The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Pubblicato da The Medical Letter, Inc., 145 Huguenot, New Rochelle, N.Y. 10801
Edito in Italia da Medlife - Via San Siro 1, Milano

N. 1548 Ed. USA

Anno XLVIII
n. 1
1 gennaio 2019

DIETA, FARMACI, DISPOSITIVI E CHIRURGIA PER LA GESTIONE DEL PESO

TABELLE DI QUESTO NUMERO

Alcuni farmaci approvati dalla FDA per la gestione del peso p. 4
Palloncini intragastrici per la perdita di peso p. 5

Gli adulti con un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 25 e 29,9 kg/m^2 sono considerati sovrappeso, mentre quelli con un BMI ≥ 30 sono ritenuti obesi. La raccomandazione iniziale per qualsiasi persona che voglia perdere peso, è di raggiungere una riduzione del peso del 5-10%, percentuale che è stata associata a una diminuzione del rischio di sviluppare diabete di tipo 2, ipertensione e dislipidemia. Dieta, attività fisica e modifiche comportamentali sono i metodi preferenziali per perdere peso, ma il mantenimento a lungo termine può essere difficile. La US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato diversi farmaci per la riduzione e il mantenimento del peso (vedi Tabella 1 a p. 4) e procedure come il posizionamento per via endoscopica di palloncini espansi hanno prodotto risultati benefici nel breve termine (vedi Tabella 2 a p. 5), ma è la chirurgia bariatrica l'intervento più efficace per una perdita di peso a lungo termine sostenibile e una riduzione delle comorbilità correlate all'obesità.[1]

INTERVENTI SULLO STILE DI VITA

DIETA – Consumando tra le 500 e le 1000 calorie in meno al giorno, gli adulti possono perdere da 0,45 a 0,9 kg a settimana. Una dieta a basso contenuto calorico riduce in genere l'apporto energetico a 800-1500 calorie al giorno; una dieta a bassissimo contenuto calorico, che riduce l'apporto energetico a meno di 800 calorie al giorno, richiede di norma la supervisione di un medico, aumenta il rischio di calcoli alla cistifellea ed è raccomandata esclusivamente per una perdita di peso nel breve termine. Da una metanalisi di sei studi randomizzati è emerso che le diete a bassissimo contenuto di calorie non producevano una perdita di peso nel lungo periodo superiore alle tradizionali diete a basso contenuto calorico.[2]

Le diete dimagranti che differiscono per la composizione dei macronutrienti si sono dimostrate ugualmente efficaci per la perdita di peso.[3] Uno studio randomizzato della durata di due anni, condotto su 811 soggetti adulti in sovrappeso ha confrontato quattro diete con lo stesso grado di restrizione calorica, ma con diverse percentuali di proteine (15 o 25%), grassi (20 o 40%) e carboidrati (35-65%). Non sono state osservate differenze significative tra i vari gruppi in termini di quantità di peso perso (circa 4 kg).[4]

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PESO

Interventi sullo stile di vita

- Dieta, attività fisica e modifiche comportamentali sono i metodi preferenziali per il trattamento degli adulti in sovrappeso od obesi.

Farmaci

- La terapia farmacologica, in grado di produrre una perdita di peso nel breve termine, dovrebbe essere riservata ai pazienti con un BMI ≥ 30, o con un BMI ≥ 27 e una comorbilità correlata al peso come ipertensione, dislipidemia o diabete di tipo 2. La combinazione fentermina/topiramato RP (non disponibile in commercio in Italia) è il farmaco più efficace per la perdita di peso sinora disponibile.

Dispositivi

- Sistemi quali i dispositivi per il blocco del nervo vago, l'aspirazione gastrica e i palloncini intragastrici hanno prodotto una perdita di peso nel breve periodo.

Chirurgia

- La chirurgia bariatrica (gastrectomia verticale e bypass gastrico Roux-en-Y) è il trattamento più efficace per la perdita di peso a lungo termine e la riduzione delle comorbilità correlate all'obesità.

EDITOR IN CHIEF: **Mark Abramowicz,** M.D.; *VICE PRESIDENT AND EXECUTIVE EDITOR:* **Gianna Zuccotti**, **M.D.**, **M.P.H.**, **F.A.C.P.**, Harvard Medical School; *EDITOR IN CHIEF:* **Jean-Marie Pflomm**, **Pharm.D.**; *ASSOCIATE EDITORS:* **Susan M. Daron**, **Pharm.D.**, **Amy Faucard**, **MLS**, **Corinne Z. Morrison**, **Pharm.D.**, **Michael P. Viscusi**, **Pharm.D.**; *CONSULTING EDITORS:* **Brinda M. Shah**,**Pharm.D.**, **F. Peter Swanson**, **M.D.** *CONTRIBUTING EDITORS:* **Carl W. Bazil**, **M.D.**, **Ph.D.**, Columbia University College of Physicians and Surgeons; **Ericka L. Crouse**, **Pharm.D.**, **B.C.P.P.**, **C.G.P.**, **F.A.S.H.P.**, **F.A.S.C.P.**, Virginia Commonwealth University Health; **Vanessa K. Dalton**, **M.D.**, **M.P.H.**, University of Michigan Medical School; **Eric J. Epstein**, **M.D.**, Albert Einstein College of Medicine; **David N. Juurlink**, **BPhm**, **M.D.**, **Ph.D.**, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Richard B. Kim**, **M.D.**, University of Western Ontario; **Franco M. Muggia**, **M.D.**, New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; F. **Estelle R. Simons**, **M.D.**, University of Manitoba; **Neal H. Steigbigel**, **M.D.**, New York University School of Medicine; **Arthur M. F. Yee**, **M.D.**, **Ph.D.**, **F.A.C.R.**, Weill Medical College of Cornell University *MANAGING EDITOR:* **Susie Wong**; *ASSISTANT MANAGING EDITOR:* **Liz Donohue**; *FULFILLMENT AND SYSTEMS MANAGER:* **Cristine Romatowski**; *SITE LICENSE SALES:* **Elaine Reaney-Tomaselli**; *EXECUTIVE DIRECTOR OF MARKETING AND COMMUNICATIONS:* **Joanne F. Valentino**; *VICE PRESIDENT AND PUBLISHER:* **Yosef Wissner-Levy** Copyright © **2019**. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025-732X). *EDIZIONE IN LINGUA ITALIANA: DIRETTORE RESPONSABILE:* **Laura Brenna**; *TRADUZIONE:* **Trans-Edit Group**, Milano; *PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE:* **Early Birds adv srl**. - Stampa: Tipografia Buzzetti e Naccari snc, Milano - Registrazione: Tribunale di Milano N. 357 del 29/9/1972 - Poste Italiane S.p.A. – Spedizione in abbonamento postale – D.L. 353/2003 (conv. in l. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1 LOM/MI/1170 - (Non contiene pubblicità) - Pubblicazione quindicinale - ISSN 0393-9391.

