



S.I.C.O.B.

Bari

SPRING MEETING

18 - 19 MAGGIO 2023
THE NICOLAUS HOTEL

CONDIVIDERE PER CRESCERE
Strategie di integrazione
in Chirurgia Bariatrica

Presidente del Congresso
ANTONIO BRAUN

STRATEGIE NELL'ADOZIONE DEI FARMACI ATTUALMENTE IN USO

ILENIA GRANDONE MD

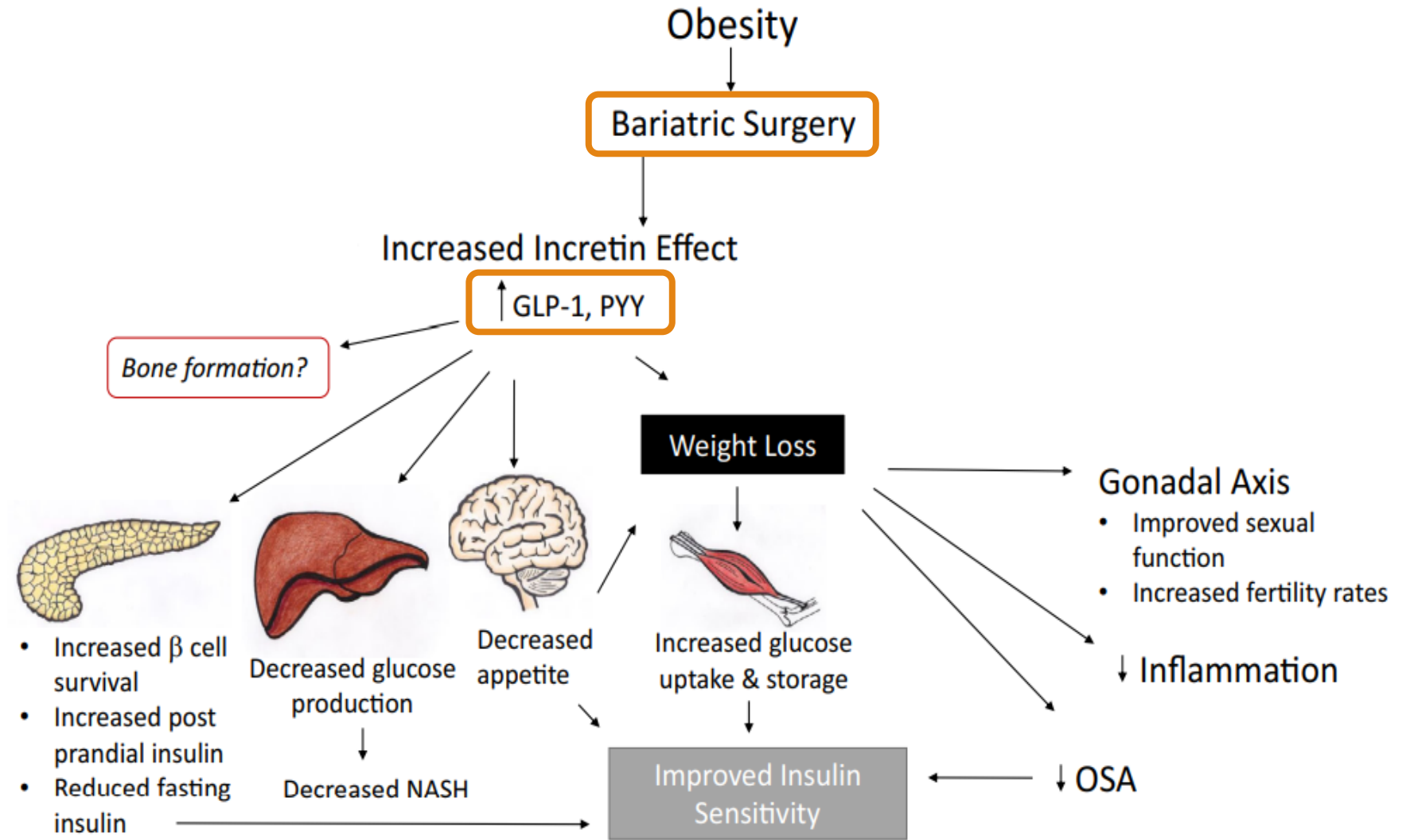
SPECIALISTA IN SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE

