP1-RA quasi esclusivamente gestita dai diabetologi. È stato identificato un panel di 28 diabetologi, che coprono l'intera Regione Emilia Romagna e operano in centri universitari e non universitari.

Valutazione degli statement

Nel maggio 2024, i membri del panel candidati sono stati invitati via e-mail a partecipare al progetto. Dopo l'accettazione, hanno ricevuto via e-mail le credenziali personali per accedere al sito Web dedicato, contenente le 31 affermazioni identificate dal gruppo direttivo, ed è stato chiesto loro di valutare ciascuno statement su una scala a nove punti. Le valutazioni da 1 a 3 erano classificate come irrilevanti, con una valutazione di 1 che indicava il massimo grado di irrilevanza. Le valutazioni da 7 a 9 erano classificate come pertinenti, con una valutazione di 9 che indicava il massimo grado di pertinenza. Le valutazioni da 4 a 6 erano classificate come né pertinenti né irrilevanti.

Ai membri del panel è stato chiesto di fare un breve commento spiegando la logica della loro valutazione per ciascuna affermazione o di suggerire di riformulare lo statement se l'affermazione era ambigua

o non chiara. Dopo la fine del primo round, i risultati sono stati tabulati.

I punteggi attribuiti a ciascuno statement sono stati analizzati quantitativamente per valutare l'esistenza di consenso tra i partecipanti. Come descritto nel metodo di appropriatezza RAND/UCLA⁽⁶⁾, il processo è iniziato con la determinazione dell'eventuale esistenza di disaccordo tra i partecipanti utilizzando il seguente processo: in primo luogo, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile (IPR), ovvero l'intervallo di punteggio che rientrava tra il 70° e il 30° percentile; in secondo luogo, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile aggiustato per simmetria (IPRAS), che è una misura di dispersione per distribuzioni asimmetriche; infine, sono stati confrontati i valori di IPR e IPAS per vedere se c'era disaccordo. Era presente disaccordo (mancanza di consenso) se $IPR > IPAS$ ⁽⁶⁾.

Il disaccordo tra i partecipanti portava automaticamente a una decisione incerta. In presenza di un accordo tra i membri del panel, il valore della mediana di punteggio ottenuta determinava se l'affermazione specifica era considerata rilevante, irrilevante o incerta. Se il valore della mediana rientrava nelle categorie di risposta 7-9, allora l'affermazione era considerata rilevante, il che significa che il contenuto dell'affermazione è importante per guidare la decisione clinica. Se la mediana rientrava nel terzile inferiore della scala di risposta a 9 punti (categorie di risposta 1-3), allora l'affermazione era considerata irrilevante, il che significa che il suo contenuto non era utile per guidare la pratica clinica. Una mediana che rientrava nelle categorie di risposta 4-6 produceva una decisione incerta. Dopo la valutazione del consenso tra i partecipanti, a ciascun membro del panel è stata fornita una copia della distribuzione di frequenza delle valutazioni di tutti i membri del panel sulla scala a nove punti, la valutazione mediana complessiva del panel per ciascuna delle affermazioni e un'annotazione di come il singolo partecipante aveva valutato ciascuno dei criteri. I punteggi degli altri membri del panel non sono stati rivelati. A seconda dei voti dei membri del panel, è stato anche dichiarato l'accordo o il disaccordo. Un secondo e un terzo round erano previsti per facilitare il consenso in caso di statement per i quali era stato documentato un disaccordo. Tuttavia, l'accordo è stato raggiunto al primo round per tutti gli statement, rendendo superflua un'ulteriore valutazione da parte del panel. I risultati del primo round sono stati infine condivisi e discussi con tutti i 28 diabetologi in una riunione ad hoc.

Tabella 1 | Risultati del processo Delphi.

	#	Statement	Mediana	30 th percentile	70 th percentile	IPRAS-IPR	Accordo	Decisione
Switch da GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale	1	Lo switch è appropriato nei pazienti con agorafobia o riluttanti a ricevere terapie iniettabili	9	8	9	14	Sì	Rilevante
	2	Lo switch è appropriato in caso di carenza/ non disponibilità del GLP1-RA iniettabile della stessa classe	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	3	Lo switch è appropriato se il paziente è trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile	7	6	8	5,5	Sì	Rilevante
	4	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con un "vecchio" GLP1-RA che non raggiunge l'obiettivo di HbA1c	8	7.1	9.8	10,2375	Sì	Rilevante
	5	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con altre terapie iniettive	7	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	6	Lo switch è appropriato nei pazienti con difficoltà a gestire la terapia iniettiva per condizioni muscoloscheletriche o neurologiche, deficit visivo/cecità o altre disabilità in assenza di un caregiver	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
Switch da SGLT2i a semaglutide orale	7	Lo switch è indicato in caso di intolleranza, infezioni genitali, astenia	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	8	Lo switch è appropriato se HbA1c > 7,5%, prima di valutare l'associazione delle due classi	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	9	Lo switch è appropriato se BMI >30 kg/m ²	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	10	Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD	8	7.1	9	9,5375	Sì	Rilevante
	11	Lo switch è appropriato nei pazienti con arteriopatia periferica o piede diabetico	7	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	12	Lo switch è indicato in caso di poliuria che compromette la qualità della vita	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	13	Lo switch è appropriato nei pazienti con storia di ictus	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	14	Lo switch è appropriato nei pazienti con C-peptide < 0,7 ng/ml e rischio di chetoacidosi euglicemica	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
Switch da insulina a semaglutide orale	15	Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m ² trattati con basse dosi di insulina	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	16	Lo switch è appropriato nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	17	Lo switch è appropriato per de-intensificare/semplificare la terapia	8.5	7.1	9	9,5375	Sì	Rilevante
	18	Lo switch è appropriato nei pazienti che presentano ipoglicemie	8	7	8.9	9,1625	Sì	Rilevante
	19	Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, trattati con insulina+SGLT2i (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	8	7	9	9,25	Sì	Rilevante
	20	Lo switch è appropriato in caso di terapia basal-bolus a basso dosaggio con C-peptide > 0,7 ng/ml (passaggio a insulina basale + semaglutide orale)	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	21	Lo switch è appropriato nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità, in assenza di un caregiver, che non consentono la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio	8.5	8	9	12,125	Sì	Rilevante

Tabella 1 | *Segue*

	#	Statement	Mediana	30 th percentile	70 th percentile	IPRAS-IPR	Accordo	Decisione
Switch da DPP4i a semaglutide orale	22	Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	23	Lo switch è appropriato nei pazienti con HbA1c non a target	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	24	Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m ²	9	8.1	9	12,4125	Sì	Rilevante
	25	Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	26	Lo switch è appropriato nei pazienti senza fragilità	8	7	9	9,25	Sì	Rilevante
	27	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con la combinazione di SGLT2i + DPP4i e con HbA1c non a target (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
Switch da “vecchi” agenti orali a semaglutide orale	28	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Sulfaniluree/Glinidi (HbA1c non a target, rischio CV/malattia CV, BMI >30 kg/m ² , ipoglicemia, eGFR <30 ml/min)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	29	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Pioglitazone (HbA1c non a target, BMI >30 kg/m ² , edema degli arti inferiori/rischio di insufficienza cardiaca)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	30	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con acarbosio (HbA1c non a target, rischio CV elevato, effetti collaterali)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	31	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con metformina in combinazione con SGLT2i, se intolleranza alla metformina o eGFR < 30 mg/dl (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante

Risultati

Tutti i 28 diabetologi invitati hanno risposto al questionario (tasso di risposta 100%). Dopo il completamento del primo round, per nessuna delle 31 affermazioni i membri del panel hanno mostrato un disaccordo significativo (IPR<IPRAS) e tutte le affermazioni sono state considerate pertinenti. La tabella 1 riporta i risultati relativi alle singole affermazioni, mentre le tabelle 2 e 3

riassumono rispettivamente le principali lacune di evidenza e le affermazioni con un livello di consenso più elevato emerse dal processo Delphi.

Switch da GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale

I membri del panel hanno raggiunto un pieno accordo (statement n. 1; valore mediano di 9) sull'appropriatezza di un passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO

Tabella 2 | Lacune nelle evidenze emerse dal processo Delphi (statement con punteggio <8).

Item #	Statement	Punteggio	Commento
3	Lo switch è appropriato se il paziente è trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile	7	Il passaggio alla terapia orale renderebbe la gestione della malattia meno gravosa. D'altro canto, i pazienti con T2D sono spesso trattati con terapie orali multiple a lungo termine oltre ai farmaci anti-iperglicemizzanti, aumentando così il rischio di scarsa aderenza.
5	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con altre terapie iniettive	7	
11	Lo switch è appropriato nei pazienti con arteriopatia periferica o piede diabetico	7	Una nota di cautela è emersa dai risultati di un rischio aumentato di amputazioni nello studio randomizzato CANVAS. Tuttavia, questo non era un endpoint pre-specificato e non è stato osservato negli altri studi sugli SGLT2i o negli studi prospettici a lungo termine. Inoltre, nelle analisi post-hoc, questi farmaci hanno avuto effetti cardiovascolari e renali benefici nelle persone con arteriopatia periferica. Inoltre, il trattamento con semaglutide orale è stato associato a una riduzione dei MACE rispetto al placebo, indipendentemente dalla presenza di arteriopatia periferica.

Tabella 3 | Riassunto degli statement con alto livello di consenso (punteggio ≥ 8).

Switch GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale
- Lo switch è appropriato nei pazienti con agorafobia o riluttanti a ricevere terapie iniettabili (Statement #1) - Lo switch è appropriato in caso di carenza/non disponibilità del GLP1-RA iniettabile della stessa classe (Statement #2) - Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con un "vecchio" GLP1-RA che non raggiunge l'obiettivo di HbA1c (Statement #4) - Lo switch è appropriato nei pazienti con difficoltà a gestire la terapia iniettiva per condizioni muscoloscheletriche o neurologiche, deficit visivo/cecità o altre disabilità in assenza di un caregiver (Statement #6)
Switch da SGLT2i a semaglutide orale
- Lo switch è indicato in caso di intolleranza, infezioni genitali, astenia (Statement #7) - Lo switch è appropriato se HbA1c > 7,5%, prima di valutare l'associazione delle due classi (Statement #8) - Lo switch è appropriato se BMI >30 kg/m² (Statement #9) - Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD (Statement #10) - Lo switch è indicato in caso di poliuria che compromette la qualità della vita (Statement #12) - Lo switch è appropriato nei pazienti con storia di ictus (Statement #13) - Lo switch è appropriato nei pazienti con C-peptide < 0,7 ng/ml e rischio di chetoacidosi euglicemica (Statement #14)
Switch da insulina a semaglutide orale
- Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m² trattati con basse dosi di insulina (Statement #15) - Lo switch è appropriato nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (Statement #16) - Lo switch è appropriato per de-intensificare/semplificare la terapia (Statement #17) - Lo switch è appropriato nei pazienti che presentano ipoglicemie (Statement #18) - Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, trattati con insulina+SGLT2i (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #19) - Lo switch è appropriato in caso di terapia basal-bolus a basso dosaggio con C-peptide > 0,7 ng/ml (passaggio a insulina basale + semaglutide orale) (Statement #20) - Lo switch è appropriato nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità, in assenza di un caregiver, che non consentono la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio (Statement #21)
Switch da DPP4i a semaglutide orale
- Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare (Statement #22) - Lo switch è appropriato nei pazienti con HbA1c non a target (Statement #23) - Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m² (Statement #24) - Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD (Statement #25) - Lo switch è appropriato nei pazienti senza fragilità (Statement #26) - Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con la combinazione di SGLT2i + DPP4i e con HbA1c non a target (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #27)
Switch da "vecchi" agenti orali a semaglutide orale
- Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Sulfaniluree/Glinidi (HbA1c non a target, rischio CV/malattia CV, BMI >30 kg/m², ipoglicemia, eGFR <30 ml/min) (Statement #28) - Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Pioglitazone (HbA1c non a target, BMI >30 kg/m², edema degli arti inferiori/rischio di insufficienza cardiaca) (Statement #29) - Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con acarbiosio (HbA1c non a target, rischio CV elevato, effetti collaterali) (Statement #30) - Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con metformina in combinazione con SGLT2i, se intolleranza alla metformina o eGFR < 30 mg/dl (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #31)

nei pazienti con agorafobia o che non vogliono essere trattati con terapia iniettiva. È stato raggiunto un accordo generale, con una valutazione mediana di 8, in merito alla possibilità di passare a SO in quelle circostanze in cui vi è carenza o difficoltà nell'accesso alla terapia iniettabile con GLP1-RA (statement n. 2).

Inoltre, i membri del panel hanno convenuto, sebbene con un livello di rilevanza inferiore, che il passaggio a SO sarebbe appropriato qualora il paziente fosse trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile (statement n. 3, valutazione mediana 7).

Un'altra circostanza in cui il passaggio a SO è stato ritenuto appropriato è rappresentata dal-

la difficoltà di raggiungere il target desiderato di HbA1c con GLP1-RA iniettabili che esercitano un effetto anti-iperglicemizzante inferiore (statement n. 4, valutazione mediana 8). Nonostante l'accordo, un livello di rilevanza inferiore è stato attribuito alla possibilità di passare da GLP1-RA iniettabile a orale se il paziente sta ricevendo altre terapie iniettive (statement n. 5, valutazione mediana 7). Infine, i partecipanti hanno concordato che SO rappresenterebbe un'opzione preziosa nei pazienti che hanno difficoltà a gestire una terapia iniettiva (statement n. 6, valutazione mediana 8).

Switch da SGLT2i a semaglutide orale

È stato raggiunto un totale accordo sul fatto che la SO possa rappresentare una scelta appropriata per sostituire la terapia con SGLT2i quando quest'ultima è scarsamente tollerata o causa effetti collaterali (statement n. 7, valutazione mediana 9). Inoltre, i partecipanti hanno concordato che SO potrebbe essere utilizzata per sostituire un SGLT2i quando il target desiderato di HbA1c non viene raggiunto, prima di considerare l'opzione di utilizzare il GLP1-RA in add-on alla terapia con SGLT2i in corso (statement n. 8, valutazione mediana 8). È stato sottolineato che il trattamento con SGLT2i dovrebbe essere mantenuto in presenza di indicazioni specifiche (ad es. insufficienza cardiaca, malattia renale cronica). Il passaggio da un SGLT2i a SO è stato inoltre considerato appropriato nei pazienti con obesità (statement n. 9, valutazione mediana 8) e in quelli con NASH/NAFLD (statement n. 10, valutazione mediana 8). Nonostante il raggiungimento del consenso sulla sua pertinenza, è stata assegnata una valutazione inferiore all'affermazione a sostegno del passaggio da SGLT2i a SO nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) o piede diabetico (statement n. 11, valutazione mediana 7).

La presenza di poliuria che disturba la qualità della vita è stata considerata un'altra indicazione per il passaggio da SGLT2i a SO (statement n. 12, valutazione mediana 8).

I componenti del panel hanno anche convenuto che i pazienti con anamnesi di ictus dovrebbero essere candidati al passaggio da SGLT2i a SO (statement n. 13, valutazione mediana 8).

Infine, i partecipanti hanno concordato che il passaggio da SGLT2i a SO sarebbe appropriato per i pazienti con bassa funzionalità residua delle cellule beta (C-peptide <0,7 ng/ml), a rischio di chetoacidosi euglicemica (statement n. 14, valutazione mediana 8).

Switch da insulina a semaglutide orale

I membri del panel hanno raggiunto un accordo riguardo le diverse circostanze in cui potrebbe essere consigliabile passare dalla terapia insulinica alla SO. È stato ottenuto un alto livello di consenso in merito all'appropriatezza del passaggio a SO nel caso di pazienti con obesità che richiedono basse dosi di insulina (statement n. 15, valutazione mediana 9). Analogamente, è stato concordato che i pazienti con malattia cardiovascolare accertata o portatori

di più fattori di rischio cardiovascolare trarrebbero beneficio dalla sostituzione della terapia insulinica con SO (statement n. 16, valutazione mediana 8). SO è stata anche considerata un'opzione preziosa per de-intensificare e semplificare la terapia anti-iperglicemizzante (statement n. 17, valutazione mediana 8,5). Sulla stessa linea, il passaggio dall'insulina a SO è stato ritenuto appropriato per i pazienti che presentano ipoglicemia (statement n. 18, punteggio mediano 8). Inoltre, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con la combinazione di insulina più SGLT2i, i componenti del panel hanno convenuto che l'insulina potrebbe essere sostituita da SO, mantenendo la terapia con SGLT2i (statement n. 19, valutazione mediana 8).

È stato inoltre raggiunto un accordo sull'appropriatezza del passaggio da insulina rapida a SO nei pazienti trattati con basse dosi di insulina in uno schema basale-bolus e con livelli di C-peptide superiori a 0,7 ng/ml (statement n. 20, valutazione mediana 8). Infine, è stato raggiunto un forte consenso sull'appropriatezza del passaggio da insulina a SO nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità che impediscono, in assenza di un caregiver, la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio (statement n. 21, valutazione mediana 8,5).

Switch da DPP4i a semaglutide orale

È stato raggiunto un forte accordo tra i membri del panel in merito all'appropriatezza del passaggio da DPP4i a SO nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (statement n. 22, valutazione mediana 9) e in quelli con HbA1c non a target (statement n. 23, valutazione mediana 9). Ulteriori caratteristiche dei pazienti che suggerivano l'opportunità di passare da DPP4i a SO erano l'obesità (statement n. 24, valutazione mediana 9), la presenza di NASH/NAFLD (statement n. 25, valutazione mediana 9) e l'assenza di una condizione di fragilità (statement n. 26, valutazione mediana 9). I membri del panel hanno inoltre ritenuto appropriato sostituire il DPP4i, quando somministrato in combinazione con un SGLT2i, nel caso in cui il target terapeutico desiderato non venga raggiunto (statement n. 27, valutazione mediana 9).

Switch da "vecchi" farmaci orali a semaglutide orale

I partecipanti hanno raggiunto un forte accordo sull'appropriatezza del passaggio da secretagoghi (sulfaniluree, glinidi) a SO in molte circostanze, tra

le quali scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare, obesità, esperienza di ipoglicemia o ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR <30 ml/min) (statement n. 28, valutazione mediana 9). Analogamente, il passaggio da pioglitazone a SO è stato raccomandato nei pazienti con HbA1c non a target, in quelli con obesità e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca (statement n. 29, valutazione mediana 9). SO è stata inoltre considerata una valida alternativa all'acarbiosio in caso di scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare o scarsa tollerabilità dell'acarbiosio (statement n. 30, valutazione mediana 9). Infine, nei pazienti trattati con la combinazione di metformina più SGLT2i, SO può rappresentare un valido sostituto della metformina quando questo farmaco è scarsamente tollerato o in caso di funzionalità renale compromessa (eGFR <30 ml/min) (statement n. 31, valutazione mediana 8).

Discussione

Questa consensus Delphi indica che i diabetologi di una delle principali regioni italiane percepiscono la semaglutide orale come un'opportunità per un passaggio da altre terapie anti-iperglicemicizzanti nelle persone con T2D.

È stato ottenuto un consenso per 31 affermazioni riguardanti il passaggio a SO da GLP1-RA iniettabili, inibitori SGLT2, terapia insulinica, inibitori DPP4 e altri "vecchi" agenti orali.

Per nessuna delle 31 affermazioni i membri del panel hanno mostrato un disaccordo significativo e tutte le affermazioni sono state considerate pertinenti.

I membri del panel hanno pienamente concordato sul fatto che il passaggio a SO da GLP1-RA iniettabile è appropriato nei casi di fobia degli aghi o di non volontà di essere trattati con terapia iniettiva. A questo proposito, è stato sottolineato che i pazienti naïve alla terapia iniettabile attribuiscono grande importanza alla via di somministrazione, preferendo la via orale. Tuttavia, la via di somministrazione rimane una questione importante anche per i pazienti non naïve alla terapia iniettiva⁽⁷⁾. Anche la carenza o la difficoltà di accesso alla terapia iniettabile con GLP1-RA è stata considerata come una valida ragione per passare a SO. Le carenze inaspettate di farmaci a base di GLP1-RA a lunga durata d'azione sono emerse alla fine del 2022 e sono persistite per tutto il 2023 e il 2024^(8,9). Queste carenze si sono verificate prevalentemente a

causa di un aumento inaspettato della domanda di GLP1-RA, senza un appropriato adeguamento della produzione. I partecipanti hanno concordato che in queste circostanze è giustificato il passaggio da GLP1-RA sottocutaneo a orale. Infatti, i dati sperimentali mostrano che i livelli circolanti di semaglutide si sovrappongono con le formulazioni orali rispetto a quelle iniettabili⁽¹⁰⁾ e i dati del mondo reale confermano che le formulazioni orali e iniettabili di semaglutide hanno un'efficacia simile nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso corporeo⁽¹¹⁾.

Inoltre, è stato concordato che SO potrebbe rappresentare un'opzione preziosa per i pazienti che non riescono a raggiungere il loro target di HbA1c con altri GLP1-RA. A questo proposito, i dati mostrano costantemente che SO al dosaggio di 14 mg/die ha una migliore efficacia in termini di riduzione di HbA1c rispetto ad altri GLP1-RA^(12,13).

È stato ottenuto un livello di consenso inferiore per quanto riguarda il passaggio da altri GLP1-RA a SO nel caso di pazienti trattati con basse dosi di GLP1-RA iniettabile o che ricevono altre terapie iniettive. È stato sostenuto che il passaggio alla terapia orale renderebbe la gestione della malattia meno gravosa. D'altro canto, i pazienti con T2D sono spesso trattati con multiple terapie orali a lungo termine oltre ai farmaci anti-iperglicemicizzanti, aumentando così il rischio di scarsa aderenza⁽¹⁴⁾. È stato raggiunto un forte accordo nel considerare SO come alternativa a una terapia con SGLT2i, in caso di effetti collaterali o presenza di poliuria che disturba la qualità della vita. Inoltre, SO è stata considerata un valido sostituto di SGLT2i quando non vengono raggiunti i target di HbA1c, prima di esplorare la possibilità di aggiungere GLP1-RA alla terapia con SGLT2i. Questa affermazione è stata supportata da prove scientifiche che documentano una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c con SO rispetto a SGLT2i (15,16). Tuttavia, i partecipanti hanno concordato di mantenere il trattamento con SGLT2i in presenza di situazioni cliniche specifiche come insufficienza cardiaca e malattia renale cronica. Anche l'obesità e la presenza di NASH/NAFLD nei soggetti con T2D sono state considerate come condizioni a supporto del passaggio da SGLT2i a SO. A questo riguardo, un effetto maggiore di SO rispetto a SGLT2i sul peso corporeo è stato chiaramente documentato^(15,17). Per quanto riguarda la NASH/NAFLD, le prove suggeriscono che la semaglutide può rappresentare una terapia efficace^(18,19) sebbene non sia attualmente approvata come trattamento per la NASH. I partecipanti hanno

anche preso in considerazione i risultati dello studio ESSENCE, recentemente annunciati in un comunicato stampa, che hanno dimostrato come 2,4 mg di semaglutide settimanale abbiano migliorato statisticamente la fibrosi epatica senza peggiorare la steatoepatite e hanno portato alla risoluzione della steatoepatite senza peggiorare la fibrosi epatica nelle persone con diabete di tipo 2 e MASH rispetto al placebo⁽²⁰⁾.

È stato raggiunto un livello di consenso inferiore per il passaggio da un trattamento con SGLT2i a SO in pazienti con arteriopatia periferica (PAD) o piede diabetico. Una nota di cautela riguardo all'uso di SGLT2i in pazienti con PAD è emersa dai risultati di un aumentato rischio di amputazioni nello studio randomizzato CANVAS⁽²¹⁾. Tuttavia, questo non era un endpoint pre-specificato e non è stato osservato negli altri studi sugli inibitori di SGLT2 o in studi prospettici a lungo termine, come concluso nel documento di consenso ADA-EASD 2022⁽²²⁾. Inoltre, nelle analisi post-hoc, questi farmaci hanno avuto effetti cardiovascolari e renali benefici nelle persone con arteriopatia periferica⁽²³⁾. D'altra parte, il trattamento con SO è stato associato a una riduzione di MACE rispetto al placebo, indipendentemente dallo stato di PAD⁽²⁴⁾. I partecipanti hanno concordato che i pazienti con anamnesi di ictus dovrebbero essere candidati al passaggio da SGLT2i a SO. La raccomandazione si basava sulle prove cumulative che mostravano come il trattamento con GLP1-RA riduca il rischio di ictus⁽²⁵⁾, mentre non è emerso alcun effetto significativo di SGLT2i su questo outcome⁽²⁶⁾.

Una bassa funzione residua delle cellule beta è stata anche considerata come una condizione in cui un passaggio dalla terapia con SGLT2i a SO dovrebbe essere considerato altamente appropriato. L'affermazione è supportata da evidenze che mostrano che la chetoacidosi diabetica euglicemica secondaria a SGLT2i nel T2D è un fenomeno raro ma sempre più segnalato⁽²⁷⁾.

Per quanto riguarda la terapia insulinica, i componenti del panel hanno concordato che ci sono diverse situazioni in cui sarebbe consigliabile un passaggio a SO. Un passaggio dalla terapia insulinica a SO è stato considerato appropriato nel caso di pazienti con obesità che richiedono basse dosi di insulina. L'affermazione è supportata da dati del mondo reale che mostrano come la sospensione dell'insulina preprandiale sia fattibile in circa il 50% dei pazienti con T2D, in particolare quelli con una migliore funzione residua delle cellule beta (più giovani, con una du-

rata della malattia più breve, HbA1c più bassa e che necessitano di dosi di insulina più basse)⁽²⁸⁾. I partecipanti hanno concordato che l'aggiunta di SO potrebbe consentire la sospensione dei boli prandiali mantenendo il controllo glicemico e migliorando la qualità della vita, come supportato da una consistente mole di letteratura⁽²⁹⁾. Il passaggio dall'insulina a SO è stato inoltre considerato appropriato nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare. L'affermazione è supportata da prove scientifiche che dimostrano i benefici di SO sugli esiti cardiovascolari e sulla mortalità per tutte le cause⁽⁴⁾. In questa direzione, i membri del panel hanno convenuto che nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con la combinazione di insulina più SGLT2i, l'insulina potrebbe essere sostituita da SO, mantenendo la terapia con SGLT2i, per l'effetto sinergico delle due classi di farmaci sulla riduzione del glucosio e del peso, sulla protezione renale e cardiovascolare e sui benefici sul rischio di mortalità⁽³⁰⁾. Secondo i partecipanti, il passaggio dall'insulina a SO dovrebbe anche essere preso in considerazione per de-intensificare e semplificare la terapia anti-iperglicemizzante. Con l'avanzare dell'età dei pazienti con T2D, potrebbe diventare consigliabile semplificare i regimi insulinici complessi a causa di un declino della capacità di autogestione. La semplificazione del trattamento mira a ridurre la complessità dei regimi di trattamento, inclusi, ma non limitati a, tempi di somministrazione inferiori e meno controlli della glicemia. I risultati degli RCT suggeriscono che è possibile passare da un regime insulinico basal-bolus a una combinazione di insulina basale più GLP1-RA, con analogo o migliore controllo glicemico, meno iniezioni, più basse dosi di insulina, meno ipoglicemie e maggiore soddisfazione per la terapia⁽³¹⁾. Gli argomenti riportati a favore di questo approccio includono un rischio inferiore di ipoglicemia, protezione cardio-renale, riduzione del numero di iniezioni giornaliere, nessuna necessità di intensificazione dell'automonitoraggio del glucosio. Il passaggio dall'insulina a SO è stato anche considerato consigliabile nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità che impediscono, in assenza di un caregiver, la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio. È stato raggiunto un forte livello di accordo per il passaggio dall'insulina a SO nei pazienti che manifestano ipoglicemia e nei pazienti trattati con basse dosi di insulina in uno schema basal-bolus in presenza di livelli di C-peptide superiori a 0,7 ng/ml, considerati indicativi di una riserva

di cellule beta preservata⁽³²⁾. Inoltre, è stato descritto un miglioramento della funzione delle cellule beta a seguito del trattamento con semaglutide⁽³³⁾. È stato raggiunto un forte accordo sulla necessità di passare da DPP4i a SO nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, sulla base della grande quantità di prove a sostegno del ruolo protettivo cardiovascolare dei GLP1-RA rispetto all'effetto neutro di DPP4i. Inoltre, sulla base delle prove del maggiore effetto ipoglicemizzante di semaglutide orale rispetto a DPP4i⁽¹⁷⁾, il passaggio è stato ritenuto appropriato per i pazienti non a target per HbA1c. In aggiunta, la presenza di obesità o NASH/NAFLD e l'assenza di una condizione di fragilità supportano il passaggio da DPP4i a un GLP1-RA orale. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, è stato notato che, sebbene i DPP4i possano essere meglio tollerati dai pazienti fragili, le evidenze disponibili suggeriscono che GLP1-RA può migliorare i risultati cardiovascolari e la mortalità anche tra gli individui fragili⁽³⁴⁾. Nei pazienti trattati con l'associazione SGLT2i/DPP4i, i partecipanti hanno concordato che il passaggio da DPP4i a SO dovrebbe essere preso in considerazione anche quando non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici desiderati. A questo proposito, è stato ribadito che i pazienti possono trarre beneficio dall'effetto additivo di SGLT2i e SO sulla protezione cardio-renale. I partecipanti hanno fortemente concordato sulla desiderabilità del passaggio da secretagoghi a SO in molte circostanze, tra cui scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare, obesità, esperienza di ipoglicemia o malattia renale cronica. Le evidenze esistenti documentano chiaramente la superiorità di SO rispetto ai secretagoghi in tutte queste situazioni⁽¹⁶⁾. Il passaggio da pioglitazone a SO è stato altamente raccomandato nei pazienti con HbA1c non a target, in quelli con obesità e nei soggetti ad alto rischio di insufficienza cardiaca. È stato suggerito di passare dall'acarbiosio a SO in caso di scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare o scarsa tollerabilità dell'acarbiosio. Come commento generale, SO mostra una maggiore efficacia rispetto ai "vecchi" farmaci anti-iperglicemizzanti in termini di controllo metabolico, perdita di peso, rischio di ipoglicemia e protezione cardiorenale. Infine, i membri del panel hanno sottolineato come nei pazienti trattati con la combinazione di metformina più SGLT2i, SO dovrebbe sostituire la metformina, quando questo farmaco non è tollerato o in caso di grave malattia renale cronica. In conclusione, questa consensus suggerisce scenari clinici in cui dovrebbe essere preso in considerazio-

ne il passaggio a SO da altre terapie, garantendo al paziente un'efficacia terapeutica uguale o maggiore sul controllo glicemico e del peso e/o un'efficacia simile o addirittura maggiore in termini di protezione cardiovascolare. Inoltre, non dovrebbe essere trascurata la possibilità di un passaggio a SO per una semplificazione della terapia.

Similmente ad altre consensus Delphi⁽³⁵⁾, questa iniziativa offre indicazioni che bilanciano le raccomandazioni cliniche con i bisogni insoddisfatti dei pazienti, fornendo una guida pragmatica per la nostra pratica clinica quotidiana e sottolineando come, nelle persone con diabete di tipo 2, un "semplice" passaggio alla semaglutide orale da altre opzioni terapeutiche potrebbe rappresentare il "modo più intelligente per controllare questa malattia ipercomplessa".

Bibliografia

1. Belleudi V, Addis A. Switch: come passare indenni da un farmaco all'altro [Switching from one drug therapy to another with the same therapeutic indication without harms]. *Recenti Prog Med* 108(11):451-453, 2017.
2. Zhang L, Hua Z, Fang Z, Wei J, Lin Y. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 64(10):1312-1325, 2024.
3. Singh AK, Singh R, Singh A, Misra A. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes: a systematic review of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr* 18(5):103024, 2024.
4. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381(9):841-851, 2019.
5. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=171480> Accessed on November 27, 2024.
6. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual Santa Monica: RAND Corporation, 2001.
7. Marchesini G, Pasqualetti P, Anichini R, Caputo S, Memoli G, Ponzani P, Resi V, Rizzo M, Serviddio G, Zanette G. Patient preferences for treatment in type 2 diabetes: the Italian discrete-choice experiment analysis. *Acta Diabetol* 56(3):289-299, 2019.
8. Whitley HP, Trujillo JM, Neumiller JJ. Special Report: Potential Strategies for Addressing GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist Shortages. *Clin Diabetes*. Summer 41(3):467-473, 2023.
9. EU actions to tackle shortages of GLP-1 receptor agonists.
10. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists> Accessed on November 27, 2024.
11. Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med* 2(9):100387, 2021.
12. Fadini GP, Bonora BM, Ghiani M, Anichini R, Melchionda E, Fattor B, Fazon S, Meregalli G, Giaccari A, Avogaro A, Consoli A.

GLIMPLES study investigators. Oral or injectable semaglutide for the management of type 2 diabetes in routine care: A multicentre observational study comparing matched cohorts. *Diabetes Obes Metab* 26(6):2390-2400, 2024.

13. Chubb B, Gupta P, Gupta J, Nuhoho S, Kallenbach K, Orme M. Once-Daily Oral Semaglutide Versus Injectable GLP-1 RAs in People with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin: systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Ther* 12(5):1325-1339, 2021.

14. Xia L, Shen T, Dong W, Su F, Wang J, Wang Q, Niu S, Fang Y. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 177:108904, 2021.

15. Gow K, Rashidi A, Whithead L. Factors Influencing Medication Adherence Among Adults Living with Diabetes and Comorbidities: a Qualitative Systematic Review. *Curr Diab Rep* 24(2):19-25, 2024.

16. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E. PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 42(12):2272-2281, 2019.

17. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 173(4):278-286, 2020.

18. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, Liakos A, Malandris K, Matthews DR, Bekiari E. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 23(9):2116-2124, 2021.

19. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113-1124, 2021.

20. Mantovani A, Targher G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: new insights from subcutaneous semaglutide. *Hepatobiliary Surg Nutr* 10(4):518-521, 2021.

21. <https://www.novonordisk-us.com/media/news-archive/news-details.html?id=17>, 1986.

22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644-57, 2017.

23. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925-66, 2022.

24. Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, Perkovic V, Heerspink HJL, Neuen BL, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 24(6):1072-83, 2022.

25. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, Sejersten Ripa M, Bonaca MP. Cardiovascular effi-

cacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 24(7):1288-1299, 2022.

26. Adamou A, Barkas F, Milonis H, Ntaios G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and stroke: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Int J Stroke* 19(8):876-887, 2024.

27. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 372:m4573, 2021.

28. Ata F, Yousaf Z, Khan AA, Razok A, Akram J, Ali EAH, Abdalhadi A, Ibrahim DA, Al Mohanadi DSH, Danjuma MI. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort. *Sci Rep* 11(1):10293, 2021.

29. Bonora BM, Rigato M, Frison V, et al. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 173:108686, 2021.

30. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35(1):e3082, 2019.

31. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, Herrington WG, Inzucchi SE, Jardine MJ, Liu CC, Mahaffey KW, McGuire DK, McMurray JJV, Neal B, Packer M, Perkovic V, Sabatine MS, Solomon SD, Staplin N, Szarek M, Vaduganathan M, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zannad F, Heerspink HJL. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(8):545-557, 2024.

32. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care* 44:1353-1360, 2021.

33. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: a Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69(10):2037-2047, 2020.

34. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 60(8):1390-1399, 2017.

35. Kutz A, Kim DH, Wexler DJ, Liu J, Schneeweiss S, Glynn RJ, Patorno E. Comparative Cardiovascular Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors According to Frailty in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 46(11):2004-2014, 2023.

36. Fadini GP, Disoteo O, Candido R, Di Bartolo P, Laviola L, Consoli A. Delphi-Based Consensus on Treatment Intensification in Type 2 Diabetes Subjects Failing Basal Insulin Supported Oral Treatment: Focus on Basal Insulin+GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapies. *Diabetes Ther* 12(3):781-800, 2021.

ARTICOLO ORIGINALE

Game-based learning and Escape rooms: possibili applicazioni nella formazione medica diabetologica ed esperienza sul campo

Game-based learning and Escape rooms: potential applications in diabetology medical training and field experience

Giuseppe Papa¹, Anastasia Leo², Roberto Baratta³, Mario Manunta⁴

¹Divisione di Malattie Endocrine e Dismetaboliche, Clinica Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania. ²Counsellor Professionista, Formatrice, Consulente Organizzativo e HR. ³UOC Endocrinologia, ARNAS Garibaldi, Catania. ⁴Servizio di Diabetologia, Casa di cura "Orestano", Palermo.

Corresponding author: gpapa_98@yahoo.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Papa G, Leo A, Baratta R, Manunta M. Game-Based Learning and Escape Rooms: possibili applicazioni nella formazione medica diabetologica ed esperienza sul campo. JAMD 28:178-185, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 G Papa. 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 The Authors declare no competing interests.

Abstract

Teaching methods are rapidly evolving through the integration of game-based strategies such as gamification, serious games, and game-based learning. These approaches make education more engaging, practical, and collaborative. Among them, educational escape rooms have emerged as promising tools, although not yet fully validated, to foster critical thinking, teamwork, and problem-solving skills. Diabescape is here presented as a first experience specifically designed for medical education in diabetology, rather than a validated method. It is a tabletop escape room based on real clinical cases combining puzzles, medical challenges, and collaborative tasks to actively develop clinical competencies in an immersive and interactive environment. This method was successfully tested during a training event in Sicily showing encouraging results in terms of participant engagement, collaboration, and perceived learning benefits, though objective validation remains to be conducted. Compared to traditional teaching methods, preliminary feedback from Diabescape suggests increased learner engagement. Feedback from the event confirmed high satisfaction levels and indicated its potential educational effectiveness. Although further studies are needed to confirm and quantify these benefits, our results suggest that game-based learning experiences like Diabescape could represent a modern, valid, and impactful strategy for healthcare education.

KEY WORDS Game-Based Learning; Educational Escape Room; medical education; diabescape; clinical skills.

Riassunto

Le metodologie didattiche stanno evolvendo grazie all'uso del gioco (gamification, serious games, game-based learning), rendendo l'apprendimento più coinvolgente, pratico e collaborativo. In questo contesto si inseriscono le escape room didattiche, che, pur non essendo ancora strumenti pienamente validati, mostrano potenziale nello stimolare pensiero critico, teamwork e problem solving. *Diabescape* è qui presentato come una prima esperienza sul campo applicata alla formazione medica in diabetologia. Si tratta di un gioco da tavolo basato su casi clinici reali, che combina enigmi, sfide mediche e lavoro di squadra per migliorare le competenze cliniche in modo attivo e immersivo. Durante un evento formativo in Sicilia, questa modalità ha mostrato risultati incoraggianti in termini di entusiasmo, partecipazione e percezione di miglioramento delle competenze, pur richiedendo ulteriori studi per confermarne l'efficacia oggettiva. I risultati del questionario finale hanno evidenziato un alto livello di gradimento e indicato la potenziale efficacia educativa. Anche se saranno necessari ulteriori studi di validazione per confermare e misurare questi risultati, la nostra esperienza suggerisce che strumenti ludico-formativi come *Diabescape* potrebbero rappresentare una valida e moderna strategia didattica in ambito sanitario.

PAROLE CHIAVE Game-Based Learning; Escape Room Didattica; formazione medica; diabescape; competenze cliniche.

Premessa

Le metodologie didattiche tradizionali stanno subendo un'evoluzione significativa, non solo grazie all'introduzione di tecnologie digitali basate sull'intelligenza artificiale, ma anche grazie all'introduzione di strategie basate sul gioco⁽¹⁾. L'applicazione dell'elemento ludico alla formazione ha dato vita a concetti quali la *Gamification*, i *Serious Games*, il *Game-based learning*^(2,3). I *Serious Games*⁽⁴⁾ sono giochi che hanno come scopo principale quello di attivare processi di apprendimento attraverso l'utilizzo di tecniche simili a quelle dei *cartoon*, dove gioco ed elementi formativi si uniscono per creare un'esperienza di formazione efficace oltre che piacevole. Il giocatore all'interno di un serious game ricopre un ruolo attivo ed è in grado di interagire con l'am-

biente circostante, imparando così dalle esperienze vissute e modificando, di conseguenza, abitudini e comportamenti. Un esempio significativo di serious game sono i videogiochi che hanno come obiettivo stimolare l'attività fisica.

Anche nella *Gamification*⁽⁵⁾ vengono applicate meccaniche di gioco con obiettivi specificamente di apprendimento. La gamification utilizza livelli, badge di avanzamento, premi e punti esperienza, che il partecipante guadagna per ogni risposta corretta, completando le unità e sbloccando livelli avanzati.

Il *Game-based learning* invece rovescia il punto di vista perché sono i contenuti di gioco inseriti nel contesto formativo ad aumentare l'acquisizione di conoscenze, competenze e abilità specifiche. Attraverso il gioco si acquisiscono nuove conoscenze, si rinforzano o implementano competenze specifiche. Il game-based learning offre un'alternativa coinvolgente alla lezione frontale, consentendo ai partecipanti di apprendere attraverso esperienze pratiche e si fonda sull'idea che l'apprendimento sia più efficace quando è attivo e coinvolgente⁽⁶⁾.

Escape room

Le *escape room* si inseriscono in questo contesto proprio come attività coinvolgenti che stimolano il pensiero critico e il *problem solving*⁽⁷⁾. Le escape room tradizionali sono progettate per implementare abilità cognitive e sociali attraverso la risoluzione di enigmi complessi in un ambiente collaborativo⁽⁸⁾. Si tratta di un gioco in cui una squadra di giocatori scopre e raccoglie indizi, risolve enigmi e completa missioni in un ambiente definito da «stanze» per raggiungere un obiettivo specifico in un tempo limitato.

Le Escape Room didattiche rispondono alla necessità di sperimentare nuove metodologie e strumenti per la formazione, in grado di coinvolgere i partecipanti in una situazione immersiva che ne stimoli l'entusiasmo e l'interesse⁽⁹⁾ e che li aiuti a sviluppare *soft skills*⁽¹⁰⁾ quali:

- *Problem Solving* per affrontare sfide e trovare soluzioni creative
- *Comunicazione efficace e teamwork* per migliorare il lavoro di squadra e la gestione delle informazioni
- *Team Building* per rafforzare la collaborazione tra i partecipanti
- *Ragionamento logico* per potenziare le capacità analitiche e deduttive.

Sebbene i meccanismi con cui la *gamification*, in particolare le *escape room* influenzano l'apprendimento non siano ancora completamente noti e la letteratura scientifica rimanga cauta nel definirne gli effetti reali, i risultati ottenuti in diversi ambiti di applicazione suggeriscono un impatto significativo su tutti i punti sopra menzionati.

Applicazioni

Le *escape room* vengono già impiegate in diversi contesti educativi e professionali, quali Scuola e Università per consolidare conoscenze curriculari in modo innovativo e nella formazione aziendale per potenziare la leadership e il *problem solving* tra i collaboratori⁽¹¹⁾.

Alcune applicazioni, fortemente innovative, possono essere osservate anche nel settore medico e sanitario, in cui il *Game-Based Learning* più in generale si sta affermando come una metodologia efficace nella formazione, integrando dinamiche di gioco per migliorare l'acquisizione di competenze cognitive, tecniche e comportamentali.

Le dinamiche del gioco nella formazione medica

L'uso di simulazioni, *escape room* mediche e *serious games* consente di potenziare l'apprendimento pratico, il *decision-making* clinico e la gestione dello stress in ambienti controllati e sicuri per simulare situazioni cliniche e migliorare la gestione delle emergenze.

Simulazioni e realtà virtuale

L'uso di simulatori avanzati, realtà virtuale (VR) e realtà aumentata (AR) consentono agli studenti di esercitarsi in scenari clinici realistici quali procedure invasive, interventi chirurgici simulati e diagnosi interattive.

Escape Room

Le *escape room* formative in ambito medico sono ambienti di apprendimento collaborativo in cui i partecipanti devono risolvere enigmi clinici e prendere decisioni in tempi limitati, come ad esempio diagnosi e trattamento di un paziente con sintomi complessi, gestione di un'emergenza ospedaliera o identificazione di errori in una cartella clinica per evitare conseguenze mediche.

Serious games ed applicazioni digitali

I *serious games* sono ambienti digitali sviluppati appositamente per l'apprendimento clinico. Ne sono esempi le app per simulare interventi chirurgici (*Touch Surgery*⁽¹²⁾), per riconoscere e trattare la sepsi in scenari interattivi (*Septtris*⁽¹³⁾, della Stanford University) e infine le piattaforme in cui i giocatori prendono decisioni cliniche su casi realistici (*Virtual Patients*⁽¹⁴⁾).

Diabescape: l'escape room per la formazione in diabetologia

L'integrazione del *game-based learning* nella formazione medica ha dato vita a progetti innovativi, tra cui *Diabescape*, un'escape room da tavolo sviluppata specificamente per la formazione diabetologica. Questo strumento coniuga il rigore scientifico con le dinamiche ludiche, permettendo ai partecipanti di acquisire e consolidare conoscenze cliniche attraverso il gioco.

Struttura e meccaniche di gioco

Diabescape si ispira alle regole classiche delle escape room: i partecipanti, organizzati in squadre, devono risolvere enigmi, decifrare codici e superare prove per avanzare nella narrazione e raggiungere l'obiettivo finale. A differenza delle escape room fisiche, però, *Diabescape* si sviluppa su un piano narrativo più flessibile e adattabile, grazie a un set di carte (o altro materiale di gioco) e scenari basati su casi clinici reali.

Ogni sessione include:

- Un caso clinico interattivo, articolato come una storia con diversi livelli di complessità, per favorire un apprendimento graduale e coinvolgente.
- Sfide medico-scientifiche, che richiedono l'interpretazione di dati anamnestici, risultati di laboratorio e informazioni provenienti da esami strumentali, con l'obiettivo di definire strategie di prevenzione e una corretta gestione terapeutica.
- Elementi di *problem-solving* e *decision-making*, progettati per stimolare il pensiero critico e l'applicazione delle linee guida nella pratica clinica.

La componente temporale e la necessità di cooperazione tra i membri del team ricreano la pressione decisionale tipica della gestione del diabete e delle sue complicanze nel contesto clinico reale.

Obiettivi formativi e vantaggi di Diabescape

L'utilizzo di *Diabescape* nella formazione diabetologica offre numerosi vantaggi, tra cui:

- Miglioramento delle competenze cliniche: i partecipanti si confrontano con scenari realistici, affinando la loro capacità di analisi e gestione del paziente.
- Apprendimento attivo e coinvolgente: il formato ludico favorisce una maggiore interazione e una memorizzazione più efficace rispetto alla didattica tradizionale.
- *Teamwork* e comunicazione: come nelle *escape room* tradizionali, la collaborazione è essenziale per risolvere gli enigmi, migliorando così la capacità di lavoro di squadra tra operatori sanitari.
- Flessibilità e accessibilità: *Diabescape* può essere utilizzato in diversi contesti formativi, dai congressi scientifici alle sessioni di aggiornamento professionale, senza necessità di allestimenti complessi.

Esperienze di applicazione e risultati

Le prime implementazioni di *Diabescape* in ambito formativo hanno evidenziato un elevato grado di *engagement* da parte dei partecipanti, con un incremento significativo della loro capacità di *problem solving* e della confidenza nella gestione clinica del diabete. Inoltre, la gamification ha dimostrato di essere uno strumento efficace per ridurre la percezione dello stress nell'apprendimento e migliorare la *retention* delle informazioni. L'introduzione di escape room educative come *Diabescape* nella formazione medica rappresenta un passo innovativo verso metodologie didattiche più interattive ed efficaci. Il futuro della formazione diabetologica potrebbe vedere un'integrazione sempre maggiore di strumenti basati sul *game-based learning*, con lo sviluppo di nuove varianti digitali e interattive per ampliare ulteriormente l'impatto formativo, soprattutto se consideriamo il cambiamen-

to nel modo di apprendere delle nuove generazioni che, rispetto alle precedenti, prediligono modalità più interattive e immersive⁽¹⁵⁾.

L'evoluzione di queste metodologie, supportata dalla ricerca scientifica e dall'esperienza diretta dei formatori, potrà contribuire a migliorare non solo l'apprendimento dei professionisti della salute, ma anche la gestione complessiva del diabete nella pratica clinica quotidiana.

Esperienza sul campo

Il recente evento siciliano dal titolo "AMD giovani: il diabete e le innovazioni del nostro tempo: come colmare il gap tra Linea Guida e real practice", svoltosi a Caltanissetta nei giorni 7 e 8 febbraio 2025, è stato un banco di prova per testare i nuovi strumenti di apprendimento su una platea di discenti. A tal fine sono state approntate tre casi clinici complessi su tre grandi tematiche della diabetologia e del metabolismo. Obesità, Diabete tipo 2 e Diabete tipo 1 sono stati gli argomenti centrali di queste tre sessioni declinate in forma di *Diabescape*.

Per il caso clinico dedicato all'obesità si è fatto uso di carpette chiuse con dei lucchetti le cui combinazioni di sblocco dovevano essere trovate risolvendo di volta in volta i quesiti iniziali (Figura 1A). La risoluzione progressiva delle domande poste e contestualizzate al caso clinico determinava l'avanzamento nel gioco e l'apertura della carpetta che conteneva di volta in volta altri dati relativi al paziente in oggetto ed altri enigmi da risolvere nel campo della fisiopatologia, della diagnostica e della terapia da attuare. I casi clinici dedicati al diabete tipo 2 ed al diabete tipo 1 con uso di tecnologie sono invece stati realizzati producendo una serie di carte da gioco, poste in sequenza sui singoli tavoli dei discenti (Figura 2). Anche stavolta per procedere nel gioco i vari team sono stati chiamati a risolvere enigmi e quesiti presenti in ogni singola carta. La risoluzione degli stessi consentiva di proseguire e scoprire le carte successive che restituivano altri "pezzi" mancanti del caso clinico e nuovi interrogativi (Figura 1B).

I discenti di ogni tavolo costituivano quindi il team in cui un portavoce, una volta trovato il consenso, indicava la risposta condivisa ad un tutor che era incaricato di coordinare il lavoro di ogni singolo gruppo. Abbiamo potuto apprezzare, durante lo svolgimento del gioco, la creazione di veri e propri gruppi di lavoro ed il fatto che ogni singolo componente metteva a disposizione degli altri le proprie conoscenze ed anche



Figura 1 | **A.** Discenti durante il Diabescape con utilizzo di carpette chiuse da lucchetto a combinazione. **B.** Discenti durante il Diabescape con utilizzo di carte da gioco.

la propria fantasia per cercare di superare le prove che venivano proposte. Essendo una gara a tempo inoltre la componente di sfida ha accentuato la collaborazione e velocizzato il ragionamento critico in un contesto in cui anche lo spirito di competizione era una parte del gioco.

Questionario di gradimento

Il gradimento di questa nuova modalità di didattica è stato valutato attraverso la somministrazione

di un questionario alla fine dell'evento che mirava a valutare alcuni aspetti relativi al *Diabescape* (Tabella 1). Gli items proposti miravano ad indagare se innanzitutto il caso clinico fosse stato costruito in maniera chiara e se le regole che governavano lo svolgimento del gioco fossero state comprese totalmente. Poi abbiamo valutato come questa modalità didattica avesse creato partecipazione attiva e “*team-building*” e come essa stessa sia stata efficace nel trasferire conoscenze teoriche ed aspetti pratici.



Figura 2 | Alcune delle carte preparate appositamente per tradurre i casi clinici in Diabescape.

Tabella 1 | Il questionario di gradimento somministrato alla fine dell'evento ai discenti per valutare alcuni aspetti relativi alla nuova modalità di apprendimento utilizzata.

N.	Domanda	Scala di risposta
1	Le regole e le dinamiche di gioco del "Diabescape" sono risultate chiare e intuitive per l'utilizzo in ambito formativo.	☐ Fortemente d'accordo ☐ D'accordo ☐ Indifferente ☐ In disaccordo ☐ Estremamente in disaccordo
2	Il gioco ha favorito la mia partecipazione attiva e il confronto con gli altri membri del mio team.	☐ Fortemente d'accordo ☐ D'accordo ☐ Indifferente ☐ In disaccordo ☐ Estremamente in disaccordo
3	Questa modalità di interazione ha contribuito a migliorare la mia comprensione e capacità di applicare le conoscenze diabetologiche nella pratica clinica.	☐ Fortemente d'accordo ☐ D'accordo ☐ Indifferente ☐ In disaccordo ☐ Estremamente in disaccordo
4	Il "Diabescape" rappresenta un metodo innovativo e più efficace per la formazione in diabetologia rispetto ai metodi tradizionali.	☐ Fortemente d'accordo ☐ D'accordo ☐ Indifferente ☐ In disaccordo ☐ Estremamente in disaccordo
5	Quanto saresti propenso/a a integrare o consigliare il "Diabescape" in attività formative future per colleghi e specializzandi?	☐ Fortemente d'accordo ☐ D'accordo ☐ Indifferente ☐ In disaccordo ☐ Estremamente in disaccordo
6	Valuta l'esperienza complessiva del gioco.	☐ 1 (Poco utile) ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 (Valutazioni intermedie) ☐ 5 (Molto utile)
7	Qual è l'aspetto che hai apprezzato di più?	Risposta aperta
8	Cosa miglioreresti di questa esperienza?	Risposta aperta

Abbiamo quindi chiesto ai discenti se giudicassero questa modalità di apprendimento più efficace rispetto alla formazione tradizionale e se avessero voluto che tale metodica fosse stata riproposta in altri corsi. Un'ultima domanda ne valutava l'esperienza complessiva. Abbiamo poi lasciato una parte aperta per un commento generale.

Risultati

Le risposte raccolte dai discenti hanno evidenziato un elevato livello di gradimento nei confronti della modalità di apprendimento proposta attraverso il *Diabescape*. Le regole e le dinamiche del gioco sono risultate

chiare per il 100% dei partecipanti, con l'86,3% fortemente d'accordo e il 13,7% d'accordo con questa affermazione. Tutti i discenti hanno ritenuto che il gioco abbia favorito la partecipazione attiva e il team-building, con l'84,3% che si è dichiarato fortemente d'accordo e il 15,7% d'accordo. In merito all'efficacia dell'esperienza nel migliorare la capacità di applicare conoscenze diabetologiche in un contesto simulato, anche in questo caso tutti i partecipanti si sono espressi positivamente: l'86,3% fortemente d'accordo e il 13,7% d'accordo. Il *Diabescape* è stato inoltre percepito come una modalità innovativa e più efficace rispetto ai metodi tradizionali: l'88,2% dei discenti era fortemente d'accordo e l'11,8% d'accordo con questa affermazione. Analogamente, il 100% degli intervistati consiglierebbe l'integrazione di questa esperienza in contesti formativi futuri, con l'84,3% che si dichiarava fortemente d'accordo ed il 15,7% d'accordo. Infine, la valutazione complessiva dell'utilità dell'esperienza è risultata molto positiva: l'88,2% ha assegnato il punteggio massimo ("molto utile"), mentre l'11,8% ha espresso un giudizio comunque positivo (Figura 3).

L'analisi delle risposte aperte alla domanda "Quale aspetto hai apprezzato di più?" evidenzia alcune aree tematiche ricorrenti, che sottolineano i caratteri di efficacia e originalità del metodo formativo di seguito precisati.

Interattività e coinvolgimento attivo

La maggior parte dei partecipanti ha evidenziato come aspetto più apprezzato l'elevata interattività dell'esperienza, apprezzando il fatto di essere coinvolti in modo attivo e partecipativo nel processo di apprendimento.

Collaborazione e lavoro di squadra

Molti hanno sottolineato il valore del lavoro in team e la possibilità di collaborare con colleghi, rafforzando dinamiche di confronto costruttivo e di apprendimento condiviso.

Innovazione metodologica

È stata particolarmente apprezzata la natura innovativa del format, definito come una tecnica didattica nuova, efficace e stimolante, capace di rompere con le modalità tradizionali di insegnamento.

Confronto tra pari e con i tutor

I partecipanti hanno valorizzato il confronto diretto con altri colleghi e con i tutor, vissuto come un'occasione di crescita e approfondimento pratico.

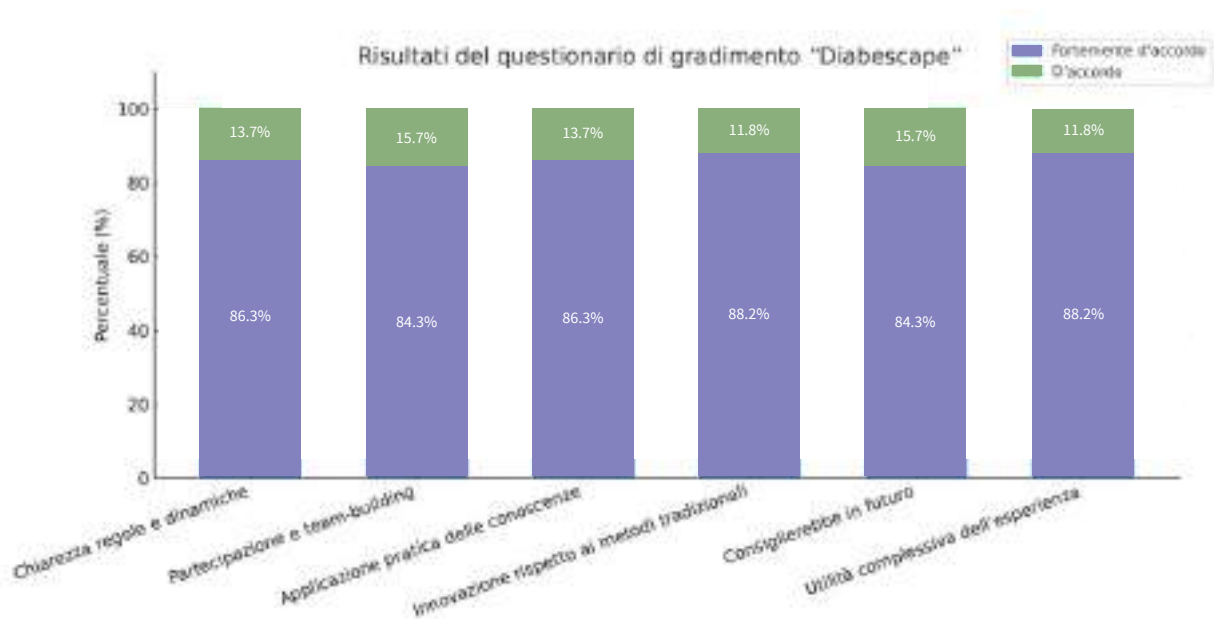


Figura 3 | Grafico a colonne relativo alle risposte dei discenti alle domande 1-6.

Apprendimento esperienziale ("imparare facendo")

È emersa l'importanza dell'apprendere attraverso l'esperienza diretta, che ha favorito la memorizzazione dei contenuti e la capacità di applicarli a casi clinici reali.

Dinamicità e componente ludica

La dimensione dinamica e "adrenalinica" del gioco è stata considerata stimolante e divertente, rendendo l'esperienza formativa più efficace e motivante.

È importante comunque sottolineare che, essendo uno studio pilota, i risultati ottenuti non possono essere considerati come prova definitiva dell'efficacia della metodologia proposta, che richiede ulteriori validazioni ed approfondimenti. Le risposte ed i feedback raccolti rappresentano quindi un indicatore preliminare di accettabilità dello strumento e di potenziale utilità, ma non permettono ancora di affermare con certezza il valore educativo complessivo dell'approccio. Questi dati dovranno quindi essere integrati con studi successivi che ne valutino l'impatto in termini di apprendimento.

Discussione

La presente esperienza rappresenta una prima esperienza sul campo di utilizzo di una metodologia formativa innovativa basata su principi di gami-

ficazione e Escape Room applicati alla formazione in diabetologia. Sebbene i risultati preliminari siano promettenti in termini di coinvolgimento e gradimento dei partecipanti, è fondamentale evidenziare che la metodologia non è ancora stata validata scientificamente. Inoltre non è stata condotta una validazione con strumenti psicometrici né un confronto con gruppi di controllo. Sviluppi futuri dovrebbero includere studi randomizzati controllati, follow-up longitudinali e l'utilizzo di scale validate per misurare l'impatto su apprendimento, retention e pratica clinica.

La letteratura attuale riconosce il potenziale delle tecniche di gamificazione, ma ne sottolinea anche i limiti, evidenziando la necessità di ulteriori studi rigorosi per comprenderne i meccanismi di azione e l'efficacia reale. Pertanto, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela e non possono essere considerati una prova definitiva del valore educativo dello strumento. Il presente lavoro si pone come un punto di partenza, che auspica di stimolare ulteriori ricerche e validazioni per consolidare questa metodologia e definirne le modalità ottimali di applicazione in ambito formativo diabetologico.

I risultati ottenuti con il *Diabescape* suggeriscono comunque quanto sia oggi imprescindibile ripensare le metodologie formative in ambito sanitario. La formazione non può più affidarsi esclusivamente a modelli didattici tradizionali, ma deve evolversi per rispondere alle esigenze delle nuove generazioni di

professionisti della salute. L'integrazione di dinamiche ludiche, come quelle offerte dalle escape room educative, si dimostra non solo più coinvolgente, ma anche significativamente più efficace per il consolidamento delle conoscenze, lo sviluppo delle competenze e l'allenamento al pensiero critico in ambito clinico.

In particolare, l'esperienza del *Diabescape* ha evidenziato come il gioco possa diventare uno strumento formativo potente, capace di coniugare apprendimento teorico, applicazione pratica in contesti simulati, sviluppo del team-building, del confronto costruttivo tra colleghi e della collaborazione interprofessionale. L'ambiente ludico, pur mantenendo un elevato rigore scientifico, favorisce la motivazione, la partecipazione attiva e la memorizzazione duratura delle informazioni. Il divertimento, elemento non trascurabile, contribuisce a ridurre lo stress associato ai percorsi formativi, trasformando l'apprendimento in un'esperienza stimolante e positiva.

Conclusioni

Alla luce di quanto emerso, risulta chiaro che l'adozione di metodologie innovative e interattive rappresenta oggi un'opportunità strategica per migliorare la formazione diabetologica, sia nei contesti accademici che nella pratica clinica. Promuovere e integrare strumenti come il *Diabescape* nei programmi educativi significa non solo adeguarsi ai tempi, ma investire concretamente in una formazione più efficace, sostenibile e centrata sul discente. In conclusione, questa iniziativa rappresenta un passo iniziale verso l'innovazione formativa in diabetologia e deve essere vista come un punto di partenza da integrare con ulteriori evidenze ed approfondimenti.

Bibliografia

1. Hamari J, Koivisto J, Sarsa H. Does gamification work? A literature review of empirical studies on gamification. Proceedings of the 47th Hawaii International Conference on System Sciences, 2016.
2. Deterding S, Dixon D, Khaled R, Nacke L. From game design elements to gamefulness: defining "gamification". Proceedings of the 15th International Academic MindTrek Conference, 2011.
3. Maosen Xu, Yong Luo, Yu Zhang et al. Game-based learning in medical education. Front Public Health 3:11:1113682. doi: 10.3389/fpubh.2023.1113682, 2023.
4. Haoran G, Bazakidi E, Zary N. Serious Games in Health Professions Education: Review of Trends and Learning Efficacy. Yearb Med Inform 28(1):240-248. doi: 10.1055/s-0039-1677904, 2019.
5. van Gaalen AEJ, Brouwer J, Schönrock-Adema J et al. Gamification of health professions education: a systematic review. dv Health Sci Educ Theory Pract 26(2):683-711. doi: 10.1007/s10459-020-10000-3, 2021.
6. Gee JP. What video games have to teach us about learning and literacy. Palgrave Macmillan, 2007.
7. Yuxuan H, Xiaomei C, Huijuan M et al. Effectiveness of Escape Room in Medical Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. Games Health J 13(6):419-427. doi: 10.1089/g4h.2023.0070, 2024.
8. Kapp KM. The gamification of learning and instruction: game-based methods and strategies for training and education. Wiley, 2012.
9. Schell J. The art of game design: a book of lenses. CRC Press, 2014.
10. Nicholson S. Peeking behind the locked door: a survey of escape room facilities. White Paper, 2015.
11. Wiggins G. A true test: toward more authentic and equitable assessment. Phi Delta Kappan, 2011.
12. <https://www.touchsurgery.com/users/login/form>.
13. <https://med.stanford.edu/content/sm/septris.html>.
14. Kononowicz AA, Woodham LA, Edelbring S et al. Virtual Patient Simulations in Health Professions Education: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration.
15. Oblinger DG. The next generation of educational engagement. Journal of Interactive Media in Education, 2004.

ARTICOLO ORIGINALE

Lo scenario dei nuovi LEA per la Diabetologia

New LEA: scenario for italian Diabetology

Lucia Briatore¹, Vincenzo Fiore², Cristina Lencioni³, Paola Pisanu⁴ e Consulta dei Presidenti regionali AMD 2023-2025

¹Presidente AMD Liguria, ASL 2 Savonese. ²Presidente AMD Lazio, ASL RM5, Roma.

³Presidente AMD Toscana, ASL Toscana Nordovest, Lucca. ⁴Presidente AMD Sardegna, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari.

Corresponding author: luciabriatore@hotmail.com

Abstract

The Essential Levels of Care (LEA) are healthcare services that Italy's National Health Service (SSN) must provide to all citizens, either free of charge or with a co-payment, to ensure equity and system sustainability. Regions must comply with these minimum levels and may offer additional services using their own funds.

LEA were first introduced in 2001 and are periodically updated to reflect medical advancements. A National Commission, established in 2015, is responsible for these updates. Major revisions were made in 2008 and 2017, with further adjustments through 2024. The implementation of the new service listings was postponed to December 30, 2024, due to organizational issues in the Regions.