© 2019 MEDLIFE SRL

Da una metanalisi di 48 studi randomizzati che vedeva coinvolti 7286 adulti in sovrappeso od obesi non è emersa alcuna differenza significativa tra una dieta a basso contenuto di grassi e una dieta a basso contenuto di carboidrati in termini di quantità di peso perso a 6 e 12 mesi (circa 8-9 kg a 6 mesi e 7-8 kg a 12 mesi).[5] In uno studio randomizzato della durata di 12 mesi che ha messo a confronto una dieta a basso contenuto di grassi con una dieta a basso contenuto di carboidrati in 609 adulti in sovrappeso od obesi, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di peso perso tra le due diete e non è stata rilevata alcuna associazione tra gli effetti della dieta sul peso perso e i fattori predisponenti ipotizzati (genotipo o secrezione di insulina al basale).[6]

I pazienti a dieta perdono in genere il 5% del loro peso iniziale nei primi sei mesi, ma il peso spesso ritorna al valore basale nell'arco di due-tre anni. L'inefficacia a lungo termine delle diete dimagranti potrebbe essere dovuta non solo a una scarsa adesione da parte dei soggetti, ma anche alle modifiche compensatorie nel consumo energetico che contrastano il mantenimento di un peso corporeo inferiore. Resta poco chiaro se la composizione dei macronutrienti abbia un ruolo nel mantenimento del peso; un numero limitato di evidenze suggerisce che le diete ad alto contenuto proteico e con un basso indice glicemico promuovono un migliore mantenimento del peso a lungo termine.[7]

MODIFICHE COMPORTAMENTALI – Per evitare di riacquistare peso, le linee guida per il trattamento di adulti in sovrappeso od obesi raccomandano incontri di consulenza individuale con un professionista qualificato almeno una volta al mese per un anno.[8] In uno studio randomizzato controllato, condotto su 818 adulti con un BMI ≥ 30, oppure un BMI ≥ 28 e una comorbilità correlata all'obesità, il 21% dei pazienti che avevano seguito un programma di consulenza nutrizionale/comportamentale acquisito dal web, della durata di sei mesi, per un totale di 24 sessioni con assistenza infermieristica è riuscito a ottenere e mantenere una perdita di peso del 5% a 12 mesi; l'aggiunta dell'assistenza infermieristica, tramite telefono o e-mail, ha aumentato il tasso di successo al 32%.[9]

Prolungando la durata degli interventi comportamentali è possibile ottenere una perdita di peso più duratura; un programma comportamentale formale di gestione del peso, a gruppi aperti, della durata di 52 settimane si è rivelato significativamente più efficace di un programma di 12 settimane nel mantenere la perdita di peso a un anno (6,8 kg contro 4,8 kg). La differenza tra i gruppi era ancora significativa a due anni.[10]

COMORBILITÀ – I programmi di intervento sullo stile di vita focalizzati sull'aumento dell'attività fisica e sui cambiamenti nell'apporto energetico possono ridurre il rischio di diabete di tipo 2. In uno studio condotto su 3234 adulti (età media 51 anni; BMI medio 34) con un metabolismo del glucosio alterato, modifiche nello stile di vita che hanno portato a una perdita di peso di 5,6 kg nell'arco di circa tre anni hanno ridotto l'incidenza di diabete del 58%, rispetto al placebo.[11]

Nel corso di un *follow up* medio di 15 anni dopo lo studio iniziale, è stata rilevata una riduzione del 27% dell'incidenza del diabete nei soggetti che avevano partecipato a incontri sul rafforzamento dello stile di vita due volte l'anno, rispetto al placebo.[12]

In uno studio randomizzato condotto su 5145 adulti con diabete di tipo 2 in sovrappeso od obesi, un intervento intensivo sullo stile di vita si è dimostrato più efficace nel raggiungere e mantenere una perdita di peso significativa (6,0% contro 3,5% con i controlli) e nel migliorare A1C, pressione arteriosa, colesterolo HDL e livelli di trigliceridi, ma non nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, rispetto ai controlli, al termine dello studio (*follow up* mediano di 9,6 anni).[13]

FARMACI

La terapia farmacologica dovrebbe essere riservata ai pazienti adulti con un BMI ≥ 30, o con un BMI ≥ 27 e una comorbilità correlata all'obesità come ipertensione, dislipidemia o diabete di tipo 2. Tutti i medicinali per perdere peso sono controindicati per l'uso durante la gravidanza. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'uso di farmaci dimagranti può ulteriormente ridurre l'A1C dello 0,3%-0,6%, rispetto alla sola modifica dello stile di vita.[14,15] Tuttavia, la perdita di peso aumenta la sensibilità insulinica e può incrementare il rischio di ipoglicemia nei pazienti con diabete che assumono farmaci ipoglicemizzanti (potrebbe essere necessaria una riduzione delle dosi).