SC DIABETOLOGIA DIETOLOGIA NUTRIZIONE CLINICA
AZIENDA OSPEDALIERA SANTA MARIA TERNI

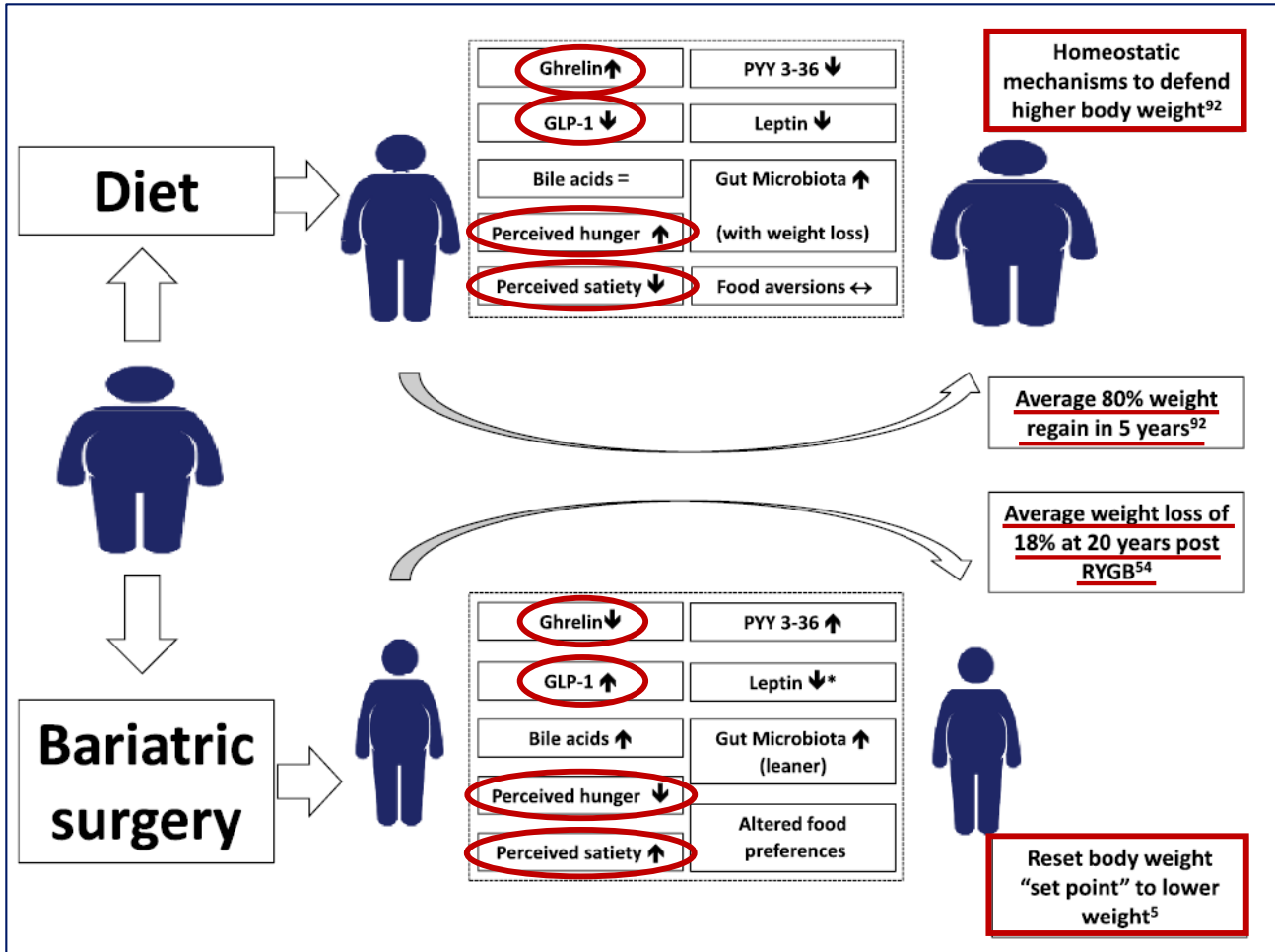


CENTRO MULTIDISCIPLINARE
PER LO STUDIO E LA TERAPIA DELL'OBESITÀ
Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni

Bariatric surgery is the most effective treatment for sustained weight loss in morbid obesity



Different biological changes induced by weight loss with diet vs bariatric/metabolic surgery



+	Calorie restriction	+
↑	Vagal nerve signaling	↑
+	Taste and smell changes	+
+	Food aversions	+
↓	Ghrelin	↓↓
↑	Bile acid secretion	↑
↑	Intestinal glucose uptake	
+	Fat malabsorption	
↑↑	GLP-1	↑
↑↑	PYY3-36	↑
↓	GIP	
↑	Oxyntomodulin	
↑↑	FGF-19	↑
↑	CCK	↑
↓	Gastrin	↑
↑	Neurotensin	

RYGB (Left) vs **SG** (Right)

For every mechanism the effect of the procedure is represented with a "↑" when stimulating or "↓" when suppressing. A "+" means that the proposed mechanism is present only after surgery when compared to the pre-operative period.

RYGB Roux-en-Y gastric bypass; SG Sleeve gastrectomy; GLP-1 glucagon-like peptide 1; PYY3-36 peptide tyrosine-tyrosine 3-36; GIP gastric inhibitory polypeptide; FGF-19 fibroblast growth factor-19; CCK cholecystokinin



SICOB-endorsed national Delphi consensus on obesity treatment optimization: focus on diagnosis, pre-operative management, and weight regain/insufficient weight loss approach

Marco Antonio Zappa¹ · Angelo Iossa² · Luca Busetto³ · Sonja Chiappetta⁴ · Francesco Greco⁵ · Marcello Lucchese⁶ · Fausta Micanti⁷ · Geltrude Mingrone^{8,9,10} · Giuseppe Navarra¹¹ · Marco Raffaelli¹² · Delphi Expert Panel · Maurizio De Luca¹³



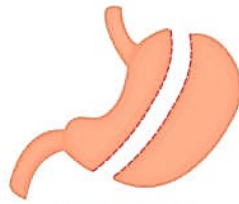
The Role of Pharmacotherapy

Pre Bariatric Surgery

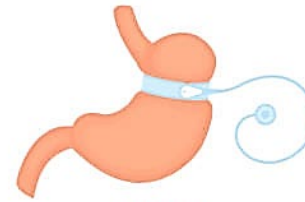
- Treat Metabolic Syndrome:**
 - ↑ EWL post-op ¹
 - ↓ Reduce hospital stay ¹
 - ↓ Post-op complications ²
- Reduce Risk in Anesthesia**
- BMI > 65*** pre-surgical weight loss is mandatory to **reduce intra-abdominal volume and achieve operability** ³
- Patients non-responsive to lifestyle intervention** ⁴

* BMI > 55 main risk factor for unfavourable outcomes (SICOB guidelines 2016)

BARIATRIC SURGERY PROCEDURES



VERTICAL SLEEVE
GASTRECTOMY



ADJUSTABLE
GASTRIC BAND



ROUX-EN-Y
GASTRIC BYPASS



MINI-GASTRIC
BYPASS



LINEE GUIDA DI CHIRURGIA DELL'OBESITÀ

E.29 La riduzione preoperatoria del peso corporeo è consigliata nei pazienti candidati alla chirurgia bariatrica, soprattutto se in presenza di BMI molto elevato o di grave obesità viscerale, anche attraverso la prescrizione di una dieta a basso contenuto calorico/chetogena nel periodo preoperatorio (LIVELLO DI EVIDENZA: 2; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A).

La diminuzione del peso corporeo riduce notevolmente le dimensioni del grasso viscerale e del fegato facilitando l'esecuzione degli interventi laparoscopici^{1,2}, riducendo il tempo di esecuzione e il rischio di conversione^{3,4}, e migliora i risultati a breve e lungo termine⁵⁻⁷ soprattutto nei pazienti super-obesi⁸. Diversi metodi sono stati proposti per favorire la perdita di peso preoperatoria e dalle evidenze in letteratura pare chiaro come l'impiego di una dieta a basso contenuto calorico/chetogena da 15 a 30 giorni prima dell'intervento ottenga risultati soddisfacenti in minor tempo, con un costo minore e meno effetti collaterali rispetto al paloncino intragastrico⁸⁻¹⁴.