During this transition phase, the Conference of Regional Presidents reviewed the changes affecting diabetology, focusing on a new service included in the 2017 LEA: dynamic glucose monitoring or Glycaemic Holter.

KEY WORDS LEA, diabetes, SSN, Continuous Glucose Monitoring, Glycaemic Holter.

Riassunto

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano deve fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o con una partecipazione di spesa, ed hanno lo scopo di garantire uniformità di accesso alle cure, equità e sostenibilità del sistema. Le regioni sono responsabili della loro applicazione, dovendo fornire livelli minimi garantiti di queste prestazioni, e possono offrire servizi aggiuntivi utilizzando fondi propri. I LEA sono stati introdotti per la prima volta nel 2001 e vengono aggiornati periodicamente per offrire cure in linea con i progressi medici. Una Commissione Nazionale, istituita nel 2015, è responsabile di questi aggiornamenti. Importanti revisioni sono state effettuate nel 2008 e nel 2017. L'applicazione di queste



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Briatore L, Fiore V, Lencioni C, Pisanu P. Lo scenario dei nuovi LEA per la Diabetologia. JAMD 28:186-192, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2025

Accepted September, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 Briatore L. 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 The Authors declare no competing interests.

ultime modifiche è progressivamente slittata fino al 30 dicembre 2024, a causa di problemi organizzativi e di bilancio. Trovandosi nella fase di transizione tra i precedenti e i nuovi LEA, la Consulta dei Presidenti Regionali AMD ha esaminato le nuove disposizioni per comprendere le modifiche che riguardano la diabetologia, focalizzandosi su una prestazione inserita per la prima volta nei LEA del 2017: il monitoraggio dinamico della glicemia o Holter Glicemico.

PAROLE CHIAVE LEA, diabete, SSN, CGM, Holter glicemico.

Introduzione

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) rappresentano le prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire gratuitamente o con una partecipazione alla spesa (ticket) a tutti i cittadini. Lo scopo fondamentale dei LEA è garantire equità di accesso alle cure, uniformità delle prestazioni sanitarie essenziali su tutto il territorio italiano e sostenibilità economica del sistema sanitario. Le Regioni sono responsabili della erogazione dei servizi e devono assicurare il rispetto di livelli minimi previsti dalle normative nazionali, potendo, in aggiunta, stabilire ulteriori prestazioni oltre a quelle incluse nei LEA da fornire con stanziamenti propri.

Il primo elenco completo di LEA risale al 2001 ed è operativo da febbraio 2002, rappresentando il punto di partenza per il sistema di assistenza sanitaria nazionale uniforme⁽¹⁾. Poiché la medicina evolve rapidamente ed ogni anno emergono nuovi farmaci, terapie o tecnologie diagnostiche e chirurgiche, è previsto dalla legge che i LEA siano sottoposti a revisione periodica. Con la Legge 28 dicembre 2015, n. 208 - art.1, comma 556⁽²⁾ è stata istituita la Commissione Nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel SSN, nominata e presieduta dal Ministro della Salute, affinché i LEA possano essere aggiornati in modo continuo e sistematico, basandosi su regole chiare e criteri scientificamente validi.

Una prima revisione del LEA, inserita nel DPCM del 23 aprile 2008⁽³⁾, ha introdotto oltre 5.700 prestazioni e servizi per prevenzione, cura e riabilitazione; la successiva modifica si ritrova nel DPCM del 12 gennaio 2017⁽⁴⁾. Vari decreti ministeriali e atti di indirizzo tra il 2017 e il 2024 hanno integrato o precisato l'attuazione dei nuovi LEA. L'iniziale programmazione prevedeva il 1° gennaio 2024 come data per l'entra-

ta in vigore del nuovo nomenclatore per l'assistenza specialistica ambulatoriale ed il 1° aprile 2024 per il nomenclatore per l'assistenza protesica. Tuttavia, successivamente è stata approvata una proroga generale, su richiesta delle Regioni, principalmente per difficoltà organizzative e mancanza di adeguate risorse. Un successivo decreto ha stabilito come data di attuazione del nuovo regolamento il 30 dicembre 2024.

Trovandosi in questa fase di transizione e dovendo affrontare l'applicazione dei nuovi LEA, la Consulta dei Presidenti Regionali 2023/2025 ha cercato di comprendere quali sono i cambiamenti che riguardano la diabetologia. Tra questi ha deciso di focalizzare l'attenzione su una nuova prestazione inserita nei LEA 2017: il monitoraggio dinamico della glicemia (Holter Glicemico).

Principali novità per la diabetologia nel DPCM 12 gennaio 2017

La tabella 1 riassume le principali novità per la diabetologia presenti nel DPCM del 12 Gennaio 2017 e allegati. La prima evidenziata è l'inserimento della prestazione "Monitoraggio dinamico della glicemia" (Holter glicemico), di cui si parlerà più approfonditamente nei paragrafi successivi. Colpisce poi la scomparsa della visita diabetologica che viene sostituita da "visita endocrinologica" anche quando è riferita all'assistenza al diabete. Sebbene le due branche siano equipollenti, la presa in carico delle persone con diabete mellito ha una caratterizzazione specifica e richiede professionalità elevata e l'attribuzione di una codifica specifica ne sottolinea il riconoscimento. Nella definizione descritta nel nomenclatore emerge anche un'altra criticità: una prestazione che include oltre al piano nutrizionale anche l'eventuale applicazione di microinfusore è estremamente sottodimensionata; infatti nella pratica clinica l'applicazione di microinfusore è un processo complesso che coinvolge l'intero team diabetologico e deve prevedere, sia per la prima applicazione che per il monitoraggio, un tempo distinto dalla visita.

Per quanto riguarda le complicanze oculari sono state introdotte due prestazioni sempre più diffuse come l'OCT e la fotografia del *fundus oculi*, quest'ultima spesso eseguita direttamente nei servizi di diabetologia. L'esclusione dell'esame *fundus* rende meno fruibile lo screening della retinopatia diabe-

Tabella 1 | Principali novità per la diabetologia presenti nel DPCM del 12 gennaio 2017 e allegati.

	NUOVE PRESTAZIONI INTRODOTTE	BRANCA DI APPARTENENZA
99.99.2	MONITORAGGIO DINAMICO DELLA GLICEMIA (HOLTER GLICEMICO) Incluso: addestramento del paziente all'uso dell'apparecchio	ENDOCRINOLOGIA
89.7A.8	PRIMA VISITA ENDOCRINOLOGICA Incluso: eventuale stesura del piano nutrizionale ed eventuale applicazione di microinfusore sottocute	ENDOCRINOLOGIA
89.01.8	VISITA ENDOCRINOLOGICA DI CONTROLLO Incluso: eventuale controllo di microinfusore	ENDOCRINOLOGIA
95.11	FOTOGRAFIA DEL <i>FUNDUS</i>	OCULISTICA
95.03.3	TOMOGRAFIA RETINICA (OCT) a luce coerente. Non associabile a 95.09.4	OCULISTICA
96.59.1	MEDICAZIONE AVANZATA SEMPLICE DI FERITA CON ESTENSIONE < 10 CM ² E/O SUPERFICIALE Incluso: anestesia locale per contatto e detersione. Fino a sedici medicazioni per ferita.	ALTRE
	PRESTAZIONI ELIMINATE	
95.09.1	ESAME <i>FUNDUS OCULI</i>	OCULISTICA
	PRESCRIZIONE CALZATURE DI SERIE	
	HDL COLESTEROLO (eliminata da esenzione 013)	

tica, obbligando alla scelta della visita oculistica completa, meno disponibile e più onerosa anche in termini di tempo.

Un capitolo importante riguarda anche le prestazioni che interessano la cura del piede diabetico: è stata inserita nella esenzione 013 la medicazione avanzata semplice, ma è stata eliminata la prescrizione di calzature di serie, pertanto, al momento è consentita solo la prescrivibilità delle calzature su misura, esponendo al rischio di un aumento dei costi senza la garanzia di una qualità e di una efficacia superiore. Infine, nella la diagnostica strumentale la prestazione ecocolorDoppler degli arti inferiori è stata attribuita alla branca endocrinologia, ma la stessa attribuzione di branca non è prevista per l'ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici, pur essendo entrambe prestazioni comprese nell'esenzione 013 e spesso erogate direttamente nei servizi di diabetologia.

Proposte di aggiornamenti

Nel mese di aprile 2025 il Ministero della Salute di concerto con il Ministero Economia e Finanza (MEF) ha presentato al Presidente del Consiglio dei Ministri, la bozza del decreto interministeriale recante "Primo aggiornamento del DPCM 12 Gennaio 2017 in materia di Livelli Essenziali di

Assistenza"⁽⁵⁾. In attesa del cosiddetto "Decreto tariffe" il nuovo documento è stato elaborato al fine di correggere gli errori presenti nel precedente decreto, introdurre nuove prestazioni, ampliare le esenzioni ed aumentare l'offerta della sanità pubblica.

L'aggiornamento attualmente è in attesa di approvazione da parte della Conferenza Stato-Regioni.

Relativamente all'ambito della Endocrinologia e della Diabetologia le proposte di aggiornamento sono sintetizzate nella tabella 2.

Parallelamente la comunità scientifica diabetologica (AMD-SID) ha già individuato delle richieste di modifica dei LEA (alcune già contemplate nell'aggiornamento LEA Aprile 2025) e le ha inserite sulla specifica piattaforma LEA presso il Ministero della Salute⁽⁶⁾. Le richieste riguardano:

- Inserimento **visita diabetologica** (prima visita e visita di controllo).
- Reinserimento **HDL colesterolo** in esenzione 013.
- Reinserimento **esame fundus** in alternativa alla visita oculistica, sia nei LEA sia in esenzione 013.
- Inserimento **fotografia del fundus** in esenzione 013.
- Riconduzione **ecocolorDoppler TSA** a branca endocrinologia (analogamente a ecocolorDoppler arti inferiori).

Tabella 2 | Proposte di aggiornamento relative all'ambito di endocrinologia e diabetologia.

TIPO DI MODIFICA	codice	DENOMINAZIONE
MODIFICA DELLA DESCRIZIONE della prestazione Non incluso "applicazione microinfusore" che risulta una prestazione autonoma.	89.7A .8	PRIMA VISITA ENDOCRINOLOGICA Incluso: eventuale stesura del piano nutrizionale
NUOVA prestazione non-isorisorse: non incorporata nella visita endocrinologica, tariffa € 26,00	99.99.4	APPLICAZIONE DI MICROINFUSORE SOTTOCUTE. Escluso: costo del dispositivo
NUOVA prestazione non-isorisorse	93.82.4	TERAPIA PSICO-EDUCAZIONALE per i disturbi dell'alimentazione e della nutrizione. Per seduta individuale ciclo fino a 10 sedute
NUOVA prestazione non-isorisorse	93.82.5	TERAPIA PSICO-EDUCAZIONALE per i disturbi dell'alimentazione e della nutrizione per seduta collettiva. ciclo fino a 10 sedute
NUOVA prestazione non-isorisorse	88.74B	ELASTOGRAFIA TRANSIENTE EPATICA. Non associabile a Ecografia dell'addome superiore e Ecografia dell'addome completo. Con relative condizioni di erogabilità
NUOVA prestazione isorisorse MODIFICHE ALL'ALLEGATO 8 (DPCM 12 GENNAIO 2017_ALLEGATO D) DIABETE MELLITO_013. Nuovi inserimenti di prestazioni in esenzione 013	90.05.6	ALBUMINA GLICATA Con condizione di erogabilità Nota 113: "Non indicato a fini diagnostici, prescrivibile solo per il monitoraggio glicemico di pazienti con condizioni che possono interferire con le concentrazioni di emoglobina glicata (HbA1c)"
DIFFERENTE ATTRIBUZIONE DI BRANCA Attribuito alla branca endocrinologia	88.77.5	ECOCOLORDOPPLER DEGLI ARTI INFERIORI ARTERIOSO E/O VENOSO. A riposo e dopo prova fisica o farmacologica. Inclusa valutazione degli indici qualitativi e semiquantitativi.
MODIFICHE ALL'ALLEGATO 8 (DPCM 12 GENNAIO 2017_ALLEGATO D) DIABETE MELLITO_013 Nuovi inserimenti di prestazioni in esenzione 013	95.11	FOTOGRAFIA DEL <i>FUNDUS</i> : incluso refertazione, prescrivibile in alternativa alla prestazione già presente 95.02 "PRIMA VISITA OCULISTICA. Incluso: ESAME DEL VISUS, REFRAZIONE CON EVENTUALE PRESCRIZIONE DI LENTI, TONOMETRIA, BIOMICROSCOPIA, <i>FUNDUS</i> OCULI CON O SENZA MIDRIASI FARMACOLOGICA"; la prescrivibilità in esenzione dell'una o dell'altra, in alternativa, in relazione alle esigenze assistenziali del paziente non comporta oneri aggiuntivi per il SSN
MODIFICHE ALL'ALLEGATO 8 (DPCM 12 GENNAIO 2017_ALLEGATO D) DIABETE MELLITO_013 Nuovi inserimenti di prestazioni in esenzione 013	90.14.1	COLESTEROLO HDL: è reinserita in sostituzione della prestazione "90.13.B COLESTEROLO LDL determinazione indiretta. Erogabile solo in associazione a Colesterolo HDL (90.14.1), Colesterolo totale (90.14.3) e Trigliceridi (90.43.2)"

Ulteriori necessità di modifiche, condivise dalla comunità diabetologica attraverso uno specifico gruppo di lavoro AMD-SID ma ancora non inserite nella piattaforma LEA, sono quelle di seguito elencate.

- Per quanto riguarda la specialistica ambulatoriale da Inserire in All. 4: "aggiornamento 'pacchetto' autoimmunità diabete" con cancellazione dai LEA ICA (presenti ma obsoleti) e inserimento di Ab anti IA2 e Ab anti ZnT8 (sono già presenti Ab Anti GAD e Ab Anti-insulina).
- Per quanto riguarda la terapia educativa del diabetico e dell'obeso, sia per seduta individuale che per seduta collettiva: modifica della descrizione della prestazione: "Ciclo di 10 sedute" con "Ciclo fino a 10 sedute".
- Per l'assistenza protesica da Inserire in All. 5: prevedere nuovamente la prescrivibilità delle calzature di serie.

- Attribuzione esenzione 013 da inserire in All. 8 e/o modifica della riconduzione alla branca:
 - applicazione microinfusore, già richiesta prestazione separata da visita endocrinologica/diabetologica (da inserire in 013);
 - emocromo (da inserire in 013);
 - elastografia transiente epatica (da inserire in 013 con specifica nota nell'allegato 8 su criterio proposto: FIB-4 > 2,67 previa valutazione di ecografia addome superiore);
 - valutazione protesica finalizzata alla prescrizione e al collaudo. Medicazione avanzata di ferita complicata con tecniche strumentali. Medicazione avanzata complessa di ferita con estensione 10-25 cm² e/o profondità limitata al derma. Incluso: anestesia locale per contatto, detersione, sbrigliamento. Fino a 40 medicazioni per ferita. (inserire in 013 e attribuire a branca 9);

- biopsia della cute e del tessuto sottocutaneo. Aspirazione della cute e del tessuto sottocutaneo. Sulle unghie, sulla pelle o sul tessuto sottocutaneo aspirazione di: ascesso, ematoma, sieroma aspirazione. Rimozione di unghia, matrice ungueale o plica ungueale (già in 013 e attribuire a branca 9).

Relativamente alla riconduzione alla branca il DPCM 12 Gennaio 2017 e il successivo aggiornamento di Aprile 2025 chiarisce che «l'articolazione in branche specialistiche ha il solo fine di consentire l'applicazione delle disposizioni che regolano la modalità di compilazione della ricetta (max 8 prestazione della stessa branca nella stessa ricetta), e non limita in alcun modo l'attività dei professionisti dipendenti o convenzionati con il SSN la cui attività è determinata dai rispettivi contratti di lavoro, collettivi e individuali. Le visite specialistiche per cui non è esplicitata la branca sono incluse nella categoria "altre" e possono essere prescritte nella stessa ricetta insieme ad altre prestazioni complementari; pertanto, tali visite devono essere considerate appartenenti alla branca a cui afferiscono tali prestazioni».

Holter glicemico: riflessioni della Consulta dei Presidenti AMD

Per qualsiasi diabetologo al giorno d'oggi il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) è uno strumento basilare per la corretta gestione del diabete. I dispositivi CGM hanno rivoluzionato il trattamento del diabete, in particolare il diabete tipo 1 e quello insulino-trattato, e stanno emergendo evidenze scientifiche su come siano strumenti potentissimi per migliorare non solo la glicemia ma anche gli outcomes di malattia⁽⁷⁻¹⁰⁾. Non era così 10 anni fa, quando i dispositivi CGM erano ancora pochi, complessi, meno precisi e spesso non in grado di trasmettere il dato glicemico in tempo reale. È proprio in tale momento storico, negli anni precedenti al 2017, che sono stati scritti i nuovi LEA in cui è stata inserita la prestazione "Monitoraggio Dinamico della Glicemia (Holter glicemico)", il cui nome stona rispetto alla realtà odierna ma rispecchia quello che per allora era già un grande progresso: consentire ai medici ed ai pazienti di misurare e poi analizzare l'andamento in continuo della glicemia. Le evoluzioni tecnologiche sono state più rapide di quanto si potesse sperare ed è ormai

da molti anni che quotidianamente i diabetologi ed i team di cura delle persone con diabete dedicano tempo ed energie per educare i pazienti all'utilizzo di questi dispositivi, per trasformare la mole di dati che da essi derivano in indicazioni puntuali e personalizzate, per consentire una migliore gestione della glicemia per ogni paziente. Tutto questo lavoro, assolutamente indispensabile e proficuo come già dimostrato dagli studi clinici, non era ancora stato valorizzato dal sistema sanitario, perché non esisteva una specifica prestazione o un rimborso... ma forse siamo ad una svolta! Nei LEA 2017 inserendo la prestazione "Monitoraggio Dinamico della Glicemia (Holter glicemico)" il legislatore ha definito solo i confini generali, cioè la descrizione, la codifica e la tariffa di rimborso, di un atto medico che crediamo debba essere declinato in maniera univoca in base a quelli che sono gli attuali campi di applicazione e gli utilizzi concreti dei sistemi CGM. L'aggiunta di questa prestazione nella pratica clinica necessita di linee di indirizzo precise che ne favoriscano un utilizzo appropriato e omogeneo su tutto il territorio nazionale. Per tale motivo riteniamo importante che parta dalla comunità diabetologica, prima che dagli organi istituzionali, la definizione e la condivisione dei criteri attraverso cui la prestazione deve essere regolamentata.

Come Consulta dei Presidenti regionali abbiamo individuato alcuni ambiti fondamentali per la strutturazione e l'applicazione della prestazione Monitoraggio dinamico della glicemia (Holter glicemico) e di seguito vengono riportate alcune proposte in merito.

Campi di applicazione

La prestazione ha il suo prevalente utilizzo nei seguenti casi: pazienti con microinfusore e CGM, pazienti in gravidanza con microinfusore e CGM, pazienti in MDI basal-bolus e CGM. Altre applicazioni cliniche possibili sono: l'applicazione del CGM e lo scarico e lettura dati in pazienti in terapia basal-oral o basal-plus, in pazienti con diabete non insulino-trattato, nella diagnosi del prediabete o nella diagnosi di ipoglicemia.

Modalità di esecuzione

La prestazione può essere svolta sia in presenza che in telemedicina. La prima applicazione di un sensore (che richiede un training) e la valutazione dei profili durante le fasi di instabilità glicemica, dovrebbero essere previste solo in presenza. La telemedi-

cina viene proposta per il controllo di un paziente cronico stabilizzato, per il paziente fragile e/o ad alta complessità in un setting domiciliare o in strutture sanitarie di lungodegenza/RSA/hospice attraverso la mediazione di un caregiver, e alle donne in gravidanza che necessitano di controlli ravvicinati. Si prevede un tempo da dedicare alla singola prestazione Holter glicemico pari a 30 minuti.

Modalità di prescrizione

L'Holter glicemico, sia con i sensori a tecnologia avanzata che con quelli a tecnologia base, è considerato come prestazione di "secondo livello" che fa parte di un piano di cura strutturato e che deve essere necessariamente programmato e interpretato dallo specialista diabetologo. La richiesta della prestazione dovrebbe essere fatta dallo specialista diabetologo o endocrinologo, e non dal MMG o da altri specialisti, per garantire una maggiore appropriatezza. L'esenzione 013 verrà utilizzata quando applicabile. Nell'ambito della gestione integrata in PDTA strutturati, il MMG potrebbe essere colui che individua pazienti candidabili all'Holter glicemico, da proporre poi allo specialista per la specifica prescrizione ed esecuzione. I sensori utilizzati per la prestazione Holter glicemico saranno quelli prescritti al singolo paziente per l'automonitoraggio del glucosio. Nel caso di utilizzo occasionale per un breve periodo (giorni o settimane), soprattutto se a scopo diagnostico, la fornitura dei sensori può essere effettuata *una tantum* a cura dell'unità operativa o con prescrizione al paziente in base alle singole regole di prescrizione regionali o aziendali.

Modalità di refertazione

La prestazione Holter glicemico deve prevedere una refertazione standardizzata che comprenda gli elementi che permettono di passare dalla *lettura* alla *interpretazione* dei dati glicemici. Il referto deve contenere i parametri standard della glucometria (TIR, TAR, TBR, CV, glucosio medio, GMI, e tempo di attività del sensore) derivati dall' Ambulatory Glucose Profile (AGP) e inoltre le seguenti informazioni: il target range per fenotipo (DM tipo 1, gravidanza, paziente fragile, etc.); la evidenza di pattern ripetuti (spike, nadir), espressione di variabilità in alcuni momenti della giornata; la descrizione del profilo del glucosio notturno, di quello al risveglio la mattina e dell'andamento dopo i pasti; le indicazioni per l'adeguamento della terapia alla luce delle rile-

vazioni descritte nei punti precedenti. È auspicabile l'adozione di un modello di referto condiviso. Si sottolinea il valore medico-legale del referto, al pari di qualsiasi altro referto medico, e l'importanza della registrazione nella cartella informatica dell'attività svolta, di quanto osservato e identificato ed eventualmente corretto, anche al fine di rendere conto del tempo impiegato.

Tipologia di sensore da utilizzare

Tutti i CGM in grado di produrre un report standardizzato per un determinato periodo di monitoraggio (7, 14, 30, 90 giorni) e le eventuali evoluzioni tecnologiche possono essere presi in considerazione per la prestazione Holter glicemico.

Ruolo dell'infermiere e del dietista

L'infermiere esperto e il dietista hanno un ruolo fondamentale nell'educazione e nella formazione di pazienti e caregiver, ma non possono essere il solo operatore a gestire la prestazione Holter glicemico. La formazione del paziente all'uso dell'apparecchio è inclusa nella prestazione e non deve essere inserito come prestazione infermieristica autonoma.

Conclusioni

I nuovi LEA entrati in vigore dal dicembre 2024 cambiano in parte l'assistenza alle persone con diabete, prevedendo alcune modifiche delle prestazioni garantite e limitandone altre. La più grande novità per la diabetologia presente in questi LEA è la nuova prestazione Holter glicemico, che permette di mettere in luce il prezioso lavoro svolto da anni dai diabetologi nella raccolta, osservazione e interpretazione dei dati glicemici prodotti dai sensori CGM. La possibilità di valorizzare queste attività e di produrre uno specifico referto consente finalmente al diabetologo di vedere riconosciuta una competenza specifica nella gestione del compenso glicometabolico, utilizzando al meglio le potenzialità delle tecnologie applicate al diabete. La Consulta dei Presidenti Regionali 2023/2025 si è interrogata su come definire in modo condiviso e chiaro le modalità operative e i confini di questa nuova prestazione, le indicazioni che ne disciplinano la rimborsabilità e gli standard per la refertazione. Solo così si riuscirà a sfruttare appieno questa opportunità, valorizzando il lavoro dei diabetologi e migliorando l'assistenza alle persone con diabete.

In un mondo in continua evoluzione, ogni cambiamento ne porta inevitabilmente altri, spesso altrettanto rilevanti. La possibilità di aggiornare i LEA rappresenta uno strumento fondamentale per garantire la migliore tutela della salute pubblica. È responsabilità condivisa, soprattutto delle società scientifiche, agire come sentinelle del sistema sanitario, monitorando i bisogni emergenti e proponendo modifiche ogni volta che si rendano necessarie.

Bibliografia

1. D.P.C.M. 29 novembre 2001 Definizione dei livelli essenziali di assistenza www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2002/02/08/02A00907/sg.
2. La Legge istitutiva la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio sanitario nazionale www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/12/30/15G00222/sg.
3. DPCM del 23 aprile 2008 I Livelli Essenziali di Assistenza www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/05/30/08A03777/sg.
4. Il DPCM del 2017 e gli allegati www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/il-dpcm-del-2017-e-gli-allegati/.
5. Pronto l'aggiornamento dei Lea. Arrivano nuovi screening per la mammella e per la Sma, test di ultima generazione e si ampliano le esenzioni. Ecco la proposta del Ministero Salute - Quotidiano Sanità www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=129213.
6. www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/riciesta-di-aggiornamento-dei-lea/.
7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 48(Suppl. 1): S146–S166 | <https://doi.org/10.2337/dc25-S007>, 2025.
8. Ajjan RA, Battelino T, Cos X et al. Continuous glucose monitoring for the routine care of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 20, 426–440 <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00973-1>, 2024.
9. Reaven PD, Zhou JJ et al. Continuous glucose monitoring is associated with improved glycemic control and a reduction in clinical events in individuals with Type 1 and Type 2 diabetes within the Veterans Health Administration. Diabetes Care 46:854–863 | <https://doi.org/10.2337/dc22-2189>, 2023.
10. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 48(Suppl. 1): S128–S145 <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>, 2025.

SURVEY

La dimissione protetta: risultati di una survey nazionale

Protected discharge: results of a national survey

Cristian Quattrini¹, Massimo Michelini², Silvia Aquati³, Elisa Forte⁴, Marzia Bongiovanni⁵, Andrea Craparo⁶, Eleonora Russo⁷, Stefano De Riu⁸, Alessia Scatena⁹

Gruppo di Studio Diabetes Management AMD per il 2025*

¹UO Diabetologia e Malattie del Metabolismo Civitanova Marche, AST Macerata. ²Unità Internistica Multidisciplinare Montecchio Emilia AUSL-IRCCS di Reggio Emilia. ³UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Romagna Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì, AUSL Romagna. ⁴SC Diabetologia 2, ASL Latina. ⁵UOC Diabetologia Universitaria, Latina. ⁶SC Endocrinologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo. ⁷Medico Diabetologo, Siracusa. ⁸Centro DS 33, ASL NA1, Napoli. ⁹UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Toscana Sud Est, Arezzo.

Corresponding author: quattrinicristian@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Quattrini C, Michelini M, Aquati S, Forte E, Bongiovanni M, Craparo A, Russo E, De Riu S, Scatena A. La dimissione protetta: risultati di una survey nazionale. JAMD 28:193-199, 2025.

DOI 10.36171/jamd 25.28.3.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 C. Quattrini. 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 The Authors declare no competing interests.

Abstract

The survey focuses on transitional care interventions from hospital to community. It investigates satisfaction with the present discharge planning for people with diabetes.

The results show enough satisfaction with the present system among approximately 59% of the respondents, while the others stated they were dissatisfied. The process may be improved, especially in terms of efficiency, health outcomes, and lastly reduced healthcare costs.

The majority of respondents would choose as a feasible improvement a web-based thorough sharing of medical records, while others recommend developing new clinical pathways or strengthening telemedicine platforms.

KEY WORDS diabetes; discharge; case-management; telehealth.

Riassunto

La survey si focalizza sul particolare ambito della transizione da Ospedale a territorio. Essa indaga il grado di soddisfazione circa la gestione integrata della dimissione della persona con diabete.

I risultati del sondaggio analizzano il grado di funzionalità percepito e mostrano una soddisfazione almeno sufficiente del 59% degli intervistati rispetto alla rete attualmente funzionante mentre il 41% si di-

*Alessia Scatena (coordinatrice), Elisa Forte (vice-coordinatrice), Silvia Acquati, Andrea Craparo, Cristian Quattrini, Eleonora Russo, Marzia Bongiovanni (consulente), Massimo Michelini (consulente), Stefano De Riu (referente CDN).

chiara insoddisfatto. Il sistema appare migliorabile agli intervistati soprattutto in termini di efficienza gestionale, ma anche di tutela sanitaria e infine di risparmio economico.

Un possibile strumento migliorativo che la maggioranza degli intervistati sceglierebbe è la possibilità di una condivisione totale dei dati clinici, mentre altri consigliano la formulazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale oppure il potenziamento delle piattaforme di telemedicina.

PAROLE CHIAVE diabete; dimissione; case-management; telesanità.

Introduzione

Le malattie cronico-degenerative, tra le quali il diabete, costose e invalidanti, mal si adattano ai vecchi modelli della consultazione medica individuale o del ricovero ospedaliero “risolutivo”, sia perché esse richiedono un lavoro di team, sia perché raramente vengono “guarite” con *restitutio ad integrum*.

Se da una parte l’accesso all’ospedale deve essere riservato a casi di vera e propria acuzie, dall’altra il tempo di ricovero deve perseguire strategie di efficienza e ottimizzazione delle risorse per ragioni di sostenibilità; pertanto il momento della dimissione deve rappresentare il fulcro del lavoro d’*équipe* tra ospedale e territorio volto a valorizzare le sinergie, favorire il confronto e potenziare le rispettive competenze, con l’obiettivo comune di promuovere il benessere globale della persona e ridurre il numero di riammissioni in ospedale.

Poco più di un decennio fa, a Pittsburgh, fu osservato che circa il 50% delle persone con diabete tendeva ad accedere una seconda volta al Pronto Soccorso nei 90 giorni successivi alla dimissione⁽¹⁾. Come ridurre questa quota? In breve, si fece strada l’idea che la dimissione vada preparata fin dall’inizio del ricovero^(2,3), combinando diverse strategie, tra cui la valutazione specialistica diabetologica, eseguita precocemente durante il ricovero e mirata all’adeguamento della terapia farmacologica alle esigenze di salute, e le sedute educazionali programmate in un tempo congruo con la possibilità di apprendimento del paziente prima della dimissione ed eventualmente rinforzate dopo la dimissione utilizzando anche la telemedicina^(4,5), soprattutto in pazienti isolati e fragili^(6,7). Nel caso invece del paziente non autonomo occorre coinvolgere precocemente il caregiver o creare collegamenti con le strutture di cura intermedia che accoglieranno il

paziente prima del ritorno al domicilio o con le residenze sanitarie assistenziali. La pianificazione della dimissione con interventi educativi di pazienti e caregiver, ben strutturati, personalizzati e condivisi consente una transizione agevole e previene ricadute e nuovi accessi all’ospedale^(7,8).

La dimissione protetta è pertanto un modello organizzativo sanitario, che coinvolge un team multidisciplinare e garantisce la continuità assistenziale tra l’ospedale e il territorio, assicurando che il paziente, una volta dimesso, riceva cure, supporto e monitoraggio appropriati in base al suo stato clinico e sociale. Tale organizzazione cerca di minimizzare il rischio di riammissione ospedaliera precoce ed interruzione della terapia e della presa in carico.

La realtà clinica tuttavia può discostarsi da quest’ideale, a causa di imperfetta comunicazione tra sanitari chiamati a operare in ruoli diversi e pressati dalla crescente necessità di accorciare i tempi di degenza.

Materiali e metodi

Questa survey è stata elaborata dal gruppo di studio “Diabetes Management”, nato recentemente dalla fusione dei due precedenti gruppi “Diabete e Inpatient” e “Diabete e Outpatient”. Essa si propone di far emergere la diffusione della dimissione protetta tra i diabetologi iscritti all’Associazione Medici Diabetologi italiani (AMD), nei mesi di aprile e maggio 2025. Il sondaggio è costituito da 16 domande, suddivise in 4 domande di profilazione (dalla 1 alla 4) e 12 domande (dalla 5 alla 16) inerenti la gestione della dimissione (con un focus sui reparti di degenza dalla 5 alla 8 e sui percorsi di cura all’esterno dell’ospedale dalla 9 alla 14; la 15 e la 16 di carattere gestionale generale). Il fine che ci si è voluti porre è “fotografare” l’autopercezione della comunità diabetologica circa la corretta organizzazione del delicato sistema transizionale da ospedale a territorio.

Il quesito di fondo è in che misura e con quali modalità i reparti di degenza, i centri antidiabetici, il medico di medicina generale (MMG) e le altre realtà territoriali condividano lo svolgersi del processo di cura, in modo da salvaguardare l’appropriatezza terapeutica e agevolare la compliance futura del paziente.

Risultati

Alla survey hanno risposto 97 soci AMD, operanti in 15 regioni italiane per lo più tra i 45 e i 60 anni (57%)

e oltre i 60 anni (31%). La specializzazione prevalente è data dall'Endocrinologia (69.1%). La maggior parte delle risposte arriva dal Centro-Nord e dalla Campania. Entrando nel vivo della survey, emerge che le strutture diabetologiche entrano in relazione con i reparti di degenza soprattutto attraverso richieste di consulenze; in una minoranza dei casi la struttura diabetologica stessa ha letti di degenza e in una percentuale paragonabile (15%) effettua attività di formazione diabetologica specifica. Nel 5,6% dei casi non vi è alcun contatto con i reparti di degenza (Figura 1) ma gli intervistati ritengono nel 91,8% dei casi che la condivisione della dimissione con il servizio diabetologico territoriale sia una priorità.

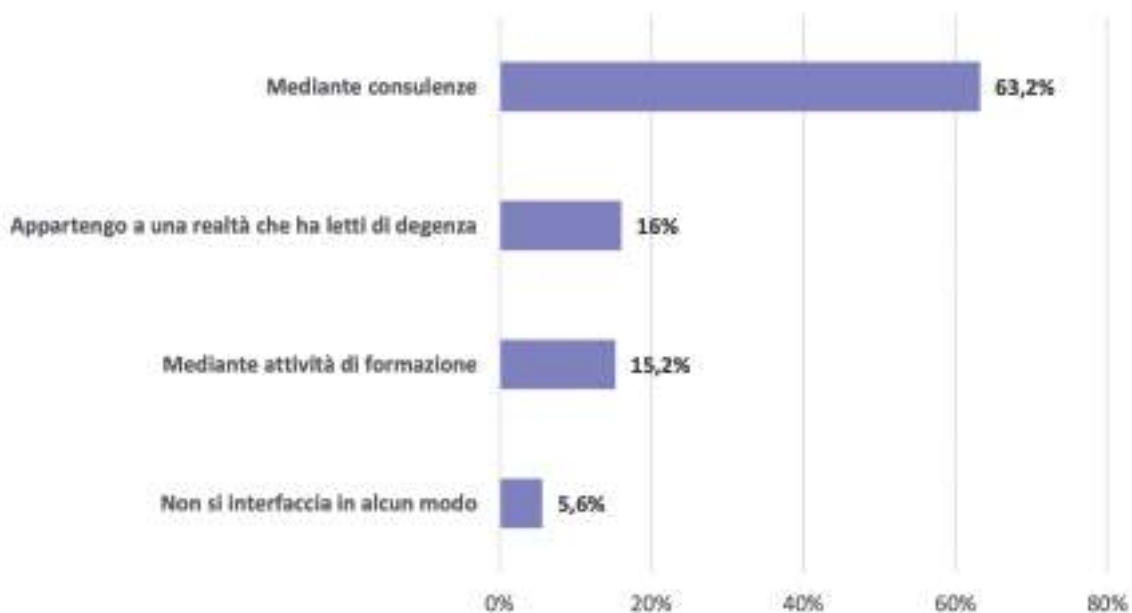
La figura 2 rimanda al quesito riguardante l'implementazione della programmazione delle richieste di consulenza. Solo in circa il 30% dei casi la consulenza avviene in modo programmato, nel 6% la programmazione non è ritenuta necessaria e nella maggior parte dei casi la programmazione è prevista ma non implementata. La consulenza eseguita senza programmazione e spesso poco prima della dimissione è solitamente limitata alla conferma o smentita di scelte terapeutiche effettuate durante la degenza e/o ad effettuare una rapida iniziazione all'insulina nel paziente *naïve*. Le consulenze richieste con scarso preavviso e a ridosso della dimissione possono essere quindi gravate da scarsa efficacia in termini di comprensione da parte del paziente e/o del caregiver. Il coinvolgimento del diabetologo pre-

cocemente durante il ricovero consente di valutare il decorso, la risposta alla terapia farmacologica, la capacità e la disponibilità a praticare terapie complesse alla dimissione. Andando poi ad indagare la tempistica di preavviso della richiesta di consulenza circa un terzo degli intervistati ritiene sufficienti 12-24 ore, il 40% circa ne richiede 36, e un quarto circa auspica addirittura da 48 a 72 ore. Per una netta minoranza può essere necessario anche un preavviso di 6 ore.

Per quanto riguarda il passaggio delle informazioni con i medici di medicina generale (MMG), nell'89.7% dei casi non esiste una cartella clinica condivisa e l'unica comunicazione avviene attraverso la lettera di dimissione. In pochissime realtà (6.2%) esiste una cartella condivisa e nel 4.1% dei casi il diabetologo si scambiano informazioni specifiche. Per quanto la lettera di dimissione costituisca un documento essenziale, essa da sola non garantisce la continuità assistenziale ed è spesso carente di informazioni riguardanti le strategie di adattamento e di titolazione personalizzate una volta raggiunto il domicilio né variazioni di dosaggio da adottare in caso di eventi avversi o addirittura programmazione del follow-up o contatti da utilizzare in caso di necessità.

Anche nel caso di pazienti affetti da disabilità severe con necessità di affidamento ad equipe territoriali (cure intermedie, ospedali di comunità, RSA o cure palliative), l'82,5% degli intervistati riferisce la man-

Figura 1 | Come si interfaccia la tua realtà diabetologica con i reparti di degenza?



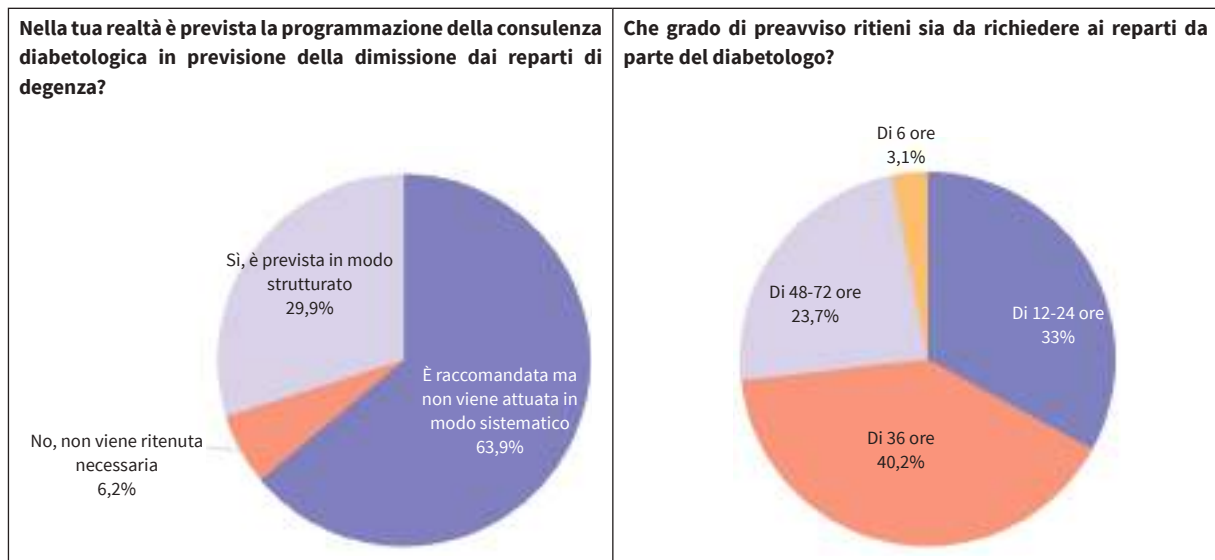


Figura 2 | Implementazione della programmazione delle richieste di consulenza.

canza di possibilità di condivisione dei dati clinici, presente invece nel 9,3% dei casi e con un 8,2% dei diabetologi che riferisce di comunicare direttamente con le strutture intermedie.

Le modalità con cui avviene la comunicazione post-dimissione tra diabetologo e MMG o cure intermedie non sono chiare e univoche, potrebbe essere una richiesta di consulenza vera e propria e potrebbe essere utilizzata la telemedicina per il suo espletamento.

La continuità di cura sembra comunque poco strutturata: si è voluto di seguito chiedere se, a giudizio degli intervistati, venga effettivamente sentita come problematica dagli operatori sanitari, sia sul versante territoriale che ospedaliero.

Il quesito in figura 3 sonda la percezione della qualità assistenziale e di cura del sistema di transizione da ospedale a territorio da parte dei diabetologi, nelle realtà locali. Dalle risposte si evince che circa il 43% dei diabetologi interpellati reputa sufficiente la strutturazione della continuità di cura e di assistenza tra ospedale e territorio mentre il 41% circa avverte il sistema come francamente inadeguato o poco soddisfacente. Solamente il 16% ritiene che il sistema sia abbastanza o molto soddisfacente così com'è.

Andando poi ad indagare il grado di consapevolezza da parte del personale ospedaliero riguardo l'importanza delle dimissioni programmate (Figura 4), emerge che circa il 43% del campione di diabetologi interpellato ritiene che il personale ospedaliero

abbia poca nessuna consapevolezza dell'importanza di eseguirle; il 34% giudica tale consapevolezza sufficiente; il restante 23% circa la reputa buona o ottima. La scarsa percezione dell'importanza della dimissione protetta è ancora da imputare alla dicotomia che contraddistingue ancora la separazione strutturale, organizzativa e culturale tra ospedale e territorio.

Quando la stessa domanda viene posta valutando il grado di consapevolezza del personale operante sul territorio, i dati risultano positivi con un 38% di consapevolezza sufficiente ed un 24% di consapevolezza buona o ottima, derivante probabilmente dalla necessità di procedere in linea con quanto indicato in ambiente ospedaliero.

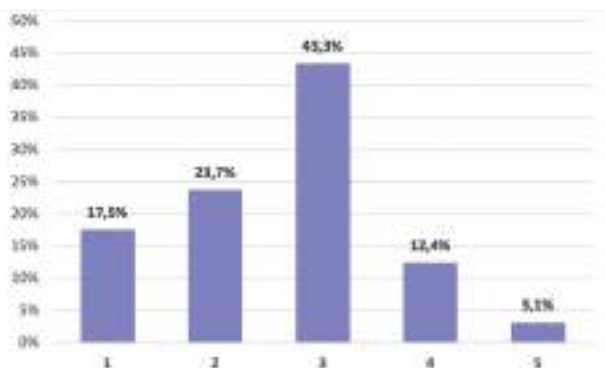


Figura 3 | Quanto ti sembra adeguatamente strutturata (da 1 a 5) la continuità di cura e di assistenza tra ospedale e territorio nella tua realtà lavorativa?

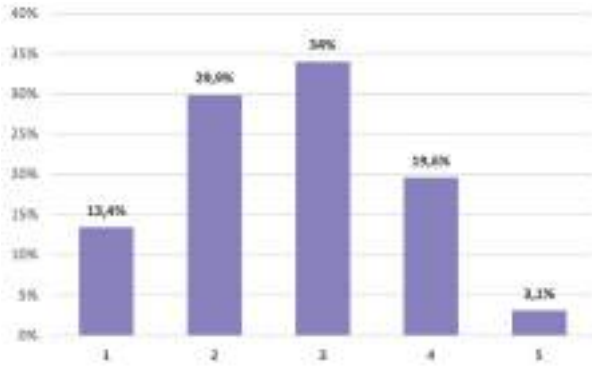


Figura 4 | Ritieni che il grado di consapevolezza dell'importanza delle dimissioni programmate/protette da parte del personale ospedaliero della tua realtà lavorativa sia adeguato?

Passando ora al grado di consapevolezza della problematica da parte del MMG, come percepito dai diabetologi, circa il 45% lo giudica scarso o molto scarso, circa il 43% sufficiente, circa il 24% buono o ottimo. Quindi la maggioranza dei soci AMD intervistati dà un giudizio positivo circa la sensibilità del MMG ma una consistente minoranza nutre delle riserve.

La domanda successiva verte sulla specifica utilità di programmare le dimissioni (Figura 5). Un dato importante è che nessuno fra gli intervistati ha escluso che vi sia un qualche beneficio. Un quarto

circa ritiene che il beneficio sia di tipo prevalentemente economico. Il 34,3% pensa che la programmazione si traduca in un miglioramento soprattutto dello stato di salute del paziente. La maggioranza relativa (40,6%) pensa invece che a migliorare sia principalmente l'efficienza del sistema. Di fatto la dimissione protetta permette una valutazione precoce in fase di ricovero (fragilità, comorbidità, rete sociale), la pianificazione condivisa tra ospedale, medicina territoriale, caregiver e servizi sociali, la riconciliazione farmacologica, l'attivazione dei servizi post-ricovero (es. assistenza domiciliare, ADI, RSA, follow-up ambulatoriale) ed il contatto con MMG e infermieri di comunità, permettendo così di ridurre il rischio di riammissione ospedaliera precoce, di evitare interruzioni nella terapia o nella presa in carico, di supportare pazienti fragili o cronici, spesso complessi.

Interrogati infine sullo strumento attraverso il quale questo percorso possa migliorare (Figura 6), la maggioranza relativa (28,7%) degli intervistati indica la condivisione della cartella clinica come strumento d'elezione, il 25,4% invece la creazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

Il 19,6% sceglie tecniche di telemedicina o teleconsulto. Un 17,5% preferirebbe istituire riunioni perio-

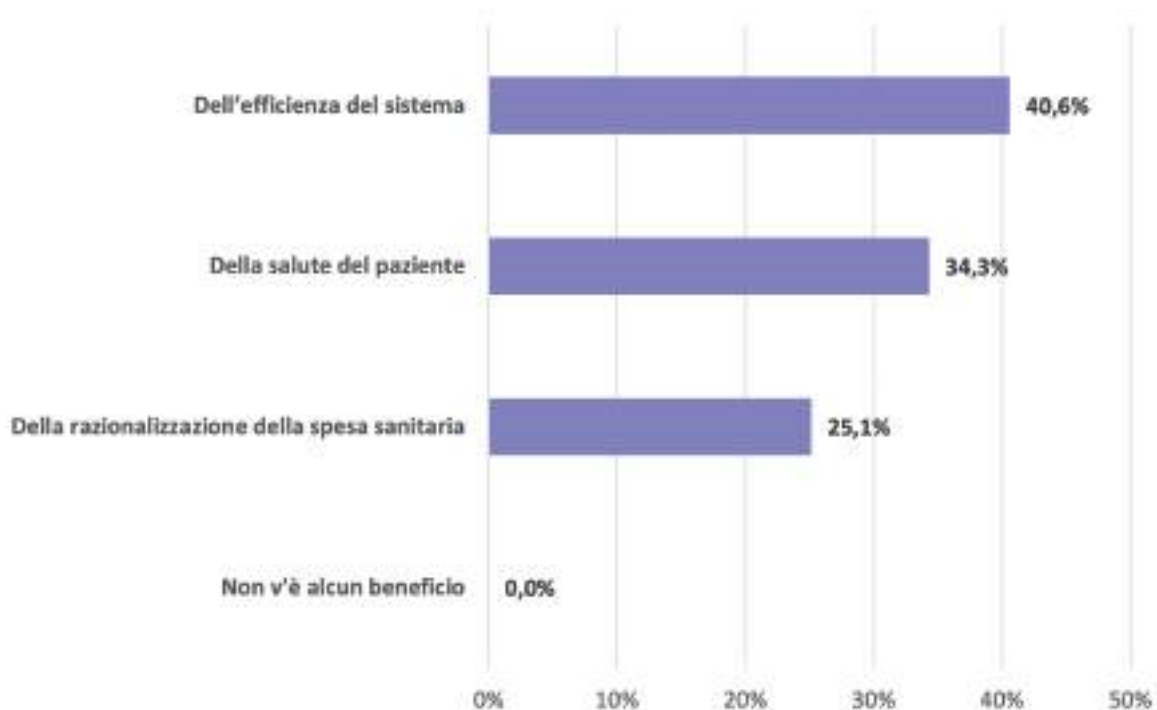


Figura 5 | Pensi che programmare le dimissioni si rifletta prevalentemente in quale tipo di beneficio?

diche tra *équipe* ospedaliera e territoriali. Una quota minore (8.5%) vorrebbe ricevere un feedback diretto dall'*équipe* territoriale.

Discussione

Lo sviluppo sempre più settoriale della medicina implica necessariamente un certo distanziamento dei vari specialisti e delle loro sfere particolari di competenza. Senza un coordinamento dinamico, il rischio è una certa ridondanza degli interventi sanitari.

Una strategia riconosciuta efficace a livello internazionale è quella della stratificazione del rischio e della individualizzazione della cura, unite alla condivisione del percorso di cura tra i professionisti fuori e dentro l'ospedale per minimizzare il rischio di ricaduta^(9,10).

La dimissione diabetologica programmata, o protetta in senso lato, sta diventando una priorità in vari sistemi sanitari, come mostrano fra l'altro le raccomandazioni degli ADA "Standards of Care 2025"⁽⁶⁾ che parlano di Structured Discharge Plan per rispondere all'elevato tasso di riammissioni in ospedale, che negli USA è pari al 14-20% per le persone con

diabete, sostanzialmente doppia rispetto ai pazienti che non hanno il diabete.

Il presente sondaggio mirava a comprendere differenze e criticità in quanto percepite come tali dai diabetologi operanti nei vari contesti geografici italiani, e sondare le loro preferenze circa un possibile modello di riferimento comune di dimissione appropriata.

I risultati indicano che in certa misura la comunità è soddisfatta della rete assistenziale del nostro Paese, che è tradizionalmente una delle più avanzate a livello globale. Per altri aspetti, invece, viene avvertito che il sistema necessita di alcuni correttivi.

Il mondo diabetologico, variamente organizzato nelle diverse località, in generale si è dimostrato sensibile al principio di programmazione del percorso del paziente, in modo che alla sua dimissione questi sia saldamente immesso su binari più chiari e sicuri.

Circa gli strumenti più appropriati da utilizzare, i partecipanti hanno espresso opinioni non unanimità: si può ritenere che ciascuno abbia risposto in base alla situazione nella particolare realtà lavorativa.

Attualmente, solo una parte dei pazienti affetti da diabete riceve assistenza specialistica presso un centro diabetologico pubblico e ancora meno fre-

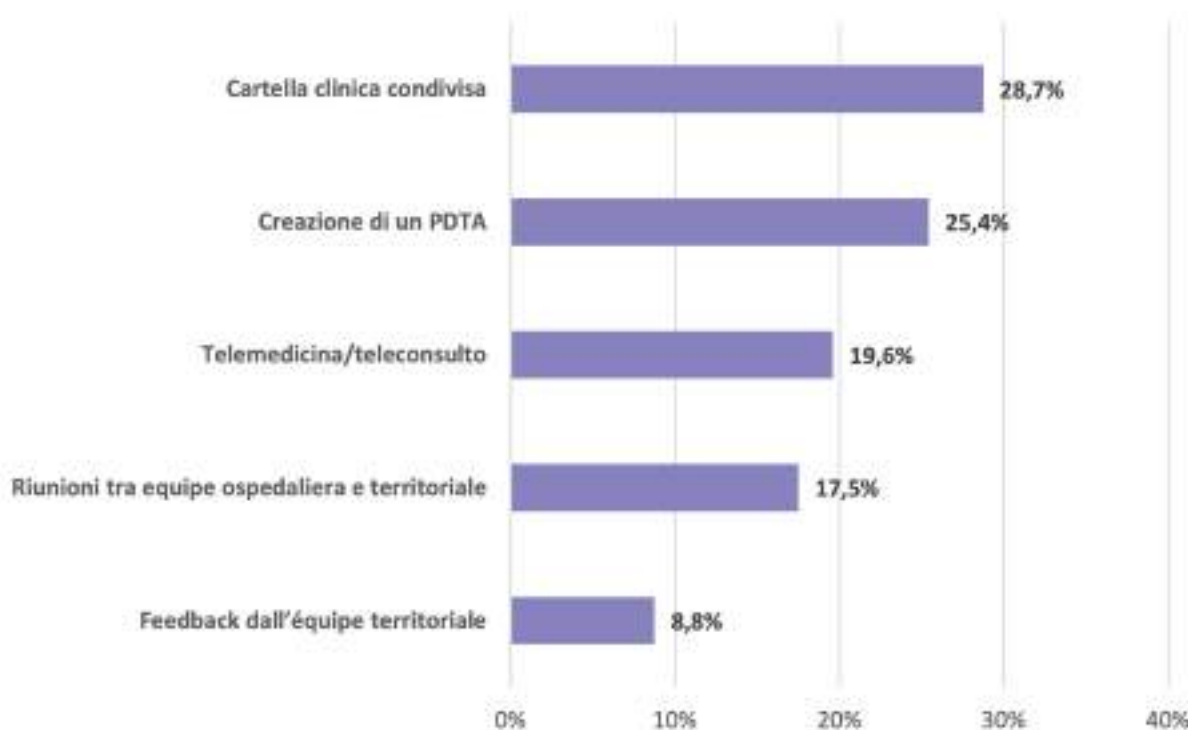


Figura 6 | Nel caso in cui la dimissione protetta/programmata non sia adeguatamente strutturata, con che cosa ritieni che possa essere utile implementarla?

quente è la valutazione diabetologica all'interno di un ricovero. Infatti, i servizi diabetologici non sempre dispongono dello staff che sulla carta dovrebbe venir loro assegnato né riescono a mettere in atto tutti i percorsi educativi strutturati ai quali le società scientifiche incessantemente richiamano. Singoli specialisti che operano isolati, in ambulatori periferici, presentano grandi difficoltà nell'interfacciarsi con il personale ospedaliero e in molti casi lo specialista non percepisce ancora la necessità di un'integrazione o di un confronto.

Lo strumento di supporto che potrebbe facilitare la comunicazione e creare esso stesso un ponte tra ospedale e territorio è la condivisione dei dati clinici con strumenti informatici avanzati. Le necessità avvertite dagli intervistati potrebbero allora essere affrontate in armonia con il progetto sanitario del PNRR. Quest'ultimo suggerisce che i ruoli dei vari specialisti nella gestione integrata di ciascun caso clinico siano flessibili e prevede nelle case di comunità⁽¹¹⁾ un polo diabetologico interfacciato anche telematicamente con MMG e Specialista ambulatoriale⁽¹²⁾. Grazie alla condivisione dei dati e al graduale sviluppo di piattaforme informatiche, che riducano i tempi di accesso alle informazioni cliniche, sarà auspicabilmente possibile pervenire a un modello più dinamico e interattivo, in cui sia previsto il coordinamento e la razionalizzazione degli sforzi, valorizzando l'apporto di ciascun operatore.

Conclusioni

Questa survey aveva lo scopo di fare emergere se, visto dall'interno, il sistema di transizione da ospedale a territorio sia percepito come ottimizzato, efficiente e sostenibile, indagando nel contempo la percezione da parte di diabetologo dello stato di soddisfazione degli altri operatori nei contesti locali. È interessante apprezzare una certa criticità nei confronti del modello attuale, l'evidenza di un *gap* comunicativo tra i vari livelli assistenziali e l'opportunità di ridisegnare alcuni percorsi per poter offrire una cultura organizzativa dedicata alla dimissione protetta, volta alla riduzione del rischio di riammissione ospedaliera precoce, all'evitare interruzioni nella terapia o nella presa in carico e al supporta-

re pazienti fragili o cronici, spesso complessi (come quelli con diabete, scompenso, ictus, ecc.).

Si ringraziano tutti i Soci che hanno permesso la realizzazione della survey con la loro attiva partecipazione.

Bibliografia

1. Patel N, Swami J, Pinkhasova D et al. Sex differences in glycemic measures, complications, discharge disposition, and postdischarge emergency room visits and readmission among non-critically ill, hospitalized patients with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10, 2022.
2. Cai J, Islam MS. Interventions incorporating a multi-disciplinary team approach and a dedicated care team can help reduce preventable hospital readmissions of people with type 2 diabetes mellitus: a scoping review of current literature. *Diabet Med* 40:e1495, 2023.
3. Gonçalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson L, Cameron ID, Shepperd S. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2022.
4. Taylor YJ, Roberge J, Rossman W, Jones J, Generoso C, Bobay C, DeSilva B, Evans C, Pracht M, Dulin MF, Davis CJ. A Population Health Approach to Transitional Care Management for High-Risk Patients with Diabetes: outcomes at a Rural Hospital. *Popul Health Manag* 23:278-285, 2020.
5. Gregory NS, Seley JJ, Dargar SK, Galla N, Gerber LM, Lee JI. Strategies to prevent readmission in high-risk patients with diabetes: the importance of an interdisciplinary approach. *Curr Diab Rep* 18:54, 2018.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 16. Diabetes Care in the Hospital: standards of Care in Diabetes - 2025. *Diabetes Care* 48 (Supplement 1): S321-S334, 2025.
7. Readmissions and Adverse Events After Discharge. PSNet [internet]. Rockville (MD): agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. 2019. Accesso 13/7/2025.
8. Demidowich AP, Stanback C, Zilbermint M. Inpatient diabetes management. *Ann N Y Acad Sci* 1538:5-20, 2024.
9. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 41:86-97, 2009.
10. Thooputra T, Newby D, Schneider J, Li SC. Survey of diabetes risk assessment tools: concepts, structure and performance. *Diabetes Metab Res Rev* 28:485-98, 2012.
11. Giancaterini A, Molteni L, Mori M, Ponzani P. La costruzione del polo diabetologico nelle Case di Comunità, secondo gli obiettivi della Missione 6 del PNRR. *JAMD* 26:S23-S28, 2023.
12. Daffra D, Lencioni C, Occhipinti M, Resi V, Salutini E. Percorso per il teleconsulto medico-sanitario tra Centro Diabetologico e Casa di Comunità. *JAMD* 26:S56-S61, 2023.

CONSENSUS

Documento di consenso per la persona con diabete in transizione territorio-ospedale-territorio: proposte operative di gestione del ricovero e della dimissione protetta

Consensus document for people with diabetes in transition from community to hospital to community. Operational proposals for managing hospitalization and protected discharge

Alessia Scatena¹, Silvia Aquati², Marzia Bongiovanni³, Andrea Craparo⁴, Massimo Michelini⁵, Cristian Quattrini⁶, Eleonora Russo⁷, Elisa Forte⁸, Stefano De Riu⁹

Gruppo di Studio Diabetes Management AMD per il 2025*

¹UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL Toscana Sud Est, Arezzo. ²UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche Romagna Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, AUSL Romagna. ³UOC Diabetologia Universitaria, Latina. ⁴S.C. Endocrinologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo. ⁵Unità Internistica Multidisciplinare Montecchio Emilia AUSL-IRCCS di Reggio Emilia. ⁶Civitanova Diabetes Center, AST Macerata. ⁷Medico Diabetologo, Siracusa. ⁸SC Diabetologia 2, ASL Latina. ⁹Centro DS 33, ASL NA1, Napoli.

Corresponding author: alessia.scatena@uslsudest.toscana.it

Abstract

This position statement outlines the consensus and the operational proposals for the management of people with diabetes during hospital transitions, with a particular focus on safe discharge planning. The document emphasizes the high clinical and organizational impact of diabetes, especially in older adults and patients with comorbidities. It proposes a structured approach to admission, inpatient care, therapeutic education, technology management, and post-discharge follow-up to reduce hospital readmissions and improve continuity of care. The involvement of the diabetology team, early patient and caregiver education, pharmacologic reconciliation, and integrated digital systems are highlighted as essential. New indications are provided for the perioperative and inpatient management of antidiabetic therapies, including SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and metformin. The ultimate goal is to implement a model of governance that ensures safe, personalized, and cost-effective care across hospital and territorial services.

KEYWORDS diabetes; inpatients; in-hospital management; perioperative management; discharge planning.

*Alessia Scatena (coordinatrice), Elisa Forte (vice-coordinatrice), Silvia Aquati, Andrea Craparo, Cristian Quattrini, Eleonora Russo, Marzia Bongiovanni (consulente), Massimo Michelini (consulente), Stefano De Riu (referente CDN).



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Scatena A, Aquati S, Bongiovanni M, Craparo A, Michelini M, Quattrini C, Russo E, Forte E, De Riu S. Documento di consenso per la persona con diabete in transizione territorio-ospedale-territorio: proposte operative di gestione del ricovero e della dimissione protetta. JAMD 28:200–208, 2025.

DOI 10.36171/jamd 25.28.3.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 A. Scatena. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 The Authors declare no competing interests.

Riassunto

Questo position statement definisce il consenso e le proposte operative per la gestione delle persone con diabete durante le transizioni ospedaliere, con un'attenzione particolare alla pianificazione della dimissione in sicurezza. Il documento sottolinea l'elevato impatto clinico e organizzativo del diabete, soprattutto negli anziani e nei pazienti con comorbidità. Viene proposto un approccio strutturato all'ammissione, alla gestione durante il ricovero, all'educazione terapeutica, alla gestione delle tecnologie e al follow-up post-dimissione, con l'obiettivo di ridurre i rientri in ospedale e migliorare la continuità delle cure. Viene evidenziato il ruolo essenziale del team diabetologico, dell'educazione precoce del paziente e dei caregiver, della riconciliazione farmacologica e dei sistemi digitali integrati. Sono fornite nuove indicazioni per la gestione perioperatoria e ospedaliera delle terapie antidiabetiche, inclusi gli inibitori del SGLT2, gli AR del GLP-1 e la metformina. L'obiettivo finale è implementare un modello di *governance* che garantisca cure sicure, personalizzate ed economicamente sostenibili tra ospedale e territorio.

PAROLE CHIAVE diabete, pazienti ricoverati, gestione ospedaliera, gestione perioperatoria, dimissione.

Perché una governance nel ricovero e nella dimissione protetta?

I numeri e la complessità nella gestione del diabete rappresentano una sfida per il SSN e impegnano risorse sempre più rilevanti, in gran parte relative alle ospedalizzazioni, assorbendo una quota considerevole del budget sanitario⁽¹⁾. Le principali cause di accesso al PS per le persone affette da diabete sono rappresentate da condizioni, spesso aggravate dalla presenza del diabete, come infezioni ed eventi cardiovascolari, più che da complicanze acute quali ipoglicemia, iperglicemia e chetoacidosi, agendo quindi la malattia diabetica soprattutto come una comorbidità che peggiora l'esito di altre patologie, rendendo i pazienti più fragili e prolungandone la degenza⁽²⁾. Da ciò deriva che circa uno su quattro dei pazienti ricoverati nei reparti medici è affetto da diabete e la presenza stessa del diabete aumenta il rischio di complicanze e prolunga la degenza media (11,2 giorni per diabetici contro 9,2 giorni per i non diabetici)⁽³⁾.

Nello stesso studio, l'analisi degli accessi al PS per diabete rivela che la fascia d'età maggiormente rappresentata è quella superiore ai 65 anni, costituendo il 42-53% dei casi; inoltre, circa un quinto degli accessi al PS per diabete si traduce in ricovero. La predominanza della popolazione anziana negli accessi al PS per diabete suggerisce una maggiore fragilità e complessità nella gestione della malattia in questa fascia d'età, spesso gravata da comorbidità, politerapia e potenziali difficoltà nell'autogestione della malattia.

Se quindi l'analisi dei costi rivela che la metà della spesa globale per il diabete è riconducibile alle ospedalizzazioni, una revisione sistematica di 18 studi dimostra che strategie strutturate — come l'educazione in reparto, team multidisciplinari, protocolli guidati e assistenza tecnologica — portano a una riduzione significativa della durata della degenza ospedaliera nei pazienti con diabete⁽⁴⁾.

La corretta gestione del ricovero implica anche una ponderata valutazione e prescrizione della terapia diabetologica, in particolare nel paziente critico e nel periodo peri-operatorio, alla luce di nuove evidenze riguardo farmaci di largo utilizzo, come la metformina, e di più recente acquisizione, come gli SGLT-2i e gli AR del GLP-1 o del GLP-1/GIP, per il pericolo di chetoacidosi euglicemica e disidratazione nei primi e di aspirazione polmonare nei secondi⁽⁵⁻¹¹⁾. Tali evidenze, già recepite dalle società scientifiche anestesiologiche, meritano una riflessione diabetologica nel contesto attuale.