AMINE SIMPATICOMIMETICHE – I farmaci anoressizzanti più datati sono le amine simpaticomimetiche, come la fentermina (non disponibile in commercio in Italia) e il dietilpropione (o altrimenti detto amfepramone o dietilcatinone; non disponibile in commercio in Italia), approvati dalla FDA solo per l'uso a breve termine. La maggior parte degli studi condotti su questi farmaci ha riportato un'ulteriore riduzione del peso dei pazienti, pari soltanto a una frazione di chilo a settimana, rispetto ai pazienti trattati con il placebo.

Negli USA, la fentermina è disponibile in associazione al topiramato a rilascio prolungato sotto il nome di *Qsymia* (Vivus; non disponibile in commercio in Italia),[16] che è il farmaco anoressizzante più efficace attualmente disponibile; ha prodotto una perdita di peso media dose-dipendente di 6-13 kg in 56 settimane; il 70% dei pazienti trattati con la dose più elevata del farmaco (15/92 mg una volta/die) ha ottenuto una perdita di peso ≥ 5%, con una piccola regressione del peso al valore basale in due anni di assunzione continua del farmaco.[17-19] Se dopo 12 settimane alla massima dose non si ottiene una perdita di peso ≥ 5%, il farmaco deve essere gradualmente sospeso; una brusca interruzione del topiramato può causare crisi convulsive, anche nei pazienti senza anamnesi di epilessia.

Effetti avversi – Tutte le amine simpaticomimetiche possono aumentare la frequenza cardiaca, innalzare la pressione arteriosa e causare nervosismo. La combinazione fentermina/topiramato può causare bocca secca, parestesia, stipsi, disgeusia e insonnia. Sono stati riportati disturbi della cognizio-

© 2019 MEDICINE SRL

ne, dell'attenzione, della concentrazione e della memoria. La fentermina è controindicata per l'uso nei pazienti con malattia cardiovascolare, ipertiroidismo, glaucoma o un'anamnesi di abuso di sostanze. Non deve essere utilizzata in concomitanza a un inibitore delle monoaminossidasi (MAOI) o prima che siano trascorsi 14 giorni dalla sua somministrazione. Il topiramato è un inibitore dell'anidrasi carbonica e può provocare acidosi metabolica, aumentando il rischio di calcolosi renale. *Qsymia* è una sostanza controllata di classe IV ed è disponibile unicamente attraverso un programma di strategie di valutazione e mitigazione dei rischi (REMS) volontario, ideato per prevenire l'uso in gravidanza.

ORLISTAT – Disponibile sia senza (*Alli*-GlaxoSmithKline) sia su prescrizione (*Beacita*-Aurobindo Pharma, *Xenical*-Cheplapharm Arzneimittel), l'orlistat è un inibitore delle lipasi gastriche e pancreatiche in grado di ridurre l'assorbimento dei lipidi da parte del tratto gastrointestinale. Utilizzato in aggiunta alla dieta è moderatamente efficace nell'aumentare la perdita di peso. I pazienti che hanno assunto 120 mg di orlistat tre volte al giorno per uno-quattro anni hanno perso circa 3 kg in più rispetto a quelli che hanno assunto il placebo.[20]

Effetti avversi – In seguito all'assunzione di cibi prevalentemente ad alto contenuto di grassi, si verificano flatulenza con emissione di feci, perdite oleose e defecazione urgente associate a un'alta incidenza di interruzioni del farmaco. Di rado è stato riportato danno epatico grave, senza che venisse stabilito un rapporto di causa-effetto. L'orlistat aumenta l'assorbimento degli ossalati e può incrementare il rischio di sviluppare calcoli renali da ossalato di calcio. Poiché il farmaco riduce l'assorbimento delle vitamine liposolubili, i pazienti che assumono l'orlistat devono assumere anche un multivitaminico al giorno al momento di coricarsi.[21] La levotiroxina deve essere assunta quattro ore prima o quattro ore dopo l'assunzione di orlistat.

LORCASERIN – Sostanza controllata di classe IV, il lorcaserin (non disponibile in commercio in Italia) è un agonista selettivo del recettore 5-HT_{2C} della serotonina in grado di sopprimere l'appetito. È solo moderatamente efficace per la perdita di peso, ma è generalmente ben tollerato. Nell'ambito degli studi clinici, meno del 50% degli adulti che hanno assunto il farmaco ha perso ≥ 5% del proprio peso iniziale; la perdita di peso media corretta per il placebo dopo un anno di utilizzo era di circa il 3%.[1] I pazienti che entro 12 settimane non perdono ≥ 5% del loro peso iniziale devono interrompere l'assunzione del lorcaserin.

Effetti avversi – Il lorcaserin può provocare cefalea, nausea, capogiri, euforia e disturbi cognitivi e dell'attenzione. Il foglio illustrativo include una speciale avvertenza sulla possibilità di valvulopatie cardiache (la cui frequenza negli studi clinici non è stata significativamente superiore rispetto al placebo), in quanto l'agonismo del recettore 5-HT_{2C} era implicato nella valvulopatia cardiaca associata alla fenfluramina. Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica; il lorcaserin non è raccomandato per l'uso con altri farmaci serotoninergici, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), oppure con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina, come i MAOI.

BUPROPIONE/NALTREXONE – L'inibitore della ricaptazione della dopamina/noradrenalina bupropione (*Wellbutrin RM*-GlaxoSmithKline e altri) e l'antagonista del recettore degli oppioidi naltrexone sono disponibili in un'associazione precostituita (*Mysimba*-Bruno Farmaceutici) approvata dalla FDA per la gestione del peso. In quattro studi clinici, la combinazione bupropione/naltrexone era associata a una perdita di peso ≥ 5% nel 39-66% dei pazienti dopo 56 settimane. La perdita di peso corretta per il placebo al termine delle 56 settimane era del 3-5% negli studi di maggiori dimensioni.[22] Se dopo 12 settimane alla dose di mantenimento non si ottiene una perdita di peso ≥ 5%, il farmaco deve essere gradualmente interrotto.