Scelta del trattamento

OBESITY AND DISEASES

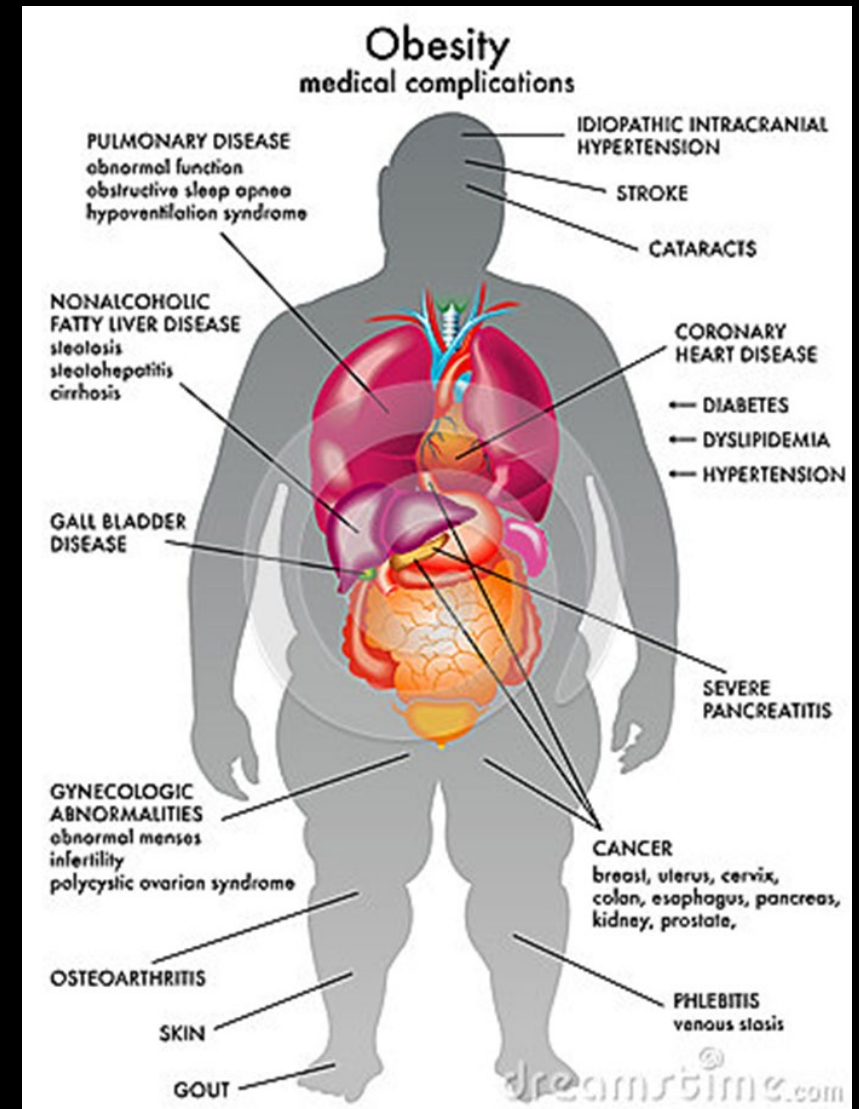
Raised BMI is a major risk factor for noncommunicable diseases such as:

cardiovascular diseases (mainly heart disease and stroke), which were the leading cause of death in 2012;

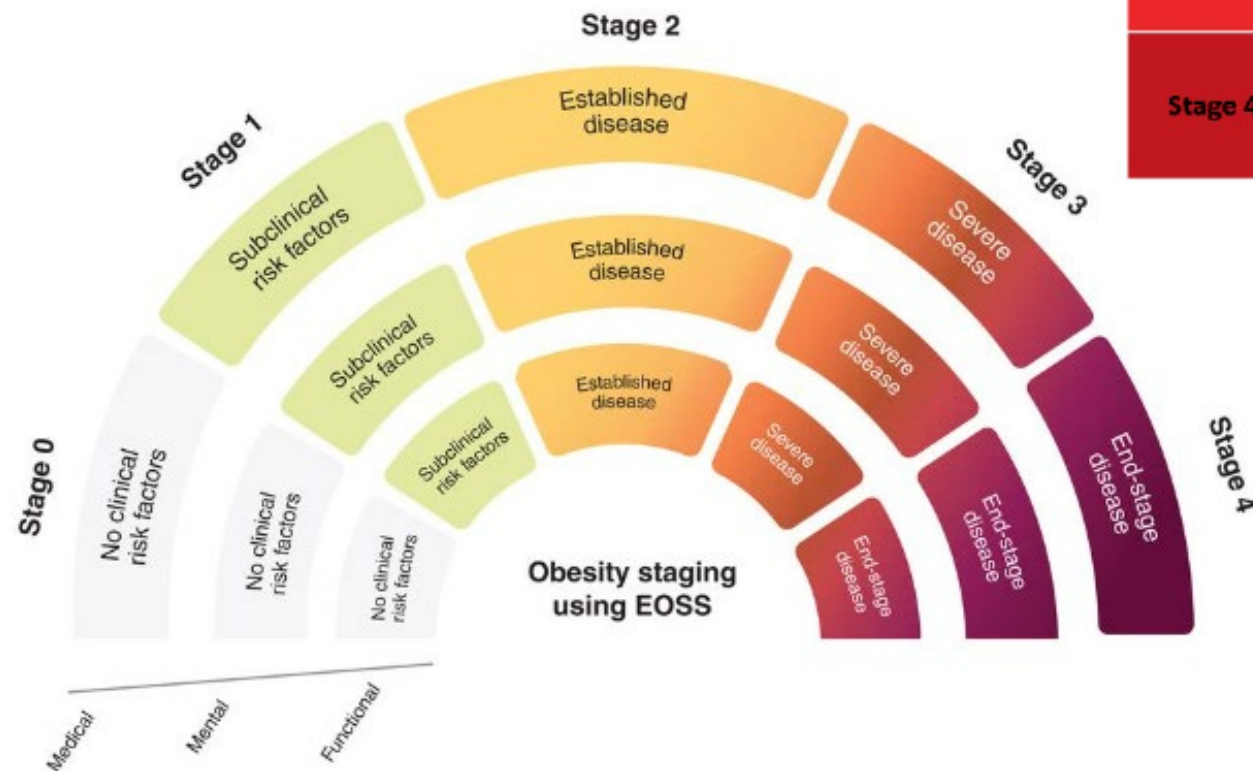
diabetes;

musculoskeletal disorders (especially osteoarthritis – a highly disabling degenerative disease of the joints);

some cancers (including endometrial, breast, ovarian, prostate, liver, gallbladder, kidney, and colon).