D'altra parte, la valutazione del diabetologo e ancor più del team diabetologico durante la degenza non è scontato per le notevoli differenze tra le strutture diabetologiche: dai reparti ospedalieri di alto livello alle strutture ambulatoriali ospedaliere, dagli ambulatori prettamente territoriali alle strutture territoriali inserite in ospedali o in prossimità degli stessi. A questa differenza corrisponde anche la variabilità del livello di digitalizzazione, sebbene la maggior parte utilizzi la cartella informatizzata, questa raramente è integrata con i sistemi operativi della medicina generale o dei reparti di degenza ospedaliera, per non parlare della variabilità nella definizione della stessa telemedicina, variamente intesa come televisita, teleconsulto, telemonitoraggio, scambio di informazioni digitali, etc.⁽¹²⁾

In questa variabilità si inserisce il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) con la finalità di potenziare e rafforzare l'offerta di salute dedicata alla cronicità di cui il diabete rappresenta il modello per

eccellenza, attraverso la realizzazione di reti di servizi di assistenza integrata; a questo proposito il Position Paper congiunto AMD–SID del 2022 definisce le opportunità derivanti dal PNRR per potenziare la rete diabetologica, la telemedicina e il telemonitoraggio, promuovendo l'integrazione tra ospedale e territorio attraverso team multidisciplinari e piattaforme digitali centralizzate e ripensando alle funzioni e alla professionalità del diabetologo nel suo ruolo di coordinatore dell'intero percorso di cura⁽¹³⁾. Nell'ambito del rapporto tra ospedale e territorio e come fortemente evidenziato, ad esempio, nelle raccomandazioni sulla Gestione del Diabete in Ospedale dell'ADA 2025, uno dei punti critici riguarda la dimissione protetta e in particolare le riammissioni: nelle persone con diabete, il tasso di riammissione in ospedale è infatti compreso tra il 14% e il 20%⁽¹⁴⁾, quasi il doppio rispetto alle persone senza diabete. Tra i fattori che contribuiscono alla riammissione è da considerare soprattutto la man-

canza di una *governance* puntuale nella dimissione protetta: la mancata educazione del paziente e dei caregiver, la non puntuale consegna dei dispositivi, l'incompleta compilazione della relazione di dimissione, il mancato controllo e riconciliazione dei farmaci alla dimissione con la relativa informazione sulle modifiche della terapia farmacologica, la non comprensione delle motivazioni del ricovero, la non perfetta identificazione degli operatori sanitari che forniranno assistenza ai pazienti dopo la dimissione (servizi infermieristici domiciliari, residenze assistite, strutture di riabilitazione, etc.)⁽¹⁵⁾.

In conclusione, oltre a riportare l'attenzione sul viaggio del paziente con diabete nel passaggio territorio-ospedale-territorio, lo scopo di questo documento è aggiornare circa l'orientamento attuale del mondo scientifico sull'utilizzo dei farmaci per la cura del diabete in ambiente ospedaliero e fornire uno stimolo ad un'adeguata *governance* della dimissione protetta.

Proposte operative per una gestione appropriata del ricovero e della dimissione protetta

AMMISSIONE IN OSPEDALE	Qualsiasi sia il setting di accesso del paziente, la presenza di diabete deve essere sempre indagata
Segnalazione in cartella	Il paziente ammesso in qualsiasi setting ospedaliero dovrebbe avere una segnalazione sulla presenza o meno del diabete da parte del medico che indica il ricovero, indipendentemente che la causa sia o meno legata al diabete.
Terapie diabetologiche all'ingresso	Nel caso di un paziente con diabete, dovranno essere accuratamente segnalate le terapie diabetologiche assunte, il loro dosaggio nonché il momento della giornata/settimana in cui vengono assunte, al fine di garantire la terapia più appropriata in base alle condizioni del paziente (Tabella 1 in fondo all'articolo, prima della bibliografia).
Dosaggio emoglobina glicata	In tutti i pazienti con diabete al momento del ricovero o in fase di pre-ospedalizzazione o all'inizio di terapie potenzialmente iperglicemizzanti (steroidi, chemioterapici, antiretrovirali, etc.), occorre richiedere il dosaggio dell'emoglobina glicata (se non effettuata nei tre mesi precedenti).
Diabete non noto	Nel paziente non diabetico noto con glicemia random >140 mg/dl è opportuno richiedere il dosaggio di emoglobina glicata.
C-peptide	Nel paziente con neo-diagnosi di diabete, oltre al dosaggio dell'emoglobina glicata, è utile richiedere il dosaggio di C-peptide per il corretto inquadramento fenotipico.
Obiettivi glicemici	I valori glicemici consigliati durante il ricovero devono essere compresi tra 140 e 180 mg/dl. Obiettivi glicemici individualizzati più rigorosi possono essere appropriati per individui selezionati in condizioni critiche se possono essere raggiunti senza ipoglicemia significativa. Per i soggetti non critici, è raccomandato un obiettivo glicemico di 100-180 mg/dL, se questo può essere raggiunto senza aumentare il rischio di ipoglicemia.
Terapia nutrizionale	Valutare un adeguato apporto nutrizionale per tutti i pazienti diabetici ricoverati.

ATTIVAZIONE DEL TEAM DIABETOLOGICO	La presenza di un team diabetologico ha dimostrato di migliorare outcomes glicemici e clinici e di ridurre i tempi di ricovero e le ri-ammissioni post-ricovero, riducendo conseguentemente i costi
Attivazione	La sua attivazione deve essere rapida per poter intervenire entro 48h dalla raccolta dei profili glicemici ed in maniera competente sul controllo glicemico circadiano in corso di acuzie, identificando i bisogni del paziente sia in caso di diabete noto che di diabete all'esordio.
Programmazione degli interventi	Il consulente diabetologo programmerà l'intervento terapeutico educativo dell'infermiere dedicato e la rivalutazione del paziente alla dimissione. A tal fine dovranno essere predisposti percorsi assistenziali condivisi e declinati a livello locale e riconosciuti a livello aziendale.

Segue **Attivazione del team diabetologico.**

Paziente ricoverato per patologia cardiovascolare acuta	Dalle ultime linee guida l'intervento del team diabetologico si rende necessario anche in caso di iperglicemia da stress in corso di patologia cardiovascolare acuta, per l'adeguata programmazione degli interventi diagnostico-terapeutici più opportuni ⁽¹⁶⁾ .
Paziente affetto da complicanze del diabete agli arti inferiori	Per i pazienti affetti da complicanze del diabete agli arti inferiori, anche nel caso in cui questa non sia la causa del ricovero, è opportuno effettuare una valutazione da personale esperto ed evitare l'insorgenza di nuove lesioni legate al decubito.
Telemedicina	<i>La telemedicina può essere di supporto sia durante la degenza, sottoforma di teleconsulto in caso di équipe diabetologiche non presenti nella struttura di ricovero, sia sottoforma di televisita e teleassistenza sanitaria e telemonitoraggio durante il follow-up.</i>

EDUCAZIONE TERAPEUTICA NEL SETTING OSPEDALIERO	L'educazione terapeutica rappresenta uno degli strumenti fondamentali per garantire alle persone con diabete una gestione efficace della malattia, una prevenzione delle complicanze e una riduzione di nuovi accessi in ospedale
Chi?	L'educazione terapeutica deve essere effettuata da personale esperto e qualificato e dovrà essere personalizzata e adattata alle diverse fasi della malattia, con un coinvolgimento attivo sia del paziente che dei caregiver.
Quando?	L'educazione terapeutica dovrà essere effettuata precocemente rispetto al momento della dimissione e preferibilmente ripetuta per poter verificare l'acquisizione delle competenze da parte del paziente/caregiver.
Cosa?	I contenuti dell'educazione terapeutica dovranno comprendere le caratteristiche del diabete, l'intervallo glicemico ottimale, le complicanze acute e croniche. L'educazione alla terapia orale dovrà promuovere l'aderenza alle dosi e alle modalità di assunzione prescritte. L'educazione alla terapia iniettiva dovrà anche comprendere le modalità di conservazione, le tecniche di somministrazione, dando la possibilità al paziente di sperimentare l'iniezione autonomamente o tramite il proprio caregiver già durante la degenza o il passaggio nel setting ospedaliero. In caso di terapie a rischio di ipoglicemia, l'educazione terapeutica dovrà informare circa il riconoscimento della sintomatologia, alla correzione appropriata (regola del 15), alla segnalazione in caso di ipoglicemie severe al sanitario di riferimento. Il monitoraggio della glicemia, sia esso prescritto in modalità capillare o interstiziale, dovrà essere accuratamente descritto nella seduta educativa, dovrà prevedere una parte pratica di addestramento e dovranno essere fornite indicazioni sulle modalità di scarico dati e sui sistemi di segnalazione di eventuali malfunzionamenti del device.

STILE DI VITA	La corretta alimentazione rappresenta uno dei pilastri della gestione del diabete e, per quanto l'educazione terapeutica dovrà sottolinearne l'importanza, è fondamentale incoraggiare la ricerca di un supporto professionale da parte di un dietista/nutrizionista nel creare un piano alimentare personalizzato Stesso approccio dovrebbe valere per l'esercizio fisico, per il quale frequenza ed intensità richiedono una personalizzazione in base all'età, alle condizioni fisiche e al tipo di diabete
----------------------	---

EMPOWERMENT DEL PAZIENTE	L'empowerment del paziente con diabete è un processo educativo e relazionale che ha l'obiettivo di fornire al paziente le conoscenze, le abilità e la motivazione necessarie per diventare protagonista attivo e responsabile della gestione quotidiana della propria malattia
Conoscenza e Controllo	È essenziale dare al paziente gli strumenti per una adeguata gestione della terapia. In questo modo il paziente potrà avere la percezione di esercitare un controllo sulla malattia e verrà responsabilizzato e stimolato: potrà diventare parte attiva del trattamento.
Titolazione	La titolazione della terapia è uno strumento fondamentale poiché fornisce al paziente e/o al caregiver le conoscenze per ottimizzare il compenso glicemico rendendo produttivo il periodo che intercorre tra una visita e la successiva. Bisogna dare istruzioni semplici e efficaci, possibilmente consegnando al paziente un promemoria/guida o riportando indicazioni chiare nel referto, individualizzate da paziente a paziente in base ad età, obiettivi individuali, fragilità, compliance, ecc., sia per la terapia insulinica basale sia per la rapida.
Teoria e Pratica	Al fine di migliorare l'empowerment, si ribadisce la necessità di prevedere una fase informativa e una fase di training infermieristico nella quale il paziente/caregiver deve avere la possibilità di apprendere tutti i concetti espressi sopra mettendoli in pratica con i devices per iniezione e monitoraggio glicemico

EDUCAZIONE DEL CAREGIVER	Il caregiver dovrà essere precocemente individuato (da un familiare o da un tutore legale) per tutti i pazienti in parte o assolutamente non-autosufficienti, nei quali dovrà assumersi una responsabilità terapeutica e decisionale una volta a domicilio
Tempistica	Al caregiver dovrà essere dedicata una seduta educativa con tempi e modalità adeguati (almeno 30' per pazienti adulti in terapia insulinica, almeno il doppio per i pazienti pediatrici).
Barriera linguistica	Si propone di prevedere una mediazione linguistica qualora necessario e di tenere conto anche delle abitudini alimentari che potrebbero presentarsi.
Contenuti	Il caregiver deve essere deve ricevere istruzioni accurate sulla corretta alimentazione, sull'attività fisica, sulla corretta assunzione della terapia non insulinica, sulla modalità di conservazione e di iniezione della terapia insulinica, sulle modalità di esecuzione dell'automonitoraggio capillare o interstiziale, sulle modalità di registrazione dei dati glicemici (per scritto o elettronicamente). Il caregiver infine dovrà essere messo in grado di eseguire correttamente la titolazione insulinica. È importante che il caregiver sia istruito anche sull'effetto iperglicemizzante di altre terapie (steroidi, chemioterapici, etc.) e sulla potenziale necessità di iniziare/incrementare la terapia insulinica, previa comunicazione con il sanitario di riferimento. L'educazione del caregiver dovrà anche contenere informazioni riguardanti la prevenzione delle lesioni ulcerative, in particolare nei pazienti allettati. Infatti, il caregiver rappresenta spesso l'unico anello di comunicazione fra il MMG e le figure professionali coinvolte nella gestione del piede diabetico e può fare la differenza nella prevenzione delle ulcere e delle recidive, delle cadute e del rischio fratturativo, sia nei pazienti che vivono in un contesto isolato sia familiare
Contatti	Una volta a domicilio, il caregiver dovrà avere chiare le modalità di comunicazione con il personale sanitario per le eventuali problematiche inerenti alla gestione del diabete (MMG/specialista, accesso in presenza/televisita/telefono/e-mail).

GESTIONE DELLA MODULISTICA E DELLA TECNOLOGIA DEDICATA AL DIABETE	La consegna dei dispositivi di tecnologia dedicata al diabete all'uscita dal setting ospedaliero/specialistico segue un protocollo che varia a seconda della struttura sanitaria, ma generalmente include alcuni elementi fondamentali per garantire una gestione sicura e autonoma della terapia insulinica e del monitoraggio glicemico
Farmaci	Prescrizione dei farmaci (insulinici e non), compilazione dei piani terapeutici/Nota 100, compilazioni della modulistica ASL per la consegna dei dispositivi sul territorio (glucometri, strisce reattive, aghi pungidito, aghi per terapia insulinica, sensori glicemici, materiale di consumo dei microinfusori, glucagone).
Dispositivi	Preparazione dei dispositivi nel caso di erogazione diretta.
Modulistica	Consegna diretta al paziente della modulistica
Addestramento e verifica	Prima della consegna, il personale sanitario (infermieri o educatori diabetologici) offre una nuova sessione di istruzione personalizzata, in cui si ribadiscono i concetti chiave descritti nel primo incontro educativo.
Supporto post-dimissione	Al paziente/caregiver devono essere forniti i contatti del sanitario di riferimento per eventuali necessità o dubbi; devono essere indicate chiaramente quali sono le situazioni meritevoli di comunicazione; deve essere segnalato il numero verde di assistenza del dispositivo in caso di malfunzionamento.
Follow-up	Si suggerisce di organizzare un controllo a breve termine (in presenza o in remoto) per verificare l'efficacia della terapia e il corretto utilizzo dei dispositivi. Questa procedura mira a favorire l'autonomia del paziente e a prevenire complicanze dovute a errori nella gestione della terapia e/o del dispositivo.

RICOGNIZIONE FARMACOLOGICA	Una corretta riconciliazione dei farmaci, tra quelli assunti prima del ricovero e quelli prescritti in dimissione, è essenziale per prevenire errori terapeutici, evitare interruzioni della terapia cronica e garantire che il paziente continui a gestire efficacemente e in sicurezza il diabete una volta tornato a casa, minimizzando i rischi associati alla transizione del setting di cura, riducendo le complicanze acute e croniche legate al Diabete e migliorando complessivamente la qualità delle cure
Molecole/nomi commerciali	In caso di conferma di farmaci già utilizzati in precedenza evitare possibili confusioni causate dall'utilizzo di differenti nomi commerciali.
Nuovi farmaci	In caso di aggiunta di nuovi farmaci allinearli a quelli precedentemente assunti. In caso di sostituzione adeguare la posologia dei nuovi farmaci in funzione della possibile diversa efficacia terapeutica.
Informazione	Informare il paziente/caregiver delle modifiche relative a farmaci precedentemente assunti o delle nuove prescrizioni spiegando le ragioni per tali cambiamenti e dando istruzioni dettagliate su come gestire la terapia ipoglicemizzante a domicilio.

Segue **Ricognizione farmacologica.**

Hand-over	Comunicare in modo chiaro i cambiamenti della terapia effettuati agli operatori sanitari territoriali che prenderanno in carico il paziente direttamente o tramite lettere di dimissione dettagliate o sistemi di comunicazione informatici.
Documentazione	Documentare tutte le modifiche terapeutiche e le motivazioni nella cartella clinica e nel referto di dimissione.

DEFINIZIONE DEL SETTING POST DIMISSIONE	Il paziente diabetico ospedalizzato richiede un'attenta e competente "continuità di cura" e, talvolta, una "dimissione protetta" dall'ospedale al territorio. Per garantire la continuità del percorso assistenziale è indispensabile che lo specialista diabetologo sia coinvolto fin dall'inizio nel percorso Esistono diversi setting post-dimissione in relazione ai bisogni clinici e socioassistenziali del paziente: domicilio (con o senza assistenza), dimissione ordinaria, dimissione protetta in ADI, trasferimento in riabilitazione o in lungodegenza
Diabete e passaggio di setting	Nella definizione del corretto setting assistenziale post-dimissione si deve tenere conto anche delle capacità di corretta assunzione della terapia diabetologica, in particolare insulinica, da parte del paziente e del nucleo familiare. Nel caso in cui le condizioni di fragilità e di contesto socio-economico non consentano l'aderenza alla terapia, sarà opportuno valutare la possibilità di ricovero in strutture di cura intermedie.
Complicanze e passaggio di setting	Un altro driver di scelta del corretto setting assistenziale nei pazienti in dimissione è dato dalle complicanze acute del diabete agli arti inferiori ed in particolare dalla limitazione del carico sul piede affetto, e di conseguenza la necessità di proseguire il riposo a letto oppure l'impossibilità di utilizzare una sedia a rotelle nel contesto domestico.
Controllo post-dimissione	I medici del reparto di dimissione e/o il diabetologo che effettua la consulenza individuano, in base al livello di intensità di cura richiesta dal paziente, la tempistica entro la quale il paziente dovrà effettuare il primo controllo diabetologico post-dimissione eventualmente anche in remoto. Nei reparti di degenza in cui non sia previsto il team diabetologico, la consulenza diabetologica o internistica, le condizioni che devono suggerire la programmazione di un controllo diabetologico a breve termine post-dimissione sono: neodiagnosi, elevata variabilità glicemica durante il ricovero, terapia corticosteroidica alla dimissione, modifica della terapia diabetologica pre-ricovero durante la degenza. A questo scopo è auspicabile la creazione di percorsi facilmente accessibili e diretti tra i reparti ospedalieri e il servizio diabetologico.
Telemedicina	La telemedicina - intesa come televisita, teleassistenza al paziente o telemonitoraggio - costituisce uno strumento da utilizzare per la gestione dei controlli a breve termine coinvolgendo eventualmente la figura dell'infermiere territoriale per superare le barriere che il paziente può incontrare nell'utilizzo della tecnologia.

PREVENZIONE DELLE RIAMMISSIONI	In letteratura sono stati evidenziati fattori di rischio delle riammissioni in ambiente ospedaliero e strategie per minimizzare il rischio stesso, correlati anche ad una maggiore soddisfazione del paziente^(17, 18).
Fattori di rischio	- sesso maschile, - una durata maggiore della precedente ospedalizzazione, - il numero di precedenti ospedalizzazioni, - il numero e la gravità delle comorbidità - un basso stato socioeconomico e/o educativo - il monitoraggio stretto degli aggiustamenti dell'insulina per gli individui ricoverati con A1C >9% o chetoacidosi;
Strategie da mettere in atto	- La presenza di un team diabetologico riduce il rischio di riammissioni⁽¹⁹⁾. - L'identificazione degli operatori sanitari che si occuperanno della gestione del diabete dopo la dimissione (diabetologia territoriale o struttura di diabetologia di II o III livello). - La pianificazione degli appuntamenti di follow-up prima della dimissione, fornendo ai pazienti l'ora, il luogo e la modalità di accesso al controllo ambulatoriale. - la prescrizione di glucagone alla dimissione per individui ricoverati in ospedale con ipoglicemia grave, con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia o alto rischio di ipoglicemia (malattia renale allo stadio terminale, gestione intensiva dell'insulina, fragilità, ecc.); - l'uso del CGM può prevenire visite al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri nelle persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2 in terapia insulinica: potrebbe quindi essere utile iniziare il CGM appena prima della dimissione per facilitare il follow-up e possibilmente prevenire complicazioni acute; - la preparazione del personale delle strutture riabilitative dove pazienti anziani sono istituzionalizzati dopo la dimissione. - La creazione di una particolare integrazione con i caregiver/professionisti che si occupano della presa in carico post-ricovero sono date dai pazienti anziani vulnerabili (decadimento cognitivo, alterata funzione renale, scarsa idratazione, incostante alimentazione, elevato numero dei farmaci assunti, rallentato svuotamento intestinale).

Tabella 1 | Attuali evidenze di utilizzo dei farmaci per il diabete in ambito ospedaliero.

CLASSE FARMACOLOGICA	CHIRURGIA MAGGIORE D'ELEZIONE	RICOVERO IN AREA MEDICA NON CRITICA	RICOVERO IN AREA CRITICA (UTIC, UTI)	INDAGINI CON MDC	ALTRO
AR del GLP1	Se iniettivo settimanale SOSPENDERE 7 giorni prima. Se orale o giornaliera SOSPENDERE il giorno dell'intervento. Se non è possibile la sospensione nei 7 giorni precedenti effettuare dieta idrica nelle 24 ore che precedono l'intervento (eventuale esecuzione di ecografia gastrica per valutare svuotamento gastrico). Attenzione a procedure che necessitano di digiuno prolungato.	SOSPENDERE in caso di malattie del tratto gastro-entero-pancreatico; malnutrizione o stati cachettici; digiuno prolungato.	SOSPENDERE	PROSEGUIRE	In caso di esami endoscopici gastrointestinali se iniettivo settimanale SOSPENDERE 7 giorni prima; se orale o iniettivo giornaliero SOSPENDERE il giorno dell'intervento.
AR del GLP1-GIP	Se indicazione per diabete SOSPENDERE 7 giorni prima e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os salvo comparsa di controindicazioni. Se indicazione per obesità sospendere due settimane prima.	SOSPENDERE in caso di malattie del tratto gastro entero-pancreatico; malnutrizione o stati cachettici; digiuno prolungato	SOSPENDERE	PROSEGUIRE	Se indicazione per diabete SOSPENDERE 7 giorni prima e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os salvo comparsa di controindicazioni. Se indicazione per obesità sospendere due settimane prima.
INIBITORI DPP4	Possono essere proseguiti il giorno prima e il giorno stesso. Sospendere nel digiuno post-operatorio e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os.	Possono essere proseguiti in caso di iperglicemia lieve o moderata ed in base alle condizioni cliniche SOSPENDERE in caso di pancreatite acuta. Rimodulare la dose in caso di IRC moderata severa (eccetto linagliptin). Non utilizzare saxagliptin in caso di insufficienza cardiaca.	SOSPENDERE	PROSEGUIRE	
INIBITORI SGLT2	SOSPENDERE 3 giorni prima (4 giorni prima per ertugliflozin) e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os salvo comparsa di controindicazioni.	SOSPENDERE in caso di ipovolemia e/o ipotensione; sepsi o stati infiammatori; infezioni del tratto genito urinario; digiuno.	SOSPENDERE PROSEGUIRE in caso di ricovero per scompenso cardiaco, solo se quadro emodinamico stabile e in condizioni cliniche che lo consentono.	SOSPENDERE 3 giorni prima dell'esame se filtrato <60 ml/min.	

Segue **Tabella 1** | Attuali evidenze di utilizzo dei farmaci per il diabete in ambito ospedaliero.

CLASSE FARMACOLOGICA	CHIRURGIA MAGGIORE D'ELEZIONE	RICOVERO IN AREA MEDICA NON CRITICA	RICOVERO IN AREA CRITICA (UTIC, UTI)	INDAGINI CON MDC	ALTRO
METFORMINA	SOSPENDERE IL GIORNO DELL'INTERVENTO e riprendere non prima di 48 ore e alla ripresa dell'alimentazione per via orale.	SOSPENDERE	SOSPENDERE	SOSPENDERE 24 ORE PRIMA o il giorno dell'esame se filtrato <60 ml/min e riprendere 48 h dopo previo controllo filtrato renale. Sospendere 24 h prima se MDC intraterioso e 48h prima se <60 ml/min.	
SULFANILUREE	SOSPENDERE IL GIORNO DELL'INTERVENTO	SOSPENDERE	SOSPENDERE	PROSEGUIRE	
TIAZOLIDINEDIONI	SOSPENDERE IL GIORNO DELL'INTERVENTO	SOSPENDERE	SOSPENDERE	PROSEGUIRE	

Bibliografia

1. AMD, SID, FESDI, Intergruppo Parlamentare Obesità, Diabete e NCDs. Stati generali del diabete 2024. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/03/Documento-Stati_Generali_Diabete_2024.pdf.

2. Friel KM, McCauley C, O’Kane M, McCann M, Delaney G, Coates V. Can Clinical Outcomes Be Improved and Inpatient Length of Stay Reduced for Adults With Diabetes? A Systematic Review. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;3:883283 doi:10.3389/fcdhc.2022.883283, 2022.

3. Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, Miccoli R, Vaccaro O, Fadini GP, Martini N, Rossi E. Under the mandate of the Italian Diabetes Society. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8(1):e001191. doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001191. PMID: 32713842; PMCID: PMC73839482020.

4. Friel KM, McCauley C, O’Kane M, McCann M, Delaney G, Coates V. Can Clinical Outcomes Be Improved and Inpatient Length of Stay Reduced for Adults With Diabetes? A Systematic Review. *Front Clin Diabetes Healthc* 3:883283. Published 2022 May 18. doi:10.3389/fcdhc.2022.883283, 2022.

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 16. Diabetes Care in the Hospital: standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 48 (Supplement_1): S321–S334. <https://doi.org/10.2337/dc25-S016>, 2025.

6. Goudra B, Merli GJ, Green M. Glucose-Lowering Agents Developed in the Last Two Decades and Their Perioperative Implications. *Pharmaceuticals* 18, 4. <https://doi.org/10.3390/ph18010004>, 2025.

7. Aharaz A, Pottegård A, Henriksen DP, Hallas J, Beck-Nielsen H et al. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metfor-

min: a case control study. *PLOS ONE* 13(5): e0196122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196122>, 2018.

8. Lamperti M, Romero CS, Guarracino F et al. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 42(1):1-35. doi:10.1097/EJA.0000000000002069, 2025.

9. Rajan N, Duggan EW, Abdelmalak BB et al. Society for Ambulatory Anesthesia Updated Consensus Statement on Perioperative Blood Glucose Management in Adult Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Ambulatory Surgery. *Anesth Analg* 139(3):459-477. doi:10.1213/ANE.0000000000006791, 2024.

10. Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation* 150(21):e466. doi: 10.1161/CIR.0000000000001298.]. *Circulation.* 2024;150(19):e351-e442. doi:10.1161/CIR.0000000000001285, 2024.

11. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(3):174-188. doi:10.1016/S2213-8587(20)30381-8, 2021.

12. Esposito S, Rosafio C, Antodaro F, Argentiero A, Bassi M, Beccherucci P, Bonsanto F, Cagliero A, Cannata G, Capello F, Cardinale F, Chiriaco T, Consolaro A, Dessì A, Di Mauro G, Fainardi V, Fanos V, Guarino A, Li Calzi G, Lodi E, Maghnie M, Manfredini L, Malorgio E, Minuto N, Modena MG, Montori R, Moscatelli A, Patrone E, Pescio E, Poeta M, Ravelli A, Spelta M, Suppiej A, Vai S, Villa L, Zanini R, Botti R, Gaddi AV. Use of Telemedicine Healthcare Systems in Children and Adolescents with Chronic Disease or in Transition

Stages of Life: consensus document of the Italian Society of Telemedicine (SIT), of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics (SIPPS), of the Italian Society of Pediatric Primary Care (SICuPP), of the Italian Federation of Pediatric Doctors (FIMP) and of the Syndicate of Family Pediatrician Doctors (SIMPeF). *J Pers Med* 13(2):235. doi: 10.3390/jpm13020235. PMID: 36836469; PMCID: PMC9965862, 2023.

13. Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID). Le opportunità per l'assistenza diabetologica alla luce del PNRR <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/Position-Paper-pnrr-diabetologia.pdf>, 2022.

14. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol* 3:3. Published 2017 Mar 22. doi:10.1186/s40842-016-0040-x, 2017.

15. Black RL, Duval C. Diabetes Discharge Planning and Transitions of Care: a Focused Review. *Curr Diabetes Rev* 15(2):111-117. doi: 10.2174/1573399814666180711120830. PMID: 29992890, 2019.

16. Marx N, Federici M, Schütt K et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [published correction appears in *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774.] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857.]. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192, 2023.

17. Rubin DJ. Correction to: Hospital Readmission of Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep* 18(4):21. doi: 10.1007/s11892-018-0989-1. PMID: 29536197, 2018.

18. Miles E, McKnight M, Schmitz CC, McElroy CR, Wardian JL, Shostrom V, Polavarapu P. Developing a Diabetes Discharge Order Set for Patients with Diabetes on Insulin. *J Diabetes Sci Technol* 18(3):570-576. doi: 10.1177/19322968241239621. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38545894; PMCID: PMC11089869, 2024.

19. Cai J, Islam MS. Interventions incorporating a multi-disciplinary team approach and a dedicated care team can help reduce preventable hospital readmissions of people with type 2 diabetes mellitus: a scoping review of current literature. *Diabet Med* 40(1):e14957. doi:10.1111/dme.14957, 2023.

CONSENSUS

Diabete e cure palliative: linee di indirizzo Diabetes and palliative care: a study group document

Maria Chantal Ponziani¹, Francesco Cocchiara², Dario Fasano³, Roberta La Monica⁴, Valentina Orlando⁵, Mara Steffanini⁶, Felicia Visconti⁷, Marco Gallo⁸

¹SSD di Diabetologia, Ospedale SS Trinità di Borgomanero, ASL Novara. ²UO Clinica Endocrinologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova. ³UOC Medicina Fidenza e Borgo Val di Taro, AUSL Parma. ⁴UO Endocrinologia, Clinica “La Maddalena”, Dipartimento Oncologico di III Livello, Palermo. ⁵Università di Palermo, Medicina Interna, IGR, Arnas Civico di Cristina Benfratelli. ⁶SSD di Diabetologia, Ospedale SS Trinità di Borgomanero, ASL Novara. ⁷SC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, ASL Città di Torino. ⁸SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Alessandria.

Corresponding author: mchantal.ponziani@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Ponziani MC, Cocchiara F, Fasano D, La Monica R, Orlando V, Steffanini M, Visconti F, Gallo M. Diabete e cure palliative: linee di indirizzo. JAMD 28:209–218, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 Ponziani MC. 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 The Authors declare no competing interests.

Abstract

Italian legislation defines palliative care as “the set of therapeutic, diagnostic and care interventions, addressed both to the sick person and to his/her family unit, aimed at the active and total care of patients whose underlying disease, characterized by an unstoppable evolution and a poor prognosis, no longer responds to specific treatments”. This definition extends the scope not only to cancer patients but to numerous chronic-degenerative diseases. Diabetes is a problem frequently encountered in this type of patients both for the evolution of the disease and for the use of diabetogenic therapies. Despite the social and epidemiological relevance of the problem, there is a lack of specific guidelines. The aim of this article is to provide a framework of the problem and address lines usable in clinical practice.

KEY WORDS quality of life; deprescribing; sharing; caring.

Riassunto

La Legislazione Italiana definisce le cure palliative «l’insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un’inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici». Questa definizione amplia l’ambito non solo al malato oncologico ma a numerose malattie cronico – degenerative. Il diabete rappresenta un problema di frequente riscontro in questa tipologia di pazienti sia per evoluzione della malattia sia per impiego nelle malattie cronico – degenerative di terapie diabetogene. Nonostante la rilevanza

sociale ed epidemiologica del problema si osserva una scarsità di linee guida specifiche. Scopo del presente articolo è fornire un inquadramento del problema e linee di indirizzo fruibili nella pratica clinica.

PAROLE CHIAVE qualità della vita; deprescrizione; condivisione; cura.

Introduzione

In Italia si è iniziato a parlare di cure palliative (CP) alla metà degli anni 80⁽¹⁾.

La legge n. 38 definisce come le cure palliative rappresentino un diritto inviolabile di ogni cittadino definendole come: «l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici».

Nel mondo più di venti milioni di persone ogni anno muoiono per malattie che richiedono un periodo di CP. Quest'ultime non riguardano solo l'ambito oncologico. Il cancro rappresenta uno dei determinanti principali di accesso alle CP comprendendo circa il 75% dei pazienti, le altre cause di decesso considerate potenzialmente associate al bisogno di cure palliative sono demenza, insufficienza di organo (cuore, polmoni, rene e fegato), ictus, HIV e diverse condizioni degenerative neurologiche come Morbo di Parkinson, corea di Huntington, sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica.

Nei pazienti seguiti in CP si stima che circa 1 paziente su 3 sia affetto da diabete mellito (DM).

Le cause del diabete nei pazienti in CP sono multifattoriali: l'età avanzata (oltre il 20% nei pazienti con età >75 anni ne è affetta), l'utilizzo di farmaci diabetogeni come i corticosteroidi, i cambiamenti metabolici dovuti al cancro.

L'incertezza gestionale in questi pazienti è dovuta al difficile equilibrio tra benessere clinico e qualità di vita.

La letteratura esistente è caratterizzata da una scarsità di linee guida di gestione clinica basate sulle prove e da una conoscenza minima dell'incidenza del diabete nei pazienti sottoposti a cure palliative.

Il Gruppo di studio Diabete e Cure palliative tenterà di fornire delle linee di indirizzo che possano armonizzare le molteplici esigenze cliniche, psicologiche e familiari dei pazienti.

Inquadramento del paziente

La mortalità nella popolazione con diabete mellito (DM) legata direttamente a complicanze acute di malattia (chetoacidosi, ipoglicemia) è bassa, la principale causa di mortalità è rappresentata dall'insufficienza d'organo, che si presenta nella popolazione diabetica con un più alto tasso di riacutizzazioni e una peggiore prognosi, e con conseguente alto rischio di disabilità, sofferenza psico-fisica e bassa qualità di vita⁽²⁾. Inoltre, il DM rappresenta un noto moltiplicatore di complessità e rischio di complicanze avverse nel paziente cronico, in particolare in ambito di ricovero ospedaliero.

Accanto alle complicanze tradizionali (cardiovascolari, microvascolari, sindrome del piede diabetico) del DM, esistono nuove "complicanze" emergenti legate all'elevata età media, all'aumentata aspettativa di vita e al carico elevato di comorbidità. Tra queste sono degne di nota: rischio di tumori, insorgenza di demenza e altre patologie neuro-degenerative, fragilità, disabilità, depressione e sindrome da dolore cronico. Dati di letteratura mostrano come fino al 34% di pazienti con DM sperimenti durante la propria vita dolore, indipendentemente dalla eziologia⁽³⁾.

Esiste un'alta probabilità di dover gestire una notevole complessità nel paziente diabetico all'avanzare dell'età ed è intuibile che dovremo attenderci una sempre maggiore sovrapposizione tra DM e bisogni di CP, essendo sempre più probabile che lungo la traiettoria di vita di una persona con DM si possa giungere ad una condizione di limitata aspettativa di vita. D'altro canto è frequente l'impiego in ambito di CP di farmaci con potenziale effetto iperglicemizzante (in particolare corticosteroidi, antipsicotici, anticolinergici)⁽⁴⁾, con una sempre maggiore necessità di integrazione tra branche specialistiche in ambito diabetologico, oncologico, palliativistico finalizzata non soltanto al controllo della malattia diabetica di per sé, ma anche all'identificazione dei nuovi bisogni del paziente, alla periodica pianificazione delle cure, al coordinamento del supporto al paziente e ai caregivers.

Il fine vita e il significato delle cure palliative

Negli ultimi anni si è diffuso sempre più il bisogno di fornire risposte più appropriate e strutturate nell'ambito delle malattie inguaribili⁽⁵⁾.

Sono molteplici le definizioni impiegate in letteratura per descrivere la fase finale della vita. Sostanzialmente ci si riferisce a pazienti affetti da patologie croniche evolutive giunte in fase avanzata (end-stage), per le quali le terapie finalizzate alla stabilizzazione della malattia o all'allungamento della vita risultino inefficaci e/o non "proporzionate". Il concetto di terminalità (che non è necessariamente sinonimo di condizione di "morente" o di "fase agonica") sottintende per quel paziente, indipendentemente dall'età, che la patologia o il danno di cui sia affetto porti a una situazione di irreversibilità, in cui nonostante il trattamento medico sia probabile che la morte sopraggiunga in tempi brevi. Riconoscere questa fase lungo la traiettoria di vita nell'ambito delle malattie non guaribili è cruciale per poter perseguire interventi clinico-assistenziali volti a preservare la migliore qualità di vita possibile e attenuare la sofferenza per il paziente stesso e i propri cari^(6,7).

La palliazione è intesa come tutela della qualità di vita e dignità della persona, alleviamento del dolore fino al ricorso alla sedazione, laddove l'intervento sia necessario per lenire la sofferenza anche a costo di accelerare la fine della vita, purché quest'ultima non sia ricercata o voluta⁽⁸⁾.

Il fine vita, secondo alcuni autori, può essere suddiviso in quattro periodi interconnessi tra loro, di durata variabile e con bisogni assistenziali ed obiettivi di cura specifici⁽⁹⁾:

- fase di stabilità (ultimi anni);
- fase di instabilità (ultimo anno/ultimi mesi, progressione della malattia);
- fase di deterioramento e declino (ultime settimane, dipendenza nelle funzioni quotidiane di base, acutizzazioni intercorrenti con peggioramento dei sintomi);
- fase terminale (ultimi giorni/ore, fase agonica).

Nella traiettoria del malato cronico giunto in fase di fine vita, esistono in letteratura indicatori generali di instabilità e spia di declino, come per esempio il Gold Standard Framework (GSF), con il suo Prognostic Indicator Guidance (PIG), che consentono al medico di identificare un soggetto potenzialmente giunto in fase di terminalità e di guidarlo verso gli interventi più appropriati (Figura 1). Questo strumento coniuga la risposta affermativa alla *surprise question* (saresti sorpreso se il paziente morisse nei prossimi 12 mesi?) a indicatori generali di declino-progressione di malattia (Figure 2, 3).⁽¹⁰⁾

Sebbene la conoscenza di questi strumenti di valutazione esuli dalle competenze specifiche richieste

a un diabetologo, questi possono comunque favorire l'identificazione di un paziente potenzialmente in fase di "fine vita" e fornire un linguaggio comune per l'interfaccia con gli altri specialisti.

DM e cure palliative: due mondi che si incontrano e si conoscono

Dati retrospettivi di survey indicano una prevalenza di DM in ambito di CP piuttosto elevata (27% in una analisi retrospettiva su 563 pazienti), da cui si evince come la fetta maggiore dei pazienti in CP sia rappresentata da quelli oncologici (80%), con il rimanente 20% affetti da patologie cronic-degenerative inguaribili (insufficienza cardiaca, patologie croniche polmonari, malattie neuro-degenerative).⁽¹¹⁾

Le ultime linee guida Diabetologiche internazionali fanno esplicitamente menzione della necessità di una integrazione sempre maggiore tra Diabetologia, Oncologia e specialisti di CP^(12,13), non fornendo tuttavia chiari e validati strumenti operativi. I pochi

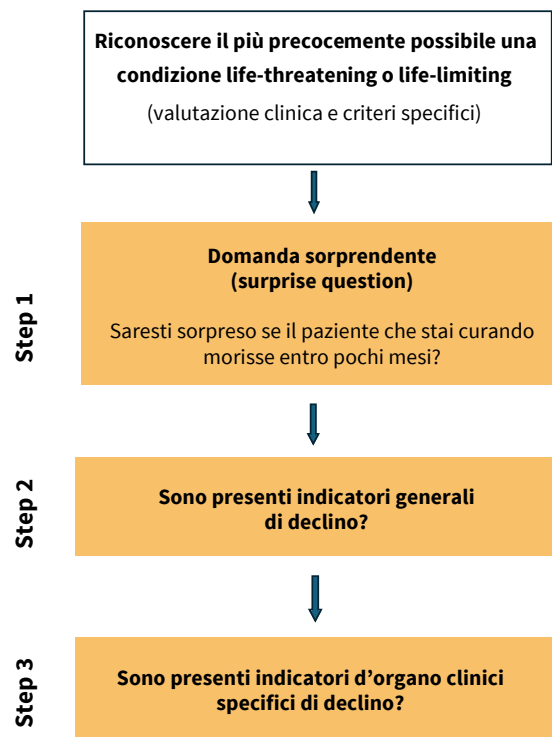


Figura 1 | Approccio palliativo a tre steps per riconoscere il paziente che si avvicina alla fine della vita.

Declino funzionale, riduzione autonomia, > 50% del tempo a letto o in poltrona
Comorbidità multiple
Aumentato bisogno di assistenza/supporto
Malattia in fase di instabilità, sintomi complessi
Ridotta efficacia dei trattamenti, irreversibilità
Progressiva perdita di peso (> 10% ultimi 6 mesi)
Ripetuti ricoveri/accessi alle strutture sanitarie per riacutizzazioni
Eventi sentinella (infezioni vie urinarie, lesioni da pressione, istituzionalizzazione) Albumina sierica < 2.5 g/dl
Scelta consapevole di non essere sottoposto a trattamenti “attivi”

Figura 2 | Indicatori clinici generali di possibile declino nell'ambito di una patologia cronico-evolutiva.

DM di lunga durata (> 10-15 anni)
Scompenso metabolico di lunga durata
Instabilità glicemica
Frequenti e severe ipoglicemie
Complicanze agli arti inferiori (piede diabetico, ulcere vascolari)
Complicanze cardiovascolari e renali
Deterioramento cognitivo, depressione
Fragilità
Polifarmacoterapia

Figura 3 | Indicatori di bassa aspettativa di vita DM-correlati.

dati in letteratura non sono supportati da forti evidenze, ma per lo più da dati epidemiologici e/o linee di indirizzo dettate da opinioni di esperti, mostrando come vi sia ancora un gap clinico-assistenziale ma anche culturale sulla problematica. Un approccio multidisciplinare all'iperglicemia/DM nella fase finale della vita (diabetologi, palliativisti, oncologi, operatori sanitari specializzati in cure palliative) potrebbe garantire risposte più appropriate a bisogni complessi (la decisione di proseguire o interrompere un trattamento insulinico-ipoglicemizante può

essere critica per i sanitari, il paziente e la famiglia, innescando un sentimento di “abbandono assistenziale” ulteriore causa di distress).

L'approccio al paziente con DM non si discosta significativamente dalle altre tipologie di pazienti nell'ambito del fine vita, prevedendo anche in questo caso una presa in carico globale, una identificazione dei bisogni ed una pianificazione condivisa delle cure sempre più precoce e personalizzata. L'obiettivo è quello di evitare accessi impropri alle strutture sanitarie per emergenze metaboliche

(scompenso metabolico, ipoglicemie) o complicanze specifiche e di migliorare la qualità di vita e la dignità del paziente, mettendo al centro le sue volontà riguardo il setting di cura e le scelte di trattamento. Le decisioni terapeutiche possono riguardare nello specifico il trattamento ipoglicemizzante (insulina, ipoglicemizzanti orali) e il tipo e intensità di auto-monitoraggio glicemico, ma anche la decisione di intraprendere o meno chemioterapia, nutrizione artificiale/idratazione, sedazione per controllo di sintomi refrattari a tutti i trattamenti sintomatici.

Lo specialista diabetologo, con la presa in carico globale del paziente (come da indicazioni fornite nel Piano nazionale della malattia diabetica), può rappresentare il case manager ideale per avviare quel percorso di sensibilizzazione del malato e della famiglia verso le CP, oltre che contribuire alla modulazione periodica degli obiettivi terapeutici verso la de-intensificazione e la semplificazione, la valutazione periodica dei bisogni, nonché coadiuvare lo specialista in cure palliative nella pianificazione delle cure.

Diabete e cure palliative: target e monitoraggio della terapia

Quali nuovi obiettivi?

Nel paziente con DM affetto da una malattia cronico-degenerativa a prognosi infausta considerata meritevole di un approccio palliativo, la finalità del controllo glicemico consiste nell'evitare le emergenze diabetologiche, quali l'ipoglicemia e l'iperglicemia con relative complicanze, quali la chetoacidosi diabetica e lo stato iperglicemico iperosmolare, nonché il corteo di segni e sintomi a esse correlati, mentre perde di significato la prevenzione delle complicanze croniche a lungo termine. Il monitoraggio dell'emoglobina glicata e degli altri parametri relativi al compenso metabolico non trova utilità, così come gli esami strumentali finalizzati all'individuazione dell'insorgenza delle complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche.

Quali target glicemici?

Nel setting delle cure palliative, i target glicemici variano in base alle prospettive di sopravvivenza e dunque in base alla fase del fine vita considerata. Prognosi di anni o mesi: il range di target glicemico è 120-270 mg/dL.

Prognosi di settimane: il range di target glicemico è 180-360 mg/dL.

Prognosi di giorni o ore: il target glicemico è < 360 mg/dL.

Non esiste un obiettivo di emoglobina glicata chiaramente individuato in letteratura. Considerando gli Standard of Medical Care 2025 si può ragionevolmente ipotizzare per aspettativa di vita tra 1 e 2 anni un target di HbA1c <8%, mentre per aspettativa di vita inferiore a 1 anno non vi è indicazione al monitoraggio di tale parametro.

È necessario condividere i target glicemici con il paziente ed i suoi caregiver, soprattutto in caso di diabete mellito preesistente e spiegare le motivazioni della ricerca di un controllo glicemico meno stringente rispetto a quanto effettuato in precedenza, accertandosi che vengano capiti ed accettati.

Monitoraggio glicemico: quando e come?

La frequenza del monitoraggio glicemico, effettuata tramite misurazione della glicemia capillare con glucometro tradizionale, differisce in base alla tipologia di diabete mellito, al trattamento instaurato, alla prognosi ed allo stato nutrizionale del paziente. Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) in terapia dietetica o con farmaci orali con una prognosi variabile da settimane a mesi, il monitoraggio può essere ridotto sino alla sua interruzione, così da ridurre il disagio generato al paziente, ricorrendovi solo in caso di sintomi suggestivi di iperglicemia.

Nei pazienti affetti da DM2 in terapia insulinica va ridotta la frequenza del monitoraggio glicemico capillare, effettuando una singola valutazione giornaliera, per stabilire l'eventuale necessità di modifica della posologia insulinica, ed eseguendo poi controlli aggiuntivi nel corso della giornata in presenza di sintomi suggestivi di ipoglicemia o iperglicemia. Anche nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DM1), in considerazione della necessità di mantenere la somministrazione di piccole quantità di insulina anche nelle ultime fasi del fine vita, le rilevazioni glicemiche andrebbero continue una volta al giorno (con controlli aggiuntivi nel corso della giornata in presenza di sintomi suggestivi di ipoglicemia o iperglicemia). La frequenza del monitoraggio andrebbe aumentata al ridursi dell'alimentazione per via orale, onde evitare ipoglicemie severe.

Dopo colloquio con i familiari o con i caregiver, andrebbe inoltre considerata l'opportunità di interrompere le rilevazioni glicemiche in condizioni

di terminalità, qualora il paziente non sia più cosciente.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2 in terapia insulinica multi-iniettiva potrebbe essere preso in considerazione l'avvio di monitoraggio glicemico flash (o mantenerlo se già in atto) in particolare in quelle situazioni in cui sia impossibile, o gravato da eccessivo disagio per il paziente, il monitoraggio glicemico capillare tenendo conto dell'aspettativa di vita presunta e delle volontà del paziente.

Approccio terapeutico

La gestione del DM1 e DM2 con insulina o ipoglicemizzanti orali dipende dalla fase della malattia terminale, dall'introito calorico, dalla eventuale presenza di disfunzione d'organo (ad esempio, insufficienza renale o epatica), dal rischio di ipoglicemia o dallo scompenso metabolico⁽¹³⁾. Nei pazienti con DM2 in fase terminale, la maggior parte della terapia antidiabetica può essere interrotta o comunque si può procedere ad una riduzione dell'intensità di trattamento. Non esiste ancora un protocollo universalmente condiviso e ciò vale anche per la gestione del diabete mellito tipo 1 in questa situazione⁽¹⁴⁾ (Tabella 1).

Tabella 1 | Gestione del diabete mellito nel paziente in cure palliative.

Obiettivi glicemici meno stringenti e controllo sintomatico evitando ipoglicemie e iperglicemie severe.
Coinvolgimento del paziente e dei caregiver nelle scelte terapeutiche.
Approccio terapeutico più flessibile per migliorare la qualità di vita dei pazienti.
Progressiva riduzione dei trattamenti farmacologici in concomitanza con il peggioramento di una funzione d'organo.
Possibilità di interruzione della terapia antidiabetica nei pazienti con DM2 in fase terminale.

La terapia del diabete mellito richiede un adattamento dinamico nelle tre fasi di fine vita in relazione ai cambiamenti degli obiettivi di cura e delle necessità assistenziali:

- *Fase di stabilità*: è possibile mantenere la terapia in atto focalizzandosi comunque sulla prevenzione dell'ipoglicemia e sul mantenimento di livelli di glicemia al di sotto della soglia renale del glucosio⁽¹⁴⁾.
- *Fase di instabilità e fase di declino*: dare priorità alla prevenzione dell'ipoglicemia e della disidra-

tazione. Nel DM1, è necessario adattare la terapia insulinica alla progressiva riduzione dell'alimentazione orale ma non è possibile interrompere la somministrazione per evitare lo sviluppo della chetoacidosi diabetica. Nel DM2, è utile ridurre la posologia dei farmaci che possono indurre ipoglicemia e deve essere valutata la sospensione della terapia antidiabetica orale in caso di rischi superiori ai benefici attesi⁽¹⁴⁾.

- *Fase terminale*: valutare l'interruzione dei farmaci ipoglicemizzanti orali nel DM2. Nel DM1, sebbene non ci sia consenso, si valuta che il trattamento di scelta preveda una singola somministrazione giornaliera di insulina ad azione prolungata con evidenza di un basso rischio di ipoglicemia⁽¹⁴⁾.

Nel DM2 la scelta della terapia prevede un attento bilancio tra rischi e benefici. In tabella 2 sono riportati i vantaggi e svantaggi nei pazienti in CP^(15,16).

Il regime di terapia insulinica dovrebbe essere il più semplice possibile^(13,17,18).

In ogni caso, alcune condizioni frequenti in CP (quali i cambiamenti della funzione renale, la riduzione dell'introito calorico, il calo ponderale) richiedono un attento monitoraggio del rischio di ipoglicemia e quindi l'adeguamento delle dosi di insulina (Tabella 2).

La malnutrizione è una complicanza frequente nelle fasi avanzate della malattia. Sintomi comuni come iporessia, nausea, vomito, disfagia, xerostomia, disgeusia e sazietà precoce spesso influenzano significativamente l'assunzione di cibo⁽¹⁹⁾.

In condizione di malnutrizione, la nutrizione artificiale è un trattamento appropriato e può essere integrato in un programma di CP⁽²⁰⁾. Nella particolare condizione dei pazienti neoplastici, la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo raccomanda l'intervento nutrizionale per incrementare l'assunzione orale nei pazienti oncologici che sono in grado di alimentarsi ma sono malnutriti o a rischio di malnutrizione. Ciò include, oltre ai consigli dietetici e alla gestione dei sintomi che compromettono l'assunzione di cibo, l'offerta di integratori nutrizionali orali. Se la nutrizione orale è inadeguata nonostante gli interventi nutrizionali, le raccomandazioni societarie prevedono l'avvio di una nutrizione enterale o parenterale⁽²¹⁾.

L'iperglicemia in corso di nutrizione artificiale è relativamente comune e di difficile controllo con una terapia ipoglicemizzante orale richiedendo spesso una terapia insulinica.

Tabella 2 | Terapie farmacologiche per il diabete mellito tipo 1 e 2.

Biguanidi (Metformina)
Rischio di ipoglicemia molto basso
Controindicazioni in specifiche situazioni (insufficienza renale e/o insufficienza respiratoria grave)
Possibili effetti collaterali gastro-intestinali
Cautela in caso di procedure diagnostiche con mezzo di contrasto
Inibitori dell' α -glucosidasi
Nessun rischio di ipoglicemia
Frequente discomfort gastrointestinale
Sulfaniluree e Metiglinidi
Rischio di ipoglicemia da moderato ad elevato
Tiazolidinedioni (Pioglitazone)
Rischio di ipoglicemia molto basso
Controindicazioni in caso di insufficienza epatica severa, edema maculare, rischio di scompenso cardiaco.
Gliptine
Buon profilo di tollerabilità e rischio ipoglicemico molto basso
Analoghi recettoriali del GLP1
Rischio di ipoglicemia molto basso
Potenziale calo ponderale in pazienti fragili ed effetti collaterali gastrointestinali
Inibitori SGLT-2
Rischio di ipoglicemia molto basso
Rischio di disidratazione, infezioni urinarie e/o genitali, chetoacidosi euglicemica in particolari condizioni intercorrenti
Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 1
Necessaria per tutta la vita
Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2
Necessaria in caso di controindicazioni ad altri farmaci o iperglicemia grave
Se elevato rischio di ipoglicemia, valutare l'uso di una sola iniezione giornaliera di insulina basale
Gli analoghi insulinici rapidi possono essere utili in pazienti con alimentazione irregolare

Le opzioni terapeutiche per i pazienti in nutrizione artificiale sono indicate nella tabella 3⁽²¹⁻²⁴⁾.

Diversi protocolli chemioterapici e terapie di supporto prevedono l'impiego di steroidi anche in pazienti diabetici.

Nei pazienti in terapia steroidea, l'iperglicemia post-prandiale è spesso predominante. La gestione dell'iperglicemia nel paziente in terapia steroidea è indicata nella tabella 4^(25,26).

Gestione del diabete nel paziente con malattie neurodegenerative^(13,15)

In questo ambito comprendiamo:

- malattie con decadimento cognitivo (esempio malattia di Alzheimer, demenza senile)
- malattie con capacità cognitive conservate e decadimento motorio (esempio morbo di Parkinson, sclerosi multipla, atassie).

Nelle malattie con decadimento cognitivo le problematiche più rilevanti sono:

- mancata autonomia del paziente nella gestione della terapia
- irregolarità alimentari
- elevato rischio ipoglicemico sia per assenza della reazione di allarme sia per l'impatto sulla malattia stessa (peggioramento cognitivo, rischio di ictus).

Nelle malattie con alterazioni motorie le problematiche più rilevanti sono:

- difficoltà a gestire alcune terapie per limitazioni fisiche (terapia iniettiva)
- condizioni cliniche che controindicano alcune terapie (esempio presenza di vescica neurologica)
- elevato rischio ipoglicemico sia per difficoltà del paziente nel gestirla in autonomia sia per i rischi potenziali (esempio cadute in paziente con limitazione motoria)

Target glicemici^(27,29)

Nei pazienti con compromissione cognitiva o condizioni fisiche molto compromesse lo scopo della terapia è quello di prevenire le complicanze iper ed ipoglicemiche come nelle altre condizioni di fine vita. Nei pazienti con compromissione dell'integrità fisica ma orizzonte temporale di anni si ritiene giustificato proporre un target <7,5% se ottenibile senza ipoglicemie. In questi pazienti si ritiene infatti che pur a fronte di una condizione inevitabilmente evolutiva possa ancora avere un ruolo la prevenzione delle complicanze croniche soprattutto quelle più strettamente correlate all'iperglicemia come le complicanze neuropatiche.

Alla luce di quanto sopra indicato il monitoraggio glicemico rimane indicato nei pazienti in terapia in-

Tabella 3 | Gestione dell'iperglicemia nella nutrizione artificiale.

Nutrizione enterale continua

- Analogo basale sottocute a lunga durata d'azione monogiornaliero
- Correzione dell'eventuale iperglicemia mediante boli di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore
- Dose iniziale di insulina: 0,3-0,5 UI/kg di peso corporeo (basale più nutrizionale)
- Fabbisogno insulinico nutrizionale: 1 unità ogni 10-15 g di carboidrati

Nutrizione enterale ciclica

- Analogo basale con controllo glicemico ogni 4-6 ore e boli di correzione con analogo rapido

Nutrizione enterale in boli intermittenti

- Schema insulinico con boli o schema basal-bolus, simile alla normale alimentazione

Nutrizione parenterale

- Infusione endovenosa di insulina
 - È consigliabile infusione insulinica separata dalla nutrizione artificiale
 - Possibilità di infusione insulinica aggiunta alla sacca nutrizionale per l'insulina regolare e solo in condizioni asettiche
 - Dose iniziale: 1-2 unità di insulina per 10 g di carboidrati
 - Aggiustamenti posologici in base alla risposta glicemica, al target e alle condizioni cliniche
- Somministrazione insulinica sottocutanea con modalità basal-bolus
 - Analogo insulinico a lunga durata d'azione in singola somministrazione giornaliera
 - Boli di analogo rapido ogni 4 ore o regolare ogni 6 ore in caso di iperglicemia
- Combinazione di insulina sottocutanea e infusione endovenosa
 - Copertura basale con insulina a lunga durata d'azione
 - Posologia dell'analogo basale calcolata sul peso corporeo del paziente (0,1 – 0,25 unità/kg)
 - Copertura prandiale con infusione insulinica nella nutrizione artificiale
 - Posologia dell'infusione insulinica calcolata sulla base del rapporto insulina/carboidrati
- Transizione dalla terapia infusiva a quella sottocutanea
 - Riduzione del 20% della quantità di insulina somministrata endovena nelle ultime 24 ore
 - Suddivisione della dose in due quote: 50% analogo a lunga durata d'azione (basale) e 50% analogo rapido ai pasti (boli)

sulinica in qualunque stadio della malattia utilizzando il monitoraggio flash o continuo per

- possibilità di applicazione e sorveglianza da parte di caregivers
- presenza di allarmi sicuramente per le ipoglicemie ma anche (ponendo un obiettivo elevato) per intercettare iperglicemie di entità tale da impattare negativamente sulle condizioni fisiche per paziente

Terapia farmacologica^(27,29)

Nel DM2 la scelta terapeutica è condizionata da:

- semplicità di somministrazione
- rischio ipoglicemico
- potenziali eventi avversi della terapia

In questo paragrafo vengono proposti alcuni suggerimenti per la scelta terapeutica legati soprattutto al rischio di eventi avversi focalizzandosi sul porre attenzione a:

- disturbi enterici in pazienti incontinenti o con limitazioni fisiche che ne possono rendere difficile la gestione;
- scarsa attendibilità sull'apporto idrico con effetto sulla funzione renale;
- rischio di ab ingestis durante il vomito nei pazienti allettati o con problemi di deglutizione;
- rischio di flogosi dei genitali o di manifestazioni più gravi (gangrena di Fourier) in pazienti con incontinenza o impossibilità a gestire l'urgenza minzionale e a mantenere un'adeguata igiene intima;
- rischio di fratture in pazienti con limitazioni funzionali che già espongono a tali rischi;
- ritenzione idrica con impatto sia sulla qualità di vita sia sul rischio di scompenso cardiaco.

Nel DM2 la terapia insulinica deve essere il più possibile semplificata con impiego dello schema posologico minimo necessario per prevenire le iperglicemie sintomatiche. Si ritiene di prima scelta l'utilizzo

Tabella 4 | Gestione dell'iperglicemia in pazienti in terapia corticosteroidica.

Terapia insulinica	
	Sicura ed efficace
	Lo schema insulinico basal-bolus o basal-plus offre maggiore flessibilità, ma può essere più complesso per il paziente
Terapia orale	
	Meno efficace e flessibile
	Riservata ai casi di iperglicemia post-prandiale lieve e in assenza di controindicazioni cliniche

della sola insulina basale. Nel caso lo schema basale non risultasse adeguato a prevenire l'iperglicemia sintomatica si consiglia di limitare l'insulina rapida al pasto con il maggiore apporto di carboidrati o con documentata severa iperglicemia postprandiale. La somministrazione potrà avvenire dopo il pasto avendo verificato se e quanto il paziente si sia alimentato.

Nel DM1 in pazienti nei quali le condizioni cliniche fanno prevedere un orizzonte temporale lungo può essere mantenuto lo schema basal-bolus eventualmente semplificato in relazione alle esigenze del caregiver bilanciando l'apporto di carboidrati. Il microinfusore può essere mantenuto in caso di integrità mentale e compromissione motoria se il paziente è in grado di compiere i gesti necessari per il suo funzionamento. Si rammenta che l'apporto di carboidrati non può mai essere sospeso per il rischio di chetoacidosi ricorrendo eventualmente anche alla somministrazione di piccoli sorsi di bevande zuccherate.

In conclusione, la gestione del diabete nei pazienti in CP rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio personalizzato e multidisciplinare. L'obiettivo principale si sposta dalla rigida regolazione glicemica verso la prevenzione di eventi avversi, come l'ipoglicemia, e il miglioramento della qualità di vita. Sebbene le evidenze scientifiche siano ancora limitate, è fondamentale adottare un approccio flessibile e basato sulle esigenze individuali di ciascun paziente.

Bibliografia

1. AGENAS, MONITOR: le cure palliative domiciliari in Italia. Quaderni di Monitor 26 (suppl 7), 2010.
2. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 Suppl 2:S14-S21. doi:10.1007/pl00002934, 2001.
3. Diabetes UK. Diabetes and end life care: clinical care recommendations. www.diabetes.org.uk/upload/positionstatements, accesso in Ottobre 2024.

4. Emanuel L, Alexander C, Arnold RM, et al. Integrating palliative care into disease management guidelines. *J Palliat Med* 7(6):774-783. doi:10.1089/jpm.2004.7.774, 2004.
5. Weissman DE. Decision making at a time of crisis near the end of life. *JAMA* 292(14):1738-1743. doi:10.1001/jama.292.14.1738, 2004.
6. British Medical Association. Withholding and withdrawing life prolonging medical treatment: guidance for decision making. London: BMJ Books, 2001.
7. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med* 350(25):2582-2590. doi:10.1056/NEJMcP035232, 2004.
8. Dunning T, Savage S, Duggan N, Martin P. Developing clinical guidelines for end-of-life care: blending evidence and consensus. *Int J Palliat Nurs* 18(8):397-405. doi:10.12968/ijpn.2012.18.8.397, 2012.
9. Practitioners RCOG. Prognostic Indicator Guidance. www.gold-standardframework.org.uk.
10. Bettencourt-Silva R, Aguiar B, Sá-Araújo V, et al. Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: a protocol for a systematic review. *BMJ Open* 9(6):e028604. Published 2019 Jun 14. doi:10.1136/bmjopen-2018-028604, 2019.
11. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1):S1-S2. doi:10.2337/dc19-Sint01, 2019.
12. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2018, <https://aemmedi.it>, accesso in Ottobre, 2024.
13. Sharma A, Sikora L, Bush SH. Management of Diabetes Mellitus in Adults at the End of Life: A Review of Recent Literature and Guidelines. *J Palliat Med* 22(9):1133-1138. doi:10.1089/jpm.2018.0614, 2019.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 48(1 Suppl 1):S266-S282. doi:10.2337/dc25-S013, 2025.
15. James J. Dying well with diabetes. *Ann Palliat Med* 8(2):178-189. doi:10.21037/apm.2018.12.10, 2019.
16. End Of Life Guidance For Diabetes Care - Diabetes UK - november, 2021; www.diabetes.org.uk/sites/default/files/2021-11/EoL_TREND_FINAL2_0.pdf, accesso del 03 Marzo 2025.
17. Ferrari P, Giardini A, Negri EM, et al. Managing people with diabetes during the cancer palliation in the era of simultaneous care. *Diabetes research and clinical practice* 143:443-453. doi:10.1016/j.diabres.2017.12.010, 2018.
18. Chowdhury SR, Alam SR, Chowdhury RH, Barua S. Management of Diabetes at the End of Life. Review. *European Journal of Medical and Health Sciences* 3(1):44-46. doi:https://doi.org/10.24018/ejmed.2021.3.1.706, 2021.

19. Nutrition and hydration: best practice towards the end of life - Perkins S - Clinical Practice. Nursing Times [online] www.nursingtimes.net/end-of-life-and-palliative-care/nutrition-and-hydration-best-practice-towards-the-end-of-life-16-09-2024/, accesso del 06 marzo 2025, 2024.
20. Ruggeri E, Giannantonio M, Ostan R, et al. Choice of access route for artificial nutrition in cancer patients: 30 y of activity in a home palliative care setting. *Nutrition* 90:111264. doi:10.1016/j.nut.2021.111264, 2021.
21. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition* 40(5):2898-2913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005, 2021.
22. Fatati G, Foglini P, Forlani G, et al. Raccomandazioni 2018. Il Trattamento Insulinico in Nutrizione Artificiale. Gruppo di Studio Nutrizione e Diabete. 2018; <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/05/Raccomandazioni-2018.pdf> Accesso in luglio 2025.
23. American Diabetes Association Professional Practice C. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes care* 48(Supplement_1):S321-S334. doi:10.2337/dc25-S016, 2025.
24. Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP. The Management of Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients Treated with Continuous Enteral or Parenteral Nutrition. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 24(10):900-906. doi:10.4158/EP-2018-0150, 2018.
25. Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol* 4(9):479-483, 2006.
26. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism: clinical and experimental* 78:141-154. doi:10.1016/j.metabol.2017.09.01, 2018.
27. Standard of Medical Care 2025, *Diabetes Care* December 2024, Vol.48, S1-S5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-SINT>.
28. Dionisio R, Ferrari P, Negri E, Rossi S, De Cata P, Pirali B, Giardini A, Preti P. Diabete in cure palliative: raccomandazioni SID-AMD e principali indicatori clinici. *Il Giornale di AMD* 2013;16:479-485.
29. Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies. *Diabetes Res Clin Pract.* 143:454-463. doi:10.1016/j.diabres.2017.09.018, 2018.

SIMPOSIO

Introduzione

Introduction

Dario Tuccinardi¹, Elisabetta Torlone²

¹Università Campus Bio-Medico, Roma. ²Struttura Semplice Interdipartimentale "Diabete e Gravidanza", A.O. S. Maria della Misericordia, Perugia.

Corresponding author: d.tuccinardi@policlinicocampus.it



Citation Tuccinardi D, Torlone E. Introduzione. JAMD 28:219, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 Tuccinardi D. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 The Authors declare no competing interests.

L'obesità è tornata al centro della scena medica e sociale. Dopo anni in cui è stata riduttivamente interpretata come un problema individuale legato a scelte comportamentali, è ora riconosciuta come una malattia cronica, complessa e recidivante, con basi biologiche ben definite e profonde implicazioni cliniche e sistemiche. Tuttavia, nonostante i progressi nella comprensione fisiopatologica e l'emergere di opzioni terapeutiche sempre più efficaci, la persona con obesità continua a essere esposta a stigma, discriminazione e diseguaglianze di accesso alle cure.

Con il simposio "Alla riscoperta dell'obesità", JAMD propone un percorso editoriale che affronta il tema da prospettive diverse e complementari, superando approcci frammentari per restituire una visione integrata, aggiornata e umanizzata della malattia obesità. L'obiettivo non è solo scientifico ma anche culturale: ricostruire il senso di una malattia spesso trascurata o banalizzata, e promuovere un linguaggio e una pratica clinica rispettosi, personalizzati e fondati sull'evidenza.