Effetti avversi – L'associazione bupropione/naltrexone può causare nausea, vomito, cefalea, stipsi, capogiri e bocca secca. Il foglietto illustrativo contiene un'avvertenza speciale concernente i pensieri e i comportamenti suicidari associati all'uso degli antidepressivi e le reazioni neuropsichiatriche serie riportate con l'uso di bupropione per la cessazione del fumo; gli studi clinici condotti su bupropione/naltrexone non hanno riscontrato alcuna associazione con la suicidalità. Il bupropione può abbassare la soglia convulsiva e causare la depressione del SNC; l'uso concomitante di bupropione e altri farmaci che aumentano il rischio di crisi epilettiche o causano la depressione del SNC può provocare effetti additivi.

Nei pazienti che assumono bupropione sono stati riportati casi di innalzamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa; il farmaco non è raccomandato per l'uso nei pazienti con una pressione arteriosa non controllata. Nei pazienti che assumono naltrexone si sono verificati casi di aumento dei valori delle aminotransferasi ed epatotossicità.

LIRAGLUTIDE – L'agonista iniettabile del recettore del GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile), ad assunzione monogiornaliera, approvato dalla FDA per il trattamento del diabete di tipo 2 con il nome commerciale *Victoza* (Novo Nordisk),[23] è approvato anche per la perdita di peso come *Saxenda* (Novo Nordisk). Gli agonisti del recettore del GLP-1 ritardano lo svuotamento gastrico e provocano un senso di sazietà.[24]

In uno studio randomizzato in doppio cieco, della durata di 56 settimane, condotto su 3731 pazienti con un BMI medio di 38,3, l'uso di una dose giornaliera di liraglutide di 3 mg ha determinato una perdita di peso corretta per il placebo di 5,6 kg; il 63% dei pazienti che assumevano il farmaco ha perso ≥5% del peso al basale.[25]

In uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di tre anni, condotto su 1128 pazienti con prediabete, l'uso di 3 mg/die di liraglutide ha determinato una perdita di peso corretta per il placebo del 4,3% e una riduzione significativa dello sviluppo di diabete di tipo 2 (2% dei pazienti trattati con

© 2019 WEB-LIFE SRL

Tab. 1 - Alcuni farmaci approvati dalla FDA per la gestione del peso[1]

Farmaco*	Alcune formulazioni disponibili	Dosaggio abituale nell'adulto	Perdita di peso media[2]/% di pazienti con perdita di peso ≥ 5%
Amine simpaticomimetiche			
Benzfetamina[3]		25-50 mg una volta/die-tid	Vedi nota 4
Dietilpropione[3] a rilascio prolungato		25 mg tid 75 mg una volta/die	Vedi nota 4
Fendimetrazina[3] a rilascio prolungato		35 mg bid o tid 105 mg una volta/die	Vedi nota 4
Fentermina[3,5]		15-37,5 mg una volta/die	Vedi nota 4
Combinazione di amina simpaticomimetica/antiepilettico			
Fentermina/topiramato RP[6]		7,5/46-15/92 mg una volta/die[7]	4,1-10,7 kg/45-70%[8-10]
Inibitore delle lipasi			
Orlistat			
Xenical (Cheplapharm Arzneimittel)	cps da 120 mg	120 mg tid	2,5-3,4 kg/35-73%[11]
Alli[12] (GlaxoSmithKline)	cps da 60 mg	60 mg tid	
Agonista dei recettori della serotonina			
Lorcaserin[6] a rilascio prolungato		10 mg bid[7] 20 mg una volta/die[7]	2,9-3,6 kg/38-48%[13-15]
Combinazione antidepressivo/antagonista degli oppioidi			
Naltrexone/bupropione			
Mysimba (Bruno Farmaceutici)	cpr RP da 8/90 mg	16/180 mg bid[7]	3,7-5,2 kg/39-66%[10,16-18]
Agonista del recettore del GLP-1 (peptide 1 glucagone-simile)			
Liraglutide			
Saxenda (Novo Nordisk)	penna preriempita da 18 mg/3 ml[19]	3 mg SC una volta/die	3,7-5,8 kg/44-62%[10,20,21]

RP = a rilascio prolungato

* Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.

1. I farmaci per la perdita di peso, inclusi i medicinali da banco, non sono raccomandati per l'uso in gravidanza.
2. Perdita di peso corretta per il placebo oltre a quella prodotta dalla dieta e dalle modifiche dello stile di vita.
3. Ai sensi del D.M. del 02.08.2011, ne sono vietati in Italia la fabbricazione, l'importazione e il commercio, anche attraverso la vendita via Internet.
4. Approvato dalla FDA solo per l'uso a breve termine (poche settimane). La maggior parte degli studi ha riportato, nei pazienti trattati con il farmaco, un'ulteriore riduzione del peso, pari soltanto a una frazione di chilo a settimana, rispetto ai pazienti trattati con il placebo.
5. La fentermina è stata a lungo utilizzata con la fenfluramina, fino a quando non si è scoperto che la combinazione ("fen-fen") era associata a malformazioni delle valvole cardiache. La fenfluramina è stata ritirata dal mercato.
6. Non disponibile in commercio in Italia.
7. Se dopo 12 settimane alla massima dose non si ottiene una perdita di peso ≥ 5%, il farmaco deve essere sospeso. Le combinazioni fentermina/topiramato RP e bupropione/naltrexone devono essere sospese gradualmente.
8. DB Allison et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity 2012; 20:330.
9. KM Gadde et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:1341.
10. L'intervallo include la perdita di peso osservata con le dosi di titolazione e di mantenimento.
11. SZ Yanovski and JA Yanovski. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014; 311:74.
12. Disponibile senza obbligo di prescrizione (SOP).
13. SR Smith et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010; 363:245.
14. MC Fidler et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:3067.
15. PM O'Neil et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. Obesity 2012; 20:1426.
16. FL Greenway et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376:595.
17. CM Apovian et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity 2013; 21:935.
18. A Wadden et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity 2011; 19:110.
19. Ogni penna eroga dosi da 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 o 3 mg. Disponibile in Italia in confezioni da 1 o 3 penne multidose.
20. A Astrup et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 2012; 36:843.
21. TA Wadden et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond) 2015; 39:187.