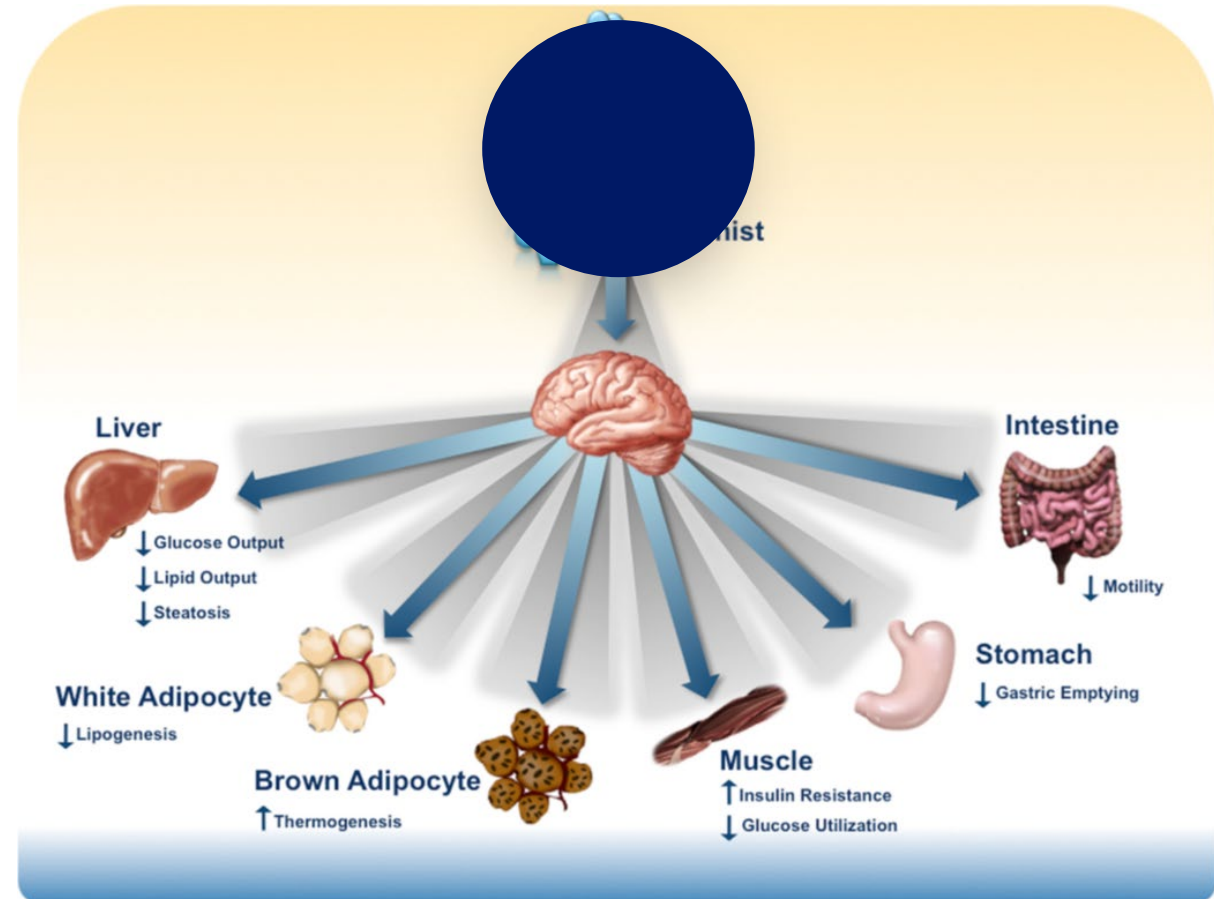
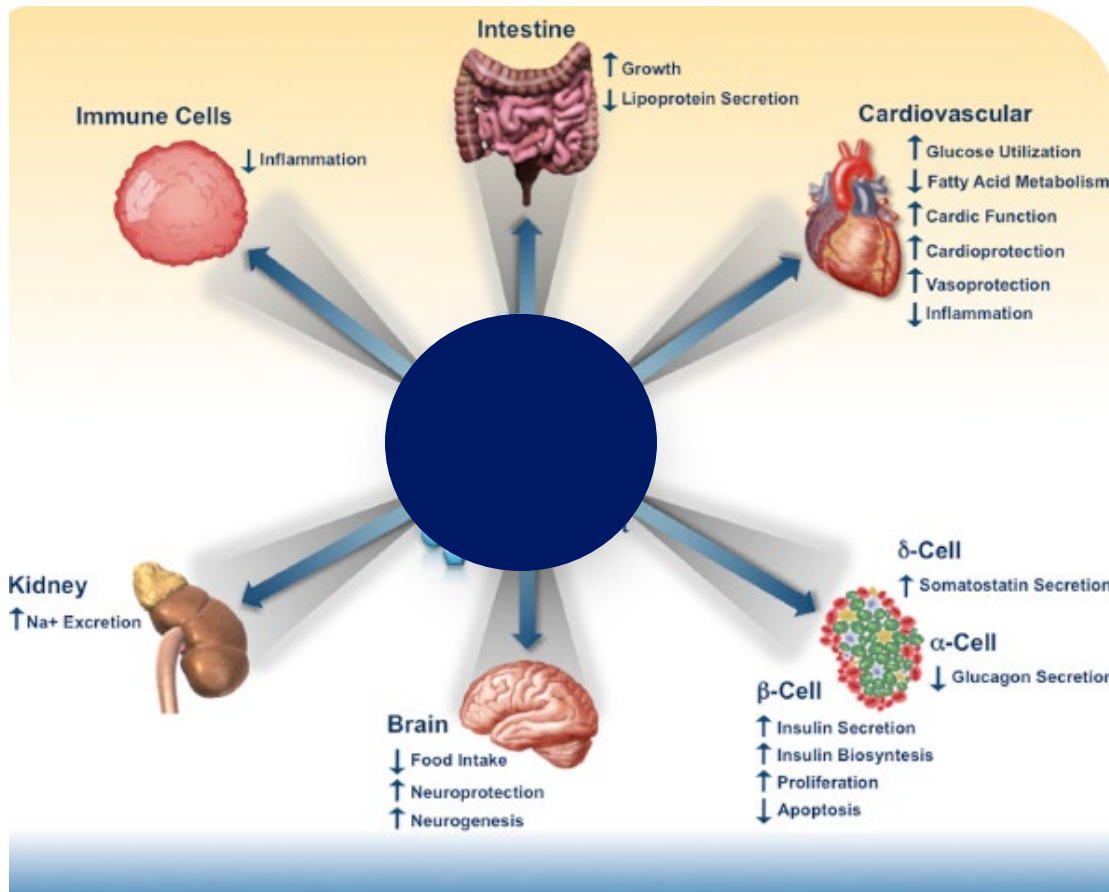
L'attuale definizione di obesità si basa sul BMI, che ha purtroppo due importanti limiti: non è una misura della massa grassa e non dà informazioni sulla sua distribuzione.