Il simposio riunisce contributi di esperti provenienti da ambiti diversi, endocrinologia e diabetologia, psicologia, nutrizione clinica e chirurgia, per affrontare temi chiave come lo stigma e il riconoscimento nosologico dell'obesità, l'impatto epidemiologico in Italia, la rivoluzione farmacologica legata agli agonisti incretinici, il ruolo della chirurgia, la prevenzione del diabete e la modulazione del rischio cardio-metabolico.

Attraverso questa serie di articoli, si intende fornire ai lettori strumenti critici e operativi per affrontare in modo più consapevole ed efficace la gestione clinica della persona con obesità, promuovendo una medicina delle cronicità che sia anche medicina della dignità.

Buona lettura

SIMPOSIO

Dal pregiudizio all'obiettività: impatto dello stigma sull'approccio clinico e sociale dell'obesità

From prejudice to objectivity: the impact of stigma on the clinical and social approach to obesity

Paola Orsini¹, Monia Garofolo¹, Graziano Di Cianni¹

¹Diabetologia Aziendale ATNO

Corresponding author: paola.orsini@uslnordovest.toscana.it

Summary

Obesity, a chronic progressive and relapsing disease, is one of the main public health challenges globally, with prevalence more than doubling between 1990 and 2022 (men 4.8% vs 14.0%; women 8.8% vs 18.5%), with over 890 million adults and 160 million children classified as obese in 2022, according to data from the World Health Organization (WHO). Despite the significant increase in prevalence, many people with obesity are not treated. This issue is a consequence of various barriers that limit access to effective care; among these, stigma, social disapproval, biases associated with obesity, lack of healthcare or insurance coverage, as well as a lack of proper training for both healthcare personnel and patients regarding the weight loss journey, treatment options, and unrealistic expectations about weight loss rates from individuals. In particular, the prejudice against weight, the stigma, leads to actions against people with obesity that can cause exclusion, marginalization and inequality in treatment and access to care. All these factors can contribute to the difficulty experienced by the subject with obesity in adhering to evidence-based therapeutic pathways, preventing the achievement of weight loss goals.

KEY WORDS obesity; stigma; effective communications; global changes.

Riassunto

L'obesità, malattia cronica progressiva e recidivante, è una delle principali sfide di salute pubblica a livello globale con prevalenza più che raddoppiata tra il 1990 e il 2022 (uomini 4.8% vs 14.0%; donne 8.8% vs 18.5%) con oltre 890 milioni di adulti e 160 milioni di bambini classificati come obesi nel 2022, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nonostante il notevole aumento della prevalenza, molte persone con obesità non vengono trattate. Questo problema è la conseguenza di diverse barriere che limitano l'accesso a cure efficaci; tra queste, lo stigma, la disapprovazione sociale, i pregiudizi associati all'obesità, la mancanza di copertura sanitaria o assicurativa, oltre alla mancanza di un'adeguata formazione, sia del personale sanitario che dei pazienti, sul percorso di perdita di peso, opzioni di trattamento,



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Orsini P, Garofolo M, Di Cianni G. Dal pregiudizio all'obiettività: impatto dello stigma sull'approccio clinico e sociale dell'obesità. JAMD 28:220–226, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted September, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 P Orsini. 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 The Authors declare no competing interests.

nonché aspettative irrealistiche sul tasso del calo ponderale da parte delle persone. In particolare il pregiudizio nei confronti del peso, lo stigma, porta ad azioni contro le persone con obesità che possono causare esclusione, emarginazione, disuguaglianza nei trattamenti e nell'accesso alle cure. Tutti questi fattori possono contribuire alla difficoltà da parte del soggetto con obesità ad aderire a percorsi terapeutici basati sull'evidenza impedendo il raggiungimento degli obiettivi di perdita di peso.

PAROLE CHIAVE obesità; stigma; comunicazioni efficaci; cambiamenti globali.

Introduzione

L'obesità, malattia cronica progressiva e recidivante, è una delle principali sfide di salute pubblica a livello globale con prevalenza più che raddoppiata tra il 1990 e il 2022 (uomini 4.8% vs 14.0%; donne 8.8% vs 18.5%)⁽¹⁾, con oltre 890 milioni di adulti e 160 milioni di bambini classificati come obesi nel 2022 secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁽²⁾. Un recente rapporto pubblicato su *The Lancet Diabetes and Endocrinology* propone una nuova definizione di obesità introducendo due concetti fondamentali:

1 - *Obesità preclinica*: senza compromissione della funzionalità degli organi, ma con rischio aumentato di sviluppare malattie correlate al peso, come diabete di tipo 2 o malattie cardiovascolari;

2 - *Obesità clinica*: malattia in cui l'eccesso di adiposità provoca alterazioni funzionali misurabili, quali difficoltà respiratorie, disfunzioni cardiovascolari o limitazioni nelle attività quotidiane⁽³⁾. D'altra parte l'obesità compromette la salute nel suo più ampio spettro, incluso il benessere fisico⁽⁴⁾ e psichico^(5,6). Nonostante il notevole aumento della prevalenza e la formulazione di una corretta diagnosi, molte persone con obesità non sono ancora trattate. Questo problema è la conseguenza di diverse barriere che limitano l'accesso a cure efficaci: da una parte la mancanza della copertura sanitaria o assicurativa, di percorsi integrati tra specialisti, di un'adeguata formazione sulla patologia e sulle opzioni di trattamento; dall'altra aspettative irrealistiche da parte dei pazienti sul tasso del calo ponderale. L'attribuzione dell'eccesso ponderale solamente a un non corretto stile di vita delle persone con obesità e la percezione negativa o stigma (parola di origine greca che significa impronta, marchio) dell'obesità di-

scrimina nell'accesso alle cure e ai trattamenti e finisce per condizionare la qualità di vita⁽⁷⁾. Riconoscere e definire l'obesità come "malattia" conseguente a complessi fattori genetici, biologici, sociali, economici, ambientali, oltre a portare importanti effetti sulle cure, trattamenti, nuove direttive politiche, contribuirà a ridurre la disapprovazione sociale e la discriminazione verso chi ne è affetto.

Cause, ambiti, influenza della società e conseguenze dello stigma

La complessa multifattorialità nella patogenesi dell'obesità contribuisce alla difficoltà a perdere peso, ma soprattutto a mantenere un peso corporeo inferiore una volta raggiunto. È una patologia che espone la persona che ne è affetta al pregiudizio e al disprezzo dell'altro, impattando negativamente sulla salute fisica e psichica, coinvolgendo molti ambiti della vita. In questo contesto, è verosimilmente importante contrastare lo "stigma interiorizzato", cioè contrastare la tendenza delle persone con obesità a far propri gli stereotipi e i pregiudizi negativi associati allo stigma legato al peso. Ad oggi infatti, nonostante le evidenze scientifiche, è ancora diffusa la convinzione che il peso corporeo sia interamente sotto il controllo individuale e che l'obesità sia una condizione facilmente reversibile per scelta, semplicemente correggendo le proprie abitudini alimentari e modificando il proprio stile di vita⁽⁸⁻¹⁰⁾. Questa convinzione errata è sicuramente il principale input allo stigma. Le persone affette da obesità sono frequentemente sottoposte ad alti livelli di stress sostenuti dagli ambienti circostanti, sono altamente stigmatizzate e sperimentano frequentemente svalutazione sociale, denigrazione e discriminazione^(11,12). Tutto questo porta i soggetti con obesità incontro a condizioni psicopatologiche che vanno dalla depressione all'ansia, dalla bassa autostima all'isolamento sociale⁽¹³⁾. Anche il comportamento alimentare è profondamente influenzato^(14,15) alterando eccessi compulsivi, con aumento del consumo calorico, a comportamenti disfunzionali per il controllo del peso^(16,17). È chiaro comunque che non sempre l'obesità è associata a disturbi alimentari, ma essi sono presenti laddove viene riscontrata una sintomatologia con un quadro clinico da riferire a un disturbo da Alimentazione Incontrollata (BED). Si verifica inoltre una ridotta motivazione a fare attivi-

tà fisica, per sentimenti di vergogna verso il proprio corpo (vergogna corporea) o discriminazione sociale (Figura 1). L'interiorizzazione dello stigma porta queste persone a essere molto severe con sé stesse e a rispondere alle pressioni negative subite colpevolizzandosi e disprezzandosi⁽¹³⁾. Durante l'attività ambulatoriale, non è difficile trovare un paziente con obesità che si colpevolizza della sua condizione e si descrive come un perdente, un fallito, una persona che ci deluderà o farà perdere tempo. È stato stimato che il 40% degli adulti statunitensi con sovrappeso od obesità aveva interiorizzato lo stigma sul peso e che il 20% mostrava alti livelli di interiorizzazione dello stesso⁽¹⁸⁾. Le esperienze di stigmatizzazione legate al peso sono presenti in diversi contesti sociali, quali ambiente domestico o scolastico, assistenza sanitaria e mass media^(18,19), ma anche in ambienti di lavoro. A livello interpersonale tali esperienze sono presenti nei comportamenti, commenti, espressioni verbali e altri aspetti della comunicazione, fino alla trasposizione intrapersonale con auto-stigma o stigma interiorizzato.

Lo stigma si manifesta in tutte l'età, ma può interessare una persona in modo continuo fin dall'infanzia. Gli studi sullo stigma legato al peso in adolescenza, e in particolare nella popolazione generale, sono

scarsi nell'area del Mediterraneo. Anastasiadou e coll. dimostrano che rispetto agli adolescenti normopeso, tutti gli stati ponderali hanno mostrato un rischio più elevato di stigma. Questo rischio è risultato 3.4 volte maggiore negli adolescenti sottopeso fino a 11.4 volte maggiore in quelli obesi; in particolare le ragazze presentano un rischio 6.6 volte superiore rispetto ai ragazzi⁽⁶⁾. Il bullismo, verbale o fisico, non incoraggia un sano cambiamento comportamentale, ma al contrario conduce all'isolamento sociale, all'insoddisfazione corporea e ai problemi di salute mentale^(19,20) nelle persone più vulnerabili a questa problematica. Allo stesso tempo, l'interiorizzazione del pregiudizio legato al peso, il processo di consapevolezza e di accettazione di stereotipi negativi^(15,16), rappresentano ulteriori sfide per la gestione efficace dell'obesità, condizione che è associata a una peggiore salute psicosociale, fisica e comportamentale⁽¹⁷⁾, a comportamenti alimentari disadattivi⁽²¹⁻²³⁾ e a condizioni psicopatologiche, soprattutto nei giovani. La ricerca condotta su adulti nella popolazione generale ha riportato un'alta prevalenza di esperienze di stigmatizzazione del peso (oltre il 40%), maggiore nelle donne^(23,24). La nostra società, esercitando un'importante pressione sociale a conformarsi all'ideale di magrezza che viene proposta



Figura 1 | Conseguenze sulla salute psico-fisica derivanti dalla stigmatizzazione del peso (modificata da: 47).

come più attraente, aumenta il pregiudizio sul peso soprattutto nel genere femminile^(25,26). Questo rende i giovani, indipendentemente dalle loro dimensioni corporee, particolarmente vulnerabili a problemi di salute emotiva e fisica nel tempo^(15,23). Studi su adulti^(23,25) hanno indicato che le esperienze di stigma legato al peso erano meno diffuse tra gli individui più anziani. Le persone con obesità spesso vengono percepite come pigre, golose, prive di forza di volontà e autodisciplina, poco motivate a migliorare la salute, non aderenti alle cure mediche e personalmente responsabili del loro peso corporeo elevato⁽²⁷⁾. Anche gli operatori sanitari (OS) di tutte le specialità sono spesso portatori inconsapevoli del pregiudizio legato al peso^(13,15). Esempi in ambito sanitario vanno dal rifiuto di cure alle persone obese, alle comunicazioni inadeguate, spesso irrispettose o sprezzanti⁽¹⁶⁾. Gli OS devono impegnarsi attivamente per prevenire e ridurre pregiudizi e stigmatizzazioni legati al peso, al fine di migliorare l'assistenza e la salute delle persone con obesità.

Cosa sta cambiando a livello internazionale

L'obesità viene sempre più riconosciuta come una malattia cronica complessa progressiva e recidivante³. Già dal 2015, la World Obesity Federation ha istituito la Giornata Mondiale dell'Obesità (World Obesity Day) con ricorrenza il 4 marzo, con lo scopo di sensibilizzare cittadini e istituzioni alla prevenzione dell'obesità, senza discriminazioni o pregiudizi ovvero senza l'uso di un linguaggio stereotipato e stigmatizzante sulle persone che vivono con questa patologia⁽²⁸⁾.

È degno di nota che organizzazioni come la World Obesity Federation⁽²⁹⁾ e l'UNICEF⁽³⁰⁾ abbiano recentemente sostenuto un cambiamento nella narrativa globale sull'obesità per riconoscere e ridurre lo stigma legato al peso. Le loro raccomandazioni includono: riformulare i messaggi che semplificano le cause dell'obesità attribuendola esclusivamente al controllo individuale; distinguere tra dimensioni corporee e obesità; mettere al primo posto la persona e immagini non stigmatizzanti; evitare un linguaggio che incolpi genitori o figli; concentrarsi sul miglioramento delle opzioni delle persone piuttosto che sulle loro scelte; promuovere iniziative sanitarie neutrali rispetto al peso incentrate sui risultati di salute piuttosto che sul peso; aumentare la consa-

pevolezza sullo stigma legato al peso attraverso opportunità di formazione professionale continua nei contesti educativi e sanitari per migliorare l'equità per bambini e adolescenti.

Inoltre, nel febbraio 2023, nel contesto del Programma europeo EU4Health per il periodo 2021-2027, è partita l'azione europea triennale "Joint Action for the implementation of best practices and research results on Healthy Lifestyle for the health promotion and prevention of non-communicable diseases and risk factors" (JA-Health4EUkids), dedicata all'attuazione delle buone pratiche e dei risultati della ricerca sugli stili di vita sani per la promozione della salute nell'infanzia e la prevenzione delle malattie non trasmissibili e dei fattori di rischio⁽³¹⁾.

Infine, l'Associazione per l'Obesità dell'American Diabetes Association (ADA) ha sviluppato linee guida complete per affrontare il pregiudizio legato al peso in ambito sanitario, riconoscendolo come un ostacolo significativo alla gestione efficace della patologia. Queste linee guida si concentrano su tre aree critiche principali: 1. istruzione e formazione continua di tutti gli OS già dai primi anni dei corsi di laurea⁽³²⁻³⁶⁾, implementazione di protocolli per ridurre al minimo il rischio di stigmatizzazione durante l'erogazione dei servizi sanitari, 2. adeguare il contesto clinico sanitario/ambulatoriale con arredi e attrezzature mediche conformi a creare un ambiente inclusivo⁽³⁷⁻⁴¹⁾, 3. comunicazione, collaborazione efficaci garantendo privacy e sensibilità in ogni prestazione^(42,43). Soprattutto queste ultime azioni sono essenziali per ridurre al minimo la stigmatizzazione insieme ad un linguaggio incentrato sulla persona, non giudicante e coinvolgente le persone nel processo decisionale, sia in termini di obiettivi che di approcci terapeutici^(39,40,43-45). Tutto questo enfatizza il riconoscimento delle complesse interazioni tra fattori genetici, biologici, comportamentali⁽⁴⁶⁾, sociali e ambientali che influenzano il peso e la sua gestione piuttosto che una visione semplicistica dell'obesità causata esclusivamente da un'alimentazione di scarsa qualità e da uno stile di vita sedentario. La metodologia e le procedure degli Standard di Cura per il Sovrappeso e l'Obesità si concentrano su raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza scientifica al fine di supportare gli OS, i ricercatori e le persone con obesità nella gestione della patologia^(47,48). L'obesità è un argomento complesso e spesso delicato, che rende la comunicazione difficile sia per gli OS che per i soggetti con obesità. Ciò rende essenziale coinvolgere il paziente nel processo decisionale condiviso (shared

decision-making, SDM) diagnostico e terapeutico, così come nella definizione degli obiettivi, usando una terminologia che mitighi i pregiudizi sul peso. In particolare l'obesità deve essere definita utilizzando stadi di gravità (I, II, III)⁽⁴⁹⁾. Il SDM si basa sulla collaborazione tra le persone coinvolte per sviluppare un piano di cura specifico che tenga conto dello stato di salute, delle preferenze, dei valori e degli obiettivi individuali^(50,51), includendo la discussione di tutte le opzioni terapeutiche ed interventi comportamentali, medici e chirurgici, con valutazione dei rischi e benefici di ciascuna opzione, sebbene gli obiettivi delle due parti possano differire. Ad esempio, l'obiettivo della persona potrebbe essere quello di raggiungere la capacità funzionale di essere attivamente coinvolta nelle attività e nei giochi dei propri cari (figli, nipoti), rispetto a quello del medico solo incentrato sullo stato di salute complessivo. La definizione degli obiettivi rafforza ulteriormente la collaborazione e contribuisce al successo a lungo termine. È importante per l'individuo valorizzare le vittorie, non solo quelle basate sulle indicazioni fornite dalla bilancia, in modo che la persona si senta apprezzata dall'OS⁽⁵²⁻⁵³⁾. Queste nuove linee guida promuovono cambiamenti globali, dando priorità al rispetto, alla dignità e all'equità nell'assistenza alla persona con obesità; la loro applicazione contribuirà alla riduzione, fino all'eliminazione, dei pregiudizi legati al peso favorendo un sistema sanitario inclusivo ed efficace.

Cosa sta cambiando a livello nazionale

In Italia, il 7 maggio 2025 è stata approvata dalla Camera dei deputati, per la prima volta a livello mondiale, la legge n.741 della XIX Legislatura del 28 dicembre 2022 su "Disposizioni per la prevenzione e la cura dell'obesità" di iniziativa dell'On. Roberto Pelà⁽⁵⁴⁾. La legge, ora all'esame del Senato, conferma la recezione dell'obesità come malattia e non come scelta comportamentale, finalizza l'adozione di una politica di prevenzione e contrasto dell'obesità, al fine di rispondere alle esigenze dei cittadini che soffrono di questa patologia. Il provvedimento prevede infatti il riconoscimento dell'obesità come malattia progressiva e recidivante, inserendone le prestazioni nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)⁽⁵⁵⁾ e ponendole quindi a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Si caratterizza per un approccio integrato alla lotta alla malattia che comprende prevenzione,

cura e sensibilizzazione sociale, garantendo equità ed accesso alle cure. La legge pone attenzione alla prevenzione fin dalla promozione dell'allattamento al seno, quale nutrimento necessario a prevenire l'obesità infantile, alla responsabilizzazione dei genitori nella scelta di un'alimentazione equilibrata per i propri figli. Agevola l'inserimento delle persone con obesità nelle attività scolastiche, lavorative e sportivo-ricreative; nelle scuole promuove iniziative didattiche extracurricolari per rendere consapevoli gli studenti sull'importanza di un corretto stile di vita. Promuove campagne di informazione, tramite i mass media e reti di prossimità, in collaborazione con enti locali, farmacie, medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta. La legge promuove la formazione e l'aggiornamento in materia di obesità e sovrappeso degli studenti universitari, dei MMG, dei pediatri di libera scelta e di tutto il personale del SSN. È prevista anche l'istituzione dell'Osservatorio per lo Studio dell'Obesità (OSO) presso il Ministero della Salute, con compiti di monitoraggio, studio e diffusione degli stili di vita nella popolazione italiana, operando con strutture, mezzi e personale in dotazione al Ministero della Salute. Anche in Italia quindi, l'obesità passa da semplice condizione di esclusiva responsabilità del paziente a vera malattia che, come tale, va affrontata assicurando ai pazienti un accesso migliore alle cure.

Conclusioni

Nel complesso, la letteratura ha contribuito in modo significativo alla nostra comprensione dell'impatto dello stigma legato all'interiorizzazione del peso sui risultati in termini di salute fisica e psicologica. Permangono aree di incertezza, basate sulla mancanza di coerenza nella terminologia e nelle definizioni dello stigma legato all'interiorizzazione del peso, ma vengono forniti spunti di riflessione per il futuro. Complessivamente, le evidenze a disposizione suggeriscono che è necessaria una gestione e una formazione efficaci, incentrate sul trattamento individualizzato attraverso un colloquio tra il personale sanitario e il soggetto con obesità senza pregiudizi, semplice, inclusivo, che ponga il paziente al centro del processo decisionale diagnostico/terapeutico con una definizione condivisa degli obiettivi. Il SDM per l'obesità si basa infatti sulla collaborazione tra personale sanitario e persona che convive con la patologia, per sviluppare un piano di cura specifico che tenga conto dello stato di salute, delle preferen-

ze, dei valori e degli obiettivi individuali. Le nuove linee guida promuovono cambiamenti globali dando priorità al rispetto, alla dignità e all'equità nell'assistenza alla persona con obesità e la loro applicazione contribuirà alla riduzione fino all'eliminazione dei pregiudizi legati al peso e favorendo un SSN inclusivo ed efficace.

Bibliografia

1. Fitch A Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2025.
2. www.epicentro.iss.it/obesita/2022.
3. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13(3): 221-262, 2025.
4. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 944-53, 2018.
5. Avila C, Holloway AC, Hahn MK et al. An overview of Links between Obesity and Mental Health. *Curr Obes Rep* 4:303-10, 2015.
6. Anastasiadou D, Tárrega S, Fornieles-Deu A, Moncada-Ribera A et al. Experienced and internalized weight stigma among Spanish adolescents. *BMC Public Health* 24:1743, 2024.
7. Crandall CS, D'Anello S, Sakalli N, Lazarus E, Wiczorkowska G, Feather NT. An attribution-value model of prejudice: anti-fat attitudes in six nations. *Pers Soc Psychol Bull* 27: 30-7, 2001.
8. Hagan S, Nelson K. Are current guidelines perpetuating weight stigma? A weight-skeptical approach to the care of patients with obesity. *J Gen Intern Med* 38: 793-98, 2022.
9. Solmi F, Sharpe H, Gage SH et al. Changes in the prevalence and correlates of weight-control behaviors and weight perception in adolescents in the UK, 1986-2015. *JAMA Pediatr* 175: 267-75, 2021.
10. Batterham RL. Weight stigma in healthcare settings is detrimental to health and must be eradicated. *Nat Rev Endocrinol* 18, 387-388, 2022.
11. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity* 17(5): 941-64, 2009.
12. Rubino F et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nature Medicine* 26: 485-497, 2020.
13. Di Pauli D. "Obesità e Stigma" Edizioni Positive Press, 2021.
14. Busetto L, Carbonelli M, Caretto A et al. Lo stigma clinico dell'obesità. *22_IHPB_Speciale_2020*.
15. Pearl RL, Puhl RM. Weight bias internalization and health: a systematic review. *Obes Rev* 19: 1141-63, 2018.
16. Romano KA, Heron KE, Sandoval CM, MacIntyre RI, Howard LM, Scott M et al. Weight bias internalization and psychosocial, physical, and behavioral health: a meta-analysis of cross-sectional and prospective associations. *Behav Ther* 54: 539-56, 2022.
17. Butt M, Harvey A, Khesroh E, Rigby A, Paul IM. Assessment and impact of pediatric internalized weight bias: a systematic review. *Pediatr Obes* 18: e13040, 2023.
18. Tanas R, Gil B, Marsella M, Nowicka P, Pezzoli V, Phelan SM et al. Addressing Weight Stigma and Weight-based discrimination in children: preparing pediatricians to meet the challenge. *J Pediatr* 248: 135-e1363, 2022.
19. Pont SJ, Puhl RM, Cook SR, Slusser W. Stigma experienced by children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 140: e20173034, 2017.
20. Puhl RM, Lessard LM. Weight stigma in Youth: prevalence, consequences and considerations for clinical practice. *Curr Obes Rep* 9: 402-11, 2020.
21. Puhl RM, Himmelstein MS, Pearl RL. Weight stigma as a psychosocial contributor to obesity. *Am Psychol* 75: 274-89, 2020.
22. Puhl RM, Himmelstein MS. Weight bias internalization among adolescents seeking weight loss: implications for eating behaviors and parental communication. *Front Psychol* 9: 2271, 2018.
23. Prunty A, Clark MK, Hahn A, Edmonds S, O'Shea A. Enacted weight stigma and weight self stigma prevalence among 3821 adults. *Obes Res Clin Pract* 14: 421-7, 2020.
24. Puhl RM, Himmelstein MS, Quinn DM. Internalizing Weight Stigma: Prevalence and Sociodemographic considerations in US adults. *Obesity* 26: 167-75, 2018.
25. Stewart SJF, Ogden J. The role of social exposure in predicting weight bias and weight bias internalisation: an international study. *Int J Obes* 45:1259-70, 2021.
26. Cash TF, Smolak L. Body image and muscularity. In: Cash TF, Smolak L, editors. *Body image: a handbook of science, practice, and prevention*. 2nd ed. Guilford Press, 2011.
27. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 26: 485-97, 2020.
28. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 18: 715-23, 2017.
29. Nutter S, Eggerichs LA, Nagpal TS, Ramos Salas X, Chin Chea C, Saiful S et al. Changing the global obesity narrative to recognize and reduce weight stigma: a position statement from the World Obesity Federation. *Obes Rev* 25: e13642, 2024.
30. United Nations Children's Fund. Shifting the narrative: a playbook for effective advocacy on the Prevention of Childhood overweight and obesity. New York; UNICEF 2022.
31. www.epicentro.iss.it/en/obesity/joint-action-health4EUkids.
32. Wijayathunga NN, Kim Y, Butsch WS et al. The effects of a teaching intervention on weight bias among kinesiology undergraduate students. *Int J Obes (Lond)* 43: 2273-81, 2019.
33. Vela MB, Erondur AI, Smith NA et al. Eliminating Explicit and Implicit Biases in Health Care: Evidence and Research Needs. *Annu Rev Public Health* 43: 477-501, 2022.
34. Onyeador IN, Hudson STJ, Lewis NA Jr. Moving Beyond Implicit Bias Training: Policy Insights for Increasing Organizational Diversity. *Policy Insights Behav Brain Sci* 8: 19-26, 2021.
35. Hagiwara N, Kron FW, Scerbo MW et al. A call for grounding implicit bias training in clinical and translational frameworks. *Lancet* 395: 1457-60, 2020.
36. Velazquez A, Coleman KJ, Kushner RF et al. Changes in Healthcare Professionals' Practice Behaviors Through an Educational Intervention Targeting Weight Bias. *J Gen Intern Med*, 2024.
37. Amy NK, Aalborg A, Lyons P et al. Barriers to routine gynecological cancer screening for White and African-American obese women. *Int J Obes (Lond)* 30: 147-55, 2006.

38. Phelan SM, Dovidio JF, Puhl RM et al. Implicit and explicit weight bias in a national sample of 4,732 medical students: the medical student CHANGES study. *Obesity (Silver Spring)* 22: 1201–8, 2014.
39. Agaronnik ND, Lagu T, DeJong C et al. Accommodating patients with obesity and mobility difficulties: Observations from physicians. *Disabil Health J* 14: 100951, 2021.
40. Boland W, Li WS, Dilly CK. Accommodating patients with obesity in ambulatory care: a clinical environment checklist. *Obes Sci Pract* 10: e70006, 2024.
41. Lawrence BJ, Kerr D, Pollard CM et al. Weight bias among health-care professionals: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 29: 1802–12, 2021.
42. Philip SR, Fields SA, Van Ryn M et al. Comparisons of Explicit Weight Bias Across Common Clinical Specialties of US Resident Physicians. *J Gen Intern Med* 39: 511–8, 2024.
43. Sabin JA, Marini M, Nosek BA. Implicit and explicit anti-fat bias among a large sample of medical doctors by BMI, race/ethnicity and gender. *PLoS One* 7: e48448, 2012.
44. Tomiyama AJ, Finch LE, Belsky ACI et al. Weight bias in 2001 versus 2013: contradictory attitudes among obesity researchers and health professionals. *Obesity (Silver Spring)* 23: 46–53, 2015.
45. Wignall D. Design as a critical tool in bariatric patient care. *J Diabetes Sci Technol* 2: 263–7, 2008.
46. Phelan SM, Burgess DJ, Yeazel MW et al. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. *Obes Rev* 16: 319–263, 2015.
47. Raveendhara R Bannuru. Weight stigma and bias: standards of care in overweight and obesity-2025. *BMJ Open Diab Res Care* 13: e004962, 2025.
48. Obesity Canada. Assessment of clinical space checklist. Available: https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2020/08/5-Activitiesof-Daily-Life-Table-1-with-links_FINAL.pdf [Accessed 01 Jul 2025].
49. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 33: 289–95, 2009.
50. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making* 35:114–31, 2015.
51. Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2017; 100: 2159–71 Pearl RL, Donze LF, Rosas LG. Ending Weight Stigma to Advance Health Equity. *Am J Prev Med* 67: 785–91, 2024.
52. Robinson KM, Robinson KA, Scherer AM et al. Patient Perceptions of Weight Stigma Experiences in Healthcare: a Qualitative Analysis. *Health Expect* 27: e70013, 2024.
53. Nutter S, Eggerichs LA, Nagpal TS et al. Changing the global obesity narrative to recognize and reduce weight stigma: a position statement from the World Obesity Federation. *Obes Rev* 25: e13642, 2024.
54. https://documenti.camera.it/apps/commonServices/getDocumento.ashx?sezione=lavori&tipoDoc=testo_pdl&idlegislatura=19&codice=leg.19.pdl.camera.741.19PDL0018030.
55. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/cosa-sono-i-lea/>.

SIMPOSIO

Obesità: malattia cronica o semplice fattore di rischio?

Is obesity a chronic disease or a mere risk factor?

Davide Masi¹, Elisabetta Torlone²

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione e Endocrinologia, Sapienza Università di Roma. ²AOS Maria della Misericordia, SC Endocrinologia e Metabolismo, Università di Perugia.

Corresponding author: davide.masi@uniroma1.it

Abstract

Obesity is a multifactorial condition with increasing medical, social, and economic impact. Traditionally regarded as a risk factor for various non-communicable chronic diseases, advances in pathophysiological understanding and diagnostic criteria have led to its progressive recognition as a chronic, relapsing, systemic disease. This article provides a critical review of the most recent scientific evidence, comparing the risk-factor-based perspective with the emerging view of obesity as an autonomous pathological entity.

Particular focus is given to the distinction proposed by the Lancet Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity, which differentiates preclinical obesity (excess adiposity without clinically evident dysfunction) from clinical obesity (presence of metabolic, biological, or psychological alterations directly associated with adiposity). This conceptual shift highlights the limitations of relying solely on body mass index and supports the adoption of functional and prognostic risk stratification tools.

In this context, the 2025 EASO Framework formally defines obesity as a chronic, relapsing disease requiring integrated, structured, and individualized care. The article explores the clinical challenges of preclinical stages, the need for early intervention, the utility of staging models such as the Edmonton Obesity Staging System (EOSS), and the therapeutic potential of novel pharmacological agents, particularly incretin-based therapies.

Finally, the paper discusses the systemic implications of formally recognizing obesity as a disease within national healthcare systems, emphasizing the urgent need for its inclusion in the Italian Essential Levels of Care. Moving beyond a purely preventive approach toward a chronic care model is essential to effectively counter the obesity pandemic and mitigate its clinical and burden.

KEYWORDS clinical obesity; preclinical obesity; chronic disease; EASO framework; LEA; obesity care.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Masi D, Torlone E. Obesità: malattia cronica o semplice fattore di rischio? JAMD 28:227–236, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.10

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 D. Masi. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 The Authors declare no competing interests.

Riassunto

L'obesità è una condizione multifattoriale a crescente impatto sanitario, sociale ed economico, tradizionalmente considerata un fattore di rischio per numerose malattie croniche non trasmissibili. Tuttavia, l'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e dei criteri diagnostici ha portato a un progressivo riconoscimento dell'obesità come una malattia cronica, recidivante e sistemica. In questa rassegna discutiamo le evidenze scientifiche più recenti, confrontando l'approccio classico, centrato sul rischio, con il paradigma attuale che la identifica come una patologia autonoma.

Particolare attenzione è rivolta alla distinzione introdotta dalla Lancet Commission tra obesità preclinica (eccesso adiposo in assenza di danni clinicamente rilevabili) e obesità clinica (presenza di disfunzioni biologiche, metaboliche o psicologiche associate all'adiposità). Questa nuova classificazione evidenzia i limiti dell'uso esclusivo dell'indice di massa corporea e sottolinea la necessità di una valutazione funzionale e prognostica del rischio individuale.

Alla luce di tale inquadramento, il Framework EASO 2025 definisce formalmente l'obesità come malattia cronica recidivante, richiedente una gestione integrata, strutturata e personalizzata. Vengono analizzate le sfide specifiche della fase preclinica, l'importanza della diagnosi precoce, l'utilità di strumenti come l'Edmonton Obesity Staging System (EOSS), e le prospettive offerte dalle nuove classi farmacologiche, in particolare gli agonisti incretinici.

Infine, si discutono le implicazioni organizzative e politiche del riconoscimento formale dell'obesità come patologia nei sistemi sanitari, con particolare riferimento alla necessità di includerla nei Livelli Essenziali di Assistenza. Superare l'approccio preventivo e adottare una visione cronica è indispensabile per contrastare efficacemente la pandemia di obesità.

PAROLE CHIAVE obesità clinica; obesità preclinica; malattia cronica; framework EASO; LEA; gestione dell'obesità.

Introduzione

L'obesità è definita come un eccessivo accumulo di tessuto adiposo che può compromettere significativamente lo stato di salute⁽¹⁾. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la riconosce come uno dei

principali problemi di salute pubblica a livello mondiale. In Italia, secondo i dati ISTAT e del Ministero della Salute, interessa sei milioni di soggetti, pari all'incirca al 12% della popolazione adulta, con lievi differenze di prevalenza tra uomini (13%) e donne (10.7%)⁽²⁾. Le previsioni epidemiologiche evidenziano inoltre che, entro il 2050, quasi il 60% della popolazione mondiale sarà affetto da obesità⁽³⁾. Tali cifre, in rapida crescita anche nella popolazione pediatrica, impongono una riflessione sulla natura stessa dell'obesità: "Si tratta di una patologia cronica o di un fattore di rischio per lo sviluppo di altre complicanze metaboliche"?

La risposta a questa domanda non è solo di interesse teorico, ma ha ricadute pratiche di vasta portata sulla gestione clinica, sulle politiche sanitarie e sull'accesso alle cure. Il riconoscimento dell'obesità come malattia cronica ha acquisito progressivamente consenso nelle istituzioni scientifiche internazionali, ma resta ancora controverso in alcuni contesti clinici e normativi. Questa rassegna si propone di esplorare le basi fisiopatologiche e diagnostiche dell'obesità, confrontare le due prospettive (fattore di rischio vs malattia) e analizzare le implicazioni di tale classificazione sul piano clinico, sociale e politico.

Definizione, classificazione ed eziopatogenesi

La definizione operativa più comunemente adottata dell'obesità si basa sull'indice di massa corporea (IMC), con una soglia $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ per l'obesità di grado 1⁽⁴⁾. Tuttavia, l'IMC non tiene conto della distribuzione del grasso corporeo né della sua composizione, e risulta pertanto inadeguato come unico criterio per la diagnosi clinica⁽⁵⁾. Altri parametri, come la circonferenza vita e la presenza di adiposità viscerale, sono più predittivi del rischio cardiometabolico⁽⁶⁾.

Nel 2025, la *Lancet Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity* ha introdotto un nuovo paradigma diagnostico che distingue tra obesità preclinica e obesità clinica⁽⁷⁾. L'obesità preclinica si riferisce alla presenza di un eccesso adiposo in assenza di danni funzionali, metabolici o psicologici evidenti, mentre l'obesità clinica si caratterizza per la comparsa di conseguenze negative riconducibili direttamente all'accumulo adiposo. Sebbene questa distinzione rappresenti un progresso rispetto all'approccio basato esclusivamente sull'IMC, essa

solleva alcune criticità. In particolare, la categoria di obesità preclinica, pur evitando una medicalizzazione eccessiva, rischia di ridurre l'urgenza di un intervento precoce, considerandola ancora come semplice fattore di rischio e non come potenziale condizione patologica. Questo può tradursi in ritardi nelle strategie di prevenzione e trattamento nei soggetti che, pur privi di danni evidenti, presentano un rischio elevato di evoluzione verso forme clinicamente manifeste.

L'eziologia dell'obesità è profondamente multifattoriale e riflette una complessa interazione tra predisposizione genetica⁽⁸⁾, regolazione neuroendocrina⁽⁹⁾, ambiente obesogeno⁽¹⁰⁾ e fattori psicosociali⁽¹¹⁾. Lungi dall'essere il risultato di scelte individuali isolate o di una semplice condotta alimentare disordinata, l'obesità si configura come una patologia in cui convergono meccanismi biologici profondi e condizionamenti ambientali pervasivi. I fattori genetici contribuiscono in misura significativa – fino al 25% – alla determinazione del fenotipo obeso, attraverso varianti comuni (forme poligeniche) o rare mutazioni (forme monogeniche) che alterano la regolazione dell'appetito, il dispendio energetico o la composizione corporea⁽¹²⁾. Le forme monogeniche, più rare, si manifestano precocemente e sono dovute a mutazioni di geni coinvolti nei circuiti ipotalamici della fame e della sazietà, come leptina ed il suo recettore⁽¹³⁾, pro-opiomelanocortina ed il recettore melanocortinico di tipo 4⁽¹⁴⁾.

Accanto alla componente genetica, i meccanismi neuroendocrini giocano un ruolo centrale. L'ipotalamo rappresenta il centro regolatore dell'omeostasi energetica, integrando segnali centrali e periferici sull'apporto calorico, lo stato di sazietà e le riserve adipose⁽¹⁵⁾. Due popolazioni neuronali del nucleo arcuato – i neuroni POMC (anoressizzanti) e quelli NPY/AgRP (oressizzanti) – modulano finemente l'equilibrio tra assunzione di cibo e spesa energetica⁽¹⁶⁾. A questi si aggiungono segnali monoaminergici (dopamina, serotonina, noradrenalina), ormoni intestinali (GLP-1, colecistochinina, grelina), e ormoni adipocitari come leptina e insulina, che inviano feedback all'ipotalamo sullo stato nutrizionale⁽¹⁷⁾. Quando questi meccanismi si alterano – per mutazioni genetiche, sovraccarico calorico cronico o infiammazione – si instaura una condizione di disregolazione persistente che favorisce l'accumulo di grasso corporeo.

A questi determinanti si aggiungono i fattori ambientali, che nell'attuale contesto socio-econo-

mico agiscono come potenti amplificatori del rischio. La diffusione di diete ipercaloriche, la grande diffusione di alimenti ad alta densità energetica, la ridotta attività fisica, l'urbanizzazione e il crescente stress psicosociale creano un ambiente obesogeno⁽¹⁸⁾. Anche fattori socio-economici e culturali – come il livello di istruzione, il reddito, e l'accesso a cibi sani e a spazi per l'attività fisica – influenzano profondamente la probabilità di sviluppare obesità.

Un ulteriore elemento emerso negli ultimi anni è il ruolo del microbioma intestinale, che rappresenta un vero e proprio modulatore dell'omeostasi energetica⁽¹⁹⁾. Alterazioni qualitative e funzionali del microbiota (disbiosi) sono state associate a una maggiore efficienza nell'estrazione calorica dagli alimenti, a modificazioni dell'assorbimento intestinale e a una modulazione negativa dell'infiammazione sistemica e del metabolismo glucidico. Evidenze crescenti suggeriscono che la composizione del microbioma, condizionata da dieta, antibiotici, modalità di parto e altri fattori precoci, possa contribuire in modo sostanziale alla suscettibilità individuale all'obesità e influenzarne la risposta terapeutica sia alla dieta che ad interventi farmacologici e di chirurgia bariatrica⁽²⁰⁾.

Infine, la regolazione dell'equilibrio energetico è soggetta a meccanismi di adattamento evolutivo, per cui ogni perdita di peso viene letta dal cervello come minaccia alla sopravvivenza. Ne deriva un adattamento metabolico che induce riduzione del dispendio energetico e aumento dell'appetito, rendendo estremamente difficile il mantenimento del peso perso⁽²¹⁾. Questo spiega l'elevato tasso di recidiva e la cronicità della malattia: meno del 6% dei pazienti con obesità riesce a ottenere una remissione stabile nel lungo periodo⁽²²⁾. L'obesità, quindi, non può essere compresa né trattata efficacemente se disgiunta dai suoi determinanti biologici, neurocomportamentali e ambientali, che ne fanno una delle sindemie più complesse della nostra epoca.

Obesità come fattore di rischio

L'obesità rappresenta uno dei principali determinanti di rischio per lo sviluppo di numerose malattie croniche⁽²³⁾. Secondo le più recenti revisioni epidemiologiche, sono oltre 200 le condizioni patologiche identificate come direttamente associate all'eccesso

di peso corporeo (Figura 1)⁽²⁴⁾. Tra le più rilevanti sul piano clinico vi sono le malattie cardiovascolari⁽²⁵⁾, il diabete mellito tipo 2⁽²⁶⁾, le dislipidemie⁽²⁷⁾, l'ipertensione arteriosa⁽²⁸⁾, la sindrome da apnee ostruttive del sonno⁽²⁹⁾, numerose forme di tumore⁽³⁰⁾, le patologie epatiche⁽³¹⁾ e renali croniche⁽³²⁾, e le malattie osteoarticolari degenerative⁽³³⁾.

Studi prospettici hanno evidenziato come l'obesità aumenti il rischio di diabete tipo 2 in modo esponenziale: un soggetto con BMI superiore a 35 kg/m² ha una probabilità fino a 50 volte maggiore di sviluppare diabete rispetto a un normopeso⁽³⁴⁾. Il rischio cardiovascolare è altrettanto significativo: ogni incremento di 1 kg/m² del BMI è associato a un aumento del 4% del rischio di ictus ischemico e del 6% del rischio di ictus emorragico⁽³⁵⁾. Inoltre, l'obesità viscerale si associa a una maggiore incidenza di

scompenso cardiaco, infarto miocardico e fibrillazione atriale, con un anticipo di circa 10 anni nell'esordio clinico di queste patologie rispetto alla popolazione normopeso. Secondo il Framingham Heart Study, il rischio di scompenso cardiaco aumenta del 5% negli uomini e del 7% nelle donne per ogni punto di BMI in più⁽³⁶⁾.

Anche le neoplasie presentano un chiaro legame con l'obesità: si stima che almeno 13 tipi di cancro siano direttamente correlati all'eccesso ponderale, tra cui il carcinoma del colon-retto, della mammella post-menopausa, dell'endometrio, dell'esofago e del rene e che l'adiposità possa direttamente influenzare la risposta alla chemioterapia⁽³⁷⁾. A livello epatico, l'obesità è il principale determinante della malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MAFLD), che può evolvere verso fibrosi, cirrosi e carcinoma epatocellulare⁽³⁸⁾.

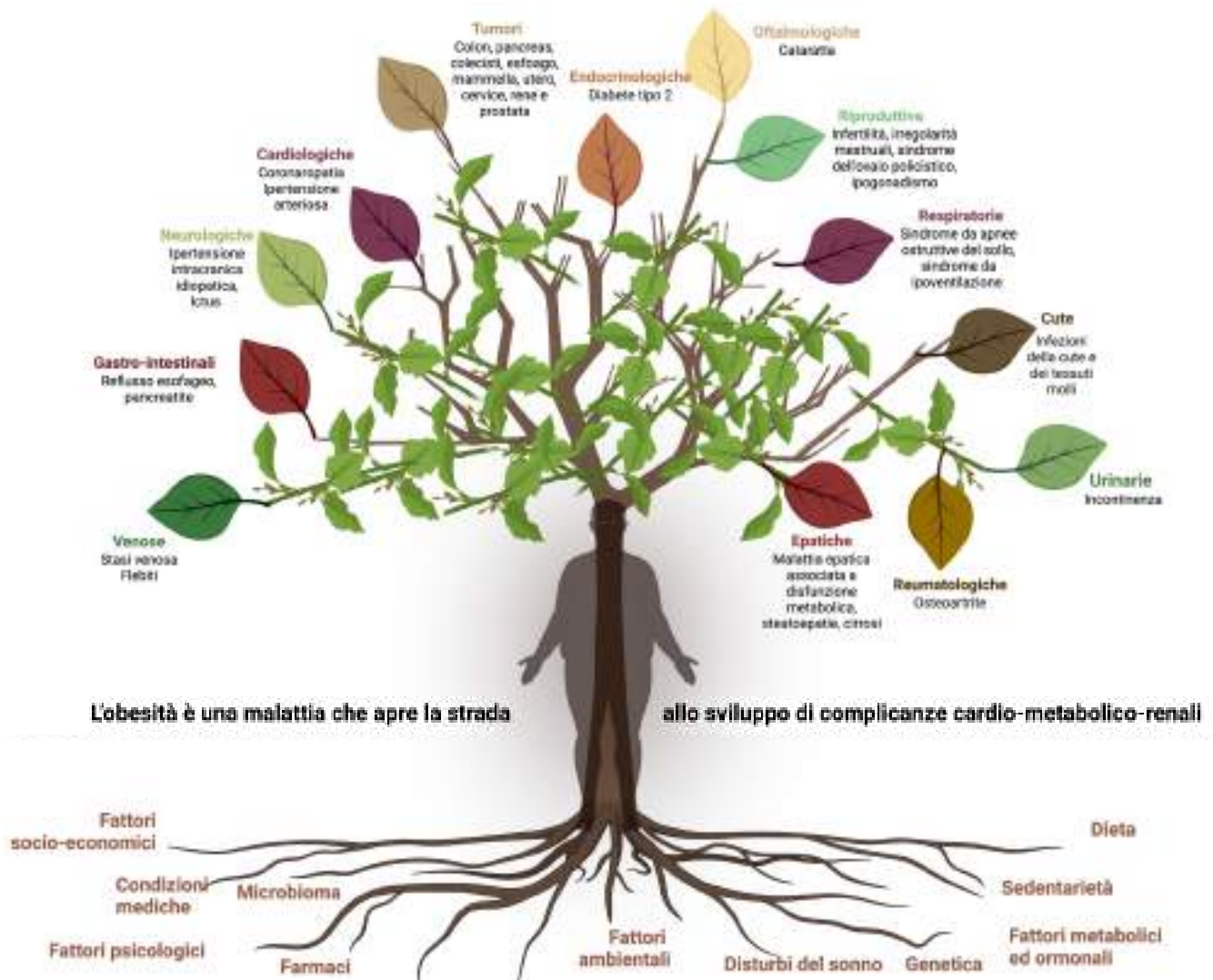


Figura 1 | L'obesità come malattia sistemica e condizione predisponente a complicanze multiorgano.

Un altro aspetto fondamentale è la relazione tra durata dell'obesità ed esiti avversi. Ogni 2 anni vissuti in condizione di obesità si associa a un aumento del 7% del rischio di morte per cause cardiovascolari, indipendentemente dai valori assoluti di BMI⁽³⁹⁾. Inoltre, l'obesità è stata identificata come fattore di rischio indipendente per morte cardiaca improvvisa⁽⁴⁰⁾, con un'incidenza fino a 40 volte superiore rispetto ai normopeso, secondo le stime derivanti dallo studio Framingham⁽³⁶⁾.

Questi dati suggeriscono che considerare l'obesità un semplice fattore di rischio, anziché una condizione patologica autonoma, rischia di sottovalutare la sua pervasività clinica. La categoria di "obesità metabolicamente sana" (MHO), descritta in letteratura come priva di alterazioni metaboliche rilevabili⁽⁴¹⁾, rappresenta solo una condizione transitoria⁽⁴²⁾. La maggior parte dei soggetti che rientrano in questa categoria progredisce nel tempo verso fenotipi clinici patologici, con comparsa di insulino-resistenza, disfunzione endoteliale e stato infiammatorio cronico⁽⁴³⁾. Alla luce di queste evidenze, è sempre più urgente anticipare l'intervento clinico e riformulare l'inquadramento dell'obesità in chiave proattiva e non meramente preventiva.

Obesità come malattia cronica

Per poter essere definita una malattia, una condizione clinica deve presentare alcune caratteristiche fondamentali: un'eziopatogenesi riconoscibile, un decorso progressivo o recidivante, alterazioni strutturali o funzionali a livello biologico, un impatto negativo sulla qualità della vita e, spesso, la necessità di un trattamento continuativo (Figura 2)⁽⁴⁴⁾. Le malattie croniche, in particolare, si distinguono per la loro lunga durata, la complessità nella gestione clinica, la multifattorialità delle cause e l'elevato impatto sociale ed economico.

L'obesità soddisfa pienamente questi criteri. Sul piano eziopatogenetico, come precedentemente affermato, essa origina da una combinazione complessa di fattori genetici, epigenetici, neuroendocrini, ambientali e psicosociali, che contribuiscono all'alterazione del bilancio energetico e alla perdita di controllo dei meccanismi omeostatici. È caratterizzata da un decorso cronico, spesso recidivante, in cui i periodi di perdita di peso sono in molti casi seguiti da fasi di recupero ponderale, con peggioramento progressivo delle comorbidità associate⁽⁴⁵⁾. A livello biologico, l'obesità si

associa a disfunzioni multiple, tra cui la disregolazione dell'asse leptina-melanocortina, la resistenza insulinica, l'infiammazione cronica di basso grado e l'accumulo di grasso ectopico, che alterano profondamente l'omeostasi metabolica e immunitaria.

L'impatto funzionale è ampio: l'obesità compromette la mobilità, la capacità lavorativa, la salute mentale e la vita relazionale, configurandosi come una condizione invalidante. Inoltre, richiede una gestione clinica continuativa, basata su approcci integrati che includano interventi sullo stile di vita, farmacoterapia, supporto psicologico e, nei casi gravi, chirurgia bariatrica. Il Framework proposto dalla European Association for the Study of Obesity (EASO) nel 2025⁽⁴⁶⁾, coerentemente con le posizioni della World Obesity Federation⁽⁴⁷⁾ e dell'American Medical Association⁽⁴⁸⁾, definisce formalmente l'obesità come una "malattia cronica recidivante", che necessita di una presa in carico strutturata, centrata sulla persona, e che vada oltre il semplice controllo del peso. Alla luce di queste evidenze, considerare ancora oggi l'obesità solo come un fattore di rischio rappresenta una sottovalutazione clinica e una barriera alla piena attuazione di strategie terapeutiche efficaci.

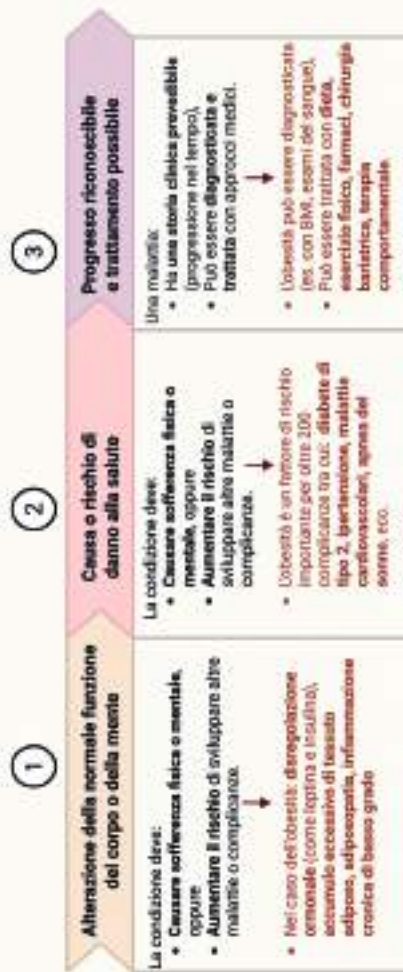
Implicazioni per la pratica clinica

Il riconoscimento dell'obesità come malattia cronica impone una profonda revisione dei modelli assistenziali tradizionalmente adottati, spesso limitati a interventi frammentari e di breve durata.

In primo luogo, diventa fondamentale implementare strumenti di diagnosi precoce e stratificazione del rischio clinico che vadano oltre la misurazione dell'indice di massa corporea. In tal senso, sistemi come l'Edmonton Obesity Staging System (EOSS)⁽⁴⁹⁾ si sono dimostrati più efficaci del BMI nel predire la morbilità e la mortalità, in quanto valutano anche lo stato metabolico, la funzionalità fisica e il benessere psicologico del paziente⁽⁵⁰⁾.

Una gestione efficace dell'obesità richiede poi un approccio multidisciplinare e integrato, che coinvolga in modo coordinato endocrinologi, nutrizionisti, psicologi clinici, fisiatri e terapisti dell'attività fisica adattata. Questa rete di competenze consente di affrontare simultaneamente le dimensioni biologiche, comportamentali e ambientali della malattia, con l'obiettivo di garantire un percorso terapeutico individualizzato e sostenibile nel tempo.

I tre criteri principali utilizzati per definire una condizione come "malattia" sono



I principali passaggi che hanno condotto al riconoscimento formale dell'obesità come malattia

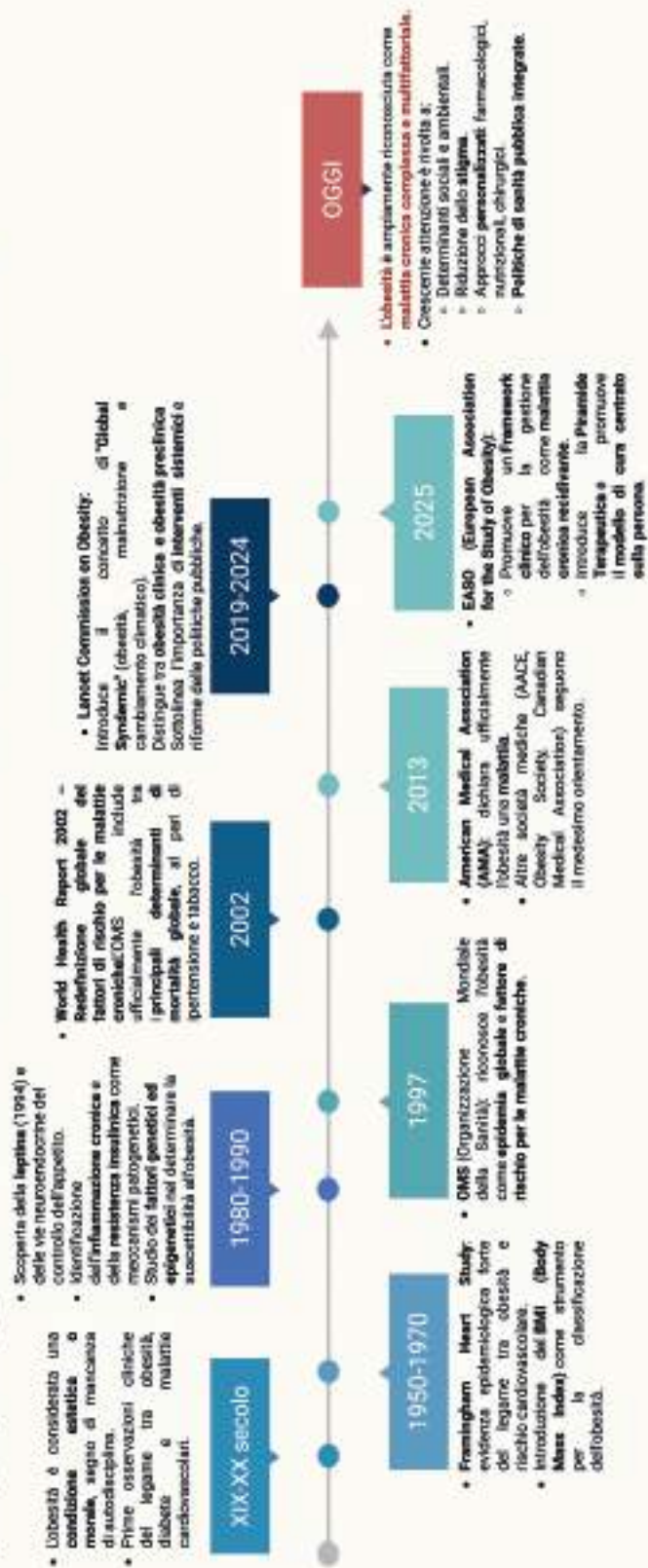


Figura 2 | Criteri di definizione di una condizione come "malattia" e tappe principali nel riconoscimento dell'obesità come patologia.

In ambito farmacologico, l'introduzione degli agonisti del recettore GLP-1, come liraglutide⁽⁵¹⁾ e semaglutide⁽⁵²⁾, ha rappresentato una svolta significativa. Questi farmaci non solo inducono una perdita di peso clinicamente rilevante, ma migliorano anche la glicemia, la pressione arteriosa, la steatosi epatica e il profilo lipidico. Ancora più promettenti sono i nuovi agonisti a duplice⁽⁵³⁾ o triplice azione recettoriale (GIP/GLP-1/glucagone)⁽⁵⁴⁾, che mostrano risultati paragonabili alla chirurgia bariatrica in termini di riduzione ponderale.

Proprio la chirurgia bariatrica continua a rappresentare l'opzione terapeutica più efficace nei casi di obesità grave o complicata, con un impatto positivo documentato sulla sopravvivenza, sul controllo glicemico e sulla remissione di numerose comorbidità⁽⁵⁵⁾. Tuttavia, l'accesso a questi interventi resta spesso limitato da barriere organizzative, culturali ed economiche.

Infine, qualsiasi percorso terapeutico efficace deve prevedere un monitoraggio continuativo nel tempo, volto a consolidare i risultati ottenuti, prevenire le recidive e intervenire tempestivamente in caso di weight regain⁽⁵⁶⁾. In questo senso, la gestione dell'obesità deve essere assimilata a quella delle altre malattie croniche metaboliche, come il diabete, richiedendo un sistema assistenziale strutturato, proattivo e centrato sulla persona.

Implicazioni per le politiche sanitarie

Il riconoscimento formale dell'obesità come patologia ha implicazioni rilevanti anche sul piano delle politiche sanitarie, poiché impone un ripensamento complessivo dell'organizzazione dei servizi, delle priorità di spesa e delle strategie preventive. In Italia, nonostante l'ampia diffusione e l'impatto clinico dell'obesità, essa non è ancora inclusa nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Da anni diverse società scientifiche (come SIO, ADI, AME, SICOB) propongono l'inclusione dell'obesità nei LEA come malattia cronica, per garantire accesso equo e continuo alle cure.

Il Piano Nazionale della Prevenzione e i documenti del Ministero della Salute riconoscono l'obesità come problema sanitario prioritario, ma non vi è ancora un riconoscimento legislativo specifico come "malattia cronica esente". Questo comporta una grave lacuna in termini di accessibilità: la maggior

parte degli interventi terapeutici, farmacologici e riabilitativi, così come i percorsi multidisciplinari strutturati, non è coperta dal Servizio Sanitario Nazionale penalizzando i pazienti con minori risorse socio-economiche.

In un'ottica di cronicizzazione della gestione, sarebbe invece necessario prevedere strutture territoriali dedicate, centri di riferimento e percorsi assistenziali integrati, capaci di accompagnare il paziente lungo l'intero arco della malattia, dalla prevenzione alla presa in carico terapeutica fino al follow-up a lungo termine. L'obesità, infatti, non può più essere gestita come un evento acuto o episodico, ma richiede una continuità assistenziale analoga a quella garantita per patologie croniche come il diabete o l'insufficienza cardiaca.

Un ruolo centrale spetta inoltre alla prevenzione primaria, che deve essere sostenuta da politiche pubbliche incisive: campagne di educazione alimentare rivolte alla popolazione generale e alle scuole, regolamentazione del marketing di prodotti ipercalorici, promozione dell'attività fisica attraverso l'urbanistica e i trasporti attivi, e misure fiscali come la tassazione delle bevande zuccherate. Agire precocemente, soprattutto nei primi mille giorni di vita e in età pediatrica, rappresenta una strategia fondamentale per interrompere il ciclo intergenerazionale dell'obesità.

Infine, la questione dell'obesità ha un peso crescente anche in termini di sostenibilità economica. Ai costi diretti – legati a farmaci, ospedalizzazioni, esami diagnostici e trattamenti per le comorbidità – si aggiungono i costi indiretti, spesso sottostimati, come le giornate lavorative perse, le riduzioni di produttività, l'invalidità e i pensionamenti anticipati. Numerose analisi di costo-efficacia dimostrano che gli investimenti nella prevenzione e nella gestione precoce dell'obesità generano risparmi significativi nel medio e lungo termine, oltre a migliorare gli esiti di salute e la qualità di vita della popolazione⁽⁵⁷⁾. Uno strumento usato in sanità pubblica per valutare l'efficacia economica di un trattamento è il QALY (Quality-Adjusted Life Year), ovvero "anno di vita aggiuntivo in buona salute". Se un trattamento consente a una persona di vivere un anno in più in condizioni di piena salute, si dice che ha guadagnato 1 QALY. I sistemi sanitari, inclusi quelli europei, considerano generalmente accettabili gli interventi che costano fino a 40.000 euro per ogni QALY guadagnato. In questo contesto, i nuovi farmaci per l'obesità come semaglutide e tirzepatide hanno un costo compre-

so tra 17.000 e 30.000 euro per QALY guadagnato, rientrando quindi nelle soglie di sostenibilità. La chirurgia bariatrica, pur avendo un costo iniziale di circa 10.000 euro, può portare a un risparmio fino a 18.000 euro per paziente in 10 anni, grazie alla riduzione di malattie croniche come il diabete e le complicanze cardiovascolari. Anche i programmi multidisciplinari strutturati (che integrano dieta, attività fisica, supporto psicologico e farmaci) permettono di ridurre in media del 25% la spesa sanitaria annuale per paziente. Questi dati mostrano chiaramente che riformare l'approccio sanitario all'obesità non è solo una questione clinica, ma anche un imperativo economico e sociale.

Aspetti etici, sociali e culturali

L'obesità continua a essere fortemente stigmatizzata nella società contemporanea, con effetti tangibili e persistenti in diversi ambiti della vita quotidiana, tra cui il lavoro, l'istruzione e l'assistenza sanitaria⁽⁵⁸⁾. Questo stigma si alimenta di una narrazione semplificata e colpevolizzante, che attribuisce la condizione esclusivamente a scelte personali errate o a mancanza di volontà, ignorando del tutto la complessa rete di determinanti biologici, neuroendocrini, ambientali e sociali che regolano il peso corporeo. Tale visione moralizzante non solo è clinicamente scorretta, ma contribuisce a esacerbare l'isolamento psicologico e a ostacolare l'accesso alle cure, aggravando il decorso della malattia.

Il riconoscimento formale dell'obesità come patologia cronica rappresenta un passaggio cruciale anche sul piano culturale ed etico. Legittimare l'esperienza del paziente consente di ridurre la colpevolizzazione individuale e di promuovere un cambiamento nel linguaggio clinico, che deve essere fondato sul rispetto, sulla neutralità e sulla consapevolezza dell'impatto delle parole. Solo in questo modo è possibile contrastare i pregiudizi impliciti, migliorare la relazione medico-paziente e creare ambienti terapeutici realmente accoglienti e non giudicanti. Favorire l'inclusione significa anche garantire pari opportunità di accesso a programmi di prevenzione, diagnosi e trattamento, indipendentemente da peso, status socio-economico o provenienza culturale.

Per realizzare un cambiamento strutturale, è indispensabile investire nella formazione del perso-

nale sanitario, che deve essere educato a riconoscere e disinnescare i *bias* legati al peso corporeo. Parallelamente, è necessario promuovere una più ampia educazione sanitaria pubblica, capace di decostruire gli stereotipi e di veicolare una comprensione scientifica dell'obesità come malattia multifattoriale. Solo attraverso un approccio integrato e non stigmatizzante sarà possibile migliorare non solo gli esiti clinici, ma anche la dignità e il benessere complessivo delle persone che vivono con obesità.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche più recenti, il nuovo inquadramento nosologico proposto dalla Lancet Commission, e il *framework* europeo EASO convergono su una visione dell'obesità come malattia cronica complessa, caratterizzata da un decorso recidivante e multifattoriale. Tale concezione impone una riformulazione del modello clinico-assistenziale e delle politiche sanitarie, orientata alla prevenzione, diagnosi precoce e gestione continuativa. L'inclusione esplicita dell'obesità nei LEA, la rimborsabilità dei trattamenti, la promozione di approcci integrati e l'impegno nella lotta contro la stigmatizzazione sono passi indispensabili per affrontare in modo efficace l'epidemia di obesità. Riconoscere l'obesità come patologia non è solo un atto scientificamente fondato, ma anche un imperativo etico e sociale.

Bibliografia

1. WHO | Overweight and obesity WHO. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/, 2020.
2. Lapi F, Marconi E, Medea G, Grattagliano I, Rossi A, Cricelli C. Epidemiology and yearly trend of obesity and overweight in primary care in Italy. *Intern Emerg Med* 20, 625–628. <https://doi.org/10.1007/s11739-025-03870-1>, 2025.
3. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, Abbafati C, Abbas N, Abbasi M, Abd ElHafeez S, Abdel-Rahman WM, Abd-Elsalam S et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* 405, 813–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1), 2025.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894, i–xii, 1–253, 2000.
5. Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *IJERPH* 21, 757. <https://doi.org/10.3390/ijerph21060757>, 2024.

6. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 16, 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>, 2020.
7. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 13, 221–262. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4), 2025.
8. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6, 223–236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0), 2018.
9. Ferreira-Hermosillo A, De Miguel Ibañez R, Pérez-Dionisio EK, Villalobos-Mata KA. Obesity as a Neuroendocrine Disorder. *Archives of Medical Research* 54, 102896. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102896>, 2023.
10. Nicolaidis S. Environment and obesity. *Metabolism* 100, 153942. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.006>, 2019.
11. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine* 23, 284–291. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>, 2023.
12. Masi D, Tozzi R, Watanabe M. Obesità: genetica e dintorni. *L'Endocrinologo* 23, 561–567. <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01174-6>, 2022.
13. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie* 94, 2111–2115. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.05.010>, 2012.
14. Chung WK. An overview of monogenic and syndromic obesities in humans. *Pediatric Blood & Cancer* 58, 122–128. <https://doi.org/10.1002/pbc.23372>, 2012.
15. Yu JH, Kim MS. Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes Metab J* 36, 391. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.6.391>, 2012.
16. De Solis AJ, Del Río-Martín A, Radermacher J, Chen W, Steuernagel L, Bauder CA, Eggersmann FR, Morgan DA, Cremer AL, Sué M et al. Reciprocal activity of AgRP and POMC neurons governs coordinated control of feeding and metabolism. *Nat Metab* 6, 473–493. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-00987-z>, 2024.
17. Camilleri M. Peripheral Mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology* 148, 1219–1233. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.016>, 2015.
18. The Lancet Public Health. Time to tackle obesogenic environments. *The Lancet Public Health* 10, e165. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(25\)00049-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(25)00049-0), 2025.
19. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol* 19, 258–271. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00794-0>, 2023.
20. Debédat J, Clément K, Aron-Wisniewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: impact of bariatric surgery. *Curr Obes Rep* 8, 229–242. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00351-3>, 2019.
21. Chouchani ET, Kajimura S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nat Metab* 1, 189–200. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0021-8>, 2019.
22. Thomas JG, Bond DS, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Weight-Loss Maintenance for 10 Years in the National Weight Control Registry. *American Journal of Preventive Medicine* 46, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.019>, 2014.
23. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 1925–1932. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>, 2009.
24. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic Advances in Endocrinology* 11, 2042018820934955. <https://doi.org/10.1177/2042018820934955>, 2020.
25. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, Marx N, McDonagh TA, Mingrone G, Rosengren A et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *European Heart Journal* 45, 4063–4098. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>, 2024.
26. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol* 18, 291–304. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00465-5>, 2021.
27. Zheng C, Liu Y, Xu C, Zeng S, Wang Q, Guo Y, Li J, Li S, Dong M, Luo X et al. Association between obesity and the prevalence of dyslipidemia in middle-aged and older people: an observational study. *Sci Rep* 14, 11974. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62892-5>, 2024.
28. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg* 9, 80–93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>, 2020.
29. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: implications for Public Health. *Sleep Med Disord* 1, 00019, 2017.
30. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: a Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers* 15, 485. <https://doi.org/10.3390/cancers15020485>, 2023.
31. Ding Y, Deng Q, Yang M, Niu H, Wang Z, Xia S. Clinical Classification of Obesity and Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Treatment. *DMSO Volume* 16, 3303–3329. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S431251>, 2023.
32. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, Gang X, Wang G. Obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 324, E24–E41. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2022>, 2023.
33. Ningtyas MC, Ansharullah BA, Sutanto H, Prajitno JH. Beyond weight: exploring the nexus between obesity and osteoarthritis. *Medicina de Familia. SEMERGEN* 51, 102526. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2025.102526>, 2025.
34. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol* 145, 614–619. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009158>, 1997.
35. Wang X, Huang Y, Chen Y, Yang T, Su W, Chen X, Yan F, Han L, Ma Y. The relationship between body mass index and stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 269, 6279–6289. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11318-1>, 2022.

36. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* 383, 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3), 2014.
37. Lysaght J, Conroy MJ. The multifactorial effect of obesity on the effectiveness and outcomes of cancer therapies. *Nat Rev Endocrinol* 20, 701–714. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01032-5>, 2024.
38. Machado MV, Cortez-Pinto H. NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 67–68. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00717-4>, 2023.
39. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of Body Mass Index with Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol* 3, 280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>, 2018.
40. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P et al. Obesity and Cardiovascular Disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>, 2021.
41. Masi D, Risi R, Biagi F, Vasquez Barahona D, Watanabe M, Zilich R, Gabrielli G, Santin P, Mariani S, Lubrano C et al. Application of a Machine Learning Technology in the Definition of Metabolically Healthy and Unhealthy Status: a Retrospective Study of 2567 Subjects Suffering from Obesity with or without Metabolic Syndrome. *Nutrients* 14, 373. <https://doi.org/10.3390/nu14020373>, 2022.
42. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones F. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients* 8, 320. <https://doi.org/10.3390/nu8060320>, 2016.
43. Agius R, Pace NP, Fava S. Phenotyping obesity: a focus on metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight. *Diabetes Metabolism Res* 40, e3725. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3725>, 2024.
44. Kottow MH. A medical definition of disease. *Medical Hypotheses* 6, 209–213. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(80\)90085-7](https://doi.org/10.1016/0306-9877(80)90085-7), 1980.
45. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 9, 418. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00145-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00145-5), 2021.
46. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, Goossens GH. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 30, 2395–2399. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3>, 2024.
47. Nutter S, Eggerichs LA, Nagpal TS, Ramos Salas X, Chin Chea C, Saiful S, Ralston J, Barata-Cavalcanti O, Batz C, Baur LA et al. Changing the global obesity narrative to recognize and reduce weight stigma: a position statement from the World Obesity Federation. *Obesity Reviews* 25, e13642. <https://doi.org/10.1111/obr.13642>, 2024.
48. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice* 22, 1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>, 2016.
49. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 33, 289–295. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.2>, 2009.
50. Bioletto F, Ponzo V, Goitre I, Stella B, Rahimi F, Parasiliti-Capriano M, Broglio F, Ghigo E, Bo S. Complementary Role of BMI and EOSS in Predicting All-Cause and Cause-Specific Mortality in People with Overweight and Obesity. *Nutrients* 16, 3433. <https://doi.org/10.3390/nu16203433>, 2024.
51. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA and for the NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 687. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>, 2015.
52. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, Lingvay I, Thomsen M, Wadden TA, Wharton S et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* 28, 1050–1061. <https://doi.org/10.1002/oby.22794>, 2020.
53. Jastreboff AM, Le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, Wilding JPH, Perreault L, Zhang S, Battula R et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 392, 958–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410819>, 2025.
54. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 389, 514–526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>, 2023.
55. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: a Review. *JAMA* 324, 879. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12567>, 2020.
56. Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, Portenier D, Torquati A. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 12, 1640–1645. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.028>, 2016.
57. Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, Taveras EM, Corey K, Kaplan L, Hur C. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obesity Science & Practice* 6, 162–170. <https://doi.org/10.1002/osp4.390>, 2020.
58. Westbury S, Oyebode O, Van Rens T, Barber TM. Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions. *Curr Obes Rep* 12, 10–23. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00495-3>, 2023.

SIMPOSIO

L'obesità nelle persone con diabete: i dati degli Annali AMD 2024

Obesity in people with diabetes: data from AMD Annals 2024

Giuseppina Russo¹, Valeria Manicardi², Alberto Rocca³

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; Coordinatore gruppo Annali. ²Consigliere Nazionale Fondazione AMD, Reggio Emilia. ³Coordinatore Operativo Gruppo Annali, Monza.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com

Abstract

Aim of the study. This article examines the prevalence and trends of obesity in the AMD Annals for type 1 diabetes (DM1), type 2 diabetes (DM2), and gestational diabetes (GDM). Temporal trends in obesity are also described in specific populations.

Design and methods. Analysis of AMD Annals data from 2004 to 2024 for DM1, DM2, and GDM (2024 only), assessing differences by age, gender, region, and country of origin.

Results. In DM2, a progressive decline in the prevalence of obesity (BMI $\geq$ 30) was documented from 2016 to 2024, despite 35% of the population still being obese. This result is likely linked to the greater use of GLP-1 RAs and SGLT2i (from 7.7% in 2016 to 77.4% in 2024), but with evidence of undertreatment (particularly for SGLT2i) in women. In DM1, however, obesity is on the rise, with an increase in prevalence from 7.8% in 2004 to 14.3% in 2024, especially in patients on multiple injection therapy and a consequent worsening of the cardiovascular risk profile. In GDM (2024), obesity is present in 25.6% of women.

Conclusions. The continuing decline in the prevalence of obesity in DM2 and the current and future availability of increasingly effective weight-management medications gives us hope for the future. In DM1, it is time to recognize the presence of obesity and its associated risks in terms of complications. Obesity is a key risk factor for GDM: therefore, preventive action is needed in the general population to control this public health problem.

KEY WORDS AMD Annals, obesity, type 1 diabetes, type 2 diabetes, gestational diabetes.

Riassunto

Scopo dello studio. Questo articolo esamina la prevalenza ed il trend dell'obesità negli Annali AMD relativi al diabete tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) e diabete gestazionale (GDM). Sono inoltre descritti i trend tem-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Russo G, Manicardi V, Rocca A. L'obesità nelle persone con diabete: i dati degli Annali AMD 2024. JAMD 28:237-245, 2025.

DOI 10.36171/jamd 25.28.3.11

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted September, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 V Manicardi. 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 the article.

porali dell'obesità anche in popolazioni specifiche. *Disegno e metodi.* Analisi dei dati degli Annali AMD, dal 2004 al 2024, su DM1, DM2, e GDM (solo 2024), con una valutazione delle differenze riferibili ad età, genere, regione e Paese di provenienza.

Risultati. Nel DM2, dal 2016 al 2024 si documenta un progressivo calo della prevalenza di obesità ($\text{BMI} \geq 30$), nonostante il 35% della popolazione sia tuttora obesa. Questo risultato è verosimilmente ricollegabile al maggiore utilizzo di GLP-1 RA e SGLT2i, (dal 7,7% del 2016 al 77,4% del 2024), ma con evidenza di un sotto-trattamento (particolarmente per SGLT2i) nelle donne. Nel DM1, invece, l'obesità è in crescita, con un aumento di prevalenza dal 7,8% nel 2004 al 14,2% nel 2024 (soprattutto nei pazienti in terapia multi-iniettiva) e conseguente peggior profilo di rischio cardiovascolare. Nel GDM (2024) l'obesità è presente nel 25,6% delle donne. *Conclusioni.* Il trend in continuo calo della prevalenza dell'obesità nel DM2 e la disponibilità attuale e futura di farmaci sempre più efficaci sul peso lascia ben sperare per il futuro. Nel DM1 è il momento di riconoscere l'importanza della presenza di obesità ed i rischi ad essa legati, in termini di complicanze. L'obesità è un fattore di rischio anche per il GDM: occorre quindi un'azione di prevenzione sulla popolazione generale per arginare questo problema di salute pubblica.

PAROLE CHIAVE Annali AMD; obesità; diabete tipo 1; diabete tipo 2; diabete gestazionale.

Introduzione

Dal 1975 ad oggi la prevalenza dell'obesità è quasi triplicata nel mondo, con un aumento significativo della mortalità globale, a causa delle co-morbidità che inevitabilmente porta con sé, tra cui il diabete⁽¹⁾. Che vi sia uno stretto rapporto fra insorgenza del diabete tipo 2 (DM2), insulino-resistenza ed eccesso ponderale/obesità, è noto da tempo⁽²⁾: non solo l'obesità è presente in una percentuale elevata di persone che vivono con il DM2, ma ne accelera la comparsa ed è quindi una concausa di insorgenza nelle persone predisposte. L'obesità aumenta anche le probabilità di avere ipertensione e iperlipidemia, tutti fattori collegati ad eventi cardiovascolari. Nelle persone con DM2, insieme all'obesità, è molto frequente la coesistenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, MAFLD e sindrome metabolica, tutte condizioni caratterizzate da insulino-resistenza: è pertanto evidente il cluster di fattori di rischio car-

dio-vascolare presenti in questa popolazione. A tale riguardo, un'ampia metanalisi, pubblicata su JAMA Network Open ha dimostrato, con una randomizzazione mendeliana su quasi un milione di soggetti, che l'aumento del BMI è associato ad un maggior rischio di malattia coronarica e diabete di tipo 2, ma non di ictus cerebrale⁽³⁾.

Se il rapporto tra DM2 ed obesità è noto ed atteso, non altrettanto lo è tra DM1 ed obesità: il DM1 insorge di norma in soggetti normopeso e giovani, ma negli ultimi anni si è registrato un aumento nella prevalenza di obesità in questo tipo di diabete, una evidenza a lungo trascurata, che sta diventando una vera emergenza.⁽⁴⁾ L'insorgenza di obesità porta inevitabilmente con sé insulino-resistenza ed aumenta il fabbisogno insulinico, che causa aumento di peso, creando così un circolo vizioso difficile da spezzare. Una recente review di Kueh et al.⁽⁴⁾ analizza le possibili cause, i fattori favorenti e i meccanismi fisiopatologici sottesi, tuttavia, non sono ancora disponibili Linee Guida per la gestione dell'obesità nel DM1.

Diabete tipo 2 e obesità

Il Progetto Annali AMD è nato nel 2004⁽⁵⁾ dall'idea di fondo che «non si può migliorare ciò che non si misura» e la comunità dei diabetologi italiani ha perciò iniziato a misurare e a misurarsi, ad evidenziare le criticità e a mettere in atto azioni di miglioramento continuo.

La raccolta Annali AMD rappresenta oggi un vero registro clinico sul diabete, riconosciuto come tale anche dall'European Diabetes Forum Italia e dalla WHO⁽⁶⁾. Consente inoltre di realizzare un audit clinico nazionale, per monitorare nel tempo le variazioni degli Indicatori di qualità dell'assistenza alle persone con diabete in Italia, di fare benchmarking tra servizi diversi e tra le regioni⁽⁷⁾. Permette infine un confronto *real world* rispetto all'appropriatezza terapeutica, in relazione alle indicazioni delle Linee Guida nazionali ed internazionali^(8,9).

Il numero dei Centri partecipanti negli anni è costantemente cresciuto, a conferma dell'apprezzamento dei diabetologi italiani per questo progetto ambizioso, che permette di migliorare la qualità della cura erogata alle persone con diabete, con ricadute immediate sulla pratica clinica quotidiana: siamo passati da 86 Strutture che hanno aderito nel 2004 a 301 nel 2024, pari a circa la metà dei servizi di diabe-

tologia in Italia, consentendo di raccogliere i dati di una popolazione sempre più ampia e rappresentativa della realtà diabetologica italiana: 758.820 persone con diabete (tipo 1, tipo 2, diabete gestazionale e diabete secondario) nel 2024^(10,11).

I dati degli Annali consentono di valutare molteplici aspetti dell'assistenza al diabete, inclusi la prevalenza e le caratteristiche dei soggetti con diabete tipo 1, tipo 2 e gestazionale con sovrappeso/obesità, nonché la loro evoluzione nel tempo in relazione ad età, sesso e provenienza geografica.

Se analizziamo l'andamento del trend dell'obesità nei dati degli Annali (espresso in termini di BMI ≥ 30) in questi 20 anni, ci rendiamo conto che l'impatto dell'eccesso ponderale ha avuto un incremento progressivo e costante fino al 2016 (da 38,8% a 41,2%), in controtendenza con il costante e progressivo miglioramento di tutti gli altri indicatori di esito intermedio (HbA1c $\leq 7\%$, 53 mmol/mol; LDL-Col < 100 mg/dl; PAS/PAD $< 140/90$ mmHg).

Il miglioramento della qualità di cura erogata alle persone con DM2 – obiettivo primario degli Annali AMD – per oltre 10 anni ha mostrato questo limite, vissuto dalla diabetologia italiana come un vero e proprio fallimento: la mancata riduzione della prevalenza dell'obesità, fattore di rischio cardiovascolare importante nelle persone con diabete, come nella popolazione generale, causa principale di infarto

miocardico nelle donne giovani e nelle donne con diabete^(3,12).

Solo dal 2018 (pazienti visti nell'anno 2016) abbiamo iniziato ad osservare un'inversione di tendenza, graduale, ma costante e netta fino al 2024, con una riduzione della prevalenza di obesità (BMI ≥ 30) da 41,2% a 35,0% (Figura 1). Questo inatteso e insperato risultato (-6,2 punti % di BMI in 8 anni!) è indubbiamente da mettere in relazione con la disponibilità dei farmaci innovativi ed il loro crescente utilizzo: questi farmaci, infatti, oltre alla ottima efficacia nel raggiungimento del controllo metabolico e nella protezione d'organo cardio-renale, hanno un documentato beneficio sul controllo del peso. L'impiego in terapia di GLP-1 RA e di SGLT2i è infatti incrementato complessivamente di 10 volte, passando dal 7,7% del 2016 al 77,4% del 2024, (Tabella1) con una particolare accelerazione dopo le Linee Guida Italiane del luglio 2021⁽⁸⁾ e l'avvio di Nota 100 nel 2022. Ovviamente, non è escluso che altri fattori possano aver contribuito a questo trend, inclusa la progressiva riduzione della prescrizione di sulfaniluree e glinidi, ad oggi utilizzate nel 4,7% dei nostri pazienti con DM2, e dell'insulina prandiale, spesso sostituita in modo efficace da un GLP1RA settimanale⁽¹⁰⁾.

Degna di nota è inoltre la progressiva riduzione della prevalenza di obesità con l'aumentare dell'età⁽¹³⁾: dopo i 65 anni il 28,9% dei DM2 ha un BMI ≥ 30 , e

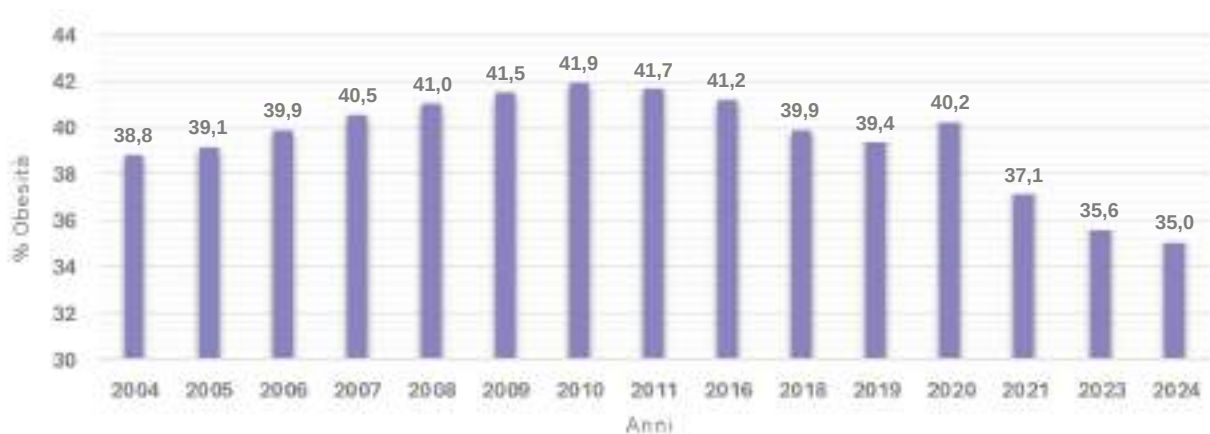


Figura 1 | Trend dell'obesità nella popolazione con DM2 degli Annali AMD (anni 2004-2024).

Tabella 1 | Utilizzo dei nuovi farmaci dal 2016 al 2024 nel DM2.

Terapia	2016	2018	2019	2020	2022	2023	2024
SGLT2i %	4,0	9,5	12,11	16,6	29,0	35,8	41,9
GLP1 RA %	3,7	5,8	10,9	15,7	27,5	31,7	35,5

dopo i 75 anni la prevalenza scende al 27,4%,⁽¹⁶⁾ verosimilmente per la minore aspettanza di vita delle persone obese.

Nonostante questa riduzione nel tempo, la prevalenza di obesità nella popolazione del Progetto Annali AMD è tuttora considerevole: il 35% dei pazienti con DM2 ha infatti BMI $\geq$ 30, e complessivamente il 73% è in sovrappeso o obeso.

Dai dati riportati nelle Monografie degli Annali AMD, è possibile ricavare preziose informazioni sull'andamento dell'obesità nel DM2 in popolazioni specifiche, in particolare in relazione a genere, età, e diversa origine geografica o regionale.

Per quanto riguarda il *genere*, la percentuale di pazienti con valori di BMI $\geq$ 30 è andata complessiva-

mente riducendosi dal 2019 al 2023 sia negli uomini (-4,6%) che nelle donne (-6,9%), sebbene permanga tuttora una prevalenza di obesità superiore nel genere femminile (Figura 2), in particolare nella fascia di età più giovane (< 55 anni) e nelle classi di BMI più elevate (>35 e > 40); solo dopo i 75 anni la prevalenza di obesità è simile tra maschi e femmine^(14,16,17)

La popolazione con DM2 degli Annali è progressivamente invecchiata nel tempo⁽⁴⁾, raggiungendo il 35% di *pazienti con età $\geq$ 75 anni* nel 2024, in cui si verifica la maggiore riduzione della prevalenza di obesità^(13,15) (Figura 3). Di grande interesse è anche la riduzione della prevalenza di obesità dal 2019 al 2023, soprattutto nelle persone con DM2 di età più giovane (< 65 anni) (Figura 4).

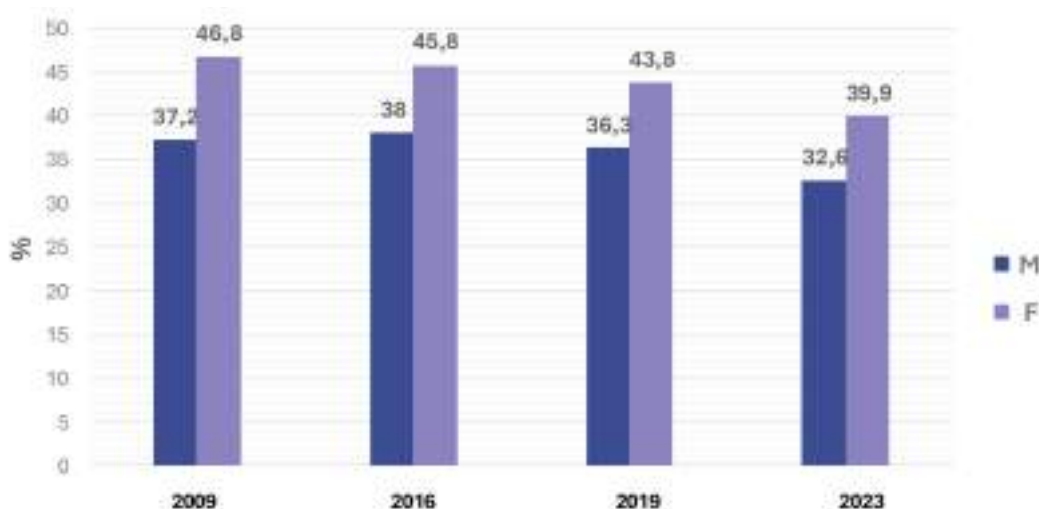


Figura 2 | Prevalenza dell'obesità in base al genere nel DM2.

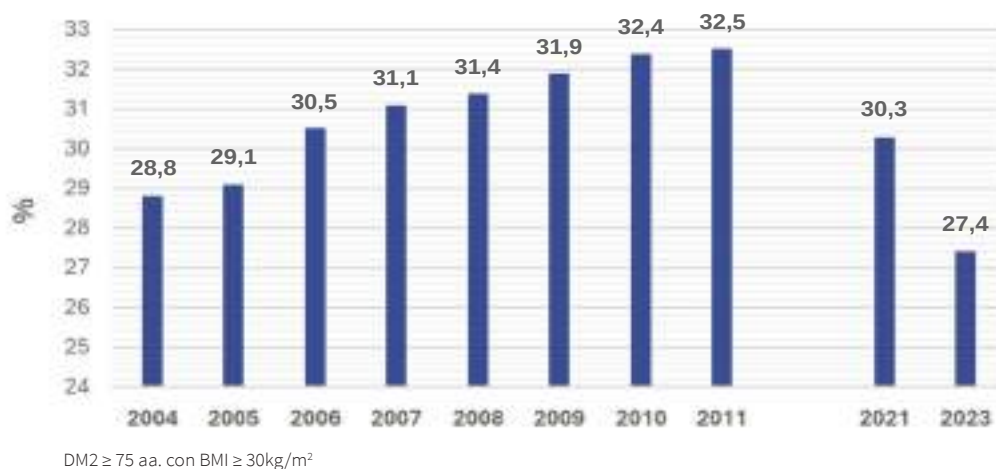


Figura 3 | Trend dell'obesità nella popolazione anziana (> 75a) con DM2.

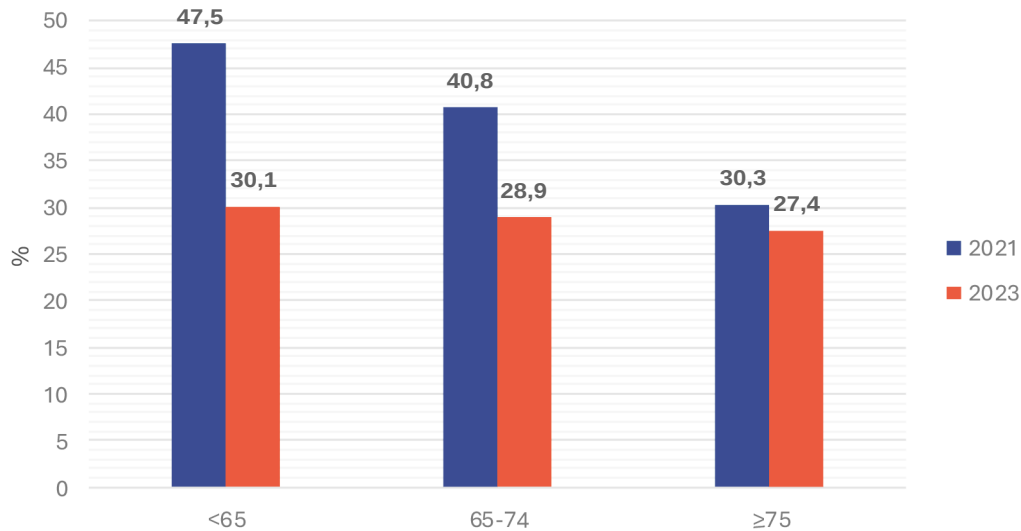


Figura 4 | Prevalenza di obesità nel 2021 vs 2023 per fascia di età nel DM2.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci innovativi^(14,15,17), nonostante il costante e significativo incremento d'impiego, si rileva già dal 2016 un minor utilizzo sia di GLP-1 RA, ma soprattutto di SGLT2i, nel genere femminile (Figura 5): questa differenza di genere a sfavore delle donne, nell'uso dei farmaci che hanno dimostrato di offrire una protezione cardio-renale, richiede una riflessione da parte dei diabetologi, anche se potrebbe essere motivata da una maggiore comparsa di effetti collaterali non tollerati. Fino ad oggi, infatti, nei dati degli Annali, a differenza dei dati internazionali⁽¹⁸⁾, non si erano mai documentate differenze di trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare in base al genere nel-

la popolazione con diabete in Italia⁽¹⁹⁾. Anche nella popolazione anziana, oltre i 75 anni, si riduce considerevolmente la quota di pazienti in trattamento con SGLT2i (27,5%) e particolarmente con GLP1 RA (20,6%), a favore di un maggior utilizzo dei DPP4i (30,8%), considerati più "maneggevoli" in una popolazione complessivamente più fragile e a minor prevalenza di obesità⁽¹³⁾, un atteggiamento prescrittivo che merita una approfondita riflessione alla luce dell'elevato rischio cardio-renale di questa popolazione. Negli anni che hanno preceduto l'ingresso degli SGLT2i nella disponibilità dei diabetologi, i DPP4i infatti hanno rappresentato una classe di farmaci sicura e maneggevole per le persone anziane

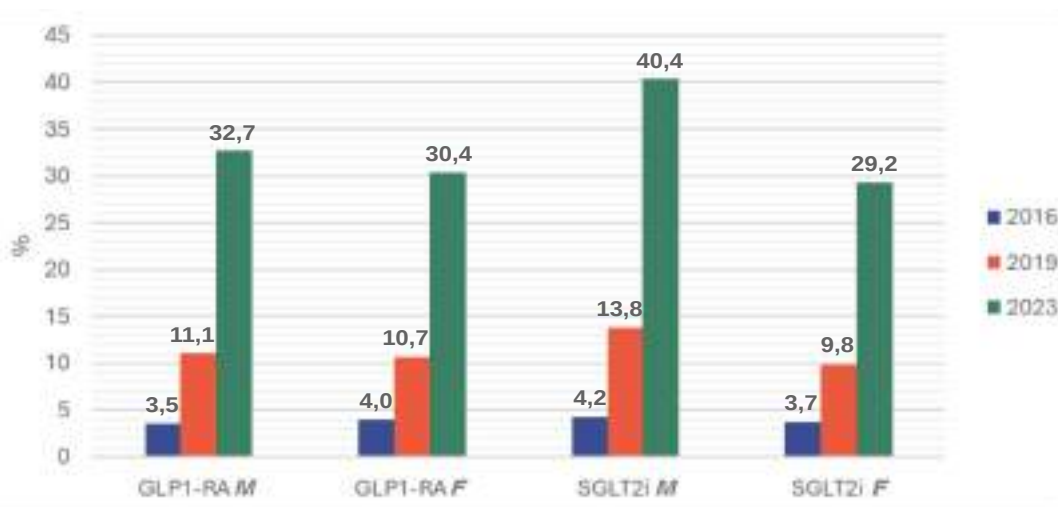


Figura 5 | Trend di utilizzo dei farmaci "innovativi" in base al genere nel DM2.

e fragili: assenza di ipoglicemie, utilizzabili (alcuni a dosi ridotte) anche nell'insufficienza renale cronica, neutri sul peso, efficaci in associazione con una sola somministrazione di insulina basale^(13,16).

La prevalenza di obesità nel DM2 in Italia presenta anche *differenze regionali*: dal 2019 al 2023 si registra una riduzione in tutte le regioni, tranne in Molise (da 42,8 a 45,3%) e Valle d'Aosta (da 38,4 a 41,2%). Nel 2019 il range di prevalenza varia dal 35,1% della Liguria al 43,7 % dell'Emilia-Romagna, e nel 2023 dal 29,4% della Liguria al 45,3% del Molise. Rispetto al 2019, le regioni con BMI $\geq$ 30 che superano il 40% scendono da 7 a 3: oltre a Molise e Valle d'Aosta, anche l'Emilia-Romagna presenta ancora una prevalenza di BMI del 40%⁽⁷⁾.

Negli ultimi due anni, nell'analisi degli Annali, sono state considerate anche le *popolazioni con diversa origine geografica*⁽²⁰⁾. In oltre 179.000 pazienti con DM2 è stato riportato il Paese di origine: il 19,8% di questi soggetti proviene da 13 paesi diversi dall'Unione Europea, ed è in carico ai servizi di diabetologia italiani. Si tratta prevalentemente di uomini, di età più giovane rispetto ai pazienti Italiani (con un delta superiore a 10 anni), con minore durata di malattia e ridotta prevalenza di complicanze croniche. Solo dai paesi dell'Est Europa la popolazione migrante è soprattutto femminile, per l'occupazione prevalente nell'assistenza alla persona. Per quanto riguarda l'obesità, il BMI medio e la prevalenza sono lievemente inferiori rispetto a quelle della popolazione dell'UE. La differenza maggiore si riscontra nella popolazione asiatica, dove però i criteri per definire l'obesità sono più restrittivi (BMI >25).

Anche la presenza di *epatosteatosi e di MAFLD* correla direttamente con l'obesità: il 73,9% dei DM2 negli Annali ha un indice HSI >36 che depone per MAFLD, ma ben il 99,8% delle persone con DM2 con BMI $\geq$ 30 ha un HSI diagnostico per MAFLD⁽²¹⁾: anche su questo ambito di grande importanza nelle persone con DM2, farmaci come i GLP1-RA o i doppi agonisti sia del GLP1 che del GIP potranno giocare un ruolo di rilievo nella regressione di questa patologia.

Diabete tipo 1 e obesità

Gli Annali 2024 hanno analizzato i dati di 48.091 persone con DM1 (+12,9% rispetto al 2023), di età media di 48,8 anni, di cui 54,3% maschi e 45,7% femmine, il 18,3% con età superiore a 65 anni. La durata media del diabete è di 22,8 $\pm$ 14,8 anni, e oltre il 50% di

questi ha una durata di malattia superiore a 20 anni. Per quanto riguarda l'obesità, il BMI medio è di 25,3 $\pm$ 4,6 Kg/m², il 14,2% presenta un BMI $\geq$ 30, e ben il 30,4% è in sovrappeso od obeso: la presenza di questa condizione ha – verosimilmente – portato ad utilizzare la metformina complessivamente nel 9,5% del totale dei pazienti; questa percentuale raggiunge però il 28,5% nei DM1 obesi, probabilmente per tentare di contrastare l'insulino-resistenza. Poco meno della metà dei DM1 è normopeso⁽¹⁰⁾.

Al contrario di quanto osservato nel DM2, nella raccolta dati degli Annali la prevalenza di obesità nel DM1 mostra un trend in continuo aumento: dal 7,8% del 2004 al 14,2 % del 2024 (Figura 6). Anche nella popolazione generale il trend dell'obesità è in crescita, ma l'incremento dell'obesità che si osserva nel DM1 è maggiore (14,2% vs 12,9%). Purtroppo per ora non abbiamo la possibilità di utilizzare i nuovi farmaci, efficaci sul peso corporeo, nel DM1 e questo limita la capacità di contrastare l'aumento ponderale. Recenti dati di letteratura offrono risultati incoraggianti in questa direzione per il prossimo futuro.⁽²²⁾

Uno studio tratto dai dati degli Annali 2019⁽²³⁾ ha analizzato la prevalenza di obesità nel DM1 in base al genere, evidenziando che la prevalenza totale è simile tra i generi (13% nei maschi e 13,9% nelle femmine), aumenta con l'età e caratterizza 1 persona su 6 dopo i 65 anni. Solo l'obesità severa (BMI > 35) prevale nelle femmine, che mostrano un rischio maggiore del 45% di avere obesità severa rispetto ai maschi nella analisi multivariata. I DM1 obesi mostrano inoltre un peggior controllo glicolipidico e pressorio ed una peggiore qualità di cura complessiva (Score Q)^(24,25) senza differenza tra i sessi. Lo Score Q medio è 29,1 nei DM1 non obesi vs 26 negli obesi, sia M che F (p<0,001) e lo Score Q < 15, che correla con l'aumentato rischio cardiovascolare, è presente nel 3,8% dei M non obesi vs l'8% dei M obesi, e nel 3,4% delle F non obese vs il 7,2% di quelle obese (p<0,001). In coerenza con questo dato, anche le complicanze sia micro che macrovascolari del diabete sono più frequenti nei diabetici DM1 obesi, sia maschi che femmine (Retinopatia Diabetica, e-GFR <60 ml/min, Eventi Cardiovascolari: p<0,001). Queste evidenze da analisi *real world* sono confermate dalla letteratura internazionale⁽²⁶⁾ e dimostrano l'urgenza di affrontare il tema dell'obesità nel DM1, che aumenta il rischio cardiovascolare e renale di questa popolazione, come evidenziato dalle linee guida ESC 2023⁽²⁷⁾.

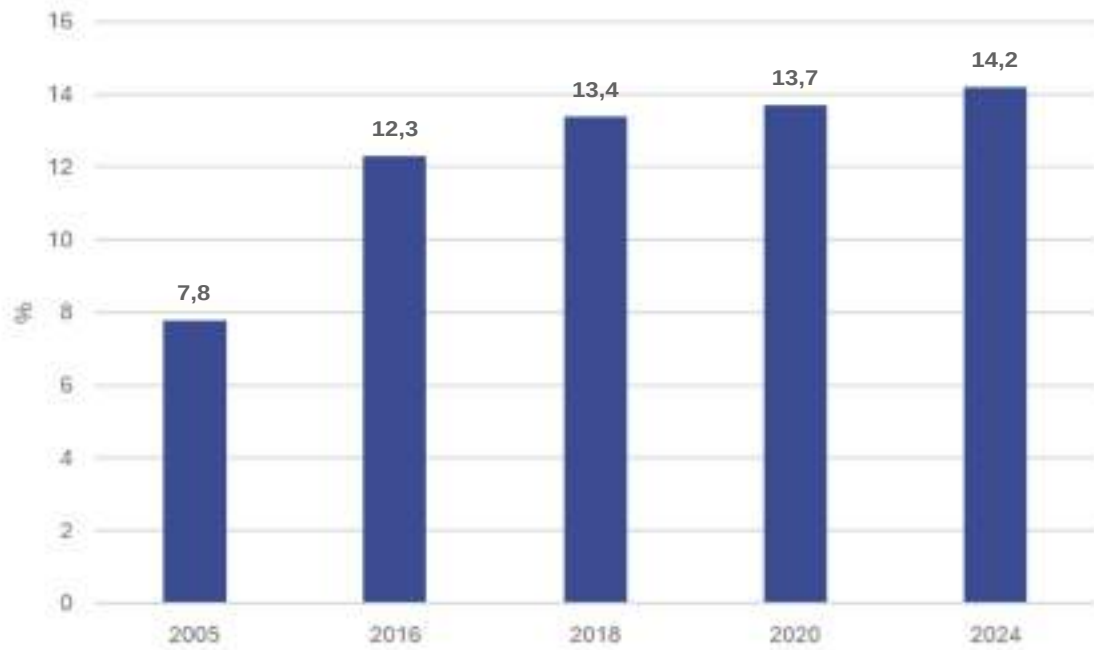


Figura 6 | Trend dell'obesità nel DM1 dal 2004 al 2024.

Diabete gestazionale (GDM)

Da ormai tre anni gli Annali raccolgono ed analizzano anche i dati delle donne affette da diabete gestazionale (GDM)⁽¹⁰⁾. L'obesità pregravidica costituisce uno dei fattori di rischio più rilevanti per l'insorgenza del diabete in gravidanza, ed impone l'esecuzione precoce dell'OGTT (tra la 16^a e la 18^a settimana). Nei dati degli Annali 2024 le donne con diagnosi di GDM sono state 13.785, con età media di 33,6 anni; il 55,6% proveniente da paesi extra UE. Il fattore di rischio più rappresentato è l'età > 35 anni (41,1%), ma a seguire l'obesità pregravidica caratterizza 1 donna su 4 (25,6%), in crescita rispetto agli anni precedenti. Più della metà di queste donne ha eseguito l'OGTT nei tempi considerati.

Anche per l'insorgenza del GDM l'obesità è un fattore rilevante, che andrebbe affrontato con una prevenzione sulla popolazione generale, sugli stili di vita e sulla alimentazione sana, per non arrivare alla gravidanza con questo problema. Compito dei diabetologi, oltre alla presa in carico e alla gestione del diabete in gravidanza, è anche occuparsi di prevenire il DM2 che può insorgere negli anni successivi, soprattutto nelle donne che non recuperano il peso ideale post-gravidico.

Conclusioni

I dati degli Annali AMD documentano una tendenza in riduzione della prevalenza di obesità nel DM2, iniziata da qualche anno, grazie soprattutto all'uso sempre più diffuso dei farmaci innovativi. Nel DM1 il trend è invece opposto e pone il tema dell'obesità come una vera emergenza da approfondire e affrontare, per ridurre il rischio cardiovascolare già di per sé elevato in questa popolazione. Anche nel GDM l'obesità pregravidica gioca un ruolo di primo piano, e si conferma il secondo fattore di rischio, dopo l'età, per la comparsa del diabete.

L'analisi di questi dati dovrà portarci a comprendere più approfonditamente, anche con l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, già applicata al Progetto Annali⁽²⁸⁾, quali siano i driver di comportamento prescrittivo da correggere, per far sì, ad esempio, che migliori l'adeguatezza del trattamento con i nuovi farmaci nelle donne con DM2, con BMI elevato, rispetto agli uomini. L'analisi attenta delle caratteristiche di popolazione, sfruttando anche l'utilizzo di monografie tematiche, o di focus mirati ad esplorare aspetti specifici, ci potrà aiutare nel proseguire con sempre più efficacia nel percorso virtuoso di miglioramento della qualità assistenziale per i pazienti seguiti presso le Diabetologie italiane, che dal 2004 costituisce il cuore del Progetto Annali AMD.

Si ringrazia tutto il Gruppo Annali e tutti i diabetologi che partecipano annualmente alla raccolta dati degli Annali AMD, con il loro lavoro volontario e gratuito.

Messaggi chiave

- Questo articolo esamina il trend della prevalenza di obesità nei dati degli Annali AMD dal 2004 al 2024 nel DM2, DM1 e GDM (solo 2024).
- I dati degli Annali AMD dimostrano nel DM2 una riduzione costante della prevalenza di Obesità dal 2016 al 2024, scesa dal 41,2% al 35% (-6,2%).
- L'obesità prevale nelle donne, mentre nella popolazione di età >75 anni la prevalenza di obesità è più bassa (27,8%), senza differenze di genere.
- La riduzione maggiore di prevalenza di obesità dal 2019 al 2023 si è verificata nella fascia di età < 65 anni.
- L'aumento di prescrizione di GLP1-RA ed SGLT2i dal 2016 al 2024 può spiegare questa inversione di tendenza.
- Il DM1 invece mostra un aumento della prevalenza di obesità dal 7,8% del 2004 al 14,2% del 2024, che prevale nei pazienti in terapia multiniettiva.
- Nel GDM, 1 donna su 4 (25,6%) ha una obesità pregravidica.

Conflitti di interessi

V. Manicardi e A. Rocca: nessuno. G. Russo: Sanofi, Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Abbott.

Bibliografia

1. World Health Organization. Obesity and overweight factsheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (consultato il 1 settembre 2025).
2. Goldstein BJ, Jabbour S, Furlong K. Obesity, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. In: Rubin R, Strayer DS (eds.) Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine. VII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
3. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. JAMA Netw Open 1(7):e183788. Published 2018 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3788, 2018.
4. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. Int J Obes (Lond) 48(3):289-301. doi:10.1038/s41366-023-01429-8, 2024.
5. AMD - Le pubblicazioni Annali. <https://aemmedi.it/annali-amd/> (consultato il 1 settembre 2025).
6. World Health Organization European Region: measuring the global diabetes targets in the WHO European Region: Italy Case Study. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380311/WHO->

EURO-2025-11168-50940-77310-eng.pdf (consultato il 1 settembre 2025).

7. AMD - Monografie Annali 2023: Annali Regionali Diabete T1 e Diabete T2. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/12/MONOGRAFIE-ANNALI-REGIONALI-DIABETE-T1-e-T2-prot.pdf> (consultato il 1 settembre 2025)
8. AMD - Linee-guida e Raccomandazioni: la terapia del diabete tipo 2 AMD-SID-ISS. (consultato il 1 settembre 2025).
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 48(1 Suppl 1):S181-S206. doi:10.2337/dc25-S009, 2025.
10. AMD - Annali AMD 2024. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2025/05/Annali_2024_Valutazione-indicatori-prot.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
11. Russo GT, De Cosmo S, Nicolucci A et al. Type 2 diabetes specialist care in Italy in the AMD Annals initiative 2024: the path is traced. Diabetes Res Clin Pract 225:112273. doi:10.1016/j.diabres.2025.112273, 2025.
12. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 133(9):916-947. doi:10.1161/CIR.0000000000000351, 2016.
13. AMD - Monografie Annali 2023: Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza nel diabete tipo 2 in relazione all'età degli assistiti. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2025/04/AMD_volume_annali_anziano_prot.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
14. AMD - Monografie Annali 2023: Profili di assistenza al diabete tipo 2 in base al genere. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2025/04/AMD_volume_annali_genere2023_rev1_completo_prot.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
15. AMD - Monografie Annali 2021: Valutazione della qualità dell'assistenza al diabete in Italia: differenze di genere nel diabete tipo 2. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/04/1_MONO_OK5-prot.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
16. AMD - Monografie Annali 2021: Focus su diabete nell'anziano. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/02/Monografia_AN-ZIANI_TT-prot-1.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
17. AMD - Monografie Annali 2018: Qualità di cura in base al genere nel DM2. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/04/AMD-Monografia-cura-in-base-al-genere-nel-DM2-ok-prot-1.pdf> (consultato il 1 settembre 2025).
18. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG et al. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: a Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 132(25):2424-2447. doi:10.1161/CIR.0000000000000343, 2015.
19. Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL, Giandalia A, Calabrese M, Cimino E, Antenucci D, Bollati P, Li Volsi P, Maffettone A, Speroni G, Suraci C, Torlone E, Russo G. Gender differences in type 2 diabetes (Italy) Ital J Gender-Specific Med 2(2):60-68. doi 10.1723/2446.25646, 2016.
20. AMD - Monografia Annali 2023: Qualità di Cura alle persone con Diabete Tipo 2 provenienti da diverse aree geografiche. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/12/Annali_18_12_2024_prot.pdf (consultato il 1 settembre 2025).
21. Giorda C, Forlani G, Manti R et al. Occurrence over time and regression of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes.

Diabetes Metab Res Rev 33(4):10.1002/dmrr.2878. doi:10.1002/dmrr.2878, 2017.

22. Rosen CJ. Semaglutide for Type 1 Diabetes - A New Twist on an Old Story. NEJM Evid 4(8):EVIDe2500178. doi:10.1056/EVIDe2500178, 2025.

23. Giandalia A, Russo GT, Ruggeri P et al. The Burden of Obesity in Type 1 Diabetic Subjects: A Sex-specific Analysis From the AMD Annals Initiative. J Clin Endocrinol Metab 108(11):e1224-e1235. doi:10.1210/clinem/dgad302, 2023.

24. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D et al. AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. Diabetes Care 34:347-52, 2011.

25. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M et al. QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular even-

ts: results of the QuED study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 18:57-65, 2008.

26. Genua I, Franch-Nadal J, Navas E et al. Obesity and related comorbidities in a large population-based cohort of subjects with type 1 diabetes in Catalonia. Front Endocrinol (Lausanne) 13:1015614. Published 2022 Dec 2. doi:10.3389/fendo.2022.1015614, 2022.

27. Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 44(39):4043-4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192, 2023.

28. Musacchio N, Giancaterini A, Guaita G et al. Artificial Intelligence and Big Data in Diabetes Care: a Position Statement of the Italian Association of Medical Diabetologists. J Med Internet Res 22(6):e16922. Published 2020 Jun 22. doi:10.2196/16922, 2020.

SIMPOSIO

La rivoluzione incretinica The incretin revolution

Dario Tuccinardi^{1,2}

¹Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma. ²Research Unit of Endocrinology and Diabetology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico, Roma.

Corresponding author: d.tuccinardi@policlinicocampus.it

Abstract

Obesity is now recognized as a chronic, relapsing, and heterogeneous disease, prompting a paradigm shift in therapeutic strategies. Incretin-based therapies, specifically GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 receptor agonists, have redefined the management of obesity through their potent and sustained weight loss effects and broad impact on associated comorbidities. This narrative review synthesizes the latest evidence from large randomized clinical trials, such as SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT, and ESSENCE, highlighting improvements not only in weight outcomes but also in cardiovascular risk reduction, renal function preservation, reversal of steatohepatitis, and symptom relief in osteoarthritis and obstructive sleep apnea. These results support a new therapeutic model in which incretin-based treatments are selected based on clinical phenotype and implemented proactively to modify disease trajectories. Emphasis is placed on integrating these therapies into accessible and structured healthcare pathways.

KEY WORDS obesity; incretins; semaglutide; tirzepatide; GLP-1 receptor agonist; GIP/GLP-1 dual agonist; clinical trials; metabolic comorbidities; pharmacotherapy; personalized medicine.

Riassunto

Negli ultimi anni, l'obesità è stata ridefinita come una malattia cronica, recidivante e multifattoriale, superando il modello obsoleto del semplice squilibrio energetico. Questa nuova visione ha coinciso con una rivoluzione terapeutica guidata dalla farmacoterapia su base incretinica. Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 rappresentano oggi la classe di farmaci anti-obesità con il maggior numero di evidenze scientifiche, dimostrando non solo una perdita di peso marcata e duratura, ma anche miglioramenti significativi delle comorbidità cardiovascolari, renali, epatiche e respiratorie. Trial clinici come SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT ed ESSENCE hanno evidenziato che questi trattamenti riducono gli eventi cardiovascolari maggiori, migliorano gli esiti nello scompenso cardiaco, rallentano la progressione della malattia renale, favoriscono la regressione della steatoepatite e



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tuccinardi D. La rivoluzione incretinica. JAMD 28:246–251, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.12

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 D. Tuccinardi. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

alleviano i sintomi dell'apnea ostruttiva del sonno e dell'osteoartrosi. Questo articolo sintetizza i principali risultati di tali studi fondamentali e sottolinea l'importanza di un uso precoce, fenotipicamente guidato e centrato sul paziente di queste terapie nella pratica clinica.

PAROLE CHIAVE obesità; incretine; semaglutide; tirzepatide; GLP-1; GIP; trial clinici; comorbidità metaboliche; trattamento farmacologico; medicina personalizzata.

Introduzione

Negli ultimi anni, l'obesità è stata definitivamente riconosciuta come una malattia cronica, eterogenea, recidivante e progressiva, che colpisce oltre 650 milioni di adulti nel mondo. Non si tratta semplicemente di un eccesso ponderale, ma di una condizione patofisiologica multisistemica che rappresenta un determinante primario di numerose malattie croniche, tra cui diabete tipo 2 (T2D), malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), scompenso cardiaco, nefropatia cronica (CKD), steatosi epatica metabolica (MASLD) e numerose complicanze meccaniche e respiratorie⁽¹⁾. Questo cambio di paradigma ha innescato una profonda trasformazione del modello terapeutico: dall'approccio centrato sul solo calo ponderale si è passati a una strategia centrata sulla modificazione del decorso clinico delle comorbidità associate all'obesità.

La perdita di peso intenzionale si associa a miglioramenti significativi di quasi tutte le complicanze correlate all'obesità, ma l'entità e la natura del beneficio dipendono dal meccanismo d'azione dell'intervento e dal fenotipo clinico del paziente. L'intervento terapeutico ottimale - che si tratti di modifiche dello stile di vita, farmacoterapia o chirurgia metabolica - dovrebbe essere personalizzato sulla base di tre direttrici fondamentali: 1) la solidità dell'evidenza che collega l'intervento al miglioramento della comorbidità target; 2) la soglia di perdita di peso necessaria per ottenere un effetto modificante di malattia; 3) la presenza di effetti pleiotropici indipendenti dalla perdita di peso.

Questo modello è già pienamente adottato nella cura del diabete tipo 2, dove i farmaci ipoglicemizzanti vengono selezionati in base all'impatto su eventi cardiovascolari, progressione della nefropatia o scompenso cardiaco, più che sulla sola riduzione dell'HbA1c. Un cambio analogo è ora in atto

nella medicina dell'obesità, grazie allo sviluppo dei farmaci incretinici. Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 rappresentano oggi la classe di farmaci anti-obesità con la più solida base di evidenze cliniche, derivata da numerosi trial randomizzati controllati. Queste molecole inducono una perdita di peso sostanziale ($\geq 15-20\%$ in media nei trial registrativi), e producono miglioramenti significativi della pressione arteriosa, del controllo glicemico, della steatosi epatica, della funzione cardiovascolare e della qualità di vita^(2,3).

Tra gli studi più rilevanti, lo studio SELECT ha dimostrato che semaglutide 2.4 mg riduce del 20% l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti con obesità e ASCVD ma senza T2D [4]. Parallelamente, tirzepatide ha mostrato un profilo altamente favorevole su vari biomarcatori cardiometabolici in individui con obesità e un potenziale beneficio anche nei soggetti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF)^(2,5).

In parallelo, è emersa una maggiore consapevolezza dell'estrema eterogeneità fenotipica dell'obesità, che include forme insulino-resistenti, sarcopeniche, lipotossiche epatiche, e condizioni associate ad alto rischio cardiovascolare o renale. Tale eterogeneità giustifica un impiego mirato e differenziato degli agonisti incretinici, che combinano potenti effetti anoressizzanti, benefici metabolici sistemici e sicurezza cardiovascolare.

Importante è anche il valore della prevenzione: l'impiego precoce di agonisti GLP-1 o GIP/GLP-1 in soggetti con obesità ma senza complicanze manifeste può prevenire la progressione verso stati clinicamente conclamati. Nel prediabete, ad esempio, questi farmaci sono in grado di ripristinare la normoglicemia e prevenire la comparsa di T2D.

Alla luce dell'accumulo di evidenze da studi randomizzati e da esperienze real-world, emerge oggi con forza la necessità di un approccio strutturato alla prescrizione farmacologica nell'obesità. Questo approccio dovrebbe basarsi sulla caratterizzazione fenotipica della persona, inclusi profili metabolici, epatici, renali, cardiovascolari e meccanici, e sulla corrispondenza tra il meccanismo d'azione del farmaco e l'obiettivo clinico primario.

Questo articolo si propone di sintetizzare le principali evidenze cliniche a supporto dell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei dual agonisti GIP/GLP-1 nel trattamento dell'obesità, con particolare attenzione agli endpoint metabolici, cardiovascolari, epatici e alla qualità della vita, sulla base dei

principali trial randomizzati condotti tra il 2015 e il 2025.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e scompenso cardiaco (HFpEF)

Nel trial SELECT, condotto su 17.604 soggetti con obesità e ASCVD ma senza diabete, semaglutide 2.4 mg ha determinato una riduzione del 20% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), con un hazard ratio (HR) di 0.80 (IC95% 0.72–0.90), e una riduzione della mortalità per tutte le cause del 19%⁽⁴⁾.

Nel trial STEP-HFpEF, semaglutide ha migliorato significativamente la capacità funzionale (6MWD +20.3 m), la qualità della vita (KCCQ +7.8 punti), ridotto la PCR e il peso corporeo (–13.3% vs –2.6%) e ha mostrato una tendenza alla riduzione degli eventi di scompenso cardiaco (HR 0.08; IC95% 0.00–0.42⁽⁶⁾). Tirzepatide ha mostrato, nel trial SUMMIT, una riduzione significativa dell'outcome composito morte CV o ospedalizzazione per scompenso (HR 0.62; IC95% 0.41–0.95), principalmente guidata dalla riduzione delle ospedalizzazioni per HF (HR 0.54),

oltre a miglioramenti funzionali (KCCQ +6.9; 6MWD +18.3 m)⁽⁵⁾ (Tabella 1).

Malattia renale cronica (CKD)

Nel SELECT, semaglutide ha ridotto un endpoint renale composito (declino eGFR ≥50%, macroalbuminuria, o necessità di terapia sostitutiva renale) del 22% rispetto a placebo⁽⁴⁾. Questo beneficio si è accompagnato alla riduzione dei MACE e della mortalità, confermando un effetto cardio-reno-metabolico complessivo⁽⁷⁾.

Tirzepatide ha mostrato miglioramenti nei biomarcatori renali e nell'eGFR nei trial SUMMIT e SURMOUNT-1, anche se tali endpoint erano secondari e non pre-specificati⁽²⁾ (Tabella 1).

Prediabete e prevenzione del diabete tipo 2

Nel trial STEP 1, l'84% dei soggetti con prediabete trattati con semaglutide ha ottenuto la normalizzazione della glicemia⁽⁸⁾. Nel SURMOUNT-1, tirzepatide 15 mg ha ridotto del 94% il rischio di progressione a diabete in soggetti con obesità e prediabete⁽²⁾ (Tabella 1).

Tabella 1 | Effetti clinici di semaglutide e tirzepatide sulle complicanze dell'obesità.

Complicanza/Fenotipo	Semaglutide	Tirzepatide
ASCVD	–20% MACE; –19% mortalità (SELECT) ⁽⁴⁾	Dati attesi da SURMOUNT-MMO
HFpEF	+20.3 m 6MWD; +7.8 KCCQ; –13.3% peso; HR HF 0.08 (STEP-HFpEF) ⁽⁶⁾	+18.3 m 6MWD; +6.9 KCCQ; HR 0.62 Morte CV/ HF; HR 0.54 HF ospedalizz. (SUMMIT) ⁽⁵⁾
CKD	–22% endpoint renale composito (SELECT) ^(4,7)	Miglioramento eGFR e marker renali (SUMMIT, SURMOUNT-1) ⁽²⁾
Prediabete / Prevenzione T2D	Normoglicemia nell'84% dei prediabetici (STEP 1) ⁽⁸⁾	–94% progressione a T2D (SURMOUNT-1) ⁽²⁾
MASLD / MASH	62.9% risoluzione MASH; 1/3 regressione fibrosi (ESSENCE) ⁽⁹⁾	44–62% risoluzione MASH; >50% regressione fibrosi (SYNERGY-NASH) ⁽¹⁰⁾
Complicanze meccaniche (OA, OSA)	–22.6 WOMAC; >60% sollievo dolore (STEP 9) ⁽¹¹⁾	–62.8% AHI; miglioramento saturazione e sonnolenza (SURMOUNT-OSA1) ⁽¹²⁾

Questa tabella riassume gli effetti clinici degli agonisti del recettore del GLP-1 (semaglutide) e dei dual agonisti GIP/GLP-1 (tirzepatide) sulle principali complicanze associate all'obesità, tra cui malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF), malattia renale cronica (CKD), prediabete e progressione a diabete tipo 2 (T2D), steatosi epatica metabolica (MASLD/MASH), complicanze meccaniche (osteoartrosi e apnee ostruttive notturne), oltre all'efficacia in termini di perdita di peso. I dati riportati derivano dai principali trial clinici randomizzati disponibili. ABBREVIAZIONI: ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, Hazard Ratio; IC95%, 95% Confidence Interval; HFpEF, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; 6MWD, 6-Minute Walk Distance; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; CKD, Chronic Kidney Disease; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; T2D, Type 2 Diabetes; MASLD, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MASH, Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; OSA, Obstructive Sleep Apnea; AHI, Apnea–Hypopnea Index; QoL, Quality of Life;

MASLD/MASH

Nel trial ESSENCE, semaglutide 2.4 mg ha ottenuto la risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi nel 62.9% dei pazienti, e regressione fibrotica in oltre un terzo dei soggetti⁽⁹⁾.

Nel trial SYNERGY-NASH, tirzepatide ha raggiunto la risoluzione di MASH nel 44–62% e regressione fibrotica ≥ 1 stadio in oltre il 50% dei pazienti⁽¹⁰⁾ (Tabella 1).

Complicanze meccaniche: osteoartrosi e apnee ostruttive notturne (OSA)

Nel trial STEP 9, semaglutide ha migliorato significativamente i sintomi di osteoartrosi, con una riduzione clinicamente rilevante del punteggio WOMAC (-22.6 vs -10.3 ; $p < 0.001$) e oltre il 60% dei pazienti ha riportato sollievo dal dolore⁽¹¹⁾.

Tirzepatide è il primo farmaco approvato dalla FDA per l'OSA in soggetti con obesità. Nel trial SURMOUNT-OSA1 ha ridotto l'AHI del 62.8% e ha migliorato saturazione, sonnolenza diurna e pressione arteriosa⁽¹²⁾ (Tabella 1).

Perdita di peso clinicamente rilevante e stratificazione terapeutica

Le soglie di perdita di peso ottenibili con gli AOM permettono una personalizzazione del trattamento in base alle comorbidità (Figura 1):

- Semaglutide 2.4 mg: -14.9% (STEP 1)⁽³⁾
- Tirzepatide 15 mg: -20.9% (SURMOUNT-1)⁽²⁾
- Tirzepatide vs semaglutide: -20.2% vs -13.7% (SURMOUNT-5)^(12,13)

Queste soglie sono sufficienti per indurre remissione di MASLD, miglioramento dell'HFpEF, prevenzione del diabete, riduzione dell'AHI e miglioramento della QoL. L'intensità della terapia va quindi commisurata alla gravità del fenotipo e all'obiettivo clinico.

Discussione

Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 hanno profondamente trasformato l'approccio farmacologico all'obesità, superando la visione incentrata esclusivamente sull'indice di

massa corporea per abbracciare una strategia fenotipica, orientata alle complicanze e centrata sul paziente. Le evidenze cliniche emergenti, provenienti da trial randomizzati controllati di ampio respiro come SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT ed ESSENCE, confermano che questi agenti non sono semplicemente strumenti per il calo ponderale, ma veri e propri farmaci modificanti di malattia, capaci di influenzare positivamente una molteplicità di assi patofisiologici.

Nel contesto della prevenzione cardiovascolare, semaglutide 2.4 mg ha mostrato una riduzione del 20% del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti con obesità e malattia cardiovascolare nota, ma senza diabete, rappresentando attualmente l'unico farmaco anti-obesità con indicazione di prevenzione secondaria⁽⁴⁾. Parallelamente, tirzepatide e semaglutide hanno migliorato la classe NYHA, la capacità funzionale e la qualità di vita nei soggetti con obesità e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF), suggerendo un effetto cardioprotettivo indipendente dal glucosio e dal peso, potenzialmente mediato da meccanismi anti-infiammatori ed emodinamici^(5,6).

Anche l'apparato renale beneficia dell'azione incretinica. Una post hoc dello studio SELECT ha dimostrato che semaglutide rallenta la perdita di funzione renale e riduce l'incidenza di eventi nefrologici rilevanti, inclusa la progressione verso l'insufficienza renale terminale⁽⁷⁾. Questo amplia in modo sostanziale l'applicabilità clinica dei GLP-1 RA nei soggetti con rischio renale anche in assenza di diabete tipo 2. Per quanto riguarda la componente epatica, semaglutide e tirzepatide hanno mostrato miglioramenti istologici rilevanti nella MASLD e nella MASH, con risoluzione della steatoepatite e regressione della fibrosi in oltre il 60% dei pazienti in stadi F2–F3. Questi effetti sono confermati anche da miglioramenti nella PDFF (MRI) e nella normalizzazione delle transaminasi, indicando un ruolo sempre più centrale di queste molecole nella gestione della patologia epatica metabolica, anche in attesa di farmaci specifici per la MASH^(9,10).

Un ambito cruciale per il futuro è la prevenzione primaria. Evidenze recenti dimostrano che l'intervento farmacologico precoce in soggetti ad alto rischio ma ancora privi di complicanze manifeste può ridurre l'incidenza futura di eventi. Tirzepatide ha mostrato una riduzione del 94% del rischio relativo di progressione a diabete tipo 2 in sog-

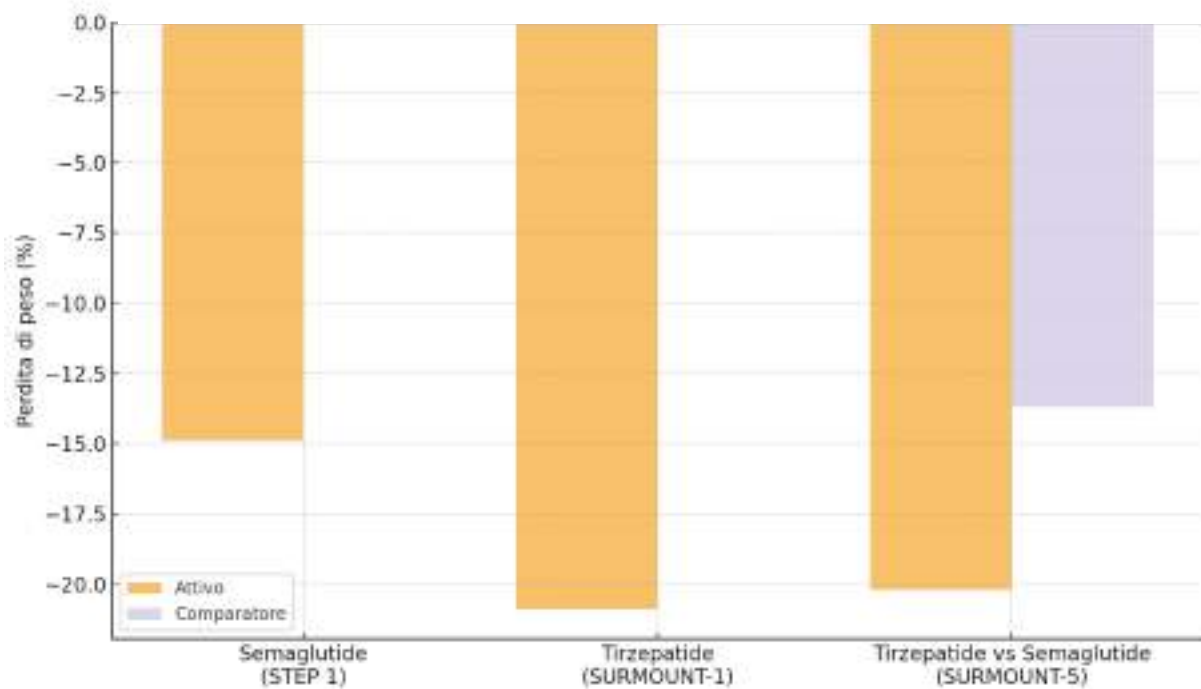


Figura 1 | Perdita di peso percentuale nei principali trial randomizzati con agonisti del recettore del GLP-1 (semaglutide) e dual agonisti GIP/GLP-1 (tirzepatide). I dati si riferiscono ai risultati ottenuti nei trial STEP 1 (semaglutide vs placebo), SURMOUNT-1 (tirzepatide vs placebo) e SURMOUNT-5 (tirzepatide vs semaglutide) [13]. Le barre colorate rappresentano i bracci attivi, mentre quelle grigie indicano i comparatori (placebo o semaglutide). Tirzepatide 15 mg ha ottenuto la maggiore riduzione del peso corporeo in valore assoluto e in confronto diretto con semaglutide 2.4 mg.

getti con prediabete, mentre semaglutide ha dimostrato la capacità di ritardare l'insorgenza di dismetabolismo, eventi cardiovascolari e declino renale in soggetti con obesità metabolicamente sani, riportando la normoglicemia inoltre l'80% dei casi contro il 14% del gruppo placebo^(2,4). Questi dati mettono in discussione la tradizionale distinzione tra prevenzione primaria e secondaria, a favore di un utilizzo più ampio e precoce dei farmaci incretinici nella strategia di mitigazione del rischio.