liraglutide contro il 6% dei pazienti trattati con il placebo).[26]

Effetti avversi – La liraglutide può causare nausea, diarrea, stipsi, vomito, ipoglicemia, diminuzione dell'appetito e dispepsia. Sono stati segnalati anche pancreatite acuta, colelitiasi, insufficienza renale acuta e aumento della frequenza cardiaca. Si sono verificate reazioni gravi da ipersensibilità, tra cui angioedema e anafilassi. Tumori delle cellule C della tiroide sono stati riportati nei roditori trattati con la liraglutide; il foglietto illustrativo contiene un'avvertenza speciale sul rischio di tumori di questo tipo. Il farmaco è controindicato nei pazienti con un'anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide e in quelli affetti da neoplasia

BOOKS MEDLIFE SRL

endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2).

DISPOSITIVI

DISPOSITIVO PER IL BLOCCO DEL NERVO VAGO – Il sistema ricaricabile *Maestro* è un dispositivo neuroregolatore, ricaricabile, impiantato in sede sottocutanea, in grado di bloccare i segnali del nervo vago tra lo stomaco e il cervello, al fine di aumentare il senso di sazietà e ridurre l'assunzione di cibo.[27] È approvato dalla FDA per l'uso negli adulti con un BMI di 40-45, o un BMI ≥ 35 e almeno una comorbilità correlata all'obesità che non sono riusciti a perdere peso con un programma dimagrante per cinque anni. Il dispositivo viene impiantato per via laparoscopica nella parete toracica laterale. Contiene due elettrodi, posizionati sui tronchi anteriore e posteriore del nervo vago, al di sopra della giunzione gastroesofagea, e programmati per inviare impulsi elettrici intermittenti ad alta frequenza, che bloccano i segnali del nervo vago, per 9-13 ore al giorno.

Due studi clinici hanno messo a confronto il sistema *Maestro* con un dispositivo fittizio. In uno studio condotto su 294 pazienti, non è stata rilevata alcuna differenza significativa in termini di peso perso tra il gruppo di trattamento attivo e il gruppo sottoposto a trattamento simulato, probabilmente perché alcuni pazienti hanno utilizzato il dispositivo *Maestro* per meno di 9 ore al giorno.[28] In un secondo studio condotto su 239 pazienti, la perdita media di peso in eccesso era pari al 24,4% (con "peso in eccesso" si intendono i chilogrammi in più rispetto al peso per un BMI pari a 25) con il trattamento attivo, rispetto al 15,9% con il trattamento simulato, una differenza dell'8,5% che non ha raggiunto il margine di superiorità prespecificato del 10%.[29]

Effetti avversi – Il 40% circa dei pazienti trattati attivamente ha sperimentato dolore nel sito del neuroregolatore. Si sono verificati anche pirosi/dispepsia, nausea, disfagia, eruttazione e dolore addominale. Eventi avversi seri che hanno richiesto un ricovero più lungo hanno interessato il 9% dei pazienti trattati attivamente e nessuno dei controlli sottoposti a trattamento fittizio.[29]

DISPOSITIVO PER L'ASPIRAZIONE GASTRICA – Il dispositivo *AspireAssist* permette ai pazienti di drenare una porzione dei contenuti gastrici all'interno del WC dopo ogni pasto, riducendo la quantità di calorie assorbite di circa il 30%. È approvato dalla FDA per gli adulti di età ≥22 anni con un BMI di 35-55, che non riescono a raggiungere e mantenere una perdita di peso attraverso programmi non chirurgici.[30] Il dispositivo è composto da un tubo inserito per via endoscopica, simile a una sonda per gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), una valvola, un tubo di drenaggio dotato di morsetto e un serbatoio di acqua che consente ai pazienti di sciacquare il tubo e lo stomaco con acqua potabile. Il processo richiede dai 5 ai 10 minuti per essere completato. In uno studio in aperto di 52 settimane che ha messo a confronto *AspireAssist* più consigli sullo stile di vita, con la sola consulenza sullo stile di vita, l'uso del dispositivo era associato a una perdita di peso in eccesso del 31,5% rispetto al 9,8% del gruppo di controllo.

Tab. 2 - Palloncini intragastrici per la perdita di peso

Dispositivo	Peso in eccesso perso in media[1]	Peso riacquistato in media[2]
Sistema a palloncino *Obalon*[3] (Obalon)	24,1% (6,5 kg)	~ 12,5% (0,8 kg)
Sistema a palloncino intragastrico *Orbera*[4] (Apollo Endosurgery)	26,5% (8,8 kg)	~ 28,9% (2,5 kg)
Sistema a doppio palloncino integrato *ReShape*[4] (ReShape Medical)	27,9% (7,2 kg)	~ 34,0% (2,4 kg)

1. Definito come i chilogrammi in più rispetto al peso per un BMI di 25 kg/m². Per *Orbera*, risultati a 36 settimane; per *ReShape* e *Obalon*, risultati a 24 settimane.
2. Sei mesi dopo la rimozione del palloncino.
3. Obalon Balloon System - another gastric balloon for weight loss. Med Lett Drugs Ther 2017; 59:102.
4. ReShape and Orbera - two gastric balloon devices for weight loss. Med Lett Drugs Ther 2015; 57:122.