Stage 0	No risk factors No physical or psychological symptoms No limitations	Lifestyle interventions, Prevention, Counseling & Regular medical control
Stage 1	Existing risk factors OR Light physical complaints OR Light psychological complaints / constricted well-being	Lifestyle interventions & Consider metabolic surgery
Stage 2	Pronounced risk factors requiring medical care OR Moderate psychological complaints OR Moderate functional limitations in daily routine	Lifestyle interventions & Metabolic surgery
Stage 3	Significant end organ damage OR Considerable psychological complaints OR Severe functional limitations OR Severe deterioration of well-being	
Stage 4	Chronic disease caused by overweight OR Grave psychological symptoms OR Grave functional limitations	

Per aiutare i clinici nella fenotipizzazione dei pazienti obesi, al di là del BMI, Sharma e Kushner hanno sviluppato il sistema di stadiazione (Edmonton Obesity Staging System, EOSS)

Il farmaco ideale...



Breve storia della farmacologia dell'obesità



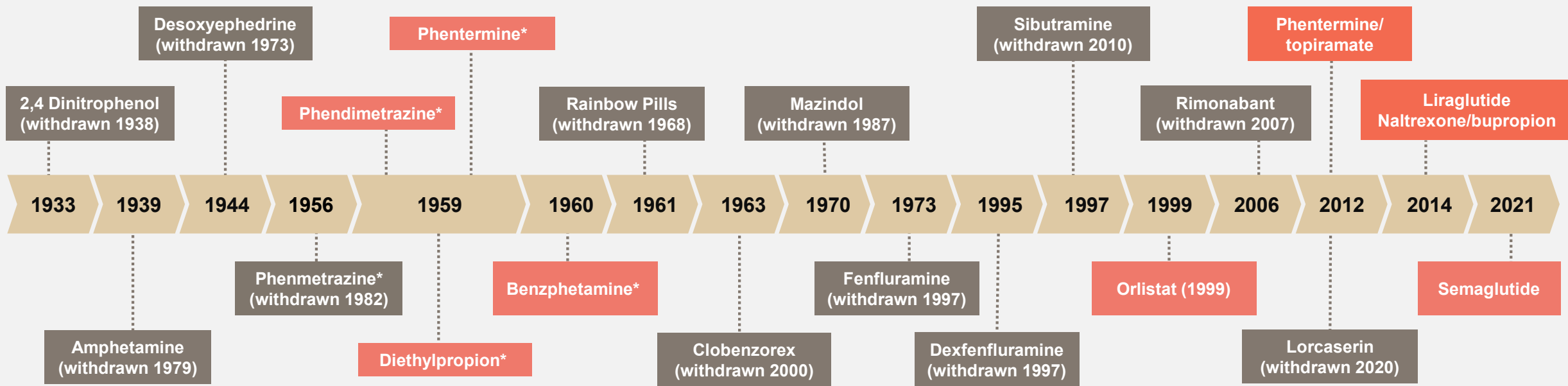
Nel 1997 vennero ritirate dal commercio nel mondo la fenfluramina e il suo analogo destrogiro dexfenfluramina, per il rischio di sviluppo di ipertensione polmonare e di alterazioni delle valvole cardiache;

Nel 2009 vi fu il ritiro dal commercio, dopo meno di un anno dalla commercializzazione in Europa (mai approvato negli USA) di rimonabant, un antagonista dei cannabinoidi, per lo sfavorevole rapporto rischio/beneficio, a causa di un incremento del rischio di problemi psichiatrici e suicidio;

Nel 2010, a seguito della pubblicazione dello studio SCOUT, condotto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o diabetici, venne ritirata la sibutramina per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio a causa del rilievo di incremento di eventi cardiaci non fatali nei soggetti ad alto rischio CV;

Nel 2020 la FDA ha richiesto ed ottenuto il ritiro di lorcaserina, per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio, a causa di un osservato incremento del rischio di sviluppare tumori maligni nei soggetti trattati con il farmaco rispetto al placebo (7.7% vs 7.1%), in uno studio che aveva coinvolto 12000 pazienti ad alto rischio CV.