L'integrazione precoce degli agonisti GLP-1 e GIP/GLP-1 nella gestione dell'obesità consente quindi di agire su più fronti patogenetici, modificando la storia naturale della malattia prima della comparsa delle complicanze irreversibili. L'identificazione precoce del fenotipo clinico dominante, che sia cardiovascolare, epatico, renale o meccanico, consente di ottimizzare la scelta terapeutica e massimizzare il rapporto beneficio/rischio, anche nei soggetti con più comorbidità sovrapposte.

Conclusioni

L'adozione di questi agenti in un'ottica proattiva, compatibile con modelli di medicina di precisione, rappresenta oggi una priorità clinica. La sfida sarà garantire che tali opzioni siano accessibili, sostenibili e integrate in percorsi strutturati di presa in carico, in grado di anticipare e non solo inseguire le complicanze dell'obesità. L'evidenza scientifica disponibile giustifica ormai una piena transizione da un approccio reattivo a uno predittivo, con l'obiettivo ultimo di migliorare la sopravvivenza aggiustata per qualità di vita e ridurre il carico complessivo della malattia nella popolazione.

Bibliografia

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH and World Obesity Federation. "Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation," *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 18, no. 7, pp. 715–723 doi: 10.1111/obr.12551, 2017.

2. Jastreboff AM et al., “Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 3, pp. 205–216 doi: 10.1056/NEJMoa2206038, 2022.
3. Wilding JPH et al., “Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 11, pp. 989–1002 doi: 10.1056/NEJMoa2032183, 2021.
4. Lincoff AM, Buse JB, Cavender MA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221–2234, 2023.
5. Rind DM, Drozda JP, Stockbridge N, et al. SUMMIT Trial: Tirzepatide in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 149(7):550–561, 2024.
6. Kosiborod MN, McMurray JJV, Diaz R, et al. Effect of Semaglutide on Cardiometabolic Outcomes in People with Obesity and HFpEF: the STEP-HFpEF randomized trial. *N Engl J Med* 389(21):1925–1938, 2023.
7. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O et al. Semaglutide Reduced the Risk of a Composite Renal Endpoint in People With Overweight or Obesity in the SELECT Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(2):98–108.
8. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384(11):989–1002, 2021.
9. Newsome PN, Francque S, Harrison SA et al. Semaglutide in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113–1124, 2021.
10. Loomba R, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA et al. Tirzepatide for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial (SYNERGY-NASH). *Hepatology* 79(4):1162–1174, 2024.
11. Messier SP, Mihalko SL, Legault C et al. Semaglutide for Knee Osteoarthritis and Obesity: the STEP 9 Trial. *Arthritis Rheumatol* 76(1):55–66, 2024.
12. Weaver TE, Quan SF, Lee-Chiong TL et al. Tirzepatide in Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Results From SURMOUNT-O-SA1. *N Engl J Med* 390(5):402–414, 2024.
13. Wadden TA, Jastreboff AM, Davies M et al. Tirzepatide Versus Semaglutide in Adults with Obesity: results from SURMOUNT-5. *Lancet* 403(10320):1175–1187, 2024.

SIMPOSIO

Nutrizione nel nuovo contesto terapeutico

Nutrition in the new therapeutic context

Mikiko Watanabe¹, Ester Vitacolonna²

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione e Endocrinologia, Sapienza Università di Roma. ²Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara.

Corresponding author: evitacolonna@unich.it

Abstract

Obesity is a complex and multifactorial disease whose treatment is undergoing profound changes. The introduction of increasingly effective anti-obesity drugs (AOMs), capable of inducing weight loss previously achievable only with bariatric surgery, creates new scenarios that require modifications of therapeutic approaches. However, because of this "pharmacological revolution" we need to rethink and enhance nutritional intervention as well, considering the multiplicity of factors that cause obesity, including genetic, environmental, psychological and behavioral factors. To get the maximum benefit, nutritional therapy and drug therapy must be synergistically integrated into the selected patients. Medical nutrition therapy that also allows long-term sustainability remains the key to therapeutic success: medications should be used, in the right patients, as a complement to improve motivation and adherence and to enhance weight loss, not as a substitute for nutritional changes. Nutritional goals in the AOM era include: preventing loss of lean mass, mitigating the gastrointestinal effects of medications, preventing nutritional deficiencies, and encouraging the progressive integration of behavioral strategies that can consolidate clinical benefits and prevent eating disorders.

KEY WORDS obesity; medical nutrition therapy; anti-obesity drugs; diet; weight loss.

Riassunto

L'obesità è una patologia complessa multifattoriale il cui trattamento sta vivendo un profondo cambiamento. L'introduzione di farmaci anti-obesità (AOMs, Anti-Obesity Medications) sempre più efficaci, capaci di indurre un decremento ponderale prima ottenibile solo con la chirurgia bariatrica apre scenari con riflessioni profonde sull'approccio terapeutico. Questa "rivoluzione farmacologica" rende necessario, tuttavia, ripensare e valorizzare l'intervento nutrizionale, che non potrà mai prescindere dal considerare la molteplicità dei fattori che causano



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Watanabe M, Vitacolonna E. Nutrizione nel nuovo contesto terapeutico. JAMD 28:252–258, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.13

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 E. Vitacolonna. 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 The Authors declare no competing interests.

l'obesità, ivi inclusi i fattori genetici, ambientali, psicologici e comportamentali. Per ottenere i benefici migliori possibili, occorre integrare in modo sinergico la terapia nutrizionale e terapia farmacologica. La Terapia Medica Nutrizionale (TMN), che consente anche la sostenibilità nel tempo, rimane il fattore determinante del successo terapeutico: i farmaci vanno utilizzati nei pazienti giusti, come complemento per migliorare la motivazione e l'aderenza ed amplificare il decremento ponderale, non in sostituzione delle modifiche di comportamento alimentare e stile di vita. Obiettivi nutrizionali nell'era AOM includono: prevenire la perdita di massa magra; attenuare gli effetti gastrointestinali dei farmaci con specifici accorgimenti; prevenire carenze nutrizionali; favorire l'integrazione progressiva di strategie comportamentali che possano consolidare nel tempo i benefici ottenuti, oltre a prevenire disturbi del comportamento alimentare.

PAROLE CHIAVE obesità; terapia medica nutrizionale; farmaci antiobesità; dieta; decremento ponderale

Introduzione

L'obesità è una patologia complessa multifattoriale il cui trattamento sta vivendo un profondo cambiamento. L'introduzione di farmaci anti-obesità (AOMs, Anti-Obesity Medications) sempre più efficaci, capaci di indurre un decremento ponderale prima ottenibile solo con la chirurgia bariatrica, apre scenari con riflessioni profonde sull'approccio terapeutico⁽¹⁾. Gli analoghi del GLP-1 (come semaglutide e liraglutide) e i nuovi agonisti combinati (es. tirzepatide) hanno dimostrato in studi clinici decremento ponderale medio dell'ordine del 10–20% del peso corporeo in 1–1,5 anni. In particolare, semaglutide 2,4 mg ha prodotto ~15% di calo ponderale medio rispetto a ~2% con sola dieta ed esercizio, mentre il dual-agonista tirzepatide ha raggiunto riduzioni medie fino al 20%^(2,3). Questi risultati, paragonabili a quelli di interventi chirurgici nel lungo termine, segnano una diminuzione del divario tra terapia farmacologica e chirurgia bariatrica nella gestione dell'obesità. Contestualmente, si osservano significativi miglioramenti delle comorbidità metaboliche (diabete tipo 2, ipertensione, steatosi epatica, rischio cardiovascolare ecc.) associati alla perdita di peso indotta da tali farmaci^(1,4).

Questa “rivoluzione farmacologica” rende necessario, tuttavia, ripensare e valorizzare l'intervento nutrizionale, che non potrà mai prescindere dal conside-

rare la molteplicità dei fattori che causano l'obesità, ivi inclusi i fattori genetici, ambientali, psicologici e comportamentali. I farmaci anti-obesità non possono e non devono sostituire una corretta TMN: al contrario, per ottenere i benefici migliori possibili, occorre integrare nei pazienti giusti ed in modo sinergico terapia nutrizionale e terapia farmacologica. Tutte le linee guida ribadiscono che modifiche dello stile di vita – alimentazione adeguata, attività fisica e supporto cognitivo-comportamentale – devono indispensabilmente far parte dell'approccio al paziente con obesità, anche quando si prescrivono farmaci o sia necessario ricorrere alla chirurgia⁽⁵⁾. Gli AOMs rappresentano, quindi, strumenti preziosi, ma aggiuntivi, in grado di potenziare l'aderenza e l'efficacia delle modifiche nutrizionali nel breve periodo, più che soluzioni indipendenti⁽⁶⁾. Obiettivo di questa rassegna è fornire possibili spunti sulle modalità per aggiornare la pratica della nutrizione clinica nell'era delle terapie farmacologiche anti-obesità: quale possibile evoluzione si rende necessaria e come il counseling nutrizionale vada adattato per integrarsi efficacemente con i nuovi farmaci.

Evoluzione delle raccomandazioni nella gestione dell'obesità

Le raccomandazioni per conseguire il decremento ponderale si fondano su alcuni principi cardine: riduzione dell'introito calorico rispetto al fabbisogno, distribuzione bilanciata e personalizzata dei macronutrienti, adozione di abitudini alimentari sane e sostenibili, insieme a modifiche graduali del comportamento alimentare e della sedentarietà. In genere, si consiglia un modesto deficit energetico, commisurato all'introito alimentare precedente e diversificato in base al genere^(7,8). La composizione bromatologica in macronutrienti (percentuale di carboidrati, proteine, grassi) può essere personalizzata in base alle preferenze, alle eventuali patologie e alla risposta individuale, purché mantenga un adeguato apporto proteico e un equilibrio complessivo. Le principali linee guida internazionali concordano nel raccomandare approcci nutrizionali ipocalorici multilaterali, adattati al singolo paziente, come primo intervento per BMI ≥ 25 –30, eventualmente associando farmaci per BMI ≥ 27 –30 con comorbidità^(7,8), o, secondo la più recente consensus EASO, quando il BMI è ≥ 25 e il *waist-to-height ratio* è ≥ 0.5 , indicativo di obesità viscerale⁽⁹⁾.

Negli ultimi decenni l'attenzione si è concentrata anche sulla qualità dei carboidrati, oltre che sulla quantità calorica. Diete a basso indice glicemico (Low-GI) mirano a stabilizzare la glicemia postprandiale e ridurre i picchi di insulina, potenzialmente facilitando il controllo dell'appetito. Le evidenze da revisioni sistematiche e meta-analisi indicano che le diete a basso indice o carico glicemico sono associate a una riduzione del peso corporeo modesta, ma significativa rispetto a diete di controllo. In una revisione sistematica di 101 RCT, le diete low-GI hanno indotto una riduzione di peso leggermente maggiore rispetto ad altri approcci (differenza standardizzata ~0,26) e un effetto più marcato nei soggetti senza diabete che riuscivano a ridurre di almeno 20 punti l'indice glicemico della dieta⁽¹⁰⁾. Un'analisi più recente ha rilevato che la superiorità delle diete a basso carico glicemico sul peso è significativa soprattutto nei pazienti con obesità (BMI ≥30), con una differenza media di circa -0,9 kg rispetto a diete ad alto indice glicemico. Questi dati suggeriscono un beneficio aggiuntivo delle diete low-GI/GL in alcune categorie di pazienti, sebbene di entità limitata⁽¹¹⁾. È importante sottolineare che tali vantaggi si manifestano solo quando la riduzione dell'indice glicemico è sostanziale e la terapia nutrizionale viene seguita con aderenza rigorosa. In generale, l'aderenza rimane la sfida principale: anche le diete a basso indice glicemico risultano efficaci in studi controllati, ma richiedono cambiamenti complessi e sono difficili da mantenere a lungo termine.

Numerosi studi hanno confrontato l'effetto di differenti modelli alimentari sulla perdita di peso. La dieta mediterranea – ricca di alimenti vegetali, cereali integrali, legumi, pesce e grassi insaturi (olio d'oliva) – è associata a importanti benefici cardiovascolari e metabolici ed è stata testata anche per la gestione del peso. Una meta-analisi di 16 RCT (3.436 partecipanti) ha evidenziato che i gruppi assegnati a dieta mediterranea hanno ottenuto un decremento ponderale medio di ~1,75 kg superiore rispetto ai controlli, differenza che raggiungeva ~3–4 kg in presenza di restrizione calorica e aumento dell'attività fisica⁽¹²⁾.

Le diete a basso contenuto di carboidrati, incluse le diete chetogeniche (<50 g di carboidrati die), hanno anch'esse dimostrato efficacia nel breve termine. Studi controllati e meta-analisi indicano che nei primi 3–6 mesi le diete low-carb producono spesso perdite di peso maggiori rispetto alle diete a basso contenuto di grassi⁽¹³⁾. Tuttavia, sul lungo periodo, oltre i 12 mesi, le differenze tra i vari pattern tendo-

no ad attenuarsi o annullarsi, principalmente a causa della perdita di aderenza nel tempo⁽¹⁴⁾. Una vasta network meta-analisi (121 trial, ~22.000 soggetti) ha confermato che dopo 6 mesi quasi tutte i regimi dietetici – low-carb, low-fat o altre – ottengono un modesto decremento ponderale (in media 4–5 kg in più rispetto alla dieta abituale) e miglioramenti dei principali fattori di rischio cardiovascolare, ma al follow-up di 12 mesi gli effetti si riducono considerevolmente per tutti i pattern dietetici⁽¹⁵⁾.

In definitiva, non è la predominanza di uno specifico macronutriente o un modello dietetico a determinare l'efficacia a lungo termine, bensì l'aderenza del paziente a la terapia nutrizionale e la sua capacità di mantenere nel tempo le modifiche apportate. Il principio “adherence over composition” è ormai consolidato: l'elemento predittivo più rilevante per il successo del dimagrimento è proprio la costanza nell'applicazione del regime dietetico. Una meta-analisi ha confermato che risultati significativi in termini di perdita di peso possono essere ottenuti con qualsiasi dieta ipocalorica, poiché le differenze tra i vari approcci sono minime. Diventa quindi essenziale proporre un piano alimentare sostenibile e gradito che il paziente sia in grado di seguire nel tempo⁽¹⁶⁾. Questo principio resta valido anche nell'era dei farmaci: la Terapia Medica Nutrizionale deve avere come obiettivo modifiche realistiche e sostenibili nel tempo.

Obiettivi della terapia nutrizionale nell'era AOM: oltre il calo ponderale

Nell'era degli AOM in associazione alla TMN gli obiettivi dovranno essere 1) massimizzare la perdita di tessuto adiposo preservando la massa magra; 2) favorire un decremento ponderale che possa persistere nel tempo; 3) mitigare gli effetti collaterali gastrointestinali dei farmaci; 4) prevenire carenze nutrizionali dovute alla riduzione dell'introito; 5) favorire l'integrazione progressiva di strategie comportamentali che possano consolidare nel tempo i benefici clinici ottenuti oltre che prevenire disturbi del comportamento alimentare. Questi obiettivi aggiuntivi hanno lo scopo di garantire che il decremento ponderale ottenuto con l'aiuto del farmaco sia un dimagrimento di qualità, sicuro dal punto di vista nutrizionale, e sostenibile nel lungo periodo.

Preservare la massa magra

La preservazione della massa magra durante il dimagrimento è fondamentale per lo stato di salute generale dell'organismo, oltre che per motivi metabolici e funzionali. È noto che la perdita di peso di per sé comporta una certa quota di perdita di massa magra, spesso pari al 20–30% del peso totale perso, e, purtroppo, a volte anche superiore⁽¹⁷⁾. Ciò determina, ovviamente, una modifica della composizione corporea sfavorevole con riduzione conseguente del metabolismo basale (poiché la massa magra è un tessuto metabolicamente attivo), contribuendo a cambiamenti che comportano quel fenomeno chiamato *metabolic adaptation* e che, inevitabilmente, favoriscono il recupero di peso nel tempo. Un'eccessiva deplezione muscolare riduce la forza fisica e la performance funzionale, con rischio di sarcopenia, e osteopenia, con le gravi possibili conseguenze correlate, che raggiungono il culmine soprattutto nei pazienti anziani, già predisposti alla perdita muscolare legata all'età. Preservare la massa magra vuol dire quindi limitare la fisiologica riduzione del dispendio energetico e proteggere la funzione muscolo-scheletrica, prevenendo fragilità e disabilità¹⁷. La strategia nutrizionale fondamentale per preservare la massa magra durante il decremento ponderale è assicurare un apporto proteico sufficiente, in associazione ad esercizio fisico di resistenza. In corso di restrizione calorica, evidenze più recenti suggeriscono di aumentare l'introito proteico per minimizzare la perdita di massa magra durante la dieta⁽¹⁸⁾. Una meta-analisi del 2024 ha confermato che un maggiore intake proteico protegge significativamente dalla perdita di massa magra negli adulti sovrappeso/con obesità sottoposte a regime dietetico ipocalorico⁽¹⁹⁾. In 28 RCT analizzati, l'aumento delle proteine nella dieta ha attenuato il declino della massa magra in modo significativo (SMD = +0,75), mentre diete a basso contenuto proteico comportavano riduzioni maggiori⁽¹⁹⁾. Dallo studio emerge anche un'indicazione quantitativa importante: assumere oltre ~1,3 g/kg/die di proteine è associato a incremento della massa magra, mentre apporti sotto ~1,0 g/kg/die espongono a un marcato rischio di perdita muscolare⁽¹⁹⁾. Ovviamente tale quota andrà personalizzata in base alle condizioni del paziente. È anche fondamentale sottolineare che sarà necessario privilegiare fonti proteiche ad alto valore biologico, ricche di aminoacidi essenziali e specialmente di leucina, il principale aminoacido trigger della sintesi proteica muscolare⁽²⁰⁾. Studi condotti in fase

acuta indicano che, per ottimizzare la sintesi proteica post prandiale, è necessario raggiungere una soglia minima di assunzione di leucina per pasto (circa 2,5-3 g), corrispondente all'ingestione di circa 25-30 g di proteine ad alto valore biologico per singolo pasto⁽²¹⁾. Il programma nutrizionale dovrebbe prevedere la distribuzione di una quota proteica adeguata in ognuno dei pasti principali, evitando di concentrarla in uno solo. In questo modo si potrà fornire uno stimolo anabolico sufficiente a mantenere attiva la sintesi muscolare^(6,20). Mutuando inoltre quanto consigliato anche dai protocolli post-chirurgia bariatrica, il timing dovrebbe prevedere di consumare proteine possibilmente all'inizio del pasto così da assicurare l'ingestione di tale quota interamente per evitare il sopraggiungere precoce della sazietà farmacologica⁽²⁰⁾. Insieme alla TMN, è fortemente raccomandata attività fisica di resistenza (allenamento con pesi o esercizi di potenziamento muscolare) almeno 2–3 volte a settimana per preservare la massa magra e la composizione corporea^(6,17).

Mitigare gli effetti collaterali gastrointestinali

È ben noto che gran parte dei farmaci anti-obesità di nuova generazione presentano, tra gli altri, un meccanismo di azione che determina rallentamento dello svuotamento gastrico: a tal proposito si pensi che fino al 30–50% dei pazienti manifesta effetti avversi gastrointestinali durante la terapia. I sintomi più comuni includono nausea, senso di ripienezza precoce, vomito, a volte reflusso, oltre ad alterazioni dell'alvo come diarrea o stipsi (quest'ultima più frequente con alcuni di questi farmaci). Questi disturbi tendono a presentarsi soprattutto nelle prime settimane di trattamento e durante le fasi di incremento del dosaggio, per poi attenuarsi nel tempo in molti pazienti^(2,3). Tuttavia, in una percentuale non trascurabile di soggetti gli effetti GI permangono o sono mal tollerati, costituendo il principale motivo di interruzione prematura della terapia farmacologica^(2,3). È quindi fondamentale che l'intervento nutrizionale includa strategie pratiche per prevenire o ridurre al minimo questi effetti collaterali, al fine di migliorare la tollerabilità dei farmaci e l'aderenza del paziente^(6,22).

Le raccomandazioni nutrizionali per mitigare nausea e disturbi GI da GLP-1 RA si basano su alcuni principi chiave di seguito riassunti: 1) consumare pasti piccoli, suddividendo l'alimentazione quotidiana in pasti di ridotto volume ed eventualmente

più frequenti, questo può aiutare a evitare la distensione gastrica e il sovraccarico che precipitano la nausea^(6,22); 2) alimentarsi lentamente e masticare bene, consentendo così all'apparato gastrointestinale di adeguarsi al ritardato svuotamento gastrico ed inviare segnali di sazietà centralmente, prima di introdurre cibo in eccesso^(6,22); 3) evitare cibi ad alto contenuto di grassi e molto conditi, in quanto i lipidi rallentano ulteriormente lo svuotamento gastrico e possono aumentare nausea e reflusso in corso di terapia con GLP-1^(6,22); 4) garantire un'idratazione adeguata separando i liquidi dai solidi: è importante idratarsi per prevenire la disidratazione in caso di vomito/diarrea e per favorire il transito intestinale, avendo l'accortezza di farlo lontano dai pasti per non aumentare ulteriormente il difficoltoso svuotamento gastrico ed evitando bevande gassate ed alcolici^(6,22); 5) gestione della stipsi, se presente: incrementare gradualmente la quota di fibre solubili (avena, legumi passati, frutta morbida) e insolubili (verdura cotta a pezzetti piccoli), associandola ad un'abbondante idratazione. In alcuni casi può rendersi necessario l'uso di lassativi osmotici (es. macrogol) o altri trattamenti di seconda linea^(6,23); 6) durante la titolazione e nelle fasi di nausea intensa preferire alimenti non molto densi, di consistenza semiliquida o cremosa (passati di verdura, puree, yogurt, frullati proteici e poveri di fibra insolubile) giacché possono risultare più facilmente digeribili. Al contrario, alimenti molto fibrosi, integrali o crudi (insalate abbondanti, legumi interi, carni fibrose) andrebbero introdotti con gradualità solo in un secondo momento, quando la tolleranza alimentare risulta migliorata, poiché possono peggiorare la sensazione di pienezza^(6,22).

Prevenire carenze nutrizionali

Un effetto da considerare con i nuovi farmaci è che alcuni pazienti tendono ad avere un introito calorico troppo basso, accompagnato ad un'iperselettività dei cibi, con il rischio di avere carenze nutrizionali. La marcata soppressione dell'appetito indotta dai GLP-1 RA può spingere alcuni pazienti a ridurre l'introito calorico ben oltre quanto previsto, soprattutto in assenza di un monitoraggio adeguato. Alterazioni del gusto, inoltre, possono compromettere ulteriormente la qualità della dieta⁽⁶⁾. Studi osservazionali indicano che, durante i trattamenti con semaglutide o liraglutide, l'apporto medio di proteine e micronutrienti tende a diminuire parallelamente alle calorie, con possibili segni di malnutrizione nei soggetti in

cui le carenze non vengono prontamente identificate e corrette. Prevenire e riconoscere precocemente tali carenze, legate alla combinazione di ridotto apporto e rapido dimagrimento, rappresenta quindi un obiettivo prioritario^(6,24).

È consigliabile, quindi, porre particolare attenzione alla qualità nutrizionale della dieta, privilegiando alimenti proteici ad alto valore biologico e fonti lipidiche che garantiscono un adeguato apporto di acidi grassi essenziali. Qualora l'apporto alimentare non riuscisse ad assicurare l'introito di proteine e vitamine/minerali necessari, può rendersi utile il ricorso ad una supplementazione mirata⁽⁶⁾.

È inoltre possibile considerare i pazienti in terapia AOM con una logica simile a quella dei pazienti post-chirurgia bariatrica, utilizzando eventuali multivitaminici-multiminerali quotidiani a dose completa. Naturalmente, l'uso sistematico di integratori va personalizzato: si potrà evitare la supplementazione in un paziente che non mostra segni di deficit e mantiene un'alimentazione varia anche con piccole porzioni; viceversa l'integrazione potrà essere indicata in soggetti che già in precedenza presentavano carenze o che sviluppano segni clinici caratteristici. In assenza di linee guida ad hoc per i pazienti in terapia con AOM, un approccio proattivo potrebbe prevedere il monitoraggio periodico di alcuni parametri nutrizionali, in analogia a quanto suggerito dalle linee guida per il follow up del paziente post chirurgia bariatrica⁽⁶⁾.

Conclusioni

L'obesità è una patologia complessa e multifattoriale. L'avvento di farmaci antiobesità altamente efficaci rende oggi l'intervento nutrizionale più centrale che mai e ne richiede una revisione degli obiettivi. Gli AOMs hanno ottenuto risultati sinora impensabili in termini di peso e miglioramento delle comorbidità; tuttavia, per massimizzarne i benefici ed evitare potenziali criticità, devono essere affiancati da un solido intervento nutrizionale che tenga conto dei fattori che causano l'obesità. La combinazione di TMN, approccio cognitivo-comportamentale e trattamento farmacologico, nei pazienti adeguatamente selezionati, permette di ottimizzare la perdita di massa grassa, preservare la massa magra, prevenire carenze nutrizionali, migliorare l'aderenza terapeutica e consolidare i risultati nel tempo. È essenziale sottolineare

l'importanza di un'integrazione sinergica tra i diversi interventi: sarà indispensabile coordinare le competenze dei diversi professionisti della salute, unendo le raccomandazioni nutrizionali e le modifiche dello stile di vita alle indicazioni farmacologiche, e armonizzando gli obiettivi a breve termine con quelli a lungo termine, come il mantenimento del peso e la salute globale.

In conclusione, possiamo affermare che il trattamento dell'obesità sta entrando in una fase di medicina integrata e di precisione: "precision nutrition" e "precision pharmacology" devono procedere di pari passo per offrire a ciascun individuo la terapia più efficace e sicura. La modifica dello stile di vita e la correzione di comportamenti alimentari disfunzionali rimangono il fondamento imprescindibile di qualsiasi strategia terapeutica nell'obesità. In questo contesto, i farmaci, se utilizzati nei pazienti appropriati, in associazione a educazione strutturata e adeguato supporto tradizionale, possono rappresentare uno strumento prezioso per favorire il successo terapeutico.

Messaggi chiave

- L'obesità è una patologia complessa e multifattoriale. Le terapie farmacologiche anti-obesità di nuova generazione, altamente efficaci nell'indurre il decremento ponderale, richiedono un approccio nutrizionale rinnovato, in grado di sostenere nel tempo le modifiche del comportamento alimentare e quindi favorire il successo, oltre che gestire gli effetti collaterali ed i cambiamenti fisiologici associati.
- La Terapia Medica Nutrizionale, quando impostata per essere sostenibile nel tempo, rappresenta ancora il principale determinante del successo terapeutico. I farmaci dovrebbero essere impiegati nei pazienti appropriati come supporto per rafforzare la motivazione, favorire l'aderenza e potenziare la perdita di peso, ma mai in sostituzione delle modifiche nutrizionali.
- Obiettivi nutrizionali nell'era AOM includono: prevenire la perdita di massa magra mediante adeguato apporto proteico ed attività fisica di resistenza; attenuare gli effetti gastrointestinali dei farmaci con specifici accorgimenti; prevenire carenze nutrizionali mediante un'alimentazione adeguata ed eventuali integrazioni mirate; favorire l'integrazione progressiva di strategie comportamentali che possano consolidare nel tempo i benefici clinici ottenuti, oltre che prevenire disturbi del comportamento alimentare

Bibliografia

1. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 49(3):433-451, 2025.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384(11):989, 2021.
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387(3):205-216, 2022.
4. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221-2232, 2023.
5. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):342-362, 2015.
6. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association and the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)*, 2025.
7. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1):S128-S139, 2023.
8. Società Italiana dell'Obesità. <https://sio-obesita.org/>. Accessed 2020.
9. Busetto L, Dicker D, Fruhbeck G et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 30(9):2395-2399, 2024.
10. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Peng MM, Ye X, Chen LL. Low glycaemic index diets as an intervention for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 20(2):290-315, 2019.
11. Perin L, Camboim IG, Lehen AM. Low glycaemic index and glycaemic load diets in adults with excess weight: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hum Nutr Diet* 35(6):1124-1135, 2022.
12. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord* 9(1):1-12, 2011.
13. 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* 14(2):222-245, 2021.
14. Rafiullah M, Musambil M, David SK. Effect of a very low-carbohydrate ketogenic diet vs recommended diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Nutr Rev* 80(3):488-502, 2022.
15. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 369:m696, 2020.
16. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 312(9):923-933, 2014.
17. Memel Z, Gold SL, Pearlman M, Muratore A, Martindale R. Impact of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Patients High Risk for Sarcopenia. *Curr Nutr Rep* 14(1):63, 2025.

18. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A et al. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr* 101(6):1320S-1329S, 2015.
19. Kokura Y, Ueshima J, Saino Y, Maeda K. Enhanced protein intake on maintaining muscle mass, strength, and physical function in adults with overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 63:417-426, 2024.
20. Volek JS, Kackley ML, Buga A. Nutritional considerations during major weight loss Therapy: focus on optimal protein and a low-carbohydrate dietary pattern. *Curr Nutr Rep* 13(3):422-443, 2024.
21. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr* 89(1):161-168, 2009.
22. Gorgojo-Martinez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gomez J et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: a multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med* 12(1), 2022.
23. Serra J, Pohl D, Azpiroz F et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil* 32(2):e13762, 2020.
24. Christensen S, Robinson K, Thomas S, Williams DR. Dietary intake by patients taking GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: a narrative review and discussion of research needs. *Obes Pillars* 11:100121, 2024.

SIMPOSIO

Chirurgia bariatrica: quando e per chi? Bariatric surgery: when and for whom?

Nino Cristiano Chilelli¹

¹UOC Medicina – UOSD Diabetologia P.O. Cittadella (PD) ULSS 6 Euganea

Corresponding author: nc.chilelli@gmail.com

Abstract

Obesity is a chronic, multifactorial disease representing a major global health challenge and is closely linked to numerous comorbidities, including type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension, dyslipidemia, and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Historically regarded as a “last-call” intervention for weight loss, bariatric surgery has progressively evolved into the broader concept of metabolic surgery, which leverages the neuroendocrine and metabolic effects of surgical procedures. These effects include modulation of hormonal secretion (GLP-1, PYY, ghrelin), improvements in insulin sensitivity, and changes in gut microbiota composition.

Recent guidelines, including the 2023 SICOB recommendations, have expanded the indications for surgery to patients with a BMI of 30–34.9 kg/m² in the presence of uncontrolled comorbidities, emphasizing the need for a structured, multidisciplinary approach to patient selection, preparation, and long-term follow-up. Various surgical techniques — such as sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass, mini-gastric bypass, and duodenal switch — allow treatment strategies to be tailored to the patient’s clinical profile and metabolic needs.

In T2DM, metabolic surgery has demonstrated remission rates superior to any medical treatment, delivering long-term benefits in glycemic control and a reduction in cardiovascular mortality. Despite the recent advances in pharmacological therapies, particularly GLP-1 receptor agonists and GIP/GLP-1 receptor agonists, surgery remains a unique component of obesity management, due to its effectiveness in promoting sustained weight loss and metabolic improvement. Integration between surgical and pharmacological strategies is now essential to offer individualized treatment pathways, aimed at improving health outcomes and quality of life.

KEY WORDS metabolic surgery; severe obesity; DM2 remission; complications.

Riassunto

L'obesità è una malattia cronica e multifattoriale che rappresenta una sfida sanitaria globale, associata a numerose comorbidità quali ad esempio diabete mellito di tipo 2 (DM2), ipertensione arteriosa, dislipi-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Chilelli NC. Chirurgia bariatrica: quando e per chi? JAMD 28:259–271, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.14

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted September, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 NC Chilelli. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

demia e sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). Storicamente considerata come “ultima risorsa” per la perdita di peso, la chirurgia bariatrica ha oggi evoluto il proprio significato verso il concetto più moderno di chirurgia metabolica, che riconosce e sfrutta gli effetti neuroendocrini e metabolici degli interventi. Questi effetti comprendono la modulazione della secrezione ormonale (GLP-1, PYY, grelina), il miglioramento della sensibilità insulinica e modifiche del microbiota intestinale.

Le linee guida più recenti, tra cui le SICOB 2023, hanno ampliato le indicazioni alla chirurgia anche a pazienti con BMI 30-34,9 kg/m² in presenza di comorbidità non controllate, sottolineando la necessità di un approccio multidisciplinare per la selezione, la preparazione e il follow-up dei pazienti. Diverse tecniche chirurgiche (sleeve gastrectomy, bypass gastrico Roux-en-Y, mini-bypass, duodenal switch) offrono opzioni personalizzabili in base al profilo clinico.

Nel DM2, la chirurgia metabolica ha dimostrato tassi di remissione superiori a qualsiasi trattamento medico, con benefici a lungo termine sul controllo glicemico e la riduzione della mortalità cardiovascolare. Nonostante i recenti progressi dei farmaci GLP-1RA e GIP/GLP-1RA, che hanno ampliato le opzioni terapeutiche, la chirurgia mantiene un ruolo insostituibile per l'efficacia sul calo ponderale e la stabilità dei risultati, integrandosi in strategie personalizzate per il trattamento dell'obesità e delle sue complicanze.

PAROLE CHIAVE chirurgia metabolica; obesità grave; remissione DM2; complicanze.

Dal concetto di chirurgia “bariatrica” a quello di chirurgia “metabolica”

Negli ultimi decenni, l'obesità è emersa come una delle più grandi sfide sanitarie globali.

Non è più una questione di estetica o di stile di vita, ma (come riconosciuto recentemente anche dal nostro Ministero della Salute) una vera e propria malattia cronica, progressiva e recidivante caratterizzata da una complessa interazione di fattori genetici, biologici, ambientali e comportamentali. Le sue ripercussioni sul piano della salute pubblica sono enormi: incremento del rischio cardiovascolare, aumento dell'incidenza di DM2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, apnee ostruttive del sonno (OSAS),

osteoartrosi e numerose altre condizioni croniche che compromettono la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti⁽¹⁾.

La complessità della patologia implica che l'approccio terapeutico debba essere strutturato, continuo e integrato, non limitato a interventi episodici o a consigli generici sullo stile di vita.

L'obesità di grado severo (BMI: Body Mass Index ≥ 35) o l'obesità con comorbidità gravi rappresenta una malattia ad alto rischio evolutivo, che aumenta mortalità, disabilità e costi sanitari. Le linee guida italiane sottolineano come il BMI, pur essendo un criterio utile per la classificazione, non sia da solo sufficiente a definire la gravità della malattia^(2,3).

A questo proposito si afferma l'importanza dello staging clinico (per esempio attraverso l'EOSS: Edmonton Obesity Staging System) che integra la valutazione del rischio attraverso la presenza e la gravità delle complicanze metaboliche, cardiovascolari, respiratorie, osteoarticolari e psicosociali.

Proprio in virtù di questa consapevolezza, è maturata la necessità di un cambio di paradigma nell'approccio terapeutico. Non è più sufficiente ragionare in termini di calo ponderale fine a sé stesso: bisogna riconoscere l'obesità come una malattia complessa che richiede trattamenti strutturati, multidisciplinari e personalizzati.

Accanto alle modifiche del lifestyle e alla terapia farmacologica, il percorso chirurgico assume un ruolo fondamentale per il trattamento di alcuni pazienti.

Per lungo tempo, la chirurgia bariatrica è stata vista principalmente come un intervento volto a ridurre il peso corporeo attraverso la restrizione della capacità dello stomaco o la diminuzione dell'assorbimento intestinale. In questa prospettiva, il termine ‘chirurgia bariatrica’ richiama quasi esclusivamente un'azione meccanica sul tratto digerente per limitare l'apporto calorico. Oggi, invece, si è affermato un concetto più evoluto e complesso: quello di *chirurgia metabolica*. In questo senso la riduzione del peso corporeo diviene sostanzialmente un “epifenomeno” del trattamento chirurgico, che interviene invece in maniera preponderante su meccanismi fisiopatologici che legano l'obesità alle complicanze sistemiche. Gli interventi chirurgici determinano infatti profonde modifiche neuroendocrine e metaboliche, modulando la secrezione di ormoni gastrointestinali come il GLP-1 e il PYY, riducendo la grelina, migliorando la sensibilità insulinica e modificando anche il microbiota intestinale⁽⁴⁾.

Questo cambio di prospettiva è stato decisivo: la chirurgia non rappresenta più la soluzione estrema per il paziente con obesità che non è riuscito a raggiungere l'obiettivo di peso tramite dieta ed esercizio fisico, ma si configura oggi come uno strumento terapeutico efficace, indicato con criteri precisi e inserito in modo consapevole all'interno di un percorso integrato e multidisciplinare.

L'importanza di un approccio multidisciplinare

Trattare l'obesità attraverso la chirurgia metabolica non significa delegare la cura al chirurgo.

Al contrario, la preparazione, la selezione e il follow-up dei pazienti richiedono un approccio integrato che coinvolge diabetologi, endocrinologi, dietisti, psicologi, chirurghi e anestesisti.

Secondo le linee guida SICOB 2023 e SIO/AME 2023, il trattamento dell'obesità severa non può essere affidato a un singolo specialista o a interventi non coordinati^(2,3). L'approccio deve prevedere un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) integrato, definito a livello regionale o aziendale, che includa:

- valutazione endocrinologica/diabetologica per lo screening e la valutazione delle comorbidità
- valutazione nutrizionale personalizzata
- supporto psicologico e psichiatrico quando necessario
- valutazione chirurgica e anestesologica per definire il rischio operatorio
- programmazione di follow-up strutturato.

Il percorso prevede momenti precisi di selezione, preparazione, intervento e follow-up, con il coinvolgimento attivo del paziente.

Le linee guida indicano come raccomandazione forte che il team sia realmente multidisciplinare e formato, per garantire la qualità e la sicurezza dell'intervento e massimizzare i benefici a lungo termine⁽⁵⁾. Il percorso pre-operatorio serve non solo a valutare l'idoneità chirurgica sul piano clinico (BMI, comorbidità, rischio anestesologico), ma soprattutto a preparare il paziente verso un cambiamento radicale dello stile di vita. La chirurgia, infatti, non è una "cura magica": il suo successo a lungo termine dipende dall'adesione a una dieta equilibrata, dall'attività fisica regolare e dal rispetto dei controlli periodici.

Il follow-up, a sua volta, non può limitarsi al monitoraggio del peso: deve prevedere la valutazione nutrizionale per prevenire carenze vitaminiche e proteiche, il controllo delle comorbidità croniche (ipertensione, dislipidemia, diabete), il supporto psicologico e, quando indicato, l'adeguamento della terapia farmacologica.

Indicazioni alla chirurgia metabolica: criteri di selezione

Le indicazioni alla chirurgia metabolica hanno conosciuto negli ultimi anni una notevole evoluzione, grazie a una comprensione più matura e approfondita della fisiopatologia dell'obesità e delle sue complicanze^(6,7).

Tradizionalmente, il BMI era l'unico criterio decisionale: le soglie tradizionali, BMI ≥ 40 senza comorbidità o ≥ 35 con comorbidità, costituivano un criterio di selezione rigido.

Pertanto, l'accesso alla chirurgia veniva sostanzialmente suggerito per lo più a pazienti con BMI ≥ 40 kg/m², quindi con obesità di classe III, indipendentemente dal profilo clinico complessivo.

Tuttavia, come già argomentato, l'obesità non consiste semplicemente in un eccesso ponderale, bensì rappresenta una condizione cronica e complessa che genera complicanze già a BMI non particolarmente elevati.

Le linee guida SICOB 2023 e i documenti internazionali ASMBS/IFSO 2022, hanno dunque adottato un approccio più flessibile ma anche più rigoroso sul piano clinico, riconoscendo che la selezione non può basarsi unicamente su una soglia arbitraria di BMI, ma deve considerare la presenza e la gravità delle comorbidità correlate^(3,6).

Le indicazioni attuali includono:

- BMI ≥ 40 kg/m², anche in assenza di comorbidità (*raccomandazione forte*);
- BMI ≥ 35 kg/m² con almeno una comorbidità significativa (come DM2, OSAS, ipertensione resistente, dislipidemia, (MASLD: Malattia Steatosica Epatica Associata a Disfunzione Metabolica) (*raccomandazione forte*);
- BMI 30–34,9 kg/m² con comorbidità non controllate, in particolare DM2 refrattario alla terapia medica intensiva, in contesti selezionati e con valutazione multidisciplinare (*raccomandazione debole*).

Questa espansione delle indicazioni riflette la crescente consapevolezza del valore preventivo della chirurgia, non solo come terapia per la riduzione del peso, ma come strumento per rallentare o arrestare la progressione di patologie croniche che riducono l'aspettativa e la qualità di vita.

Un contributo fondamentale in questo percorso di affinamento della selezione dei pazienti è stato offerto dall'Edmonton Obesity Staging System (EOSS), sviluppato da A. Sharma e collaboratori^(8,9). A differenza della classificazione basata unicamente sul BMI, l'EOSS propone una stratificazione del rischio clinico che tiene conto del grado di compromissione metabolica, funzionale e psicologica del paziente.

Il sistema prevede cinque stadi:

- Stadio 0: assenza di comorbidità evidenti e funzione psicologica e funzionale intatta.
- Stadio 1: presenza di fattori di rischio subclinici (es. lieve dislipidemia, prediabete) senza malattia organica manifesta.
- Stadio 2: comorbidità croniche ben stabilite e trattabili (es. diabete controllato, ipertensione in terapia).
- Stadio 3: comorbidità importanti o complicanze croniche non adeguatamente controllate (es. diabete non compensato, insufficienza cardiaca lieve-moderata, gravi limitazioni funzionali).

- Stadio 4: disabilità grave o malattia organica terminale.

L'adozione dell'EOSS (Figura 1) permette di superare la logica "taglia unica" del BMI e di identificare più accuratamente i pazienti che possono trarre beneficio dall'intervento chirurgico. Ad esempio, un paziente con BMI 33 ma EOSS 3 (diabete avanzato non controllato) può essere un candidato più appropriato di un paziente con BMI 42 ma EOSS 0 (nessuna comorbidità né limitazione funzionale).

Le linee guida più recenti raccomandano quindi di integrare la valutazione del BMI con quella del grado EOSS, nell'ottica di personalizzare la strategia terapeutica e migliorare la selezione dei candidati alla chirurgia metabolica⁽⁹⁾.

In conclusione, l'espansione dei criteri di eleggibilità non implica un approccio meno rigoroso, ma piuttosto più attento e multidimensionale. La chirurgia metabolica deve essere considerata all'interno di un percorso strutturato, che preveda la valutazione approfondita del rischio clinico e il coinvolgimento di un team multidisciplinare.

Solo così è possibile garantire al paziente non solo un intervento sicuro ed efficace sul piano tecnico, ma soprattutto un reale beneficio in termini di salute metabolica e di qualità della vita a lungo termine.

Stadio EOSS	Età	BMI <30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40
0	>60 anni				
	<60 anni				
1	>60 anni				*
	<60 anni				
2	>60 anni				*
	<60 anni				
3	>60 anni			*	*
	<60 anni				
4	>60 anni				
	<60 anni		*	*	*

Legenda: ● Intervento su stile di vita | ● Terapia farmacologica | ● Chirurgia bariatrica | ● Riabilitazione
 * Chirurgia in casi selezionati

Figura 1 | Algoritmo di cura SIO a partire dal sistema di stadiazione EOSS (L'Endocrinologo, 2021).

Selezione e valutazione preoperatoria

Il successo dell'intervento non dipende solo dalla tecnica chirurgica ma dalla corretta selezione dei pazienti. Il percorso di valutazione deve considerare:

- la storia clinica e ponderale del paziente, compresa l'età di esordio dell'obesità e i tentativi terapeutici precedenti;
- la presenza, il grado di controllo e l'impatto clinico e prognostico delle comorbidità;
- la stabilità psichica e la motivazione al cambiamento;
- il rischio operatorio complessivo, valutato attraverso score validati e consulenze specialistiche (cardiologiche, pneumologiche, anestesologiche).

Non meno importante è la preparazione psicologica: il paziente deve essere informato in modo completo sui benefici e sui rischi della chirurgia, sugli adattamenti dietetici e comportamentali richiesti a lungo termine e sulla necessità di un follow-up regolare^(10,11).

Alla luce di questi presupposti, nelle Linee Guida viene fortemente raccomandato un approccio multidisciplinare strutturato, in questa fase (Figura 2).

La fase preoperatoria non si riduce a una valutazio-

ne di idoneità anestesologica, ma è un percorso complesso che mira a garantire sicurezza, appropriatezza e sostenibilità dei risultati.

Le componenti essenziali includono:

- **Valutazione diabetologica/endocrinologica:** per stabilire il grado di controllo metabolico, valutare la terapia in corso, individuare le complicanze microvascolari e macrovascolari.
- **Valutazione nutrizionale:** analisi della storia dietetica, presenza di disturbi alimentari, capacità di aderire a un piano alimentare post-operatorio.
- **Valutazione psicologica:** per identificare disturbi dell'umore, ansia, disturbi del comportamento alimentare non diagnosticati. È cruciale valutare la motivazione al cambiamento e la capacità di comprendere e sostenere gli adattamenti post-chirurgici.
- **Valutazione chirurgica:** scelta della tecnica più appropriata in base a BMI, comorbidità, età, preferenze e storia clinica.
- **Valutazione anestesologica e internistica:** analisi del rischio perioperatorio, con particolare attenzione a OSAS, patologie respiratorie, cardiopatie, funzione epatica.

Questo percorso serve a “pre-abilitare” il paziente, correggere eventuali squilibri nutrizionali preesistenti, ot-



DCA = Disturbi comportamento alimentare. CBT = Cognitive behavioural treatment. OSAS = Apnee ostruttive nel sonno.

Figura 2 | Valutazione multidisciplinare pre-operatoria.

timizzare il compenso glicemico, pianificare la terapia post-operatoria e favorire un'adesione consapevole.

Un tema fondamentale, seppur spesso trascurato, è la qualità della comunicazione con il paziente candidato alla chirurgia metabolica.

Il paziente deve essere informato in modo trasparente, comprensibile e realistico, soprattutto in merito a:

- benefici attesi, in termini di perdita di peso, remissione del diabete, riduzione del rischio cardiovascolare;
- rischi e complicanze, immediate e a lungo termine (fistole, carenze nutrizionali, rischio di re-interventi);
- necessità di modificare radicalmente lo stile di vita, con dieta equilibrata e attività fisica regolare;
- impegno al follow-up continuo, nutrizionale e psicologico.

La decisione sull'avvio del percorso chirurgico deve emergere da un processo di consenso informato realmente condiviso, che rispetti l'autonomia del paziente e ne valorizzi la responsabilità.

Le linee guida sottolineano la centralità dell'empowerment del paziente: informarlo, motivarlo, supportarlo in un percorso di cura cronico, multidisciplinare e personalizzato.

In questo senso, il corretto counselling nella fase decisionale del percorso chirurgico bariatrico rappresenta anche un modo per combattere lo stigma, che circonda l'obesità. Molti pazienti infatti vivono l'idea della chirurgia con vergogna, come se fosse la prova del proprio fallimento personale. Alcuni operatori sanitari, non adeguatamente formati, rischiano addirittura (in misura più o meno consapevole) di alimentare questa percezione⁽¹²⁾.

Tecniche chirurgiche e loro indicazioni

La chirurgia metabolica comprende un insieme di procedure diverse tra loro, non solo per l'aspetto tecnico, ma anche per il profilo di efficacia, i meccanismi fisiopatologici coinvolti e il tipo di impatto sulle comorbidità metaboliche⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Storicamente si tendeva a una semplificazione eccessiva, distinguendo interventi "restrittivi" e "malassorbitivi" in modo rigido. In realtà, le procedure moderne hanno un'azione combinata più complessa: tutte riducono l'introito calorico, ma agiscono anche sui circuiti ormonali, sulla secrezione di incretine, sul metabolismo glicemico e sul microbiota intestinale.

Il successo della chirurgia metabolica non si basa solo sul ridotto assorbimento calorico: è determinato in misura cruciale dalle modificazioni neuroendocrine che seguono l'intervento. Dopo un bypass, ad esempio, l'esposizione precoce del tenue distale ai nutrienti stimola la secrezione di GLP-1 e PYY, con potente effetto saziante, aumento della secrezione insulinica glucosio-mediata e miglioramento della sensibilità insulinica. Al tempo stesso, la resezione gastrica riduce la grelina, l'"ormone della fame".

Queste basi fisiopatologiche spiegano perché le diverse tecniche abbiano indicazioni cliniche specifiche (Tabella 1) e che brevemente vengono riportate di seguito.

Sleeve gastrectomy (SG)

È la procedura tecnicamente più semplice e sicura, consiste nella resezione verticale di circa l'80% dello stomaco. È definita prevalentemente "restrittiva" ma comporta anche una significativa riduzione della grelina e un aumento secondario di GLP-1 e PYY, seppure più modesto del bypass.

È spesso indicata nei pazienti:

- con BMI elevato ma rischio anestesiológico moderato
- con comorbidità moderatamente controllate
- che preferiscono un'opzione chirurgica più semplice e con minor rischio di malassorbimento.

La sleeve gastrectomy ha un impatto metabolico documentato sul DM2, ma leggermente inferiore al bypass. Per questo può non essere la prima scelta in caso di diabete mal controllato o di lunga durata.

Bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB)

Considerata la procedura di riferimento per efficacia sul DM2, combina restrizione gastrica e un tratto di bypass intestinale. Provoca un'esposizione precoce del digiuno distale ai nutrienti, aumentando potentemente GLP-1 e PYY, e riducendo la grelina in modo più marcato e stabile.

È maggiormente indicato in pazienti:

- con DM2 di durata relativamente breve, ma non controllato farmacologicamente
- con obesità di classe II/III con comorbidità cardiovascolari rilevanti
- con reflusso gastroesofageo importante (perché la sleeve gastrectomy può peggiorarlo).

Il bypass è più efficace sul mantenimento del calo ponderale e sulla remissione del diabete, ha un ri-

Tabella 1 | Tipologie di interventi di chirurgia metabolica.

Intervento chirurgico	Caratteristiche chirurgiche/fisiologiche	Principali pazienti candidati
Sleeve gastrectomy (SG)	Restrittiva pura; rimozione -80% stomaco; riduzione grelina; aumento incretine (GLP-1, PYY). Tecnica relativamente semplice con basso rischio malassorbitivo.	Obesità grave (BMI ≥ 35-40) con/senza comorbidità. Pazienti giovani o con rischio chirurgico moderato. Indicata in DM2, non controllato ma di breve durata.
Bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB)	Restrizione + lieve malassorbimento; esclusione duodeno-prossimale. Forte effetto incretinico; maggiore impatto sul metabolismo glicemico; reversibile con tecniche complesse.	Obesità grave con comorbidità importanti (DM2, OSAS); BMI ≥ 35-40. Ottima indicazione per DM2 con durata < 8-10 anni.
One anastomosis gastric bypass (OAGB)	Variante del bypass; singola anastomosi. Restrittivo/malassorbitivo più marcato; effetto ormonale/metabolico potente; tecnica relativamente semplice.	Obesità severa o BMI ≥ 40. Pazienti con DM2 di più lunga durata o scarso controllo. Indicata anche in revisione di SG.
Duodenal switch (DS)/SADI-S	Restrizione gastrica + malassorbimento importante. Bypass intestinale lungo; maggiore perdita ponderale; marcato effetto metabolico; rischio carenze nutrizionali più alto.	Obesità estrema (BMI ≥ 50). Pazienti con fallimenti chirurgici precedenti. Casi selezionati in centri ad alta esperienza.

BMI = Indice di massa corporea. DM2 = Diabete mellito tipo 2. OSAS = apnee ostruttive nel sonno

schio superiore dal punto di vista nutrizionale (carenze vitaminiche, anemia) e richiede supplementazioni costanti.

One-anastomosis gastric bypass (OAGB o mini-bypass)

Si tratta sostanzialmente di una variante semplificata del bypass Roux-en-Y, prevede una singola anastomosi con un tratto bypassato più lungo. Ha effetti metabolici potenti grazie alla stimolazione incretinica accentuata e a un malassorbimento selettivo.

Viene scelto in:

- pazienti con obesità severa e diabete avanzato
- revisione di interventi restrittivi falliti
- pazienti ad alto rischio di weight cycling.

Richiede attenta selezione per rischio di reflusso biliare e di deficit nutrizionali più severi.

Duodenal switch (DS) e SADI-S

Sono procedure complesse con il massimo effetto malassorbitivo e metabolico, raramente eseguite nei nostri contesti clinici. Combinano sleeve gastrectomy con un bypass intestinale esteso. Determinano la più alta secrezione di incretine e il maggior calo ponderale (oltre il 30% mantenuto a lungo termine), con miglioramento anche delle forme più gravi di DM2.

Sono indicate in:

- pazienti con BMI molto elevato (>50)
- casi di fallimento di precedenti interventi
- obesità complicata con DM2 gravemente scompensato.

A fronte di questi vantaggi, sono caratterizzati da un alto rischio di malassorbimento di grassi, proteine e micronutrienti, richiedendo un follow-up nutrizionale particolarmente rigoroso.

La scelta della tecnica non può quindi basarsi solo sul BMI, ma deve considerare:

- 1) profilo metabolico (DM2, dislipidemia, OSAS)
- 2) gravità e durata delle comorbidità
- 3) rischio chirurgico e anestesilogico
- 4) età e preferenze del paziente
- 5) risorse ed esperienza del centro.

Un approccio personalizzato e multidisciplinare è essenziale per massimizzare i benefici e ridurre i rischi. La valutazione preoperatoria deve integrare questi elementi, così come i criteri EOSS, per orientare la scelta verso l'intervento più appropriato e sostenibile sul lungo termine^(16,17).

Evidenze aggiornate della chirurgia metabolica nel diabete mellito tipo 2

Il DM2 è probabilmente l'esempio più emblematico di come la chirurgia metabolica non si limiti a ridurre il peso ma intervenga sui meccanismi fisiopatologici della malattia.

Numerosi studi randomizzati e meta-analisi hanno confermato che la chirurgia produce tassi di remissione del diabete superiori a qualsiasi altra strategia terapeutica, soprattutto nei pazienti con durata di malattia relativamente breve e riserva β -cellulare conservata⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Nello studio STAMPEDE, il bypass gastrico ha dimostrato remissioni complete nel 37–50% dei pazienti a 5 anni dall'intervento, contro percentuali marginali con la terapia medica intensiva⁽²¹⁾. Anche in assenza di remissione, la chirurgia consente riduzioni stabili di HbA1c (1,5–2% in meno rispetto al basale), minori necessità insuliniche e una significativa riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari. Le linee guida SICOB 2023 riconoscono ufficialmente l'indicazione alla chirurgia metabolica anche per BMI 30–34,9 kg/m² con DM2 non controllato, ribaltando il paradigma secondo cui il BMI elevato fosse il solo criterio determinante⁽³⁾.

Ruolo della chirurgia metabolica alla luce delle novità farmacologiche (GLP1RA e GIP/GLP1RA)

L'avvento dei nuovi agonisti del GLP-1 (semaglutide) e dei *dual agonist* GIP/GLP-1 (tirzepatide) ha profondamente trasformato la gestione dell'obesità, aprendo la strada a una vera e propria rivoluzione terapeutica. Queste molecole, grazie a meccanismi incretinici e all'azione centrale sulla regolazione dell'appetito, consentono perdite di peso medie superiori al 15%, con riduzioni fino al 20-25% nei trial di fase III più recenti^(22,23).

Questi risultati hanno generato un dibattito legittimo sul ruolo attuale della chirurgia metabolica: se i farmaci sono in grado di indurre cali ponderali comparabili a quelli delle tecniche chirurgiche meno invasive (come la *sleeve gastrectomy*), qual è lo *spazio reale* che rimane oggi per la chirurgia metabolica?

Le evidenze attuali indicano che la chirurgia mantiene un primato di efficacia assoluta sul lungo termine: studi osservazionali e metanalisi mostrano cali medi mantenuti >25–30%, remissione più stabile del DM2, riduzione documentata della mortalità totale e cardiovascolare anche in follow up superiori a 10 anni⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Il paradigma clinico attuale non dev'essere quello di una competizione tra opzioni terapeutiche, ma di integrazione strategica. Le linee guida SICOB 2023 e le raccomandazioni internazionali ASMBS/IFSO 2022⁽⁶⁾ sottolineano la necessità di valutare la farmacoterapia come parte integrante del percorso di cura chirurgico, in particolare in due ambiti principali:

- **preparazione alla chirurgia (pre-op weight loss)** Molti centri adottano protocolli farmaco-

logici pre-operatori per ottenere una riduzione ponderale prima dell'intervento. L'obiettivo è duplice: ridurre il volume epatico e il grasso viscerale (semplificando la tecnica laparoscopica e riducendo i rischi anestesiológicos) e migliorare il compenso metabolico, in particolare nei pazienti con diabete mellito tipo 2 non controllato. Studi come STEP 3 e SURMOUNT-1 hanno documentato che i nuovi agonisti GLP-1 e GIP/GLP-1 possono ottenere riduzioni medie di peso di 15–20% in meno di un anno, valori ideali per ottimizzare la chirurgia nei pazienti ad alto rischio^(23, 28). Esperienze cliniche suggeriscono che l'uso preoperatorio di semaglutide o liraglutide possa migliorare la sicurezza tecnica degli interventi laparoscopici, riducendo complicanze intraoperatorie;

- **gestione del weight regain post-operatorio** Un altro ambito cruciale è la prevenzione e gestione del recupero ponderale tardivo (*weight regain* o più propriamente *weight cycling*), un fenomeno che colpisce fino al 30-50% dei pazienti a distanza di anni dall'intervento. Cause multifattoriali (modifiche comportamentali, adattamenti fisiologici – il cosiddetto *metabolic adaptation* – recidiva della fame per meccanismi ormonali quali leptina-resistenza o calo della grelina indotto dal deficit calorico del calo ponderale) rendono complesso il trattamento di questi casi^(29, 30).

In questo contesto, la farmacoterapia con GLP-1RA e GIP/GLP-1RA si sta affermando come strumento di salvataggio (*rescue therapy*). Limitati studi osservazionali e case series documentano riduzioni di peso significative (mediamente 5–10% addizionali) nei pazienti con *weight cycling* dopo sleeve gastrectomy o bypass⁽²⁹⁾.

La possibilità di reintrodurre la terapia farmacologica in caso di *weight cycling* amplia il ventaglio terapeutico, permettendo una gestione personalizzata e flessibile.

Il futuro della terapia dell'obesità grave sembra dunque orientato verso un modello di gestione cronica e integrata, in cui chirurgia metabolica e farmacoterapia non sono opzioni alternative ma strumenti sinergici.⁽³¹⁾

La chirurgia mantiene un ruolo centrale per ottenere il massimo calo ponderale e la remissione precoce delle comorbidità, soprattutto nei casi di obesità grave o DM2 non compensato.

La farmacoterapia d'altra parte, nei pazienti candidati a percorso chirurgico, consente di:

- ottimizzare la fase preoperatoria nei pazienti a maggior rischio;
- mantenere il peso perso a lungo termine;
- trattare tempestivamente il weight cycling.

Questa visione integrata richiede un forte coordinamento tra specialisti (chirurghi, endocrinologi, diabetologi, dietisti, psicologi), per costruire percorsi personalizzati che garantiscano non solo risultati immediati, ma benefici di salute stabili e sostenibili nel tempo.

Chirurgia metabolica in popolazioni speciali

Il dibattito sul ruolo della chirurgia metabolica nelle donne con obesità in programmazione di gravidanza e nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (DM1) si è evoluto molto negli ultimi anni, grazie a una crescente produzione di dati clinici e a una sensibilità più marcata per la personalizzazione del trattamento in queste popolazioni.

Donne con obesità in programmazione di gravidanza

Sul versante della programmazione di gravidanza, i dati più recenti confermano come l'obesità grave in età fertile sia associata ad un rischio aumentato di infertilità, complicanze ostetriche (diabete gestazionale, pre-eclampsia, taglio cesareo) e complicanze neonatali (macrosomia, difetti di chiusura del tubo neurale). La chirurgia metabolica ha dimostrato di ridurre significativamente molti di questi rischi. Importanti meta-analisi e grandi studi di coorte hanno evidenziato come le donne operate abbiano minori tassi di diabete gestazionale, pre-eclampsia e macrosomia rispetto alle obese non operate⁽³²⁻³⁵⁾. Tuttavia, la chirurgia metabolica introduce anche nuovi elementi di complessità gestionale in queste pazienti.

Anzitutto, le principali linee guida — comprese quelle della American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e della ASMBS — raccomandano un intervallo di almeno 12–18 mesi tra l'intervento e il concepimento. Questo intervallo riflette la fase di calo ponderale più rapido, in cui è maggiore il rischio di malnutrizione materna (in particolare di deficit di ferro, vitamina B12, acido folico, calcio e

vitamine liposolubili), con potenziali ripercussioni sul feto. Per questo, la programmazione della gravidanza in pazienti con obesità grave deve essere fortemente multidisciplinare, coinvolgendo il chirurgo, il ginecologo, il nutrizionista e l'endocrinologo/diabetologo per ottimizzare integrazione nutrizionale, screening laboratoristici e counselling pre-concezionale⁽³⁶⁾.

Al di là del timing, resta un tema molto concreto quello della sorveglianza ostetrica. Le donne operate devono essere seguite con particolare attenzione per eventuali carenze nutrizionali persistenti, gestire i rischi di ipoglicemie reattive (frequenti dopo interventi malassorbitivi come il bypass gastrico) e prevedere controlli ecografici più accurati della crescita fetale. Le esperienze italiane, riportate in diversi contesti regionali, suggeriscono protocolli condivisi per integrare i PDTA di chirurgia bariatrica con quelli di medicina materno-fetale.

Un altro punto rilevante riguarda la fertilità. È noto che l'obesità severa riduce la fertilità femminile anche per meccanismi endocrini diretti (iperinsulinemia, iperandrogenismo, disfunzione ovulatoria). La perdita di peso post-chirurgica spesso ripristina la ciclicità mestruale e aumenta la probabilità di concepimento, anche spontaneo. Tuttavia, ciò può condurre a gravidanze non pianificate durante la fase di rapido dimagrimento, motivo per cui è fondamentale inserire il counselling contraccettivo già nella fase preoperatoria. Studi recenti hanno inoltre messo in luce la necessità di adeguare la scelta del metodo contraccettivo post-bypass, vista la ridotta biodisponibilità degli estrogeni orali dovuta al malassorbimento intestinale⁽³⁶⁾.

Pazienti con DM1

Se la chirurgia bariatrica in donne in età fertile pone soprattutto problematiche di timing, counselling e sorveglianza nutrizionale, ben più dibattuta — e meno codificata — è la sua applicazione nel DM1.

Negli ultimi anni si è iniziato a esplorare l'applicazione della chirurgia metabolica in pazienti con diabete di tipo 1 e obesità grave, date le difficoltà gestionali di questi pazienti, legate al connubio di un severo deficit beta cellulare sempre più frequentemente complicato da insulino-resistenza.

I dati più recenti pubblicati in letteratura (purtroppo nessun RCT) suggeriscono che nei pazienti con DM1 e obesità la chirurgia metabolica può comportare una riduzione significativa del fabbisogno insulinico totale, un miglioramento del profilo lipidico e pres-

sorio, e un calo ponderale duraturo, con benefici *potenziali* sul rischio cardiovascolare a lungo termine⁽³⁷⁾. Tuttavia, è importante sottolineare come non si parli di remissione del diabete (come accade per il DM2), ma di un migliore controllo della malattia e delle sue complicanze, anche se l'effetto sul compenso glicemico è piuttosto modesto. Non vi sono infine evidenze che dimostrino una prevenzione o regressione delle complicanze micro/macrovaskolari⁽³⁸⁾.

A fronte di questi risultati non particolarmente “brillanti” è stato peraltro osservato come dopo bypass gastrico i pazienti con DM1 possano sviluppare ipoglicemie reattive anche gravi, richiedendo un attento adeguamento della terapia insulinica e l'avvio di un percorso educativo strutturato e intensivo specifico per le nuove esigenze del paziente e complicanze legate all'intervento.

Un altro problema aperto riguarda la selezione dei pazienti. Non esistono criteri formalizzati né raccomandazioni condivisi dalle società scientifiche sul DM1. La maggior parte dei centri chirurgici valuta caso per caso, spesso riservando l'indicazione a pazienti con obesità severa (BMI ≥ 40 kg/m²) refrattaria al trattamento medico, con complicanze metaboliche non controllate e forte motivazione a un follow-up intensivo⁽³⁹⁾.

Criticità e limiti della chirurgia metabolica nella pratica clinica

Nonostante le evidenze scientifiche solide e le raccomandazioni chiare delle società scientifiche, la diffusione della chirurgia metabolica in Italia incontra ancora importanti barriere culturali, organizzative ed economiche^(40, 41).

Molti medici – non solo di medicina generale, ma anche specialisti – continuano a considerare la chirurgia come ultima spiaggia, riservata a chi “ha fallito con la dieta” e, oggi, con la terapia farmacologica. Persistono stigma e pregiudizi che vedono l'obesità come una questione di scarsa forza di volontà.

In secondo luogo l'offerta di chirurgia metabolica è disomogenea sul territorio nazionale, con pochi centri di riferimento dotati di un team realmente multidisciplinare. In molte Regioni mancano peraltro percorsi strutturati (PDTA) condivisi tra ospedale e territorio^(42, 43).