Effetti avversi – Dolore addominale, nausea e vomito, disturbi elettrolitici e tessuto di granulazione peristomale e irritazione nella sede del tubo sono comuni.[31]

PALLONCINI INTRAGASTRICI – La FDA ha approvato tre palloncini intragastrici (sistema a palloncino *Obalon*; sistema a palloncino intragastrico *Orbera*; sistema a doppio palloncino integrato *ReShape*) per un utilizzo fino a sei mesi negli adulti con un BMI pari a 30-40 che non sono riusciti a perdere peso o a mantenerlo con la dieta e l'attività fisica (l'uso di *ReShape* richiede anche la presenza di una comorbilità correlata all'obesità). I dispositivi *ReShape* e *Orbera* sono palloncini intragastrici inseriti per via endoscopica; *Orbera* è composto da un singolo palloncino pieno di soluzione fisiologica, mentre *ReShape* è formato da due palloncini riempiti con soluzione fisiologica e blu di metilene. Il sistema *Obalon* usa fino a tre palloncini sgonfiati, che vengono ingeriti a intervalli ≥ 14 giorni (durante i primi tre mesi) sotto forma di capsule collegate a un catetere utilizzato per gonfiare i palloncini con azoto/esafluoruro di zolfo, senza bisogno di ricorrere all'endoscopia o alla sedazione, il quale viene successivamente estratto.

Tutti i dispositivi vengono lasciati in loco per sei mesi e poi sgonfiati e rimossi endoscopicamente. In generale, incrementano il senso di sazietà/pienezza e producono una perdita media di peso in eccesso del 25-30% circa.[32,33] Non sono stati confrontati direttamente fra di loro o con altri metodi chirurgici o farmacologici per la perdita di peso.

Effetti avversi – I palloncini intragastrici sono controindicati per l'uso nei pazienti affetti da un'ampia gamma di condizioni GI, tra cui un pregresso intervento di chirurgia GI o per la riduzione del peso, malattia infiammatoria intestinale, disturbi ostruttivi, ulcere GI, varici intestinali, stenosi, reflusso grave, sanguinamento GI pregresso e coagulopatia. Tutti e tre i dispositivi sono associati a nausea, emesi, dolore addominale, sintomi da reflusso e distensione/gonfiore addominale. Se si sgonfiano e migrano, possono provocare ostruzione GI. Possono svilupparsi ulcera gastrica e perforazione esofagea. La

© 2019 MEDICINE SRL

sicurezza a lungo termine dei palloncini intragastrici per la perdita di peso non è nota; si sono verificati dei decessi.[34]

CHIRURGIA BARIATRICA

Il trattamento chirurgico dell'obesità è generalmente limitato ai pazienti con un BMI ≥ 40, o con un BMI ≥ 35 e una comorbilità correlata all'obesità. Uno studio estrapolato dal database dell'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program ha evidenziato una forte riduzione delle procedure malassorbitive, come il bypass gastrico Roux-en-Y (58% delle procedure nel 2010; 38% nel 2014) a favore di interventi restrittivi come la gastrectomia verticale (9% delle procedure nel 2010; 58% nel 2014).[35]

BENDAGGIO GASTRICO REGOLABILE PER VIA LAPAROSCOPICA – Un bendaggio gastrico regolabile posizionato per via laparoscopica attorno alla porzione prossimale dello stomaco e irrigato con quantità variabili di soluzione fisiologica per promuovere la restrizione è generalmente ritenuto l'intervento più sicuro, ma anche il meno efficace, delle attuali procedure di chirurgia bariatrica. Il suo utilizzo è passato dal 29% degli interventi di chirurgia bariatrica nel 2010 al 3% nel 2014.[35]

Efficacia – Uno studio di coorte prospettico sul bendaggio gastrico regolabile per via laparoscopica, condotto su 3227 pazienti ha rilevato una perdita media di peso in eccesso del 47% a ≥ 10 anni.[36]

Effetti avversi – Il bendaggio gastrico regolabile per via laparoscopica è un intervento restrittivo non associato a malassorbimento. Nello studio di coorte prospettico condotto su più di 3000 pazienti seguiti per 10 anni o più, non si sono verificati casi di mortalità perioperatoria associata al posizionamento del bendaggio gastrico. Scivolamento, erosione del bendaggio, vomito eccessivo e problemi legati al tubo o alla sede del port di accesso rappresentano gli effetti avversi più comuni; questi potrebbero richiedere un intervento chirurgico di revisione.

GASTRECTOMIA VERTICALE – La gastrectomia verticale è un tipo di gastrectomia parziale eseguita in laparoscopia, nell'ambito della quale gran parte della grande curvatura dello stomaco viene rimossa, dando vita a uno stomaco di forma tubulare. Benché originariamente considerata una procedura "ponte" per un altro tipo di intervento, la gastrectomia verticale viene ora eseguita come procedura primaria.

Efficacia – Una revisione di 20 studi sulla gastrectomia verticale con risultati riferiti almeno cinque anni dopo la procedura ha evidenziato una perdita media di peso in eccesso del 58% a cinque anni; la percentuale di pazienti che hanno sperimentato una risoluzione o un miglioramento della condizione comorbile era pari al 78% per il diabete di tipo 2, al 68% per l'ipertensione e al 66% per la dislipidemia.[37]

Effetti avversi – La gastrectomia verticale è una procedura restrittiva che può influenzare anche la regolazione degli ormoni gastrointestinali. In alcuni studi, ha dimostrato di avere tempi operatori più brevi rispetto al bypass gastrico, un tasso di reintervento a 30 giorni inferiore e un tasso di morbilità grave a 30 giorni aggiustato per il rischio più basso, con una mortalità a 30 giorni equivalente.[38]

BYPASS GASTRICO ROUX-EN-Y (RYGB) – Il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB), un intervento misto che limita sia l'assunzione sia l'assorbimento dei cibi, riduce lo stomaco a una sacca prossimale di 20-30 ml e crea un'anastomosi diretta all'intestino tenue, bypassando gran parte dello stomaco, tutto il duodeno e i primi 15-20 cm del digiuno. Le sostanze nutritive non digerite incontrano gli enzimi digestivi nel canale comune, dove si uniscono i due tratti separati.