Withdrawn AOMs
 AOMs on market

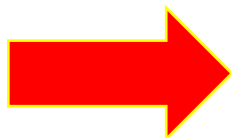


TABELLA 1. Trattamenti farmacologici a lungo termine per la cura dell'obesità

(Da: Sbraccia P, Obesità: la terapia attuale e le nuove prospettive, Eat Weight Disord, 2015)

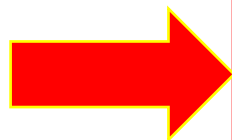
Principio attivo	Data di autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Indicazione	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreatica	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale	Indicato in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² , o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) con fattori di rischio associati. Farmaco OTC: indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²)	120 mg 3 volte al giorno OTC: 60 mg 3 volte al giorno	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce contemporaneamente le sensazioni di fame e di desiderio di consumo di cibo	Indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale • ≥ 30 kg/m ² • da ≥ 27 a < 30 kg/m ² in presenza di almeno una comorbilità correlata al peso quali disglucemia (prediabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	26/03/2015	Naltrexone: antagonista dei recettori μ -oppiacei; Bupropione: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	Indicato, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti con BMI iniziale • ≥ 30 kg/m ² • da ≥ 27 a 30 kg/m ² in presenza di una o più comorbilità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata)	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2C}	Aumenta il senso di sazietà	Indicato nel trattamento dell'obesità degli adulti con BMI ≥ 30 kg/m ² o negli adulti con BMI ≥ 27 kg/m ² che hanno almeno un fattore di rischio (ipertensione, diabete di tipo 2, ipercolesterolemia)	10 mg 2 volte al giorno	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/ Topiramato		Fentermina: simpaticomimetico Topiramato: debole inibitore dell'anidasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	Indicato negli adulti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² o in sovrappeso con BMI ≥ 27 kg/m ² che presentano almeno una patologia correlata all'eccesso di peso, come ipertensione, diabete di tipo 2 o ipercolesterolemia (dislipidemia)	3,75/23 mg/die per 2 settimane, da aumentare fino a un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



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



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 24 gennaio 2023

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

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

Conclusioni

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare Orlistat in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nella popolazione dislipidemica con ipertrigliceridemia) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel suggerisce di utilizzare Liraglutide 3 mg/die in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti diabetici e pre-diabetici) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel raccomanda di utilizzare Semaglutide 2.4 mg/settimana in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti diabetici e pre-diabetici o con NAFLD) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel suggerisce di utilizzare Naltrexone/Bupropione in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con alimentazione emotiva) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel suggerisce di utilizzare il Bendaggio gastrico in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso, come possibile alternativa chirurgica sebbene di minore efficacia, in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel raccomanda di utilizzare la Gastrectomia Sleeve in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Il panel raccomanda di utilizzare il Roux-en-Y Gastric Bypass in una popolazione di pazienti adulti con BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità metaboliche correlate al peso (in particolare nei pazienti con BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Hypothalamus



Bupropion
Directly increases POMC activity

POMC

L'associazione di naltrexone e bupropione è stata approvata dall'EMA nel marzo 2015 con l'indicazione al trattamento dell'obesità e del sovrappeso (BMI > 27 kg/m²) con comorbidità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.

Il farmaco è commercializzato in compresse contenenti 8 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione.

La dose giornaliera approvata per il controllo del peso corporeo è, rispettivamente, di 32 e 360 mg da assumersi suddivisa in due somministrazioni a colazione e a cena.

Naltrexone

Indirectly increases POMC activity by blocking a natural negative feedback loop

● α -MSH

● β -endorphin

Figure adapted from Billes et al,¹ © 2014, with permission from Elsevier.

MSH=melanocyte-stimulating hormone; POMC=pro-opiomelanocortin.

1. Billes SK et al. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.

Liraglutide is a once-daily, human GLP-1 analogue



Human endogenous GLP-1

$t_{1/2} = \sim 2$ mins

**C-16 fatty acid
(palmitoyl)**



Liraglutide

97% amino acid homology to human GLP-1;
improved PK: albumin binding through acylation;
heptamer formation



Slow absorption from subcutis
Resistant to DPP-4
Long plasma half-life
 $(t_{1/2} = 13$ h)

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4;
GLP-1, glucagon-like peptide-1; PK, pharmacokinetics

Knudsen et al. *J Med Chem* 2000;43:1664–1669; Degn et al. *Diabetes* 2004;53:1187–1194

INDICAZIONI LIRAGLUTIDE 3MG

Liraglutide 3 mg è indicato **in aggiunta a una dieta** povera di calorie e a un aumento dell'**attività fisica** per la gestione del peso corporeo in pazienti **adulti e adolescenti dai 12 anni**, con un indice di massa corporea (IMC):

BMI ≥ 30 kg/m² (obesi),

BMI ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di **almeno una comorbidità** correlata al peso quali disglucemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno.