In terzo luogo, va ricordato che la chirurgia metabolica è anche un percorso di trasformazione psicologica. La perdita di peso rapida e marcata modifica l'immagine corporea, le relazioni sociali, la percezione di sé. Molti pazienti sperimentano miglioramenti dell'autostima e della qualità di vita, ma alcuni sviluppano vulnerabilità emotive: possono riemergere o manifestarsi disturbi dell'umore, ansia, comportamenti alimentari disfunzionali (grignotage, binge eating)^(44, 45).

Le Linee Guida raccomandano una valutazione psicologica pre-operatoria approfondita, per identificare eventuali criticità, ma anche un supporto psicologico post-operatorio, che accompagni il paziente nell'adattamento ai cambiamenti^(2,3, 46-48). Non è sufficiente “motivare” il paziente all'intervento: serve aiutarlo a mantenere la motivazione sul lungo termine, affrontare eventuali ricadute e costruire risorse personali per un cambiamento reale e duraturo⁽⁴⁸⁾.

A dispetto di queste cruciali considerazioni, molti pazienti non hanno accesso ad un follow-up nutrizionale e psicologico adeguato; questo aumenta il rischio di carenze nutrizionali, malassorbimento non gestito e recupero di peso nel medio-lungo termine⁽⁴⁹⁾.

Sempre a proposito del follow up, le tecniche malassorbitive, pur molto efficaci, richiedono un impegno costante nella supplementazione e nel monitoraggio⁽⁵⁰⁾. Carenze di ferro, vitamina B12, proteine e vitamine liposolubili possono compromettere la salute del paziente se non intercettate e trattate.

Diversi registri internazionali e studi osservazionali hanno documentato come la popolazione operata non rifletta in modo omogeneo la reale distribuzione epidemiologica dell'obesità severa^(10, 41).

Le donne costituiscono stabilmente oltre i due terzi dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica e metabolica nei registri europei e nordamericani. Questo dato, confermato anche dall'IFSO Worldwide Survey⁽¹⁰⁾, riflette molteplici fattori: maggiore pressione culturale e sociale legata al peso corporeo, più alta propensione femminile a cercare cure mediche e a partecipare a programmi di follow-up, ma anche bias impliciti nell'invio ai centri di riferimento. Viceversa, gli uomini accedono più tardivamente, spesso con comorbidità più avanzate (cardiopatie, OSAS, DM2 di lunga durata) e con una prognosi peggiore nel lungo termine⁽⁴¹⁾.

Anche lo status socioeconomico condiziona in maniera significativa la possibilità di accedere ai percorsi chirurgici. Pazienti con minore livello di istruzione o con reddito più basso hanno una probabilità ridotta di essere indirizzati alla valutazione multidisciplinare^(40, 42). In Italia, pur in un contesto di sanità universalistica, queste differenze emergono sia nella fase di accesso — ostacoli burocratici, minore informazione, barriere logistiche — sia nel follow-up a lungo termine, dove i costi indiretti (spostamenti, assenze dal lavoro) e diretti (integrazioni vitaminiche e minerali, visite ed esami strumentali non sempre rimborsati) possono ridurre l'aderenza al percorso raccomandato⁽⁴²⁾.

Le conseguenze di queste disparità sono rilevanti: minore probabilità di ottenere e mantenere la remissione del diabete, più elevato rischio di complicanze nutrizionali, maggiore incidenza di weight regain nei gruppi svantaggiati. Per questo motivo le linee guida internazionali ASMBS/IFSO⁽⁶⁾, i documenti di consenso più recenti^(7, 43) e la Venice Declaration⁽³¹⁾ hanno sottolineato la necessità di garantire equità nei percorsi di cura, integrando nei PDTA strumenti che tengano conto dei determinanti sociali della salute. Ciò include sia l'accesso omogeneo ai centri di riferimento, sia interventi di supporto al follow-up (counseling nutrizionale e psicologico gratuito, sostegno alla supplementazione farmacologica, programmi di telemedicina per ridurre i costi logistici). In questa prospettiva, la chirurgia metabolica non deve essere solo un'opzione efficace e sicura dal punto di vista clinico, ma anche un percorso accessibile ed equo, capace di ridurre — e non ampliare — le disuguaglianze di salute già marcate nei pazienti con obesità grave.

Conclusioni

La chirurgia metabolica rappresenta oggi un pilastro irrinunciabile nel trattamento dell'obesità grave e delle sue complicanze, integrandosi in un percorso cronico e multidisciplinare di cura.

Non è più l'ultima spiaggia per chi "ha fallito" con la dieta, ma uno strumento potente e validato per migliorare la salute metabolica, ridurre la mortalità e restituire qualità di vita.

Le evidenze scientifiche accumulate in questi anni hanno permesso di dimostrare come la chi-

rurgia metabolica, al di là del "mero" calo ponderale, abbia portato a diminuire la spesa sanitaria per complicanze croniche (quali DM2, cardiopatie, nefropatie), a migliorare la produttività e la qualità di vita dei pazienti, a ridurre la mortalità prematura.

Come diabetologi e professionisti della salute, abbiamo il compito di riconoscere precocemente i candidati idonei, di informarli in modo completo e di integrarci nei team multidisciplinari, per garantire cure moderne, personalizzate e realmente efficaci.

Messaggi chiave

Box 1 | Indicazioni e controindicazioni alla chirurgia metabolica.

Indicazioni principali (SICOB 2023, ASMBS/IFSO 2022):

- BMI ≥ 40 kg/m² indipendentemente dalle comorbidità.
- BMI ≥ 35 kg/m² con almeno una comorbidità significativa (DM2, OSAS, ipertensione, dislipidemia, MASLD).
- BMI 30–34,9 kg/m² con DM2 non controllato o altre comorbidità gravi.

Controindicazioni assolute

- Malattie psichiatriche gravi non controllate.
- Dipendenze attive (alcol, sostanze).
- Controindicazioni anestesiologiche maggiori.
- Impossibilità ad aderire a follow-up prolungato.

Controindicazioni relative

- Età avanzata.
- Scarsa motivazione.
- Patologie croniche in fase terminale.

Box 2 | Follow-up nei pazienti con diabete dopo chirurgia.

- Monitoraggio glicemico intensivo nelle prime settimane.
- Rivalutazione precoce della terapia antidiabetica (spesso necessaria riduzione o sospensione).
- Controllo trimestrale HbA1c nel primo anno, poi semestrale.
- Screening per ipoglicemie reattive post-bypass.
- Monitoraggio comorbidità (PA, lipidi, MASLD).
- Valutazione periodica di micro- e macroangiopatia.

Box 3 | Strategie terapeutiche per il malassorbimento.

- Supplementazione vitaminica e minerale obbligatoria (ferro, B12, vitamina D, calcio, vitamine liposolubili).
- Controllo ematochimico periodico (ogni 6-12 mesi).
- Nutrizione personalizzata: adeguato apporto proteico (1,0–1,5 g/kg/die).
- In caso di deficit gravi → supporto nutrizionale enterale o parenterale.
- Coinvolgimento di dietista e nutrizionista clinico.

Box 4 | Argomenti chiave nei percorsi educativi (pre- e post-intervento).

- Necessità di cambiamento dello stile di vita (alimentazione, attività fisica).
- Importanza della continuità del follow-up.
- Rischi di complicanze (chirurgiche, nutrizionali, metaboliche).
- Gestione della fertilità e gravidanza post-intervento.
- Stigma e benessere psicologico: supporto a lungo termine.

Bibliografia

1. WHO. Obesity and Overweight: Fact Sheet. Geneva: World Health Organization Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, 2022.
2. Società Italiana dell'Obesità (SIO), Associazione Medici Endocrinologi (AME). Linee guida italiane per la gestione dell'obesità nell'adulto. Edizione 2019–2020. Milano: SIO/AME Disponibile su: <https://www.sio-obesita.org>, 2020.
3. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB). Linee guida per il trattamento chirurgico dell'obesità patologica. Edizione 2023. Roma: SICOB Disponibile su: <https://www.sicob.org>, 2023.
4. Adami GF, Scopinaro N, Cordera R. Adipokine Pattern After Bariatric Surgery: Beyond the Weight Loss. *Obes Surg* 26(11):2793–2801. doi: 10.1007/s11695-016-2347-1, 2016.
5. Busetto L, Dixon J, De Luca M et al. Bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(6):448. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70097-X, 2014.
6. ASMBS/IFSO. Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg* 32(8):1431–1440, 2022.
7. De Luca M, Shikora S, Eisenberg D et al. Scientific Evidence for the Updated Guidelines on Indications for Metabolic and Bariatric Surgery (IFSO/ASMBS). *Obes Surg* 34(11):3963–4096. doi: 10.1007/s11695-024-07370-7, 2024.
8. Swaleh R, McGuckin T, Myroniuk TW et al. Using the Edmonton Obesity Staging System in the real world: a feasibility study based on cross-sectional data. *CMAJ Open* 9(4):E1141–E1148, 2021.
9. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adult. *Nat Med* 30(9):2395–2399. doi: 10.1038/s41591-024-03095-3, 2024.
10. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al. IFSO Worldwide Survey 2020–2021: Current Trends for Bariatric and Metabolic Procedures. *Obes Surg* 34(4):1075–1085. doi: 10.1007/s11695-024-07118-3, 2024.
11. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of Obesity. *Lancet* 387(10031):1947–1956. doi:10.1016/S0140-6736(16)00271-3, 2016.
12. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for Weight Loss in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD003641. doi:10.1002/14651858.CD003641.pub4, 2014.
13. De Luca M, Zese M, Silverii GA et al. Bariatric Surgery for Patients with Overweight/Obesity. A Comprehensive Grading Methodology and Network Metanalysis of Randomized Controlled Trials on Weight Loss Outcomes and Adverse Event. *Obes Surg* 33(12):4147–4158. doi: 10.1007/s11695-023-06909-4 al, 2023.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obesity: Identification, Assessment and Management (NG7). London: NICE Available at: <https://www.nice.org.uk>, 2022.
15. Angrisani L, Santonicola A, Hasani A et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy as Revisional Procedures after Adjustable Gastric Band: 5-Year Outcomes. *Obes Surg* 27(6):1430–1437. doi: 10.1007/s11695-016-2502-8, 2017.
16. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L et al. Long-term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 Years or More. *Surg Obes Relat Dis* 15(3):394–403. doi:10.1016/j.soard.2018.10.025, 2019.
17. 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 SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 319(3):241–254. doi:10.1001/jama.2017.20313, 2018.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1):S1–S291, 2023.
19. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care* 39(6):893–901. doi:10.2337/dc16-0233, 2016.
20. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A. 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* 397(10271):293–304. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0, 2021.
21. Klair N, Patel U, Saxena A et al. What is Best for Weight Loss? A Comparative Review of the Safety and Efficacy of Bariatric Surgery Versus Glucagon-Like Peptide-1 Analogue. *Cureus* 29;15(9):e46197. doi: 10.7759/cureus.46197, 2023.
22. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 28(10):2083–2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4, 2022.
23. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387(3):205–216. doi:10.1056/NEJMoa2206038, 2022.

24. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric. *N Engl J Med* 377(12):1143-1155. doi: 10.1056/NEJMoa1700459, 2017.
25. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 313(1):62-70. doi: 10.1001/jama.2014.16968, 2015.
26. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 324(9):879-887. doi:10.1001/jama.2020.12567, 2020.
27. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH et al. Weight Change and Health Outcomes at 3 Years After Bariatric Surgery Among Individuals With Severe Obesity. *JAMA* 310(22):2416-2425. doi:10.1001/jama.2013.280928, 2013.
28. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831, 2021.
29. Busetto L, Dicker D, Azran C et al. Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of EASO for post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts* 10(6):597-632. doi:10.1159/000481825, 2017.
30. Bettini S, Bordigato E, Fabris R et al. Modifications of Resting Energy Expenditure After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 28(8):2481-2486. doi: 10.1007/s11695-018-3190-3, 2018.
31. De Luca M, Belluzzi A, Navarra G et al. The Venice Declaration: Obesity as a Disease-A Call to Action for Diagnosis, Multimodal Treatment, and Policy Change. *Obes Surg* 35(6):1999-2003. doi: 10.1007/s11695-025-07869-7, 2025.
32. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 22(Suppl 3):1-203. doi:10.4158/EP161365, 2016.
33. Kistner A, Werner A, Zaigham M. Adverse perinatal outcomes after Roux-en-Y Gastric Bypass vs. Sleeve Gastrectomy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 23(1):557. doi: 10.1186/s12884-023-05515-7, 2023.
34. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I et al. Outcomes of Pregnancy After Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 372(9):814-824. doi: 10.1056/NEJMoa1405789, 2015.
35. Shehata M, Abosena W, Elghazeery M et al. Female Fertility Outcome Following Bariatric Surgery: Five-Year Follow Up. *Obes Surg* doi: 10.1007/s11695-025-08047-5, 2025.
36. Kominiarek MA, Jungheim ES, Hoeger KM et al. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 774: Bariatric Surgery and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 133(3):e127-e137, 2019.
37. Mahawar KK, De Alwis N, Carr WR et al. Bariatric Surgery in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Obes Surg* 26(1):196-204. doi: 10.1007/s11695-015-1924-z, 2016.
38. Parmar C, Appel S, Lee L et al. Choice of Bariatric Surgery in Patients with Obesity and Type 1 Diabetes Mellitus? an Up-to-Date Systematic Review. *Obes Surg* 32(12):3992-4006. doi: 10.1007/s11695-022-06321-4, 2022.
39. Kermansaravi M, Valizadeh R, Jazi AD et al. Current Status of Metabolic/Bariatric Surgery in Type 1 Diabetes Mellitus: an Updated Systematic Review and Meta-analysis *Obes Surg* 32(5):1726-1733. doi: 10.1007/s11695-022-05980-7, 2022.
40. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Global Registry Report 2022. Oxford: IFSO Available at: <https://www.ifso.com>, 2022.
41. WHO Regional Office for Europe. Obesity in Europe 2022: Health Report. Copenhagen: WHO Europe Available at: <https://www.who.int/europe>, 2022.
42. Italian Ministry of Health. Piano Nazionale della Cronicità. Roma: Ministero della Salute Disponibile su: <https://www.salute.gov.it>, 2016.
43. Italian Ministry of Health. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Roma: Ministero della Salute, 2020.
44. Neff KJ, le Roux CW. Primum non nocere-first, do no harm with bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(8):476-477, 2021.
45. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric Surgery vs Non-Surgical Treatment for Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ* 347:f5934. doi:10.1136/bmj.f5934, 2013.
46. Chang SH, Stoll CR, Song J et al. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 149(3):275-287. doi:10.1001/jama-surg.2013.3654, 2014.
47. European Association for the Study of Obesity (EASO). Obesity Management Guidelines for Primary Care. Brussels: EASO, 2021.
48. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB et al. Clinical Practice Guidelines for Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient—2013 Update. *Obesity (Silver Spring)* 21(S1):S1-S27. doi:10.1002/oby.20461, 2013.
49. Courcoulas AP, King WC, Belle SH et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *JAMA Surg* 153(5):427-434. doi:10.1001/jamasurg.2017.5025, 2018.
50. Stefater MA, Wilson-Pérez HE, Chambers AP et al. All Bariatric Surgeries are not Created Equal: Insights from Mechanistic Comparisons. *Endocr Rev* 33(4):595-622. doi:10.1210/er.2011-1040, 2012.

SIMPOSIO

Oltre il calo ponderale: come si modifica il rischio cardio-vascolare

Systemic benefits of weight loss: impact on cardiovascular risk

Rossella Tozzi¹

¹UOC Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma.

Corresponding author: r.tozzi@policlinicocampus.it

Abstract

Weight loss has been increasingly recognized as a key therapeutic strategy for reducing cardiovascular risk, through dose-dependent and multifactorial mechanisms. Even modest weight reduction (5–10%) significantly improves various cardiometabolic risk factors, while losses exceeding 10–15% are associated with broader benefits, including mortality reduction. Evidence from clinical trials such as DPP, Look AHEAD, and SOS confirms the impact of weight loss on glycemia, lipid profile, hepatic steatosis, and obstructive sleep apnea. Furthermore, novel incretin-based anti-obesity therapies (semaglutide and tirzepatide) have demonstrated significant reductions in major cardiovascular events and heart failure, with early effects partially independent of weight reduction. Both randomized and real-world studies indicate that these agents also modulate ectopic fat, systemic inflammation, and prothrombotic state, reshaping cardiovascular prevention strategies in the obese population.

KEY WORDS obesity, mortality, heart failure, cardiovascular prevention, GLP1-Ras.

Riassunto

Negli ultimi anni, la perdita di peso è stata riconosciuta come uno strumento terapeutico cardine nella riduzione del rischio cardiovascolare, attraverso meccanismi dose-dipendenti e multifattoriali. Anche un calo ponderale modesto (5–10%) è in grado di migliorare numerosi fattori di rischio cardiometabolico, mentre perdite superiori al 10–15% si associano a benefici più ampi, tra cui la riduzione della mortalità. Evidenze da trial clinici come DPP, Look AHEAD e SOS hanno confermato l'impatto del dimagrimento sull'assetto glicolipidico, sulla steatosi epatica e sulla sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno.

Le innovative terapie per la cura dell'obesità come semaglutide e tirzepatide hanno dimostrato di ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco, con effetti precoci e in parte indipendenti dalla perdita di peso. Studi randomizzati e real-world suggeriscono che tali farmaci agiscono anche sul grasso ectopico, sul profilo infiammatorio



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tozzi R. Oltre il calo ponderale: come si modifica il rischio cardio-vascolare. JAMD 28:272–276, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.15

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 R. Tozzi. 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

sistemico e sullo stato protrombotico, ridefinendo l'approccio alla prevenzione cardiovascolare nella popolazione con obesità.

PAROLE CHIAVE obesità, mortalità, scompenso cardiaco, prevenzione cardiovascolare, GLP1-Ras.

Introduzione

Negli ultimi anni, numerose evidenze hanno dimostrato che il calo ponderale esplica effetti sistemici, progressivi e multifattoriali sulla salute cardiometabolica. Il dimagrimento, infatti, non si limita a ridurre la massa grassa totale, ma promuove una mobilitazione selettiva del grasso viscerale e intraepatico, due compartimenti strettamente legati al rischio cardiovascolare e metabolico. Questo spiega perché anche una perdita di peso modesta (5–10%) si associ a miglioramenti significativi della glicemia, dell'insulinemia, dei trigliceridi, della pressione arteriosa e di alcuni marker infiammatori, con un impatto positivo sia in prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia, benefici più profondi e duraturi, come la riduzione dei livelli di proteina C reattiva (PCR), il miglioramento della sensibilità insulinica muscolare e della funzione beta-cellulare, e la diminuzione della mortalità a lungo termine, richiedono perdite di peso superiori al 10–15%.

La perdita di peso esercita effetti differenziati sui tessuti: la sensibilità insulinica epatica e del tessuto adiposo migliora già con il 5% di calo ponderale, mentre quella muscolare continua a migliorare fino al 16%. Parallelamente, l'espressione genica del tessuto adiposo si modifica in senso antinfiammatorio e antiossidante, contribuendo a una riduzione complessiva del rischio cardiovascolare.⁽¹⁾

In tabella 1 sono riassunte le principali modifiche dei fattori di rischio cardiovascolare associati all'entità del calo ponderale.

Impatto del calo ponderale sui principali fattori di rischio cardiovascolari correlati all'obesità

I benefici della perdita di peso si estendono a numerose comorbidità. Nel Diabetes Prevention Program (DPP), una riduzione media del peso corporeo del 6,7% ha portato a una riduzione del 58% dell'incidenza di diabete nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio. Un'analisi più dettagliata ha mostrato che ogni chilogrammo perso si associa a una riduzione del rischio del 16%, con un plateau dei benefici osservato oltre i 10 kg di calo ponderale. Questo effetto risulta indipendente da età, sesso, etnia e livello iniziale di attività fisica.⁽²⁾

Lo studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) - uno dei più ampi studi randomizzati controllati condotti su oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 e sovrappeso/obesità ha mostrato che perdite di peso anche contenute ($\geq 2\%$ e $< 5\%$) sono sufficienti per ottenere miglioramenti significativi della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (HbA1c), con un effetto lineare proporzionale all'entità della perdita. Tali miglioramenti si accompagnavano ad una contestuale riduzione della terapia antidiabetica. Inoltre, veniva dimostrato che, indipendentemente dal grado di obesità⁽³⁾, già una perdita del 2–5% comportava una riduzione significativa di trigliceridi e pressione arteriosa sistolica; perdite $\geq 5\%$ miglioravano anche la pressione diastolica e i livelli di colesterolo HDL.⁽⁴⁾ Anche il tessuto epatico risponde favorevolmente alla perdita di peso, con una riduzione del grasso intraepatico del 13% già al 5% di calo ponderale e $> 50\%$ in chi perde oltre il 10%. Tuttavia, per modificare la storia naturale della NASH e ridurre l'attività necroinfiammatoria (NASH Activity Sco-

Tabella 1 | Relazione tra il calo di peso e i principali indici di rischio cardiovascolari.

Comorbidità	Entità di perdita di peso necessaria per ottenere un miglioramento
Prevenzione del diabete e prediabete (IFG, IGT)	$\geq 2,5\%$ di perdita di peso; massimo beneficio intorno al 10%
Progressione del DMT2	Dal 2,5% a oltre il 15%; miglioramento proporzionale in tutte le classi di BMI
Riduzione dei trigliceridi	Dal 2,5% a oltre il 15%; miglioramento proporzionale in tutte le classi di BMI
Aumento HDL	Dal 5% a oltre il 15%; non si osserva miglioramento nei soggetti con BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$
Apnea ostruttiva del sonno (indice AHI)	$\geq 10\%$ di perdita di peso necessaria per miglioramento significativo
Steatosi epatica	5–15% o più; miglioramento proporzionale con l'entità della perdita di peso
NASH	$\geq 10\%$ di perdita di peso per miglioramento significativo del punteggio di attività

DMT2 = diabete mellito tipo 2; IGF = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; HDL = high-density lipoprotein; AHI = apnea-hypopnea index.

re) possono essere necessarie perdite superiori al 10–12%.⁽⁵⁾

Infine lo studio Sleep AHEAD ha dimostrato che una perdita di peso ≥ 10 kg riduce in modo significativo la gravità della Sindrome della Apnee Notturme (OSAS), con una triplicazione dei tassi di remissione e raggiungimento di AHI < 5 rispetto al gruppo di controllo. Gli effetti permangono anche a 4 anni, nonostante un parziale recupero del peso.⁽⁶⁾

Effetti del calo ponderale sulla mortalità cardiovascolare: dati a lungo termine

Lo Swedish Obese Subjects (SOS) Study rappresenta un paradigma fondamentale per valutare l'effetto diretto della perdita di peso sulla mortalità. Lo studio SOS è stato condotto su 2010 soggetti con obesità sottoposti a chirurgia bariatrica (di cui 376 sottoposti a bendaggio regolabile, 1369 a gastroplastica verticale e 265 a bypass gastrico) e 2037 soggetti con obesità sottoposti alle cure abituali, in prevenzione sia primaria che secondaria, con un follow up di 15 anni⁽⁷⁾. Lo studio ha dimostrato che una perdita media del 16% del peso corporeo, si associa a una riduzione del 29% della mortalità totale, riportando una casistica di eventi maggiori cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco, morte improvvisa) pari a 43 nel gruppo di intervento rispetto a 53 nel gruppo di controllo.

Al contrario, lo studio Look AHEAD, pur mostrando miglioramenti metabolici e una perdita di peso dell'8,6% a un anno (6% al termine dei 4 anni), non ha evidenziato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo sottoposto a intervento intensivo sullo stile di vita tramite restrizione calorica e aumento dell'attività fisica rispetto al gruppo con supporto ed educazione standard (calo dello 0.7% a 1 anno e 3.5% a 4 anni)⁽⁸⁾. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla differenza di calo ponderale relativamente modesta tra i due gruppi e dalla durata inferiore del follow-up rispetto a quello previsto nello studio SOS.

Oltre il calo di peso: un nuovo paradigma

La funzionalità del tessuto adiposo è legata alle sue proprietà meccaniche e secretorie, che si traducono nella sua capacità di espansione e nell'attività di se-

crezione delle adipochine. È noto che l'accumulo di grasso viscerale/ectopico è uno dei principali fattori di rischio cardiometabolico, al di là dell'indice di massa corporea. La disfunzione del tessuto adiposo, che si osserva nei soggetti con obesità, si caratterizza per un'alterazione della composizione della matrice extracellulare, fibrosi e infiammazione cronica di basso grado⁽⁹⁾. A tale proposito le attuali terapie anti-obesità (anti obesity medications, AOMs), come semaglutide e tirzepatide, stanno ridefinendo il ruolo del calo ponderale nella prevenzione cardiovascolare. Studi recenti indicano che i loro effetti non dipendono esclusivamente dalla perdita di peso, ma derivano anche da azioni metaboliche e vascolari dirette⁽¹⁰⁾.

Un'analisi post-hoc di 4 trials clinici (SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, e STEP-HFpEF DM), condotta su pazienti con sovrappeso/obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, con e senza diabete (1.914 pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg/settimana e 1.829 pazienti con placebo), ha dimostrato che la semaglutide ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint composito cardiovascolare / primo evento di peggioramento dello scompenso (5,4% vs 7,5%; HR 0,69; $p=0,0045$)⁽¹¹⁾.

Parallelamente la Tirzepatide 15 mg a somministrazione settimanale ha dimostrato di ridurre il rischio di peggioramento dello scompenso e migliorato la qualità di vita nei pazienti con HFpEF e obesità. Il farmaco ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint combinato: 9,9% dei pazienti nel gruppo tirzepatide vs 15,3% nel gruppo placebo (HR 0,62, $p=0,026$). Il peggioramento dello scompenso è risultato anch'esso significativamente ridotto (HR 0,54), raggiungendo un Number Needed to Treat (NNT) pari a 19, stando ad indicare che è sufficiente trattare 19 pazienti con tirzepatide per prevenire un evento cardiovascolare maggiore (morte CV o scompenso acuto). I benefici erano visibili già a 12 settimane, grazie ad una riduzione precoce della volemia e della pressione arteriosa⁽¹²⁾.

In questi casi, la riduzione del rischio cardiovascolare è stata attribuita non solo alla perdita ponderale, ma anche alla diminuzione del grasso ectopico (in particolare tessuto adiposo epicardico e perivascolare), al miglioramento del profilo infiammatorio sistemico e alla riduzione dello stato protrombotico associato all'obesità. Inoltre, i dati suggeriscono un meccanismo d'azione precoce prima ancora del raggiungimento della massima perdita di peso, sostenendo l'effetto intrinseco del farmaco^(13–18).

I dati real world sono concordi alle evidenze derivanti dai trials clinici rilevando una riduzione dell'8% del rischio di eventi cardiovascolari totali (HR 0,92; $p = 0,0068$) nei pazienti trattati con AOMs rispetto a quelli non trattati. In particolare, è stata osservata una riduzione del 25% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (4,89% vs 6,13%) e del 35% per fibrillazione atriale (3,83% vs 5,17%). Il beneficio clinico è stato maggiore nei primi 375 giorni di trattamento, nonostante una maggiore prevalenza di comorbidità (quale il diabete tipo 2 e l'ipertensione arteriosa) nei soggetti trattati⁽¹⁹⁾.

Infine, gli AOMs sono associati a riduzione significativa dei maggiori fattori di rischio cardiovascolari. Nel trial SURMOUNT-OSA, tirzepatide ha migliorato significativamente l'indice AHI nei pazienti con obesità e OSAS grave, anche in assenza di CPAP⁽²⁰⁾. Sempre più dati a sostegno, e nello specifico lo studio FLOW⁽²¹⁾, condotto in soggetti con diabete e nefropatia, confermano la protezione cardio-renale degli agonisti GLP-1 anche in fasi avanzate di malattia^(11,15).

Nei trials ongoing per lo studio della MASH, gli AOMs hanno riportato risultati assolutamente incoraggianti. L'endpoint primario di risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi è stato raggiunto in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg rispetto a quelli trattati con placebo (62.9% vs 34.1%)⁽²²⁾, mentre in uno studio di fase 2 con partecipanti affetti da MASH e fibrosi moderata o grave, il trattamento con tirzepatide per 52 settimane è stato più efficace del placebo per quanto riguarda la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi anche ai dosaggi più bassi di 5 mg⁽²³⁾.

La perdita di peso rappresenta uno strumento terapeutico centrale nella gestione del rischio cardiovascolare. I suoi effetti sono dose-dipendenti, tessuto-specifici e multifattoriali. Mentre perdite modeste offrono già benefici rilevanti, perdite superiori al 10–15% sono associate a una riduzione della mortalità e della progressione di molteplici comorbidità. Le evidenze più recenti indicano che gli AOMs sono in grado di modificare il rischio cardiovascolare oltre il calo ponderale esplicando un effetto intrinseco, aprendo la strada a un approccio integrato e personalizzato nella cura del paziente con obesità.

Bibliografia

- Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 6(2):187-194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y, 2017.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512, 2002.
- Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 34(10):2152-2157. doi:10.2337/dc11-0874, 2011.
- 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* 34(7):1481-1486. doi:10.2337/dc10-2415, 2011.
- Lazo M, Solga SF, Horska A et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(10):2156-2163. doi:10.2337/dc10-0856, 2010.
- Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 169(17):1619-1626. doi:10.1001/archinternmed.2009.266, 2009.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357(8):741-752. doi:10.1056/NEJMoa066254, 2007.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(2):145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914, 2013.
- Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 18(4):470-477. doi:10.1016/j.cmet.2013.06.016, 2013.
- Frühbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of Obesity: an EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts* 12(2):131-136. doi:10.1159/000497124, 2019.
- Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 404(10456):949-961. doi:10.1016/S0140-6736(24)01643-X, 2024.
- Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 392(5):427-437. doi:10.1056/NEJMoa2410027, 2025.
- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4, 2022.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563, 2023.
- Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 30(7):2058-2066. doi:10.1038/s41591-024-03015-5, 2024.
- Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. Interplay of Chronic Kidney Disease and the Effects of Tirzepatide in Patients with Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity: the SUMMIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 85(18):1721-1735. doi:10.1016/j.jacc.2025.03.009, 2025.

17. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat Med* 31(2):544-551. doi:10.1038/s41591-024-03374-z, 2025.
18. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(6):393-406. doi:10.1016/S2213-8587(22)00070-5, 2022.
19. Baser O, Samayoa G, Rodchenko K, Isenman L, Baser E, Yapar N. The association between weight loss medications and cardiovascular complications. *Obesity (Silver Spring)* 32(7):1401-1409. doi:10.1002/oby.24037, 2024.
20. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine* 391(13):1193-1205. doi:10.1056/NEJMoa2404881, 2024.
21. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347, 2024.
22. Phase 3 ESSENCE Trial: Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 20(12 Suppl 11):6-7. Accessed July 11, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11784563/>, 2024.
23. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943, 2024.

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-

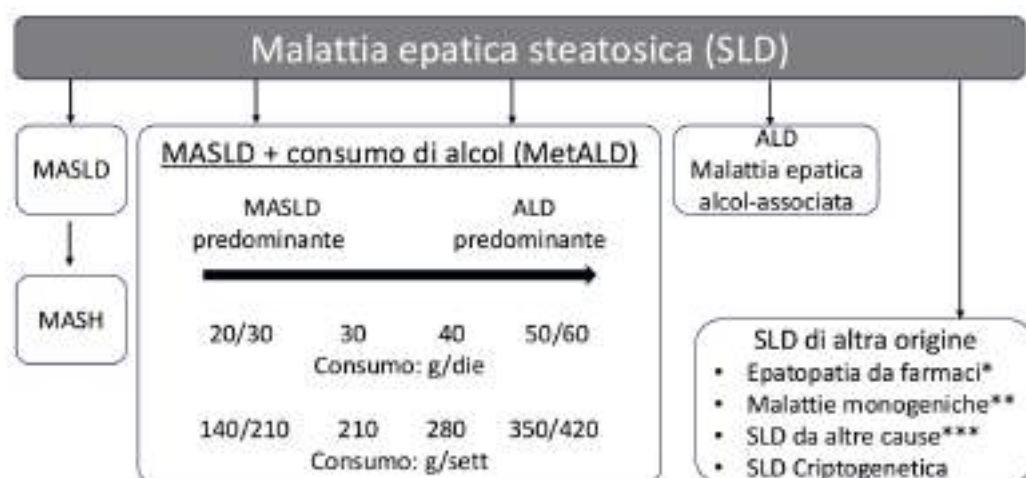
mente), si è passati a malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MAFLD e MASH)⁽²⁾. Si è infine giunti ad includere in un unico contenitore ogni forma di steatosi (SLD)⁽³⁾, divisa in funzione del consumo di alcol in MASLD o MASH (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

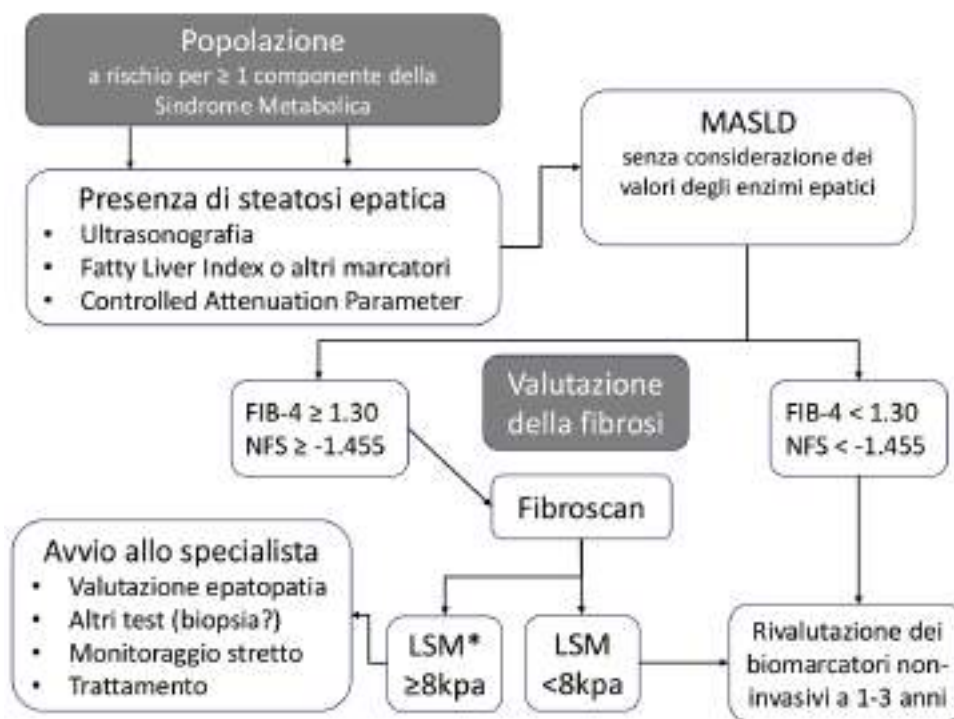
quali non definisce il rischio in modo sufficiente⁽¹⁵⁾. Questo problema si ha anche per altri marcatori surrogati ben validati, come il NASH Fibrosis score, proposto in alternativa al FIB-4.

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



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* 36:100780. 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.

SIMPOSIO

Diabete tipo 2 nella persona affetta da obesità: tra prevenzione e remissione

Type 2 diabetes in obese people: between prevention and remission

Luisa Barana¹, Valentina Lo Preiato²

¹SSD di Diabetologia ed Endocrinologia, ASL BI. ²UOC Endocrinologia e prevenzione e cura del diabete, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Bologna.

Corresponding author: luisa.barana@aslbi.piemonte.it

Abstract

Obesity and Type 2 Diabetes (T2DM) often coexist: weight management plays a key role in T2DM prevention and remission. Early and significant weight loss can be obtained by intensive lifestyle intervention (ILI), metabolic surgery or drug therapy.

ILI is effective in T2DM prevention in 42-58% but it's difficult to achieve and maintain in the long term. Metabolic surgery permits remission in 87% of obese subjects with prediabetes and reduces microvascular complications; nevertheless, weight regain occurs in 20-25%. Incretin-based drugs for obesity prevent 66-92% cases of T2DM and evidence shows cardiovascular benefits, even if advantages are partially lost after drugs discontinuation.

T2DM remission definition is controversial and debated. ILI permits up to 86% of remission with weight loss >15 kg, but it lacks in durability; metabolic surgery is significantly superior in remission and prevention of T2DM complications than non-surgical interventions. Incretins introduce the concept of pharmacological remission: semaglutide allows to reach values of glycated hemoglobin (HbA1c) <6.5% in 62%, whereas tirzepatide in 81-86% of people affected by obesity and diabetes; tirzepatide is associated with HbA1c < 5.7% in 31-52%. New perspectives come from incretin-based drugs which are still under study.

In the near future, normoglycaemia should be an achievable goal in obese people affected or at high risk of T2DM

KEY WORDS obesity; intensive lifestyle intervention; metabolic surgery; incretin drugs; pharmacological remission.

Riassunto

Obesità e diabete di tipo 2 (DM2) spesso coesistono: il controllo del peso è fondamentale nella prevenzione e nella remissione del DM2. Un calo ponderale sostenuto e precoce può essere ottenuto tramite approccio



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Barana L, Lo Preiato V. Diabete tipo 2 nella persona affetta da obesità: tra prevenzione e remissione. JAMD 28:292-308, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.17

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 L Barana. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 The Authors declare no competing interests.

dietetico-comportamentale, chirurgia metabolica o terapia farmacologica.

L'intervento intensivo sullo stile di vita (ILI) è efficace nella prevenzione del diabete per il 42-58%, ma spesso non è duraturo e difficilmente applicabile nella pratica clinica. La chirurgia metabolica per l'obesità permette la prevenzione del DM2 fino all'87% dei soggetti con prediabete e riduce la comparsa di complicanze microvascolari; tuttavia, è viziata da recupero ponderale nel 20-25%. Le incretine, indicate per il trattamento dell'obesità prevengono il diabete nel 66-92% e sono associate a benefici cardiovascolari, ma la loro sospensione determina la parziale perdita dei benefici ottenuti.

Il concetto di remissione del DM2 è ampiamente dibattuto. Attraverso ILI si ottengono tassi di remissione fino all'86% con calo ponderale >15kg; tuttavia, la sua durata è limitata nel tempo. La chirurgia metabolica si dimostra significativamente più efficace del trattamento conservativo nella remissione del diabete e nel miglioramento del profilo cardiovascolare. Le incretine sostengono il concetto di remissione farmacologica: il trattamento continuativo con semaglutide infatti è associato a valori di emoglobina glicata (HbA1c) < 6.5% nel 67.5%, tirzepatide nell'81-86%. Tirzepatide permette di raggiungere valori di HbA1c < 5.7% nel 31-52%. Nuove promettenti evidenze emergono da molecole incretiniche in fase di studio.

Grazie alle nuove evidenze, in persone con obesità affette o a rischio DM, la normoglicemia diventa un obiettivo terapeutico sempre più concreto.

PAROLE CHIAVE obesità; intervento comportamentale sullo stile di vita; chirurgia metabolica; farmaci incretinici; remissione farmacologica.

Introduzione

L'obesità è una delle principali cause e comorbidità del diabete mellito di tipo 2 (DM2): a livello globale, si stima che il 90% delle persone con DM2 siano affette da sovrappeso o obesità⁽¹⁾; in Italia, secondo i dati raccolti negli Annali AMD, si stima che tale associazione si verifichi nel 57.7% dei casi⁽²⁾.

L'adiposopatia e l'alterata distribuzione del tessuto adiposo in eccesso, infatti, sono i principali determinanti dell'insulino-resistenza, fattore chiave nello sviluppo e nella progressione del DM2 e delle sue complicanze⁽³⁾. In particolare, il rischio di DM2 risulta essere direttamente proporzionale alla distribuzione e alla disposizione del tessuto adiposo viscerale,

indipendentemente dal BMI o dal grado di obesità⁽⁴⁾. L'obesità e uno stile di vita scorretto sono associati a un maggior rischio di DM2 incidente rispetto alla predisposizione genetica⁽⁵⁾.

A sua volta un consistente calo ponderale è in grado di rallentare la progressione a diabete e favorire il ripristino della normoglicemia, qualora la condizione di DM2 si sia già manifestata. In questo contesto, le modifiche sullo stile di vita, chirurgia metabolica e terapia farmacologica si sono dimostrati efficaci nella prevenzione e nella remissione del diabete.

Se l'approccio dietetico comportamentale è da sempre considerato cardine nella terapia di diabete e obesità e la chirurgia metabolica è stata rivoluzionaria per la sua capacità di ottenere livelli di calo ponderale non raggiungibili con approcci dietetici, la farmacologia moderna ha fortemente modificato i paradigmi e gli obiettivi di cura di obesità e diabete, introducendo il concetto di prevenzione cardio-nefro-metabolica e permettendo il raggiungimento di obiettivi glicemici ambiziosi, fino alla normoglicemia, in assenza di ipoglicemie.

Da “prevenire è meglio che curare” a “curare (l'obesità) per prevenire (il diabete)” il passo è breve

Strategie dietetico-comportamentali

Numerose evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che il calo ponderale attraverso un intervento dietetico – comportamentale strutturato (Intensive Lifestyle Intervention, ILI) sia in grado di determinare una riduzione della comparsa di DM2 (cfr. Prospetto 1 in Appendice).

Nel 2002, lo studio Diabetes Prevention Programme (DPP) ha arruolato 3234 soggetti con condizione di alterata glicemia a digiuno o intolleranza glucidica per valutare l'impatto dell'ILI e del trattamento con metformina rispetto a placebo nel ridurre la comparsa di DM2. Dopo un tempo medio di follow up di 2.8 anni, ILI si mostrava superiore rispetto al placebo e al trattamento farmacologico: la comparsa di diabete era ridotta del 58%, con un “number needed to treat” (NNT) pari a 6.9; il trattamento con metformina invece riduceva il rischio del 31% (NNT di 13.9)⁽⁶⁾. I vantaggi erano mantenuti nel tempo: nell'estensione a 10 anni dello studio i soggetti che erano stati sottoposti a ILI, pur recuperando gran parte del peso corporeo, mantenevano comunque una infe-

riore incidenza di DM2 rispetto al gruppo trattato con metformina (rispettivamente -34% e -18%) e al gruppo placebo⁽⁷⁾.

Analoghi risultati emergono dallo studio Finnish Diabetes Prevention (FDP), pubblicato nel 2001, dove l'ILI riduceva il rischio di sviluppare diabete del 58% rispetto al placebo dopo un periodo di osservazione medio di 2 anni⁽⁸⁾.

Nello studio di coorte cinese Da Qing IGT and Diabetes Study, che ha arruolato 577 adulti cinesi affetti da intolleranza glicidica per 6 anni, l'intervento strutturato di dieta ed esercizio fisico ha ridotto il rischio di diabete del 42%⁽⁹⁾. A 30 anni di follow up, inoltre, nel braccio di trattamento si è osservato un ritardo di insorgenza di diabete di 3.96 anni, un ritardo medio di comparsa di malattia cardiovascolare di 4,64 anni, riduzione del 26% degli eventi cardiovascolari, del 25% di ictus e un NNT per prevenire un evento cardiovascolare durante i 30 anni di 9. Infine, anche l'incidenza di complicanze microvascolari nella popolazione trattata risultava significativamente inferiore nel gruppo intervento⁽¹⁰⁾.

Talvolta, tuttavia, l'intervento sullo stile di vita non è sufficiente e nella pratica clinica difficilmente applicabile. Un interessante ed esteso studio di coorte condotto nel 2015 attraverso un database elettronico contenente i dati di circa il 7% della popolazione britannica provenienti da oltre 700 medici di cure primarie, ha evidenziato che, in 9 anni di follow up, la probabilità annuale di raggiungere un calo ponderale del 5% in persone affette da obesità di primo grado è di 1 su 12 uomini e 10 donne. La probabilità annuale di raggiungere una condizione di normopeso senza chirurgia bariatrica è inversamente proporzionale al BMI: solo una donna su 124 e un uomo su 210 con BMI tra 30 e 35 kg/m², e una donna su 677 e un uomo su 1290 con BMI >40 kg/m² sono in grado di ottenere tali livelli di calo ponderale.⁽¹¹⁾

Pertanto si rendono necessari ulteriori approcci, che negli ultimi anni sono stati possibili grazie all'avvento della chirurgia metabolica e di nuove molecole farmacologiche.

Strategie chirurgiche

La chirurgia metabolica rappresenta un'opzione efficace nel trattamento dell'obesità, in grado di prevenire la comparsa di DM2 e di convertire le condizioni di prediabete a normoglicemia, con meccanismi in parte ascrivibili al calo ponderale ottenuto, in parte attribuibili alle sostanziali modifiche ormonali e anatomiche indotte dall'approccio chirurgico stesso, tra

cui le modifiche della secrezione delle incretine e di molti altri ormoni, miglioramento della sensibilità insulinica, modifiche del microbiota intestinale⁽¹²⁾.

Un ampio studio di coorte su 2167 pazienti sottoposti a chirurgia metabolica per il trattamento dell'obesità (bendaggio gastrico, bypass gastrico e Sleeve Gastrectomy) ha evidenziato una riduzione dell'insorgenza di diabete dell'80% rispetto al gruppo di controllo, durante un periodo di osservazione di 7 anni⁽¹³⁾ (cfr. Prospetto 2 in Appendice).

Nel SOS Study, l'intervento di chirurgia bariatrica, indipendentemente dal tipo di intervento (bendaggio gastrico, bypass gastrico, sleeve gastrectomy) ha ridotto complessivamente l'incidenza di diabete del 78% lungo una osservazione di 15 anni; tra i pazienti affetti da prediabete al *baseline*, l'incidenza è ridotta dell'87%. Tale vantaggio si osserva per tutti i tipi di intervento. Il NNT è 1.3, a conferma dell'elevata efficacia dell'approccio chirurgico nella prevenzione della comparsa di DM2. L'effetto protettivo della chirurgia metabolica nei confronti dell'insorgenza di DM2 risulta correlato ai livelli basali di glucosio e di insulina, mentre non si rilevava associazione con il BMI⁽¹⁴⁾.

Il trattamento chirurgico riduce la comparsa di complicanze microvascolari. Analizzando i dati del SOS Study, si evidenzia come il tasso di complicanze microvascolari sia minore nei soggetti con prediabete al *baseline* che sviluppano DM2 dopo l'intervento rispetto a coloro che non si sono sottoposti a chirurgia.⁽¹⁵⁾

In conclusione, la chirurgia metabolica per l'obesità certamente si conferma un efficace strumento per il miglioramento dell'omeostasi glucidica, per la prevenzione del DM2 e delle sue complicanze e deve essere sempre considerata come una opzione terapeutica valida nei soggetti a rischio.

Strategie farmacologiche

Gli analoghi recettoriali del Glucagon-like peptide-1 (GLP1ra) hanno assunto un ruolo crescente nella gestione dell'obesità e hanno dimostrato una riduzione significativa dell'insorgenza di DM2, anche se attualmente non sono specificamente approvati per la prevenzione primaria del DM2 o per il trattamento delle condizioni di alterata omeostasi glucidica prediabetica (cfr. Prospetto 3 in Appendici).

Liraglutide, GLP1-ra a somministrazione giornaliera, alla dose di 3 mg/die, in aggiunta a dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica, ha dimostrato di determinare una maggiore riduzione del peso corporeo rispetto al placebo, pari al 4,3%. Inoltre, ha mostrato

efficacia nel ridurre la progressione da prediabete a DM2 in soggetti con sovrappeso o obesità, con tempo di insorgenza del diabete di 2,7 volte più lungo rispetto al placebo⁽¹⁶⁾.

Semaglutide, GLP1ra settimanale, alla dose di 2.4 mg/settimana ha dimostrato elevati tassi di conversione da prediabete a normoglicemia già negli studi registrativi di fase 3. In particolare, nello studio STEP 10, il trattamento con semaglutide titolato a 2.4 mg/settimana ha permesso una riduzione significativa del peso corporeo rispetto al placebo (-11.2%) e una conversione da prediabete a normoglicemia nel 81% dei soggetti affetti da obesità e prediabete in 52 settimane⁽¹⁷⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti mediante l'analisi degli studi STEP 1, 3 e 4, dove i tassi di ritorno alla normoglicemia a 68 settimane nei pazienti affetti da prediabete sono risultati rispettivamente del 84.1%, 89.5% e 89.8%, nonostante tale parametro non fosse endpoint primario o secondario in nessuno dei tre studi⁽¹⁸⁾.

L'efficacia di semaglutide nel favorire la regressione del prediabete verso la normoglicemia è supportata anche da studi di real life: nello studio SCOPE, l'utilizzo per sei mesi di semaglutide 2.4 mg a settimana ha permesso di normalizzare la glicemia nel 70% dei pazienti con obesità e prediabete⁽¹⁹⁾.

Più recentemente, per il trattamento dell'obesità si è affermata nel panorama mondiale una nuova molecola, tirzepatide, agonista recettoriale duplice di GLP1 e del Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) a somministrazione settimanale.

Nei soggetti affetti da prediabete partecipanti allo studio di fase 3 SURMOUNT1, l'utilizzo continuativo di tirzepatide ai dosaggi di 5, 10, 15 mg per 176 settimane ha determinato un calo di peso corporeo rispettivamente del 12,3%, 18,7%, 19,7%. Inoltre, il 99% dei soggetti trattati con tirzepatide rimane libero da malattia diabetica e si verifica il raggiungimento della normoglicemia nel 96% e 97% di coloro che ottengono un calo del 5 o del 10% di peso, nel 98% e 99% in coloro che ottengono calo del 15% o maggiore. Il NNT per prevenire un caso di diabete è 9.⁽²⁰⁾ Un recente studio retrospettivo, ponendo a confronto l'utilizzo di tirzepatide e metformina nel prediabete, ha mostrato tassi di progressione rispettivamente del 4.7% e del 12.5%, confermando l'efficacia e la superiorità del coagonista recettoriale⁽²¹⁾.

Il beneficio sull'aspetto glucometabolico di tirzepatide sembra essere mediato sia dal calo ponderale, sia attraverso meccanismi indipendenti da esso. In una analisi dello studio SURMOUNT

1 recentemente pubblicata, si evidenzia come la funzione beta cellulare (espressa attraverso diversi parametri, tra cui la sensibilità beta cellulare e la secrezione insulinica in corso di curva da carico di glucosio) sia strettamente correlata all'utilizzo del farmaco, più che alla riduzione del peso corporeo ottenuta⁽²²⁾.

Ulteriori evidenze in termini di trattamento di obesità e di prevenzione del DM2 stanno provenendo anche da trial di fase 2 e 3 di molecole ancora in fase di studio. Ad esempio, Retatrutide, triplo agonista recettoriale GLP1/glucagone/GIP, negli studi di fase 2 ha dimostrato riduzioni di peso corporeo sino al -24,2% al dosaggio massimo a 48 settimane e nei pazienti con prediabete la normoglicemia nel 72% dei soggetti⁽²³⁾.

Nonostante i promettenti risultati, la prosecuzione della terapia nel soggetto obeso resta un'importante criticità nella pratica clinica: la sospensione del farmaco d'altronde compromette l'efficacia sia in termini di peso corporeo sia di benefici sul metabolismo glucometabolico. Nell'estensione dello studio STEP 1, dopo 52 settimane dall'interruzione di semaglutide, si osserva un recupero ponderale del 67% del peso corporeo perso con un consensuale peggioramento di tutti i parametri metabolici ed il ritorno alla condizione di prediabete per oltre il 50% dei soggetti che avevano raggiunto la normoglicemia⁽²⁴⁾. Nel SURMOUNT 1, a 17 settimane dalla sospensione del trattamento con tirzepatide, si osserva ricomparsa di prediabete nel 15.5%, di diabete nell'1.2%.⁽²⁰⁾ Nello studio SURMOUNT-4, a seguito delle 36 settimane di trattamento con tirzepatide, 783 partecipanti vengono randomizzati a prosecuzione della terapia o placebo: dopo 52 settimane, i soggetti che hanno interrotto il trattamento mostrano un incremento ponderale del 14% e perdita dei benefici metabolici ottenuti⁽²⁵⁾.

Uno studio di coorte retrospettivo, che ha analizzato l'aderenza al trattamento con tirzepatide o semaglutide in 7881 pazienti con sovrappeso o obesità senza DM2, ha osservato come la riduzione del peso (-8,7% vs -3,6%) e dei valori di HbA1c (-0,4% vs -0,1%) a 1 anno sono state significativamente maggiori nei soggetti che hanno proseguito il trattamento rispetto a coloro che lo hanno interrotto⁽²⁶⁾.

Si può pertanto dedurre che, per mantenere il controllo del peso e la prevenzione del diabete, il trattamento farmacologico debba essere proseguito nel tempo.

Il discusso concetto di “remissione” del diabete mellito di tipo 2

Il DM2 è una patologia cronica e cronicamente evolutiva largamente dipendente da fattori modificabili (es. attività fisica, tipo di alimentazione, peso corporeo). Proprio per tale motivo, le modifiche di tali fattori possono determinare un rientro a condizioni di normoglicemia. Con l'avvento e la larga diffusione della chirurgia metabolica e dei farmaci ad elevata potenza ipoglicemizzante e non gravati dal rischio di ipoglicemia, si è assistito ad un importante aumento dei soggetti affetti da DM2 in grado di mantenere una condizione di normoglicemia nonostante la sospensione di trattamenti farmacologici. La prima Consensus che definisce tale condizione viene pubblicata dall'American Diabetes Association (ADA) nel 2009⁽²⁷⁾.

In analogia ad altre patologie croniche ed alle malattie oncologiche, viene scelto il termine “remissione” piuttosto che “cura” considerando che la riacquisita normoglicemia non sia dovuta ad una *restitutio ad integrum* di tutti i meccanismi fisiopatologici ormonali coinvolti, bensì ad una condizione temporaneamente non evolutiva, che comunque richiede monitoraggi periodici. Il concetto di memoria metabolica, infatti, sembrerebbe supportare l'idea che, anche qualora la normoglicemia sia mantenuta a lungo termine, i tessuti alterati dal pregresso periodo di iperglicemia possano progredire, anche se più lentamente, verso le complicanze del diabete. Viene inoltre proposto il concetto di “remissione parziale” (livelli glicemici al di sotto della soglia per la diagnosi di DM mantenuti per almeno 1 anno in assenza di trattamento farmacologico) o “completa” (livelli glicemici rientrati nella norma, in assenza di trattamenti farmacologici, mantenuti per almeno un anno). Se il mantenimento di valori glicemici nella norma dura almeno 5 anni, si parla di “remissione persistente”.

Tale classificazione, viene superata nella successiva versione ADA edita nel 2021, nella quale vengono

anche modificati i criteri di definizione e le tempistiche (Tabella 1).⁽²⁸⁾

Nonostante questa revisione abbia notevolmente aggiornato il concetto di “remissione”, rimangono ancora numerosi gli aspetti critici, quali ad esempio: le tempistiche con cui proseguire i controlli ematochimici e strumentali di diabete e complicanze, la necessità di meglio definire l'utilizzo di un sensore per stimare l'HbA1c. Inoltre, rimane ancora aperta la discussione in merito alla impossibilità di definire la “remissione” in quei pazienti che utilizzano farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento di altre condizioni (es. SGLT2i nei casi di insufficienza cardiaca e/o insufficienza renale cronica, o GLP1rA – GLP1/GIP-rA per il trattamento dell'obesità), aprendo la scena alla possibilità di introdurre anche un concetto di “remissione farmacologica”.

La “remissione” del diabete mellito con approccio dietetico-comportamentale

L'intervento intensivo sullo stile di vita, che combina dieta ipocalorica, attività fisica strutturata e supporto psico-comportamentale, ha dimostrato essere in grado di determinare la remissione del DM2 in una percentuale significativa di soggetti.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'efficacia dell'ILI nel miglioramento di parametri metabolici e biologici fondamentali per sostenere la remissione del DM2 sono noti e numerosi: riduzione delle citochine pro-infiammatorie, come TNF α e IL-6, coinvolte nello sviluppo dell'insulino-resistenza⁽²⁹⁾, riduzione dell'accumulo di grasso ectopico intraepatico e intrapancreatico⁽³⁰⁾, con conseguente miglioramento significativo della funzione delle cellule beta e la sensibilità all'insulina⁽³¹⁾.

Nel trial DIADEM-I, condotto su 147 persone, l'ILI ha permesso di ottenere in un anno la remissione del diabete nel 61% rispetto al placebo, con una perdita di peso totale media del 12%⁽³²⁾.

Nello studio DIRECT su 298 pazienti con DM2 di durata media di 3 anni, i tassi di remissione del DM2 a 1 anno risultavano del 46%, con una relazione stretta tra l'entità della perdita di peso ed il tasso di

Tabella 1 | Definizione di “remissione” del DM2 secondo la Consensus ADA 2021.

Tipo di approccio	HbA1c (o Hb glicata stimata) < 48 mmol/mol o glicemia venosa < 126 mg/dL
Dietetico-comportamentale	Per almeno 6 mesi dopo l'inizio dell'approccio
Farmacologico	Per almeno 3 mesi dopo la sospensione del farmaco
Chirurgico	Per almeno 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e almeno 3 mesi in assenza di trattamenti farmacologici

remissione del DM2: 34% di remissione per i soggetti con riduzione del peso corporeo del 5-10%, 57% nei soggetti con calo ponderale del 10-15% e 86% per i soggetti con calo ponderale >15%. A dispetto dei risultati ottenuti nel breve termine, a 5 anni la remissione veniva mantenuta solo nel 10% dei soggetti⁽³³⁾ (cfr. Prospetto 4 in Appendice).

Lo studio LOOK AHEAD (Action for Health for Diabetes) è il più ampio studio RCT multicentrico in merito alla remissione del DM2 mediante ILI, condotto su 5145 soggetti affetti da DM2 di durata media di 5 anni associato ad obesità. A 2 anni si osservano tassi di remissione del 9,2% vs 1,7% del gruppo placebo. Anche in questo caso, a distanza di 4 anni dall'intervento i risultati paiono deludenti, con tassi di remissione del 3.5% (vs 0.5% del placebo)⁽³⁴⁾.

Lo studio ha inoltre rilevato un miglioramento significativo di altri parametri cardiometabolici (profilo lipidico e valori pressori), sebbene l'endpoint primario di riduzione del rischio cardiovascolare non sia stato raggiunto e, in una estensione a 9 anni, una significativa riduzione della progressione del danno renale nel gruppo intervento⁽³⁵⁾. A 12 anni, i partecipanti che hanno raggiunto la remissione del DM, seppur temporanea, mostrano una riduzione del 33% del rischio di malattie renali croniche, che aumenta al 55% se la remissione è stata mantenuta per oltre 4 anni⁽³⁶⁾.

In conclusione, se le evidenze che ILI possa determinare remissione del DM2 e nel contempo ridurre il rischio di sviluppo di complicanze sono solide, tuttavia resta largamente problematica la *durability* di tale approccio.

La “remissione” del diabete mellito con approccio chirurgico

La chirurgia metabolica per l'obesità permette il raggiungimento di tassi di remissione ad un anno del 59% in più rispetto a un trattamento non chirurgico e una probabilità di circa 12 volte di mantenere la remissione nel medio termine⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ con un non trascurabile vantaggio dimostrato in termini di spesa sanitaria: vantaggio che risulta tanto maggiore tanto più complesso è il diabete⁽³⁷⁾. Il rapido e significativo calo ponderale iniziale, infatti, è in grado di ridurre l'insulino-resistenza e migliorare alcune comorbidità, quali ad esempio l'ipertensione, l'OSA, il reflusso gastro esofageo e le complicanze osteoarticolari. Essa è inoltre in grado di produrre importanti e favorevoli modifiche ormonali, quali

ad esempio l'incremento dei livelli sierici di GLP1 e di modificare in senso favorevole il microbiota intestinale⁽¹²⁾.

Inoltre, in una analisi del SOS Study, la chirurgia metabolica ha dimostrato di indurre remissione del DM nel 30.2% dei soggetti. Dopo 15 anni di follow up, i pazienti che avevano raggiunto la remissione mostravano una netta riduzione della comparsa di complicanze microvascolari.⁽¹⁵⁾

Nella metanalisi del 2013 di Gloy et al., condotta su 11 studi e 796 soggetti affetti da obesità e diabete, il trattamento chirurgico è associato a un rischio relativo di remissione di diabete 22 volte più alto rispetto al trattamento conservativo⁽⁴⁰⁾.

Una ampia e recente metanalisi di De Luca et al., di 36 RCT di durata maggiore di un anno, confronta l'efficacia delle diverse tipologie di intervento: ad eccezione della plicatura gastrica, tutti gli approcci chirurgici indagati (sleeve gastrectomy, bypass gastrico, diversione biliopancreatica, bypass duodeno-digiunale) si mostrano significativamente più efficaci del trattamento conservativo nella remissione del diabete e nel miglioramento dei valori di HbA1c, glicemia a digiuno, peso, quadro lipidico e della qualità della vita⁽³⁹⁾ (cfr. Prospetto 5 in Appendice).

Tuttavia, circa nel 20-25% dei pazienti sottoposti a intervento bariatrico si verifica un recupero ponderale entro i primi 18-24 mesi e questo si associa nel tempo alla perdita del beneficio glicemico⁽⁴¹⁾.

La “remissione” del diabete mellito con approccio farmacologico

Il trattamento farmacologico con farmaci incretini ci ha rivoluzionato la possibilità di raggiungimento della remissione del DM2 mediante tecniche non chirurgiche.

Il trattamento del DM2 con semaglutide in pazienti naive all'insulina, ha permesso, nello studio di fase 3 SUSTAIN 4, il raggiungimento di valori di HbA1c < 6.5% nel 37% e nel 54% dei casi, rispettivamente alla dose di 0.5 e 1 mg/settimana, senza ipoglicemie e con concomitante calo ponderale medio rispettivamente di 3.4 e 5.1 kg⁽⁴²⁾.

Nello studio STEP 2, si è valutata l'efficacia di semaglutide in 1210 pazienti con DM2 e sovrappeso o obesità ai dosaggi di 1 e 2.4 mg/settimana: dopo 68 settimane, semaglutide 2.4 mg permette il raggiungimento di HbA1c < 6.5% nel 67.5% (60.1% con il dosaggio di 1 mg), con una riduzione media di HbA1c di -1.6%⁽⁴³⁾.

La conquista farmacologica della normoglicemia

diventa ancor più tangibile con tirzepatide. Nello studio SURPASS-1, a 40 settimane, tirzepatide ha determinato raggiungimento di HbA1c <6.5% nel 81-86%, e <5.7% nel 31-52% dei soggetti⁽⁴⁴⁾. Nello studio SURMOUNT 2, condotto su 938 adulti con diabete e sovrappeso o obesità, dopo 72 settimane di trattamento con tirzepatide 10 o 15 mg, il 79-80% dei soggetti ha ottenuto valori di HbA1c < 6.5%, il 46-49% il ritorno alla condizione di normoglicemia⁽⁴⁵⁾.

In una recente metanalisi di Popovic et al., la probabilità di remissione di diabete risulta 16 volte maggiore con tirzepatide rispetto ai controlli (placebo, insulina, GLP1ra); più nel dettaglio, stratificando per la diversa posologia: 10 volte maggiore per 5 mg, 16 volte maggiore per 10 mg, 27 volte maggiore per 15 mg⁽⁴⁶⁾.

In una analisi composita dei trials SURPASS-1-4 si sono indagati i fattori che favoriscono la remissione del diabete: bassi livelli di HbA1c e di glicemia venosa a digiuno (per ogni aumento di 1% di HbA1c e ogni aumento di 50 mg/dL di glicemia venosa si riduce la probabilità di remissione rispettivamente del 42 e 24%); durata di malattia (per ogni anno si riduce del 24%) e della durata del DM2 (per ogni anno si riduce del 13%)⁽⁴⁷⁾.

Nuove e promettenti evidenze giungono dai trial di fase 2 e 3 riguardanti altri farmaci incretinici in corso di studio.

La doppia associazione cagrilintide-semaglutide, nello studio di fase 2 in soggetti con DM2 e sovrappeso o obesità, ha dimostrato a 32 settimane una riduzione della HbA1c superiore al trattamento con sola semaglutide (-2,2%); il 75% dei soggetti in trattamento inoltre ha raggiunto valori di HbA1c < 6.5% (vs 48% del braccio con semaglutide)⁽⁴⁸⁾.

Orfoglipron, GLP1ra a somministrazione orale e formulazione non peptidica, nello studio di fase 3 ACHIEVE-1, ha portato, alla sua massima titolazione, a una riduzione di HbA1c di -1,47% in 40 settimane; ha permesso il raggiungimento del target di HbA1c <6.5% nel 62% dei soggetti e di < 5.7% nel 24%, nonostante un calo ponderale medio del 4,5-7.6%⁽⁴⁹⁾.

Retatrutide, negli studi di fase 2, alla sua dose massima, ha dimostrato riduzioni di peso corporeo sino al 16.9% e di HbA1c di oltre -2% in 24 settimane,

con differenze statisticamente significative rispetto a placebo e a dulaglutide 1.5 mg. Il target di HbA1c <6.5% è stato raggiunto nel 52% dei soggetti trattati al dosaggio di 4 mg, 82% nei trattati con 8 mg, 79% con 12 mg. Retatrutide ha inoltre permesso valori < 5.7% nel 19%, 31% e 27% rispettivamente alla dose di 4, 8, 12 mg⁽⁵⁰⁾.

In conclusione, queste molecole permettono il ritorno a una condizione di prediabete o un ripristino della normoglicemia in un'elevata percentuale di soggetti con obesità e diabete (cfr. Prospetto 6 in Appendice), ma il mantenimento di tale condizione richiede la prosecuzione della terapia. L'interruzione del trattamento determina infatti la perdita dei benefici sul compenso glicemico, sul dato ponderale e sugli altri fattori di rischio cardiometabolici^(20,24,25) e ciò rende complessa la definizione di remissione secondo le categorie proposte dall'ADA.