Efficacia – In un rapporto monocentrico su 651 pazienti con RYGB (335 procedure in aperto e 316 laparoscopie) con un *follow up* di 10 anni, la riduzione del peso in eccesso ha raggiunto il picco con il 74% a 2 anni ed è stata pari al 52% a 10 anni. Anche le complicanze correlate all'obesità a 10 anni erano significativamente ridotte.[39] In uno studio effettuato su 1156 pazienti gravemente obesi, la perdita di peso media era di 45,0 kg a 2 anni e di 35,0 kg a 12 anni nei pazienti con un RYGB, rispetto agli 0-3 kg a 12 anni dei soggetti non sottoposti a intervento chirurgico. I pazienti con un RYGB avevano anche tassi più bassi di diabete di tipo 2, ipertensione e dislipidemia a 12 anni.[40]

Effetti avversi – A causa del malassorbimento, l'RYGB può dare luogo a carenze di ferro, calcio, folati, vitamina D e vitamina B_{12}. Il rapido svuotamento della sacca gastrica nel digiuno può causare la cosiddetta sindrome da transito accelerato (nausea, gonfiore, coliche, diarrea). Alcuni pazienti sottoposti a RYGB hanno sviluppato un'ipoglicemia iperinsulinemica clinicamente significativa, il cui meccanismo non è chiaro.[41]

DIVERSIONE BILIOPANCREATICA – La diversione biliopancreatica con *switch* duodenale (BPD/DS) coniuga una procedura restrittiva simile alla gastrectomia verticale con un intervento di bypass che elude circa tre quarti dell'intestino tenue. Produce una maggiore perdita di peso (≥ 70% del peso in eccesso) rispetto alle altre procedure, ma comporta un rischio più elevato di complicanze e decesso.

STUDI COMPARATIVI – In uno studio in aperto (SLEEVEPASS) condotto su 240 pazienti estremamente obesi (BMI medio di 45,9) randomizzati alla gastrectomia verticale laparoscopica o all'RYGB, la perdita media di peso in eccesso a cinque anni era inferiore con la gastrectomia verticale rispetto all'intervento di RYGB (49% contro 57%).[42]

In uno studio randomizzato (SM-BOSS) condotto su 217 pazienti estremamente obesi (BMI medio di 43,9), non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella perdita di peso in eccesso a 5 anni tra la gastrectomia verticale (61,1%) e l'RYGB (68,3%). Il tasso di reintervento associato alla gastrectomia verticale, perlopiù dovuto a sintomi di MRGE, era inferiore a quello associato all'RYGB (16% contro 22%); i nuovi interventi per l'RYGB erano il più delle volte dovuti alla riparazione di un'ernia iatale. A cinque anni, il tasso di

© 2019 MEDICINE SRL

remissione completa o parziale del diabete di tipo 2 era del 67,9% con l'RYGB e del 66,5% con la gastrectomia verticale e la percentuale di pazienti che hanno sospeso il farmaco a causa della dislipidemia era del 60% con l'RYGB e del 47% con la gastrectomia verticale. Nessuna di queste differenze era statisticamente significativa, ma un numero significativamente più elevato di pazienti sottoposti a RYGB è riuscito a interrompere l'assunzione di farmaci antipertensivi a cinque anni (51% contro 29% con la gastrectomia verticale). I tassi di morbilità a cinque anni erano pari al 19% per la gastrectomia verticale e al 26% per l'RYGB. Non sono state osservate differenze significative in termini di qualità di vita.[43]

In uno studio di *follow up* di sette anni, condotto su 2348 pazienti (BMI medio di 47) che avevano subito un intervento di chirurgia bariatrica, i tassi relativi alla perdita di peso erano più elevati con l'RYGB rispetto al bendaggio gastrico (28,4% contro 15%); i tassi relativi al peso riacquistato erano bassi in entrambi i gruppi (3,9% e 1,4%, rispettivamente). Entrambi i gruppi hanno ottenuto una riduzione della dislipidemia, ma solo nei pazienti sottoposti a RYGB è stata riscontrata una riduzione prolungata dell'incidenza del diabete di tipo 2 e dell'ipertensione.[44]

NEL DIABETE – In uno studio prospettico condotto su 60 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e con un BMI pari a 45, il 75% dei soggetti sottoposti a bypass gastrico ha avuto una remissione completa del diabete, rispetto a nessuno dei pazienti tra quelli che avevano ricevuto una terapia medica convenzionale.[45]

In uno studio di un anno su 150 pazienti con diabete di tipo 2 e un BMI medio pari a 36, l'RYGB e la gastrectomia verticale erano associati a una perdita di peso di 29 kg e 25 kg e a tassi di remissione del diabete pari al 42% e al 37%, rispettivamente, in confronto a una perdita di peso di 5,4 kg e un tasso di remissione del diabete del 12% con la terapia medica intensiva.[46] In un *follow up* di cinque anni di questa coorte (BMI al basale pari a 37 per i soggetti che hanno completato i cinque anni), la perdita di peso era del 23% con l'RYGB e del 19% con la gastrectomia verticale, e il 29% dei pazienti sottoposti a intervento di RYGB e il 23% di quelli sottoposti a gastrectomia verticale hanno raggiunto un livello di A1C ≤ 6%, rispetto ad appena il 5% di coloro che si erano sottoposti a una terapia medica intensiva.[47]

Nel *follow up* osservazionale di cinque anni di uno studio randomizzato durato due anni, condotto su 120 pazienti con diabete di tipo 2 di cui tutti avevano seguito una gestione medica e dello stile di vita, e solo il 50% si era sottoposto a RYGB, è stato raggiunto un *outcome* composito di A1C < 7%, colesterolo LDL < 100 mg/dl e pressione sistolica < 130 mmHg nel 23% dei pazienti con RYGB, rispetto al 4% di quelli che avevano ricevuto solo una gestione medica e dello stile di vita. A cinque anni, la remissione del diabete si è verificata nel 16% dei pazienti con RYGB rispetto al 5% dei soggetti del gruppo di controllo.[48]