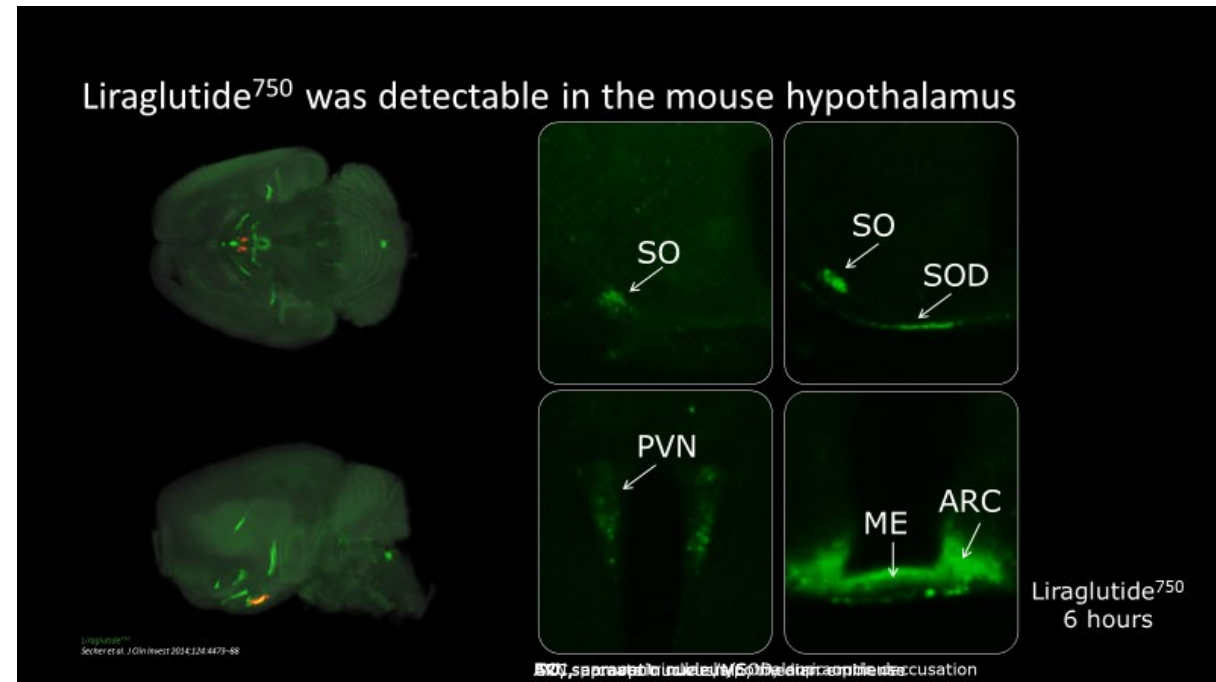
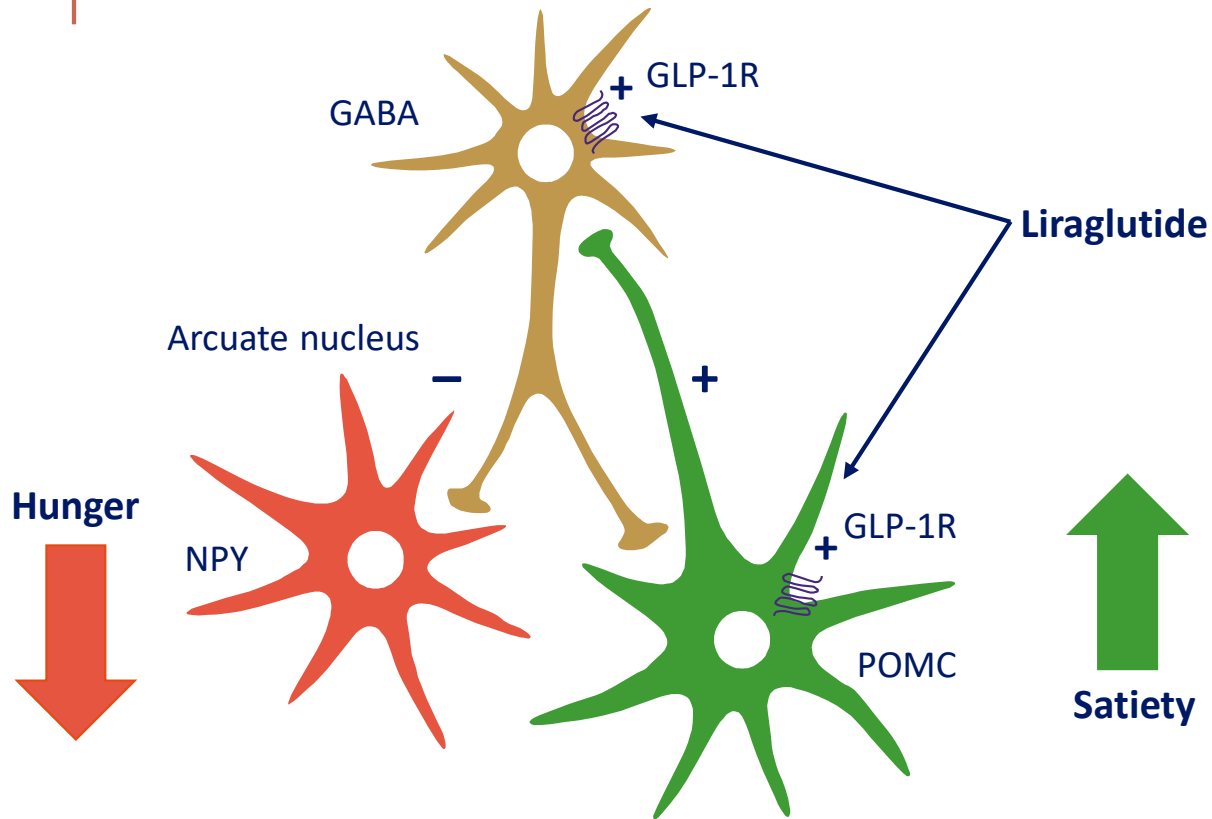
Il trattamento con Liraglutide 3 mg deve essere **interrotto dopo 12 settimane** alla dose di **3,0 mg/die** se i pazienti **non hanno perso almeno il 5%** del peso corporeo iniziale.

Tabella 1. Schema di aumento della dose

	Dose	Settimane
Aumento della dose - 4 settimane	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose di mantenimento	3,0 mg	