Conclusione

Obesità e diabete mellito tipo 2 sono due malattie croniche, e, in quanto tali, necessitano di un trattamento continuativo. Il trattamento dell'obesità, mediante approccio dietetico-comportamentale, farmacologico e/o chirurgico, rappresenta un passaggio fondamentale per la prevenzione del diabete ed il rallentamento della sua evoluzione. L'avvento della chirurgia metabolica e dei nuovi farmaci incretinici hanno aperto la strada al concetto di remissione del diabete, concetto ancora in via di evoluzione e denso di criticità. L'uso precoce e continuativo dei nuovi farmaci incretinici nel DM2, in particolare semaglutide e tirzepatide, permette di ottenere un consistente calo ponderale, il ripristino della condizione di normoglicemia e la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. La normoglicemia diventa così un nuovo, possibile obiettivo terapeutico farmacologico e le evidenze derivanti dall'uso di tali farmaci e di nuove molecole incretiniche in fase di studio potrebbero portare ad una ulteriore revisione del concetto di remissione e dei suoi criteri diagnostici.

Appendice

Prospetto 1 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la prevenzione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento (Follow up medio)	Efficacia nella prevenzione del diabete
Knowler WC et al., N Engl J Med. 2002 ⁽⁷⁾	RCT	>25 aa BMI>24 (BMI asiatici >22) IGT (glicemia 140-199 mg/dl dopo 2 ore dal carico di glucosio)	3000	3 bracci di studio: -ILI (supporto in dieta ed esercizio fisico per 16 sedute individuali in 24 settimane), - metformina (850 mg x2/die) - placebo (con counselling generico iniziale sullo stile di vita)	Primario: comparsa di diabete Secondari: modifiche in: profilo di rischio cardiovascolare, glicemia, sensibilità insulinica e funzione β cellulare, peso, stile di vita, QoL.	2.8 anni	Riduzione del 58% (95% CI: 48-66%) dei casi di diabete nel braccio trattato con ILI (NNT 6.9), del 39% (95% CI: 17-43%) nel braccio trattato con metformina (NNT 13.9)
Tuomilehto J et al., N Engl J Med. 2001 ⁽⁸⁾	RCT	40-64 aa BMI>25 IGT	523	2 bracci di studio: - intervento: counselling individuale per dieta e attività fisica (7 sessioni il primo anno e 1 ogni 3 mesi gli anni successivi) - placebo: counselling generico iniziale sullo stile di vita	Primario: differenze nell'incidenza cumulativa di diabete tra i 2 gruppi. Secondari: modifica del profilo di rischio cardiovascolare	Estensione a 2 anni	Incidenza cumulativa di diabete Rischio diabete ridotto del 58% (HR 0.4, IC 95% 0.3- 0.7) nel braccio di intervento
Pan XR et al., Diabetes Care. 1997 ⁽¹⁰⁾	RCT	>25 aa IGT	577	4 bracci di trattamento: -placebo -intervento dietetico - intervento con esercizio fisico - Intervento combinato (dieta + esercizio)	Primario: incidenza di diabete	6 anni	Riduzione del rischio: -31% con dieta -46% con esercizio -42% con dieta ed esercizio fisico
						Estensione a 30 anni	Ritardo insorgenza diabete: 3.96 aa (95%CI: 1.25- 6.67; p=0.0042)

(IGT: impaired Glucose tolerance; ILI: intensive Lifestyle Intervention, QoL: Quality of Life).

Prospetto 2 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la prevenzione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numero- sità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento (follow up medio)	Efficacia nella prevenzione
Boot H et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 (13)	Di coorte appaiato	Età >20 aa BMI> 30 Kg/ m2 Assenza di diabete	4334	Analisi di database di medicina generale (Clinical Practice Research Datalink, CPRD) di pazienti sottoposti a bendaggio gastrico, Sleeve Gastrectomy, bypass gastrico e di un gruppo di controllo appaiato non sottoposto a chirurgia	Nuova incidenza di diabete	7 anni	Rischio di diabete ridotto complessivamente dell'80% (HR 0.2,(0.13-0.30; p<0.0001)); il rischio risulta minore nei gruppi trattati con sleeve gastrectomy o Bypass gastrico rispetto al bendaggio gastrico
Carlsson LM et al. N Eng J Med, 2012 (13)	Studio prospettico controllato non randomizzato	Età 37-60 BMI >34 (uomini) BMI >38 (donne)	4047	Osservazione di pazienti sottoposti a bendaggio gastrico, sleeve gastrectomy o bypass gastrico e di un gruppo di controllo appaiato non sottoposto a chirurgia	Primario: Nuova incidenza di diabete a 2, 10 e 15 anni dall'intervento Secondari: associazione tra fattori di rischio ed efficacia dell'intervento chirurgico sulla prevenzione del diabete	15 anni	Riduzione del rischio del 78% tra i soggetti sottoposti a chirurgia rispetto al controllo (HR 0.22; 95% CI: 0.18-0.27, p < 0,001); riduzione dell'87% nel sottogruppo di soggetti affetti da prediabete al baseline.

Prospetto 3 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosità del campione	Intervento	Endpoint	Durata intervento/ Osservazione	Efficacia nella prevenzione del diabete
Le Roux CW et al., Lancet 2017 ⁽¹⁶⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con dislipidemia o ipertensione o entrambe) IGT o IGF	2254	Liraglutide 3 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento su stile di vita)	Primario: tempo di insorgenza di diabete Coprimari: calo di peso, % di arruolati che ottengono >5% o >10% del peso di partenza Secondari: parametri glicemici e markers cardiometabolici, BMI medio, circonferenza vita, QoL	56 settimane di intervento e 12 settimane di osservazione successive	Ritardo nella comparsa di diabete di 2.7 anni con liraglutide vs placebo HR: 0.21 (95% CI 0.13-0.34)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

McGowan BM et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 ⁽¹⁷⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 HbA1c: 6-6.4% oppure FBG: 5.5–6.9 mmol/L (99- 124 mg/dl)	294	Semaglutide 2.4 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: modifica % del peso e tasso % di reversione a normoglicemia Secondari: calo di peso, HbA1c, circonferenza vita, markers cardiometabolici	52 settimane di intervento e 28 di osservazione successive	81% dei partecipanti in trattamento con semaglutide ottiene la normoglicemia (OR 19.8 [95% CI 8.7-45.2]; p<0.0001); nessuno tra coloro che ottengono un calo almeno >5% progredisce a diabete.
Wilding JPH et al., N Engl J Med. 2021 ⁽²⁴⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza e storia di tentativi dietetici fallimentari)	1961	Semaglutide 2.4 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: raggiungimento calo >10% o del 15%; modifica della circonferenza vita, dei valori pressori e della QoL.	68 settimane di intervento e 7 settimane di osservazione successive	Normoglicemia al termine dell'osservazione nell' 84.1% dei pazienti con prediabete trattati con semaglutide vs 47.8% nel gruppo placebo (p 0.001)
Ruseva A et al., OBES Sci Pract. 2024 ⁽¹⁹⁾	Studio di coorte osser- vazionale e retrospettivo	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza)	343	Analisi dei dati estrapolati dal database di IQVIA Ambulatory Electronic Medical Record (AEMR) di pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg	Riduzione del peso Modifiche dei parametri cardiometabolici Modifiche nel compenso glicemico	6 mesi	-70% dei pazienti con prediabete raggiunge la normoglicemia -100% dei pazienti con normoglicemia la mantiene
Jastreboff AM et al., N Engl J Med. 2025 ⁽²⁰⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza HbA1c: 6-6.4% oppure OGTT positivo per prediabete (glicemia 140 -199 mg/dl dopo 2 ore dal carico di glucosio)	2539	Tirzepatide titolato a 10-15 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: % calo ponderale alla settimana 72 e ottenimento calo di almeno 5% del peso. Secondari: % calo ponderale alla settimana 176 e incidenza di diabete alla settimana 176 e alla 193	176 settimane di intervento e 19 di osservazione successive	Il 99% dei soggetti trattati con tirzepatide rimane libero da diabete a 176 settimane (HR di sviluppo diabete: 0.07; 95% CI: 0-0.1, p < 0.001); il raggiungimento della normoglicemia si osserva nel 96% e 97% di coloro che ottengono un calo del 5 o del 10% di peso; nel 98% e 99% in coloro che ottengono calo del 15% o maggiore A 193 settimane si osserva ricomparsa di prediabete nel 15.5%, di diabete nell' 1.2% dei partecipanti.

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

Coon sa et al., Diabetes obes metab. 2025 ⁽²¹⁾	Studio di coorte osservazionale e retrospettivo	Età >18 BMI>35 HbA1c tra 5.7% e 6.4%	10200	Analisi di banca dati USA, TriNetXGlobal Collaborative Network. Pazienti Naive al trattamento con GLP1rA cui viene prescritta tirzepatide vengono confrontati a pazienti cui viene prescritta metformina	Primario: progressione a diabete Secondari: modifiche in parametri metabolici (HbA1c, peso, BMI, valori pressori, colesterolo LDL, trigliceridi)	2 anni	Progressione a diabete del 4.7% rispetto al 12.5% dei soggetti trattati con metformina (OR 0.37, 95% CI: 0.29-0.48, p<0.001)
Jastreboff A et al. N Engl J Med. 2023 ⁽²³⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza) in assenza di DM	338	Retatrutide ai dosaggi di 1, 4,8,12 mg s.c. o placebo in aggiunta ad intervento sullo stile di vita	Primario: cambiamento di peso Secondari: raggiungimento calo 5-10% - 15%; modifiche di BMI e circonferenza vita	48 settimane	HbA1c <5.7 nel 75% dei partecipanti con prediabete al baseline

Prospetto 4 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di Studio	Criteri In-clusione	Numero- sità del Campio- ne	Design	Endpoint	Durata In- tervento (Follow Up Medio)	Efficacia nella Remissione
Lean MEJ et al, Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ⁽³³⁾	rCT	Età 20-65 BMI 27-45 kg/m2 Durata diabete <6 anni Assenza di terapia insulinica nel precedente anno	298	Intervento: sospensione della terapia ipoglicemizzante; dieta con pasti sostitutivi (825-853 kcal/die) per 12-20 settimane; fasi di reintroduzione (2-8 settimane) con successivo supporto strutturato (controlli mensili) Controllo: terapia standard per il diabete secondo le Linee Guida	Coprimari: remissione del diabete (HbA1c < 6.5%); calo ponderale >15% Secondari: QOL, profilo lipidico, attività fisica	1 anno	46% dei partecipanti nel braccio di intervento ottengono la remissione del diabete: - 7% tra coloro che mantengono calo ponderale 5% - 34% per un calo 5-10% - 57% per calo >10% - 86% per calo di almeno 15 kg
						Estensione a 2 anni	35.6% dei soggetti nel braccio di intervento mantiene la remissione: - 5.2% tra coloro che mantengono calo ponderale 5% - 28.8% per un calo 5-10% - 60% per calo >10% - 70% per calo di almeno 15 kg.

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la remissione del diabete.

Taheri S et al., Lancet diabetes endocrinol. 2020 ⁽³²⁾	rCT	Età 18-50 BMI >27 kg/m ² Durata diabete <3 anni Provenienza: Medio Oriente/nord Africa	147	Intervento: dieta con pasti sostitutivi con successiva reintroduzione graduale e attività fisica Controllo: terapia standard per il diabete secondo le Linee Guida	Primario: calo ponderale Secondari: controllo glicemico e remissione del diabete	12 mesi	Remissione del diabete nel 61%; ripristino della condizione di normoglicemia nel 33% dei soggetti nel braccio di intervento
Greg EW et al., Jama 2012 ⁽³⁴⁾	rCT	Età BMI>25 HbA1c >6.5% ma <11%	4503	Intervento: dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi (1200-1800 Kcal/die) e 175 minuti di attività fisica a settimana i primi 6 mesi, 3 controlli al mese per i successivi 6 mesi, 2 controlli al mese i successivi anni Controllo: supporto educativo strutturato quadrimestrale per il primo anno, successivi controlli annuali.	Primario: remissione parziale (HbA1c < 6.5%) o completa (HbA1c < 6.0%)	4 anni	L'11.5% dei partecipanti sottoposti all'intervento ottiene la remissione a un anno, il 7% a 4 anni. La prevalenza aumenta per: durata di malattia < 2 anni (21%); calo ponderale >6.5% (16%), ridotti livelli di HbA1c (17%) o assenza di terapia normotensivizzante (15%) al baseline; miglioramento della fitness (15.6%)

Prospetto 5 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numero di campioni	Design	Endpoint	Durata intervento (Follow up medio)	Efficacia nella remissione
Canakis A et al., Obesurg. 2023 ⁽³⁸⁾	Retrospettivo	BMI>30 Diagnosi di diabete l'anno precedente l'arruolamento	12082	Analisi database Merative™ MarketScan Research Databases e selezione di casi: intervento di chirurgia bariatrica e controlli appaiati: diagnosi di obesità in assenza di chirurgia bariatrica	Remissione del diabete a 1 e 3 anni. Valutazione dei costi sanitari associati.	3 anni	Tasso di remissione a un anno dopo chirurgia: 73% (vs 14% nei controlli) Tasso di remissione a 3 anni: 62% (vs 5% nei controlli)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la remissione del diabete.

De Luca M et al., Diabetes obes metab. 2023 ⁽³⁹⁾	metanalisi	RCT Durata > 52 settimane	2141	Analisi di RCT che confrontano diversi approcci chirurgici (sleeve gastrectomy, Bypass gastrico, diversione biliopancreatica, byoass duodeno-digiunale, plicatura gastrica) con trattamenti conservativi in pazienti diabetici	Primari: modifiche in HbA1c, BMI, remissione parziale (HbA1c < 6.5%) o completa (HbA1c < 6.0%) del diabete Secondari: glicemia a digiuno, valori pressori, quadro lipidico, QoL, eventi avversi legati alla chirurgia	Durata media: 189 settimane	Ad eccezione della plicatura gastrica, tutti gli altri approcci chirurgici si mostrano significativamente più efficaci del trattamento conservativo nella remissione del diabete; Bypass gastrico, diversione biliopancreatica e Sleeve gastrectomy sono associati a maggiori tassi di calo ponderale.
Gloy VL et al. Thebmj, 2013 ⁽⁴⁰⁾	metanalisi	RCT Durata > 6 mesi BMI >30	796	Analisi di RCT che confrontano diversi approcci chirurgici (sleeve gastrectomy, Bypass gastrico, diversione biliopancreatica, byoass duodeno-digiunale, plicatura gastrica) con trattamenti conservativi in pazienti affetti da obesità e che riportino dati relativi a cambiamenti in termini di: calo ponderale, fattori di rischio cardiometabolici, remissione del diabete, QoL, sospensione trattamenti farmacologici (ipotensivizzanti, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti)	Valutare efficacia dell'approccio chirurgico su: calo ponderale, fattori di rischio cardiometabolici, QoL, eventi avversi	>6 mesi	Rischio relativo di remissione di diabete 22 volte più alto rispetto al trattamento conservativo (RR 22.1 (3.2-154.3), P=0.002)

Prospetto 6 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento	Efficacia nella remissione
Aroda VR et al., Lancet diabetes endocrinol. 2017 ⁽⁴²⁾	RCT	Età >18 DM2 in trattamento con metformina o solfanilurea	720	Pazienti randomizzati al trattamento con insulina glargine o semaglutide 0.5/1 mg	Primario: modifica di HbA1c Secondari: modica del peso, raggiungimento di HbA1c <7% o di 6.5% senza ipoglicemie e incremento ponderale, glicemia a digiuno, parametri metabolici, % di raggiungimento di calo del 5 o del 10%	30 settimane	HbA1c < 6.5% nel 37% con 0.5 mg (OR 3.02; 95% CI: 2.11-4.33, p<0.0001); nel 54% con 1 mg (OR 6.86; 95% CI: 4.76-9.89, p<0.0001)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Davies M et al., Lancet. 2021 ⁽⁴³⁾	rCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7–10% Diagnosi di diabete da >180 giorni Storia di tentativi dietetici fallimentari	1210	3 bracci di intervento: -Semaglutide 2.4 mg in aggiunta a intervento sullo stile di vita - semaglutide 1 mg in aggiunta a intervento sullo stile di vita -placebo in aggiunta a intervento sullo stile di vita	Coprimari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: raggiungimento di calo >10% e >15%, modifiche in: circonferenza vita, livelli pressori, HbA1c, fitness.	68 settimane	HbA1c <6.5% nel 68% dei soggetti in trattamento con 2.4 mg e nel 60% con 1 mg
Rosenstock J Et Al., Lancet. 2021 ⁽⁴⁴⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 23 Kg/m ² HbA1c: 7–9% Diabete non controllato con dieta ed esercizio	478	Soggetti randomizzati a trattamento con tirzepatide 5, 10, 15 mg o placebo	Primario: variazioni in HbA1c Secondari: cambiamento in glicemia a digiuno e peso corporeo, % di pazienti che raggiungono HbA1c <7 o <5.7% Ulteriori endpoint Ulteriori: valori di HbA1c <6.5%, calo ponderale >5-10-15%	40 settimane	HbA1c <6.5%: 82% con 5 mg, 81% con 10 mg, 86% con 15 mg di tirzepatide (vs 10% nel placebo, p<0.001) HbA1c <5.7%: 34% con 5 mg, 31% con 10 mg, 52% con 15 mg di tirzepatide (vs 1% nel placebo, p<0.001)
Garvey Wt Et Al., Lancet. 2023 ⁽⁴⁵⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7–10%	938	Soggetti randomizzati a trattamento con tirzepatide 10, 15 mg o placebo	Coprimari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: calo ponderale >10% e >15%, HbA1c <7-6.5-5.7%; glicemia a digiuno, circonferenza vita, valori pressori e parametri lipidici	72 settimane	HbA1c <6.5% nell'80% con 15 mg, nel 79% con 10 mg HbA1c < 5.7% nel 46% con 10 mg e nel 49% con 15 mg di tirzepatide.
Frias Jp Et Al., Lancet. 2023 ⁽⁴⁶⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7.5–10%	162	Soggetti randomizzati a trattamento con semaglutide, caglintide/ semaglutide o placebo. Associato monitoraggio in continuo della glicemia	Primario: variazioni in HbA1c Secondari: cambiamento in glicemia a digiuno e peso corporeo, parametri del monitoraggio in continuo della glicemia	32 settimane di trattamento seguite da 5 di osservazione	HbA1c < 6.5% nel 75% dei soggetti trattati con caglintide/ semaglutide vs 48% del braccio semaglutide (p<0.001)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Rosenstock J et al., N Engl J Med. 2025 ⁽⁴⁹⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m2 HbA1c: 7–9.5% Diabete non controllato con dieta ed esercizio	559	Soggetti randomizzati a trattamento con orfoglipron al dosaggio di 3,12, 36 mg o placebo	Primari: modifica di HbA1c Secondari: raggiungimento di HbA1c <7%; <6.5%; modifiche del peso, del colesterolo non HDL e dei trigliceridi	40 settimane	HbA1c <6.5%: -57% con 3 mg, -58% con 12 mg; -62% con 36 mg Vs 15% con placebo, (p<0.001 per tutti) HbA1c <5.7%: -17% con 3 mg; -24% con 12 mg; -21% con 36 mg (p<0.001 per tutti)
Rosenstock J et al., Lancet. 2023 ⁽⁵⁰⁾	RCT	Età 18 – 75 anni BMI > 25 Kg/m2 HbA1c: 7–10.5%	534	Soggetti randomizzati a trattamento con placebo dulaglutide 1.5 mg, retatrutide 4, 8, 12 mg (due gruppi per ciascun dosaggio di retatrutide: uno a rapida e uno a lenta titolazione)	Primari: modifica di HbA1c a 24 settimane Secondari: modifica di HbA1c e peso a 36 settimane	36 settimane	HbA1c <6.5%: -45-52% dei trattati con 4 mg (lenta/rapida titolazione) -79-82% con 8 mg, -77% con 12 mg vs 43% dulaglutide e 8% placebo, (p<0.001 per entrambi) HbA1c <5.7%: -13-19% con 4 mg -16-31% con 8 mg -27% con 12 mg Vs 3% di placebo e dulaglutide, (p<0.001 per entrambi)

Bibliografia

1. Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Ma-na-ging obesity in people with type 2 diabetes. Clin Med (Lond) 21: e327–31 doi: 10.7861/clinmed.2021-0370, 2021.
2. Russo G, De Cosmo S, Di Bartolo P et al. The quality of care in type 1 and type 2 diabetes - A 2023 update of the AMD Annals initiative. Diabetes Res Clin Pract 213:111743 doi:10.1016/j.diabres.2024.111743, 2024.
3. Dash S. Opportunities to optimize lifestyle interventions in combination with glucagon-like peptide-1-based therapy. Dia-betes Obes Metab 26 Suppl 4:3-15. doi:10.1111/dom.15829, 2024.
4. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M et al. Metabolic effects of vi-sceral fat accumulation in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Me-tab 87(11):5098-5103. doi:10.1210/jc.2002-020696, 2002.
5. Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD et al. Obesity, un-fa-

vourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a ca-se-cohort study. Diabetologia 63, 1324–1332 doi: 10.1007/s00125-020-05140-5, 2020.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the In-cidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metfor-min. N Engl J Med 346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512, 2002.
7. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Preven-tion Program Outcomes Study. Lancet 374(9702):1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4, 2009.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344(18):1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801, 2001.
9. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in pre-venting NIDDM in people with impaired glucose tolerance.

- The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20(4):537-544. doi:10.2337/diacare.20.4.537, 1997.
10. Gong Q, Zhang P, Wang J et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(6):452-461. doi:10.1016/S2213-8587(19)30093-2, 2019.
 11. Fildes A, Charlton J, Rudisill C et al. Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Am J Public Health* 105(9):e54-e59. doi:10.2105/AJPH.2015.302773, 2015.
 12. Sandoval DA, Patti ME. Glucose metabolism after bariatric surgery: implications for T2DM remission and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 19(3):164-176. doi:10.1038/s41574-022-00757-5, 2023.
 13. Booth H, Khan O, Prevost T et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(12):963-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70214-1, 2014.
 14. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 367(8):695-704. doi:10.1056/NEJMoa1112082, 2012.
 15. Carlsson LM, Sjöholm K, Karlsson C et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(4):271-279. doi:10.1016/S2213-8587(17)30061-X, 2017.
 16. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide treatment and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7, 2017.
 17. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(11):631-642. doi:10.1016/S2213-8587(24)00182-7, 2024.
 18. Perrault L, Davies M, Frias JP et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care* 45(10):2396-2405. doi: 10.2337/dc21-1785.PMID: 35724304, 2022.
 19. Ruseva A, Michalak W, Zhao Z et al. Semaglutide 2.4 mg clinical outcomes in patients with obesity or overweight in a real-world setting: A 6-month retrospective study in the United States (SCOPE). *Obes Sci Pract* 10(1):e737. doi:10.1002/osp4.73714, 2024.
 20. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 392(10):958-971. doi:10.1056/NEJMoa2410819, 2025.
 21. Coon SA, White RT, Pagnozzi D, Cowart K. Real-world impact of tirzepatide on the risk of progression to type 2 diabetes and metabolic outcomes in people with obesity and pre-diabetes. *Diabetes Obes Metab* 27(6):3526-3530. doi: 10.1111/dom.16349, 2025.
 22. Mari A, Stefanski A, Van Raalte DH et al. Tirzepatide Treatment and Associated Changes in b-Cell Function and Insulin Sensitivity in People With Obesity or Overweight With Prediabetes or Normoglycemia: a Post Hoc Analysis From the SURMOUNT-1 Trial. *Diabetes Care* 48(9):1-6. doi: 10.2337/dc25-0763, 2025.
 23. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP et al. Triple- hormone-receptor agonist retatrutide for obesity—a phase 2 trial. *N Engl J Med* 389(6):514-26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972, 2023.
 24. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 24:1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725, 2022.
 25. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA* 331:38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945, 2024.
 26. Gasoyan H, Butsch WS, Schulte R et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. *Obesity (Silver Spring)* doi: 10.1002/oby.24331, 2025.
 27. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 32:2133-2135. doi: 10.2337/dc09-9036, 2009.
 28. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH et al. Consensus Report: definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44(10):2438-44. doi:10.2337/dci21-0034, 2021.
 29. Soare A, Del Toro R, Roncella E et al. The effect of macrobiotic Ma-Pi 2 diet on systemic inflammation in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the MADIAB trial. *BMJ Open Diab Res Care* 3(1):e000079. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000079, 2015.
 30. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 12(1):123. doi: 10.1186/s12916-014-0123-4, 2014.
 31. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54(10):2506-14. doi: 10.1007/s00125-011-2204-7, 2011.
 32. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEMI): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):477-89. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30117-0, 2020.
 33. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. 5-year follow up of the randomised diabetes remission clinical trial (DIRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(4):233-46. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6, 2024.
 34. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 308(23):2489. doi: 10.1001/jama.2012.67929, 2012.
 35. William C Knowler et al. Effect of a Long-Term Behavioral Weight Loss Intervention on Nephropathy in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes: the Look AHEAD Randomized Clinical Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(10):801-9. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1, 2014.
 36. Gregg EW, Chen H, Bancks MP et al. Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes: findings from the Look AHEAD study. *Diabetologia* 67(3):459-469. doi: 10.1007/s00125-023-06048-6, 2024.
 37. Kim J, Kwon HS. Not Control but Conquest: Strategies for

the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 46(2):165-180. doi:10.4093/dmj.2021.0377, 2022.

38. Canakis A, Wall-Wieler E, Liu Y et al. Type 2 Diabetes Remission After Bariatric Surgery and Its Impact on Healthcare Costs. *Obes Surg* 33(12):3806-3813. doi:10.1007/s11695-023-06856-0, 2023.

39. De Luca M, Zese M, Bandini G et al. Metabolic bariatric surgery as a therapeutic option for patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 25(8):2362-2373. doi: 10.1111/dom.15117, 2023.

40. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 347:f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934, 2013.

41. Capoccia D, Leonetti F, Natali A et al. Remission of type 2 diabetes: position statement of the Italian society of diabetes (SID). *Acta Diabetol* 61(10):1309-1326. doi:10.1007/s00592-024-02317-x, 2024.

42. Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):355-366. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2, 2017.

43. 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* 397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0, 2021.

44. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 398(10295): 143-155, 2021.

45. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402(10402):613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X, 2023.

46. Popovic DS, Patoulas D, Koufakis T et al. Achievement of normoglycemia with tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: a step closer to drug-induced diabetes remission? *J Diabetes Complications* 38(8):108800. doi:10.1016/j.jdiacomp.2024.108800, 2024.

47. Rosenstock J, Vázquez L, Del Prato S et al. Achieving Normoglycemia With Tirzepatide: Analysis of SURPASS 1-4 Trials *Diabetes Care* 46(11):1986-1992. doi:10.2337/dc23-0872, 2023.

48. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial *Lancet* 402(10403):720-730 doi:10.1016/S0140-6736(23)01163-7, 2023.

49. Rosenstock J, Hsia S, Ruiz LN et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2505669, 2025.

50. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA *Lancet* 402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X, 2023.

SIMPOSIO

Una rete contro l'obesità: il modello dell'USL Toscana Nord Ovest

A territorial network against obesity in the USL Toscana Nord Ovest

Paola Orsini¹, Claudia Sannino¹, Graziano Di Cianni¹

¹Diabetologia Aziendale ATNO.

Corresponding author: paola.orsini@uslnordovest.toscana.it

Abstract

Obesity is a chronic, non-communicable disease with a high prevalence and recurrence rate, often associated with severe comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and sleep apnea. It poses a growing burden on healthcare systems and public health resources.

METHODS In the Tuscany North-West Health Authority (ATNO), which encompasses approximately 1.2 million residents, over 130,000 individuals are estimated to live with obesity, with an additional 178,000 overweight. Due to a limited offer of structured care pathways, especially for bariatric surgery, a multidisciplinary inter-company network was established. This project, led by the ATNO Corporate Diabetology Unit in collaboration with the University Hospital of Pisa (AOUP), aims to implement an integrated, three-level care model coordinated by a diabetologist acting as a Case Manager.

RESULTS When indicated, the network provides structured prevention, medical and psychological treatment, and surgical interventions. It ensures early risk identification, promotes access to bariatric care, and supports long-term follow-up through standardized protocols and outcome monitoring.

CONCLUSIONS The goal is to ensure fair, timely and continuous access to prevention, medical therapy and, where indicated, bariatric surgery, promoting integrated and sustainable care in the area.

KEY WORDS obesity; territorial business network; integrated multi-professional team; bariatric surgery.

Riassunto

L'obesità è una malattia cronica non trasmissibile con un'elevata prevalenza e tasso di recidiva, spesso associata a gravi comorbidità come il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari e l'apnea notturna. Rap-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Orsini P, Sannino C, Di Cianni G. Una rete contro l'obesità: il modello dell'USL Toscana Nord Ovest. JAMD 28:309-317, 2025.

DOI 10.36171/jamd 25.28.3.18

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2025

Accepted May, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 Orsini P. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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 The Authors declare no competing interests.

presenta un onere crescente per i sistemi sanitari e le risorse della sanità pubblica.

METODI Nell'Azienda USL Toscana Nord-Ovest (ATNO), che comprende circa 1,2 milioni di residenti, si stima che oltre 130.000 individui vivano con l'obesità, con ulteriori 178.000 in sovrappeso. A causa di un'offerta limitata di percorsi di cura strutturati, in particolare per la chirurgia bariatrica, è stata creata una rete interaziendale multidisciplinare. Il progetto, guidato dall'Unità di Diabetologia Aziendale ATNO in collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa (AOUP), ha l'obiettivo di implementare un modello di cura integrato a tre livelli coordinato da un diabetologo che funge da Case Manager.

RISULTATI Quando indicato, la rete fornisce prevenzione strutturata, trattamento medico e psicologico e interventi chirurgici. Garantisce l'identificazione precoce dei rischi, promuove l'accesso alle cure bariatriche e supporta il follow-up a lungo termine attraverso protocolli standardizzati e il monitoraggio dei risultati.

CONCLUSIONI L'obiettivo è garantire un accesso equo, tempestivo e continuo alla prevenzione, alla terapia medica e, ove indicato, alla chirurgia bariatrica, favorendo una presa in carico integrata e sostenibile sul territorio.

PAROLE CHIAVE obesità; rete territoriale interaziendale; team multiprofessionale integrato; chirurgia bariatrica.

Introduzione

L'obesità è una malattia cronica recidivante e rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità prevenibile in tutto il mondo¹. Con il progressivo aumento della prevalenza in adulti e bambini, tale condizione è considerata uno dei più gravi problemi di salute pubblica del XXI secolo, che richiede l'adozione di politiche di prevenzione e gestione della patologia e delle comorbidità associate². Nel 1997, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha riconosciuto ufficialmente l'obesità come un'epidemia globale sia nelle nazioni industrializzate quanto nei paesi in via di sviluppo. Dal 1990 al 2022, i tassi di obesità globale sono più che quadruplicati nelle ragazze (dall'1,7% al 6,9%) e nei ragazzi (dal 2,1% al 9,3%), con aumenti osservati in quasi tutti i paesi. Negli adulti, i tassi di obesità sono più che raddoppiati tra le donne (dall'8,8% al 18,5%) e quasi

triplicati negli uomini (dal 4,8% al 14,0%)^{3,4}. Secondo stime Istat recenti, in Italia ci sono circa 21 milioni di persone in sovrappeso, mentre l'obesità riguarda circa 6 milioni di abitanti con un incremento percentuale di circa il 10% rispetto al 2001. Nel 2023 l'11,8% degli adulti in Italia è affetto da obesità con un incremento importante tra i giovani adulti, ovvero quelli compresi nella fascia di età 18-34 anni⁵. La quota più elevata di obesità si registra nella fascia di età di 65-74 anni, dove si stima che oltre 1 persona su 6 abbia la malattia (15,9%). L'obesità è legata ad un elevatissimo rischio di comorbidità cardiovascolare, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, ma anche sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, steatosi epatica non alcolica, osteoartrosi ed alcuni tipi di neoplasie⁶. In media, essa riduce l'aspettativa di vita di circa sei-sette anni, e nelle persone con BMI maggiore di 40 kg/m² riduce l'aspettativa di vita di dieci anni^{7,8}. Secondo il Bollettino epidemiologico nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia le prevalenze di sovrappeso e obesità sono più elevate fra le persone economicamente più svantaggiate per risorse economiche (16% vs 9% nel 2021) o bassa istruzione e fra i residenti delle Regioni meridionali⁹. Il reddito gioca un ruolo fondamentale nella scelta dell'alimentazione dove gli alimenti di bassa qualità hanno una maggiore densità calorica, hanno più grassi e sono fatti per essere conservati più a lungo. Un problema, quello della "malnutrizione" legata a situazioni economicamente svantaggiate che, d'altro canto, è diffuso anche a livello mondiale¹. Secondo il rapporto dell'OMS del 2022 sulla obesità in Europa³: "Diversi studi hanno dimostrato che i bambini provenienti da un contesto socioeconomico più basso sono più vulnerabili al sovrappeso e all'obesità nella tarda infanzia, anche se le condizioni economiche della loro famiglia migliorano". Come negli anni precedenti, le differenze sul territorio confermano un divario Nord-Sud in cui le Regioni meridionali presentano la prevalenza più alta di persone maggiorenni obese (Molise 14,1%, Abruzzo 12,7% e Puglia 12,3%) e in sovrappeso (Basilicata 39,9%, Campania 39,3% e Sicilia 38,7%) rispetto a quelle settentrionali (obese: PA di Bolzano 7,8% e Lombardia 8,7%; sovrappeso: PA di Trento 27,1% e Valle d'Aosta 30,4%)⁵.

A tal fine nell'ottobre 2019 è stata firmata a Roma la Carta dei Diritti e dei Doveri della persona con Obesità. Il documento, condiviso con le Regioni, è orientato ad una migliore organizzazione dei servizi, adotta

iniziative per assicurare alla persona con obesità il pieno accesso agli iter diagnostici per le comorbidità e alle cure con iniziative vincolanti nel nuovo Patto nazionale della prevenzione 2020-2025¹⁰.

I dati epidemiologici relativi alla regione Toscana dell'ultimo quadriennio confermano i dati sopra riportati¹¹ e a tale scopo sono necessari interventi di prevenzione, diagnosi per le comorbidità associate ed interventi terapeutici di un team multidisciplinare attraverso la creazione di una rete multispecialistica dedicata a tale patologia. Punti nodali della rete sono i centri specialistici territoriali localizzati a livello di case della salute così come previsto dal PNRR.

Scenario di riferimento

Nel territorio dell'ATNO, comprendente circa 1200000 abitanti delle città Livorno, Lucca, Massa Carrara e Pisa, i soggetti obesi sono stimati essere 130mila e quelli in sovrappeso circa 178mila. Carente è l'offerta del SSN per questa patologia ed in modo particolare, per quei casi in cui tutti gli altri approcci hanno fallito, è carente l'accesso alla chirurgia bariatrica che costringe i cittadini residenti nell'area a rivolgersi ad altri centri pubblici o privati della Regione, o fuori Regione. A tal fine per sopperire questa deficienza, che sta diventando sempre più critica, è stata creata una rete e relativo PDTA interaziendale (ATNO - AOUP unico centro di chirurgia bariatrica)¹² che definisca i campi di intervento nelle varie fasi di prevenzione e cura dell'obesità.

Obiettivo del progetto

Il progetto, oltre a richiamare l'attenzione su questa grave patologia cronica recidivante, delinea un disegno strategico multidisciplinare integrato e personalizzato centrato sulla persona con obesità indicandone un approccio globale con interventi coordinati a differenti livelli di cura. Con il progetto si crea una rete assistenziale interaziendale per la prevenzione e cura dell'obesità, articolata in tre livelli di intervento, al fine di ridurre la presenza dell'obesità grave nella popolazione generale e gli impatti di questa sulla salute pubblica e sui relativi costi sanitari. Si vuol migliorare la comunicazione nei confronti della popolazione, soprattutto quella giovanile, per una corretta percezione del rischio e l'adozione di comportamenti corretti ai fini della prevenzione dell'obesità, ma anche for-

nire ai cittadini residenti nell'ATNO la possibilità di curare l'obesità nel proprio territorio avvalendosi delle strutture e competenze presenti. Il progetto crea percorsi specifici con operatori "dedicati" secondo il PDTA interaziendale definito per l'accesso ed il follow up della chirurgia bariatrica. Si vuol favorire la pratica dell'audit clinico inter-organizzativo tra le strutture coinvolte e l'integrazione con associazioni e società operanti in questo settore, implementare la formazione in collaborazione con l'Università, nei vari livelli di insegnamento (corsi di laurea e specializzazione, master, seminari, tirocini post-laurea) e aggiornamento per il personale del SSN, promuovere la ricerca traslazionale anche in collaborazione con strutture italiane ed europee, collaborando a studi clinici e di follow up relativi alle diverse forme di terapia dell'obesità e alla riabilitazione.

Ambiti di intervento, Enti e Dipartimenti coinvolti nell'ASL Toscana Nordovest (ATNO)

Dipartimento Specialità Mediche, Dipartimento Professioni Infermieristiche ed Ostetriche, Dipartimento Prevenzione, Dipartimento Professioni Tecnico Sanitarie della Prevenzione e della Riabilitazione, UOC Psicologia della Continuità Ospedale e Territorio, Zona Distretto Livorno, Versilia, Apuane.

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP)

U.O. Endocrinologia 1 e 2 e U.O. Chirurgia Bariatrica del Dipartimento di Chirurgia e medicina endocrino metabolica e dei trapianti dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Articolazione della rete

A. 1° livello di cura - Dipartimento dei Medici di Medicina Generale (MMG-AFT) e Dipartimento di prevenzione e promozione alla salute (strutture territoriali)

Obiettivi

Devono essere presi in considerazione tutti i determinanti che influenzano lo stile di vita realizzando azioni efficaci di promozione della salute e di stili di vita sani e attivi in un'ottica intersettoriale e di approccio integrato, secondo i principi di "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari" (DPCM 4 maggio 2007). In particolare, deve essere prevista la realizzazione di azioni mirate a:

- Aumentare la consapevolezza nella popolazione sull'importanza della salute riproduttiva e pre-concezionale.
- Promuovere l'adozione consapevole di uno stile di vita sano e attivo in tutte le età e nei setting di vita e di lavoro, integrando cambiamento individuale e trasformazione sociale attraverso lo sviluppo di programmi di promozione della salute, anche trasversali ai principali fattori di rischio, condivisi tra servizi sanitari e sociosanitari, istituzioni educative e datori di lavoro, attivando reti e comunità locali.
- Promuovere la formazione di tutti i componenti della ristorazione collettiva sull'importanza della sana alimentazione per favorire lo sviluppo di conoscenze e competenze (empowerment – life skills).
- Identificare precocemente e prendere in carico i soggetti in condizioni di rischio aumentato per MCNT e/o affetti da patologia, in raccordo con le azioni del Piano Nazionale Cronicità.
- Promuovere la salute riproduttiva e preconcezionale della donna nonché promuovere la salute nei primi mille giorni, realizzare interventi volti a favorire l'allattamento al seno.

Nell'ambito del 1° livello di cura le figure professionali e le attività sono volte ad interventi sulla popolazione per la promozione dei corretti stili di vita e prevenzione dell'obesità attraverso:

- La promozione dell'esercizio fisico con un servizio di "counseling al movimento" organizzato dalla Medicina dello Sport finalizzato all'istituzione di gruppi di cammino attivati in diverse zone della città.
- Interventi di comunicazione e sensibilizzazione finalizzati al corretto stile di vita e alimentazione.
- Individuazione dei casi da parte dei MMG che richiedono un intervento specialistico.

B. 2° livello di cura - centri plurispecialistici territoriali di Livorno, Versilia e Apuane

Rappresenta il centro di riferimento per i Medici di Medicina Generale a cui inviano i loro pazienti con obesità.

Obiettivi

- Presa in carico dei pazienti indirizzati dal 1° livello di cura
- Selezione dei pazienti da indirizzare alla chirurgia bariatrica (3° livello di cura)

- Presa in carico per follow up dei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica

Figure professionali coinvolte

Il progetto, coordinato dall'U.O.C. di Diabetologia Aziendale, vede coinvolte l'unità di Endocrinologia, la U.O. Dietistica Aziendale, l'U.O.C. Psicologia della continuità ospedale e territorio, la Medicina dello sport e tutte le altre UU.OO potenzialmente collegate (Tabella 1). L'approccio multidisciplinare è garantito grazie all'intervento di:

- Medico specialista diabetologo - Case Manager.
Il diabetologo esegue l'inquadramento clinico del paziente e la valutazione della presenza di fattori di rischio modificabili (abitudini/disturbi del comportamento alimentare, sedentarietà), valuta le comorbidità e definisce gli obiettivi terapeutici e dietetici. Esegue una selezione dei pazienti che necessitano degli altri specialisti del Team (Tabella 2). Le visite di controllo con il diabetologo saranno a un mese circa (dove necessario) per revisione della terapia farmacologica e degli esami ematochimici e strumentali di approfondimento, a 6 mesi dall'inizio e a 12 mesi. In questa occasione in base al percorso evolutivo sarà valutata anche l'opzione di eventuale chirurgia bariatrica.
- Medico specialista endocrinologo – L'endocrinologo esegue l'inquadramento clinico volto ad escludere tutte le endocrinopatie causa di obesità.
- Medico dello sport – Esegue una valutazione singola e/o di gruppo per l'educazione al movimento.
- Infermiere - Prende in carico il paziente nel percorso attraverso l'accertamento infermieristico, la programmazione degli interventi rivolti alla persona, l'esecuzione dell'impedenziometria e la rilevazione delle misure antropometriche. In qualità di esperto nell'educazione orienta e motiva il paziente nel percorso di cura anche attraverso la conduzione dei gruppi educativo/motivazionali.
- Psicologo – Fase uno – Valutazione del paziente da indirizzare alla chirurgia bariatrica effettuata secondo gli strumenti del colloquio clinico e/o con test che prevederà tre incontri della durata di 60 minuti ciascuno. Fase due - Fase di consultazione psicologica dei pazienti selezionati, precedente all'intervento - Saranno necessari 1 o 2 colloqui della durata di 60 minuti ciascuno. Eventualmente verrà valutata la possibilità di attivare incontri in piccolo gruppo della durata di 120 minuti. Fase tre - Follow

Tabella 1 | Schema attività di secondo livello dei tre centri specialistici per la cura e diagnosi dell'obesità.

Sede Ambulatorio: Casa della salute, Via del Mare, Livorno; Via Bassa Tambura, Massa; Ospedale Versilia.				
Giorni dell'ambulatorio	DIABETOLOGIA	Frequenza/Agende strumenti e spazi	ENDOCRINOLOGIA	Frequenza /Agende strumenti e spazi
Lunedì Versilia Martedì Livorno Mercoledì Massa Orario 14:00 – 16:15 3 prime visite diabetologiche Orario 16:15 - 18:00 5 seconde visite diabetologiche	Infermiere Accoglienza: 15 minuti attività infermieristica Medico diabetologo Prima visita: 45 minuti Visita controllo: 20 minuti Dietista Terapia dietetica: 45 minuti Valutazione dietetica: 20 minuti Tempo totale primi accessi a paziente: 2 ore Tempo totale accessi successivi a paziente: 1 ora	Una volta a settimana nei giorni rispettivi dei centri Numero agende <i>Agenda pubblica</i> prima visita diabetologica per obesità <i>Agenda riservata</i> visita controllo diabetologica per obesità <i>Agenda riservata</i> terapia dietetica <i>Agenda riservata</i> valutazione dietetica Strumenti e spazi Stanza 1 Stanza 2 Stanza 3 Bilancia Impedenziometrica Cartella informatizzata MetaClinic	Infermiere Accoglienza: 15 minuti attività infermieristica Medico endocrinologo Prima visita: 30 minuti Visita controllo: 20 minuti Eco tiroide: inclusa nei tempi della visita Tempo totale primi accessi a paziente: 50 minuti Tempo totale accessi successivi a paziente: 40 minuti	1° e 3° settimana numero visite Orario 14:00 – 16:00 1° accesso: 4 16:00 – 18:00 controlli: 6 eco: secondo necessità Numero agende <i>Agenda Riservata</i> prima visita endocrinologica più ecografia tiroidea <i>Agenda riservata</i> visita di controllo endocrinologica Strumenti e spazi Stanza 4 Lettino visita per obesi Ecografo
IV seduta del mese GRUPPI 2 ore	Professionisti Medico Diabetologo Dietista Infermiera Psicologo	Strumenti e spazi Stanza gruppi Materiale educativo	NUMERO PARTECIPANTI Minimo: 6 Massimo: 10	

Tabella 2 | Day Service per obesità.

Inquadramento Obesità - Elenco Prestazioni PACCS
Esami Ematochimici generali (HOMA + esami ormonali)
Rx Torace + Ecografia addome
ECG + Visita cardiologica ed ECD cardiaco
Valutazione Psichiatrica
Valutazione pneumologica e Polisonnografia + Spirometria
Eventuali altri esami
Adattamento a C-PAP (cinque sedute)
Ecocolordoppler Tronchi Sovra-aortici
Test Cardiovascolari di secondo livello
Follow-up post-chirurgia bariatrica
Esami ematochimici vitaminico nutrizionali di controllo (tre nel primo anno, successivamente 1-2 volte/anno)
Valutazione Internistica/Endocrinologica (tre nel primo anno, successivamente 1-2 volte/anno)
EGDS (uno nel primo anno, poi ogni 2-3 aa)
Ecografia addome (uno all'anno)
Ecocolordoppler cardiaco (uno nel primo anno, poi ogni 2-3 anni)
Polisonnografia (uno nel primo anno, poi secondo sintomatologia)

up del paziente dopo l'intervento. Gli incontri di follow up saranno cadenzati nel tempo e potranno prevedere un successivo percorso di consultazione psicologica nelle situazioni più critiche.

- Dietista (a cura di UOS Dietistica Aziendale) - Esegue la valutazione dietetico/nutrizionale attraverso raccolta, verifica e interpretazione dei dati necessari all'identificazione dei problemi nutrizionali. Valuta il bilancio energetico e l'apporto di liquidi giornalieri. Valuta la storia dietetica attraverso un eventuale diario alimentare con intento quali-quantitativo, biopsicosociale e culturale. Predisporre l'intervento dietetico-nutrizionale, prevedendo strategie di intervento mirate e personalizzate. Partecipa alla programmazione e conduzione dei gruppi educativo/motivazionali.
- C. 3° livello di cura - Chirurgia Bariatrica – AOUP*

Obiettivi

- Fornire al paziente un percorso completo che comprenda, dove necessario, il trattamento chirurgico.

- Creare protocolli condivisi prima del trattamento chirurgico e per i successivi follow up. Gli studi indicano che fino al 50% dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica vengono persi a 2 - 3 anni dall'intervento con recidive frequenti dell'obesità^{7,13,14}.

Strutture Coinvolte

U.O. Endocrinologia 1 e 2 e U.O. Chirurgia Bariatrica del Dipartimento di Chirurgia e medicina endocrino metabolica e dei trapianti.

PDTA Interaziendale

A. Accesso ai centri specialistici territoriali (Figura 1)

1. Criteri di inclusione al percorso interdisciplinare di 2° livello:

- Obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) con o senza comorbidità importanti quali complicanze cardiovascolari già attive, renali, ipertensione, dislipidemia, nonché patologie dell'apparato respiratorio e osteoarticolari.
- Età > 18 anni.
- Donne in età fertile in fase di programmazione di gravidanza con BMI > 27.

2. Criterio di esclusione: donne con obesità in gravidanza.

Modalità di primo accesso, prescrizione, prenotazione e attività svolte

Accesso all'ambulatorio obesità con prescrizione di visita diabetologica per obesità da parte del MMG/

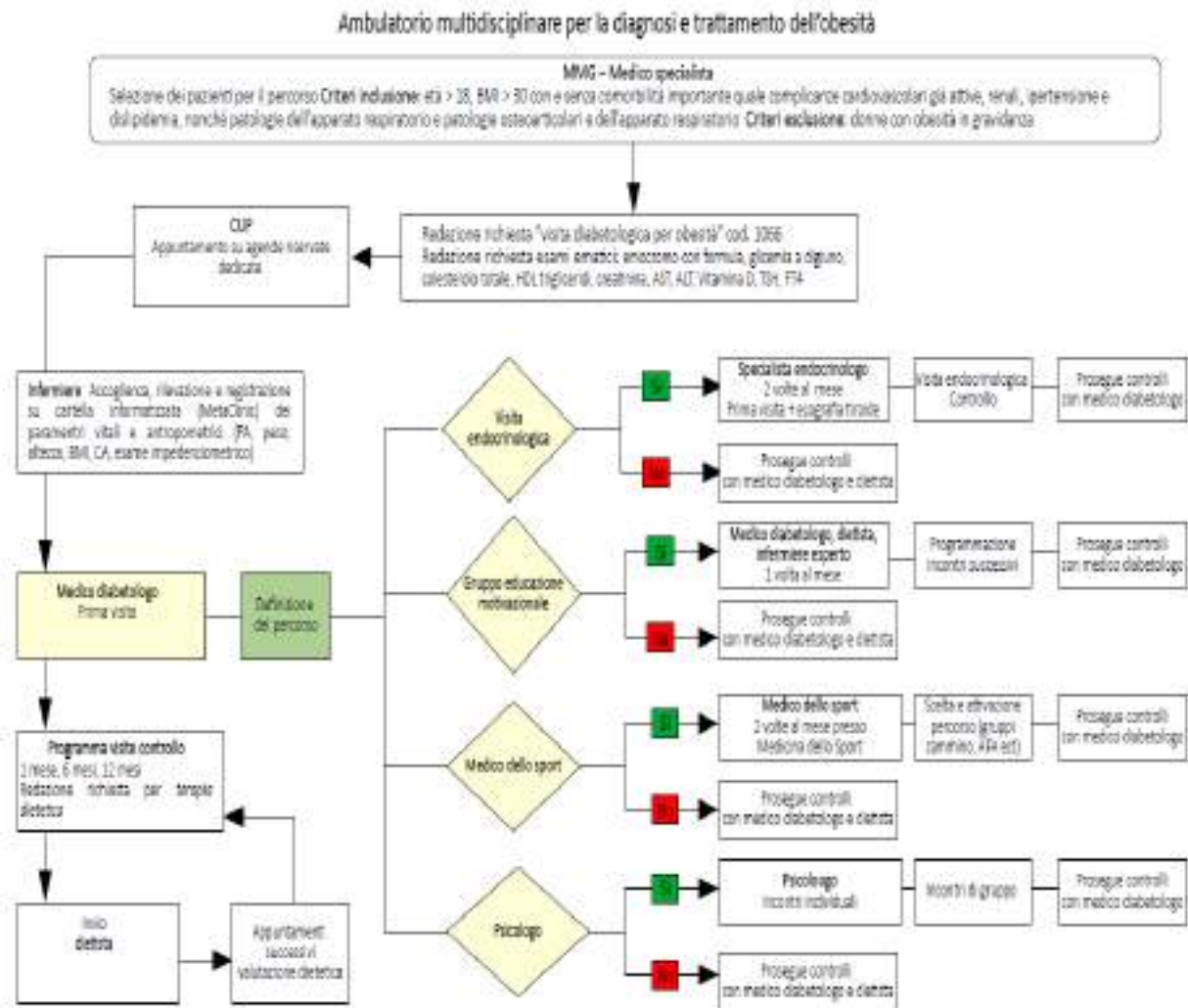


Figura 1 Schema PDTA e modalità di accesso agli ambulatori interaziendali dell'ASL Nordovest per la diagnosi e trattamento dell'obesità.

medico specialista e prenotazione su agende CUP dedicate; sul modulo di prenotazione sono specificati gli esami ematochimici propedeutici alla visita.

Prestazioni al primo accesso

- Colloquio e raccolta dati infermieristici.
- Rilevazione dati antropometrici (Peso, altezza, Circonferenza vita, braccio, polpaccio, collo nonché rapporto Vita/Altezza, parametri vitali).
- Esecuzione impedenziometria.
- Prima visita medico – specialistica.
- Counseling dietologico e Terapia dietetica.

Visite successive

- Programmazione visita specialistica di controllo e valutazione dietetica.
- Attivazione, in base al quadro clinico, di consulenze specialistiche. In particolare: visita endocrinologica, valutazione psicologica, colloquio motivazionale con medico dello sport. L'accesso alle prestazioni specialistiche sopra indicate avviene tramite prenotazione su agende CUP dedicate.

Approfondimenti Clinici con UU.OO collegate

Visita ed esami strumentali pneumologici, cardiologici, epatologici, visita psichiatrica.

Corsi di gruppo educativo - motivazionali (una volta al mese)

Corsi di gruppo educativo motivazionali volti al miglioramento della compliance al trattamento.

B. Accesso alla chirurgia bariatrica

I pazienti selezionati dal secondo livello di cura presso i centri dell'ATNO sono valutati dai professionisti della AOUP che garantiranno almeno un ambulatorio mensile presso gli stessi centri per la successiva presa in carico.

1. Valutazione dei pazienti individuati con le seguenti caratteristiche:
 - BMI ≥ 35 kg/m² ed almeno una comorbidità non controllata con la terapia medica (DM2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, OSAS)¹³
 - Obesità di classe III (BMI ≥ 40 kg/m²)
2. Valutazione esami ematici e strumentali:
 - Esami ematici pack metabolico
 - Radiografia torace in due proiezioni, ECG basale, Ecocardiografia, Spirometria, Polisomnografia
3. Attivazione ambulatorio congiunto metabolico chirurgico (Figura 2):
 - Valutazione da parte dei medici specialisti della chirurgia bariatrica dei pazienti selezionati. Sono disponibili cinque posti a settimana per tutta l'ASL nord ovest

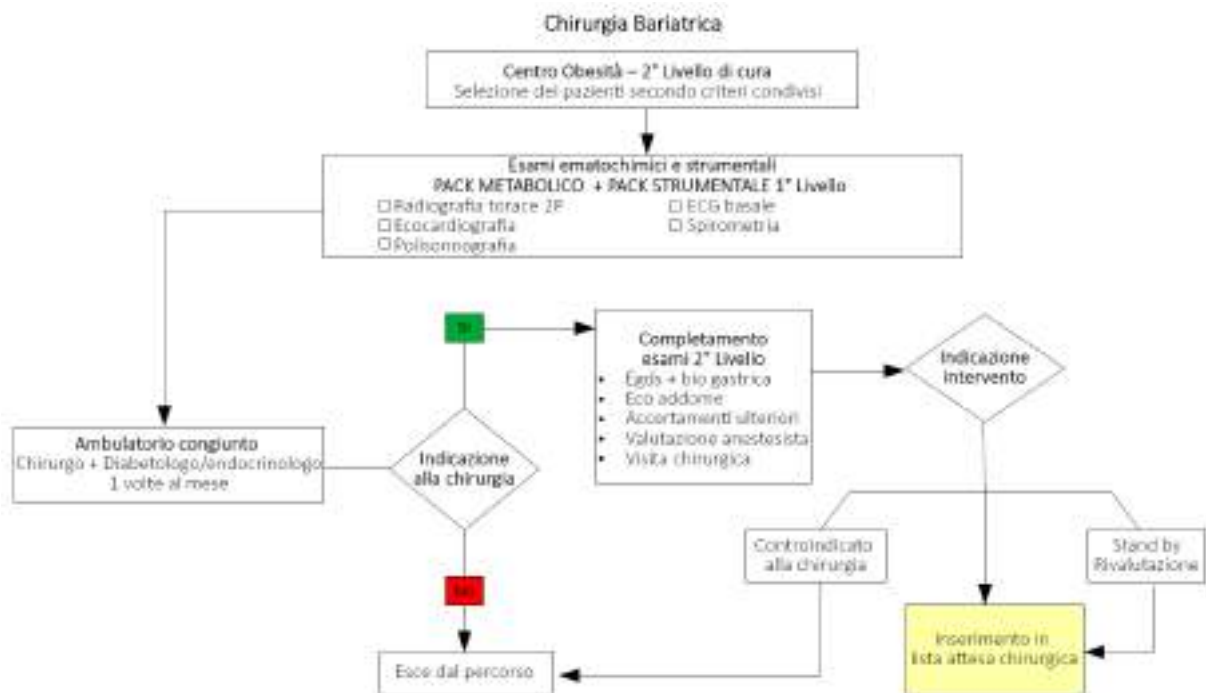


Figura 2 Percorso riservato ai Pazienti selezionati per la chirurgia bariatrica. In caso di controindicazioni all'intervento il paziente rientra nell'ambulatorio di 2° livello.

4. Completamento esami di 2° livello utili per pazienti valutabili per la chirurgia presso AOUP:
 - EGDS + biopsia gastrica dove necessario
 - Ecografia addome
 - Valutazione anestesiológica
 - Inserimento in lista di attesa chirurgica pre-operatoria
5. Ricovero e intervento chirurgico
6. Follow up:
 - Follow up precoce: entro un anno presso AOUP
 - Follow up successivo al primo anno presso i servizi di secondo livello ATNO

Avvio del progetto e monitoraggio

Il progetto sarà valutato sia con cadenza annuale con indicatori di processo e di esito (Tabella 3). Risultati attesi:

- Prevenzione dell'obesità con campagne sul territorio.
- Presa in carico dei pazienti obesi in trattamento medico e chirurgico.
- Governo della domanda di interventi di chirurgia bariatrica e valutazione dell'appropriatezza.
- Riduzione della spesa sanitaria verso altre strutture pubbliche e private convenzionate.

Tabella 3 | Indicatori di Processo ed Esito.

Indicatori di Processo	Indicatore numero visite effettuate - numero visite effettuate/numero visite richieste - <i>Standard:</i> 70% - <i>Fonte dei dati:</i> flussi CUP - <i>Tempo di riferimento:</i> anno solare
	Indicatore aderenza al percorso - numero pazienti persi / numero pazienti totali - <i>Standard:</i> <30% - <i>Fonte dei dati:</i> flussi CUP - <i>Tempo di riferimento:</i> anno solare
Indicatori di Esito	Riduzione Interventi di chirurgia bariatrica presso strutture private convenzionate e/o in altre regioni - n. pazienti residenti ASLTNO sottoposti a chirurgia bariatrica presso strutture private convenzionate e/o fuori regione/n. pazienti residenti ASL sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica x 100 - risultato atteso risultato atteso - 10% vs anno precedente
	Pazienti indirizzati ad interventi di chirurgia bariatrica selezionati dalla rete aziendale per l'obesità - n. pazienti residenti ASLTNO seguiti presso i centri di obesità della rete aziendale sottoposti a chirurgia bariatrica/ n. pazienti residenti ASLTNO sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica x 100 - risultato atteso > 10%
	Presa in carico per follow-up post-chirurgico dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgia bariatrica - n. pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica e seguiti per follow-up presso le strutture della rete aziendale/ n. pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica - risultato atteso > 10%
	Riduzione della spesa per obesità chirurgica, risultato atteso - < 10% vs anno precedente Follow-up. - n. Pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica entro un anno dalla presa in carico (70% dei pazienti indirizzati dai centri di 2 livello)

Bibliografia e sitografia

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet 403(10431):1027-1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2, 2024.
2. Progetto IO-Net. <https://www.io-net.org/2023/03/07/un-pat-di-legislatura-sullobesita/2019>

3. World Health Organization. European Regional Obesity Report. 2022. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> Consultato il 4 aprile 2025
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in Obes Facts 9(1):64. doi: 10.1159/000444869.]. Obes Facts. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721, 2016.
5. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Epidemiologia dell'obesità in Italia. Italian Obesity Barometer Summit <https://www.istat.it/it/archivio/obesita>, 2023.

6. Ministero della Salute. Linee di indirizzo per la prevenzione e controllo del sovrappeso e dell'obesità 2021. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3256_allegato.pdf Consultato il 4 aprile 2025.
7. Società Italiana dell'Obesità (SIO). Linee guida SIO. <https://sio-obesita.org/linee-guida/> Consultato il 4 aprile 2025.
8. Sbraccia P, Nisoli E, Vettor R. Clinical Management of Overweight and Obesity: Recommendations of the Italian Society of Obesity (SIO). In: *Obesity and Overweight*. Springer; 2016. p. 1-24.
9. Watanabe M, Risi R, De Giorgi F, et al. Obesity treatment within the Italian national healthcare system tertiary care centers: what can we learn?. *Eat Weight Disord* 26(3):771-778. doi:10.1007/s40519-020-00936-1, 2021.
10. Progetto IO-Net. Un patto di legislatura sull'obesità. <https://www.io-net.org/2023/03/07/un-patto-di-legislatura-sullobesita/>.
11. Regione Toscana. Sovrappeso e obesità in Toscana: dati del sistema PASSI 2022-2023. <https://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2024/Scheda%20PASSI%20Obesit%C3%A0%202024.pdf> Consultato il 4 aprile 2025.
12. Carbonelli MG, Busetto L. *Nutrizione clinica per la chirurgia bariatrica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2015.
13. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB). Linee guida SICOB. 2023. https://www.sicob.org/00_materiali/Linee_Guida_SICOB_2023.pdf Consultato il 4 aprile 2025.
14. Capoccia D. Il follow-up a lungo termine della chirurgia metabolica. *March* 2023 *L'Endocrinologo* 24(8):1-6 DOI:10.1007/s40619-023-01235-4.

Norme per gli autori

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

Editoriali. Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

Rassegne. Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

Casi clinici. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

Esperienze di Diabetologia clinica. Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

News. Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti. Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

NORME GENERALI

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (com-

preso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il *Titolo* dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'*Abstract strutturato* deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I *Punti chiave* dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le *Parole chiave* non possono superare il numero di cinque.

Le *Figure* devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le *Tabelle* (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le *Voci bibliografiche* vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

ESEMPI DI CORRETTA CITAZIONE BIBLIOGRAFICA

Articoli: Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

Libri: Jordan HJ, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

Capitoli di libri o Atti di Congressi: Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

Documenti tratti dal web: titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

ACCETTAZIONE DEI LAVORI

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: journal@amd.it. Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo *Norme generali*, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

BOZZE DI STAMPA

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

COPIE AUTORE

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: www.jamd.it.

ABBONAMENTI

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

1ª Pagina

	Sì	No
Il Titolo è in italiano e in inglese?	☐	☐
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	☐	☐
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	☐	☐
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	☐	☐
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico del Referente?	☐	☐
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	☐	☐

2ª Pagina

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	☐	☐
È indicato lo scopo dello studio?	☐	☐
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	☐	☐
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	☐	☐
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	☐	☐
È riportata una frase conclusiva?	☐	☐

Testo del lavoro

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	☐	☐
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi:		
Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	☐	☐
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	☐	☐
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	☐	☐
Le Figure sono del formato appropriato?	☐	☐
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	☐	☐
Figure e Tabelle hanno una propria didascalia?	☐	☐
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	☐	☐
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	☐	☐

Bibliografia

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	☐	☐
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	☐	☐

CON IL DIABETE, VACCINI *AmOci*



DIABETE E MALATTIE INFETTIVE: MEGLIO NON FARLI "INCONTRARE"

Le malattie infettive possono rivelarsi particolarmente pericolose per le persone con diabete. Non solo per una maggiore suscettibilità ai virus legata alla presenza della patologia, ma soprattutto per il **rischio aumentato di sviluppare forme più gravi** di infezione. Rispetto alla popolazione generale, le persone con diabete hanno maggiori probabilità di contrarre un'infezione, un **rischio quattro volte superiore** di ricovero ospedaliero a seguito dell'infezione e un **rischio doppio** di decesso.

Le infezioni comuni possono anche causare un aumento temporaneo della glicemia, peggiorando la gestione del diabete stesso. E rappresentano il motivo principale per cui chi convive con questa patologia cronica si rivolge più frequentemente al proprio medico curante.

I VACCINI: PREZIOSI ALLEATI DI SALUTE, ANCHE DELLE PERSONE CON DIABETE...

Oggi ci sono vaccini in grado di **prevenire più di 20 patologie** potenzialmente letali. Si tratta di **strumenti efficaci e sicuri**. In Italia, nel 2022 sono state somministrate 19 milioni di dosi vaccinali e solo nello 0,048% dei casi sono state segnalate sospette reazioni avverse, di cui oltre il 93% di lieve entità.

Grazie ai vaccini, anche e soprattutto le persone con diabete possono difendersi dalle forme più gravi delle principali malattie infettive, non solo quelle più note, come influenza e Covid, ma anche altre spesso sottovalutate, come il Fuoco di Sant'Antonio (o Herpes Zoster), la polmonite pneumococcica, la meningite batterica, l'epatite B e altre.

...E UN OTTIMO INVESTIMENTO: RACCOMANDATI E OFFERTI GRATUITAMENTE

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 ha tra i suoi obiettivi l'aumento dei tassi di immunizzazione proprio nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, come il diabete.

A chi convive con questa malattia cronica, sono **raccomandati e offerti gratuitamente i vaccini**

Antinfluenzale e Anti-SARS-CoV-2, Anti-pneumococcica, Anti-Herpes Zoster, Antimeningococciche, Anti-Epatite B, Anti-Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) e anti-Varicella.

Se hai il diabete e aspetti un bambino, ricorda anche i vaccini raccomandati e gratuiti per tutte le **donne in gravidanza**: Anti-difterite, Tetano, Pertosse (dTpa) e Antinfluenzale.

SCANSIONAMI



Per la tua salute **scegli la prevenzione:**
proteggiti dalle infezioni e riduci le complicanze



Sponsorizzato
in modo non condizionante
da GlaxoSmithKline SpA