MORTALITÀ – In uno studio di coorte osservazionale della durata di 10 anni, condotto su 4047 pazienti obesi, la mortalità (aggiustata per sesso, età e fattori di rischio) era del 29% più bassa nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica rispetto ai controlli appaiati che avevano ricevuto un trattamento convenzionale. La chirurgia bariatrica era anche associata a un minor numero di decessi per eventi cardiovascolari (HR 0,47) e di eventi cardiovascolari verificatisi per la prima volta (HR 0,67).[49] In uno studio di coorte retrospettivo che ha confrontato 8385 pazienti (BMI mediano di 40,6) sottoposti a chirurgia bariatrica (3635 bendaggi laparoscopici, 1388 RYGB e 3362 gastrectomia verticale laparoscopica) con 25.155 pazienti appaiati per BMI che avevano ricevuto un trattamento standard in un periodo di circa 4,5 anni, la mortalità per qualsiasi causa era significativamente più bassa nel gruppo della chirurgia (1,3% contro 2,3%).[50]

1. CM Apovian et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:342.
2. AG Tsai and TA Wadden. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. Obesity 2006; 14:1283.
3. MD Jensen et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014; 129:S102.
4. FM Sacks et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360:859.
5. BC Johnston et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. JAMA 2014; 312:923.
6. CD Gardner et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. JAMA 2018; 319:667.
7. TM Larsen et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. N Engl J Med 2010; 363:2102.
8. VL Webb and TA Wadden. Intensive lifestyle intervention for obesity: principles, practices, and results. Gastroenterology 2017; 152:1752.
9. P Little et al. An internet-based intervention with brief nurse support to manage obesity in primary care (POWeR+): a pragmatic, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4:821.
10. AL Ahern et al. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. Lancet 2017; 389:2214.
11. WC Knowler et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:866.
13. Look AHEAD Research Group et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369:145.
14. P Hollander et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36:4022.
15. WT Garvey et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care 2014; 37:3309.
16. Due nuovi farmaci per la perdita di peso. Medical Letter 2012; 41:89.
17. DB Allison et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity 2012; 20:330.
18. KM Gadde et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:1341.
19. WT Garvey et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr 2012;95:297.
20. SZ Yanovski and JA Yanovski. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014; 311:74.
21. KM Gadde et al. Obesity: pathophysiology and management. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 69.
22. Un'associazione di bupropione e naltrexone per la perdita di peso. Medical Letter 2015; 44:5.
23. Liraglutide per il diabete di tipo 2. Medical Letter 2010; 39:45.
24. Liraglutide (*Saxenda*) per la perdita di peso. Medical Letter 2015; 44:121.
25. X Pi-Sunyer et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015; 373:11.
26. CW le Roux et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 389:1399.
27. Dispositivo ricaricabile *Maestro* per la perdita di peso. Medical Letter 2016; 45:77.

© EDIZIONI MEDICHE SRL

28. MG Sarr et al. The EMPOWER study: randomized, prospective, double-blind, multicenter trial of vagal blockade to induce weight loss in morbid obesity. Obes Surg 2012; 22:1771.
29. S Ikramuddin et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. JAMA 2014; 312:915.
30. AspireAssist - A new device for weight loss. Med Lett Drugs Ther 2016; 58:109.
31. CC Thompson et al. Percutaneous gastrostomy device for the treatment of class II and class III obesity: results of a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2017; 112:447.
32. Obalon Balloon System - another gastric balloon for weight loss. Med Lett Drugs Ther 2017; 59:102.
33. ReShape and Orbera - two gastric balloon devices for weight loss. Med Lett Drugs Ther 2015; 57:122.
34. FDA Update: Potential risks with liquid-fi lled intragastric balloons – letter to health care providers. Available at: www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm570707.htm. Accessed May 24, 2018.
35. Z Khorgami et al. Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates. Surg Obes Relat Dis 2017; 13:774.
36. PE O'Brien et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. Ann Surg 2013; 257:87.
37. Z Juodeikis and G Brimas. Long-term results after sleeve gastrectomy:a systematic review. Surg Obes Relat Dis 2017; 13:693.
38. MT Young et al. Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American College of Surgeons NSQIP. J Am Coll Surg 2015; 220:880.
39. JH Mehaffey et al. 10-year outcomes after roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg 2016; 264:121.
40. TD Adams et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. N Engl J Med 2017; 377:1143.
41. GJ Service et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. N Engl J Med 2005; 353:249.
42. P Salminen et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA 2018; 319:241.
43. R Peterli et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. JAMA 2018; 319:255.
44. AP Courcoulas et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS) study. JAMA Surg 2017 Dec 6 (epub).
45. G Mingrone et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 366:1577.
46. PR Schauer et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 366:1567.
47. PR Schauer et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med 2017; 376:641.
48. S Ikramuddin et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without roux-en-y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. JAMA 2018; 319:266.
49. L Sjöström et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307:56.
50. O Reges et al. Association of bariatric surgery using laparoscopic banding, roux-en-y gastric bypass, or laparoscopic sleeve gastrectomy vs usual care obesity management with all-cause mortality. JAMA 2018; 319:279.

© 2019 MEDLIFE SRL

The Medical Letter è pubblicato in Italia da Medlife srl, Via S. Siro 1, 20149 Milano. Tel. 02 / 46 94 542, fax 02 / 46 91 675, www.med-life.it. Una copia € 9,45; abbonamento annuo € 121,00; estero € 170,00. La riproduzione o trasmissione in qualsiasi modo e su qualsiasi supporto, totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati sulla edizione italiana o americana di *The Medical Letter* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore. Nessuna parte della pubblicazione può comunque essere riprodotta, trasmessa o usata a scopo promozionale o pubblicitario.