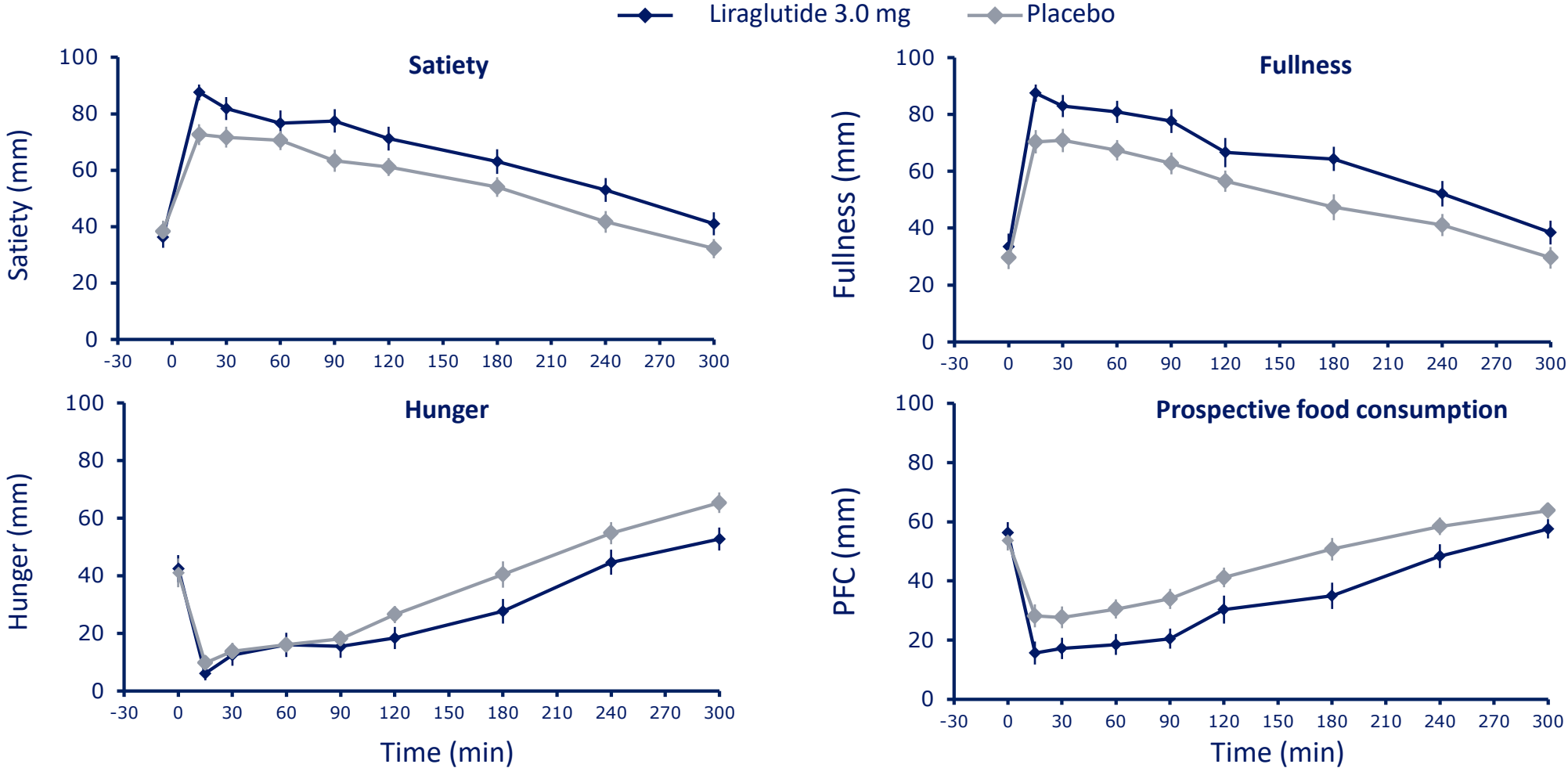
LIRAGLUTIDE INCREASES SATIETY AND REDUCES HUNGER

VIA NEURONS IN THE ARCUATE NUCLEUS



GABA, gamma-aminobutyric acid; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin
Secher et al. J Clin Invest 2014;124:4473-88

Liraglutide 3.0 mg influences all dimensions of appetite



Appetite ratings were assessed by visual analog scale. Data are presented as mean \pm standard error. PFC, prospective food consumption
Adapted from: van Can et al. *Int J Obes* 2014;38:784-93

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes

Yuya Fujishima, Norikazu Maeda*, Kana Inoue, Susumu Kashine, Hitoshi Nishizawa, Ayumu Hirata, Junji Kozawa, Tetsuyuki Yasuda, Kohei Okita, Akihisa Imagawa, Tohru Funahashi and Ichihiro Shimomura



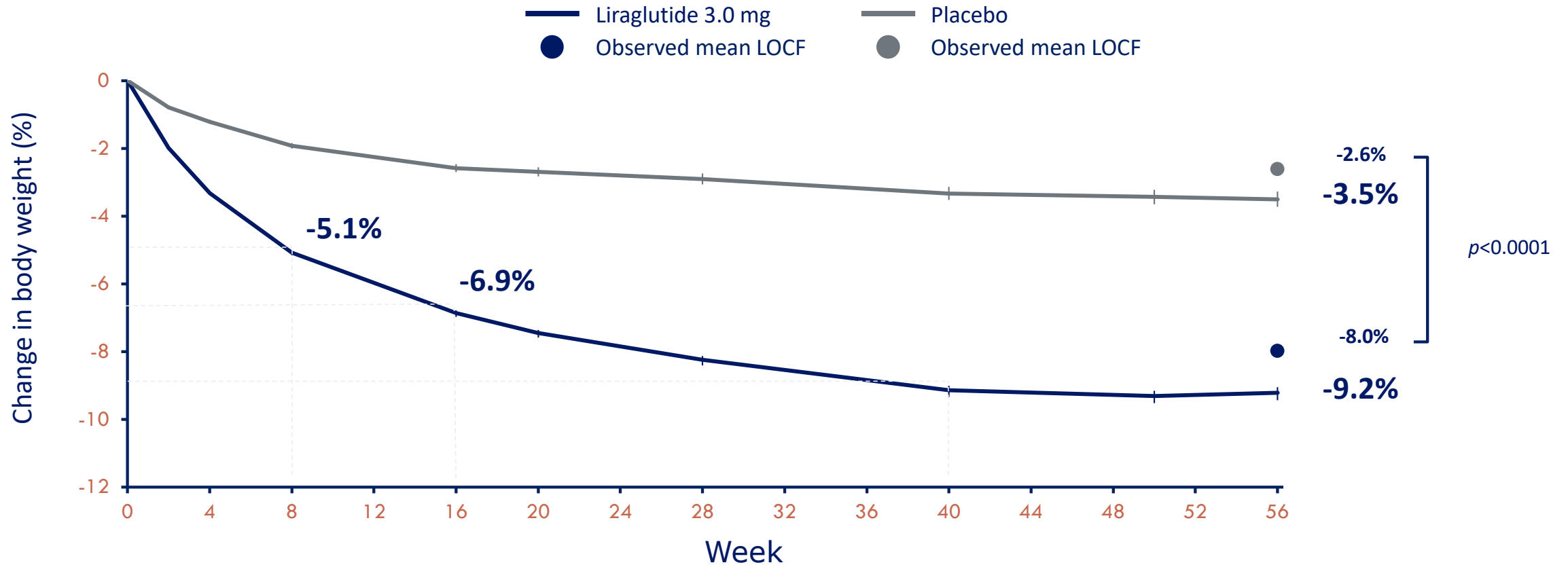
Figure 3 Liraglutide-induced improvement in eating behavior. Changes in the scores of eating behavior were expressed as a radar chart.

CHANGE IN BODY WEIGHT (%)

SCALE OBESITY AND PREDIABETES: 0-56 WEEKS

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management

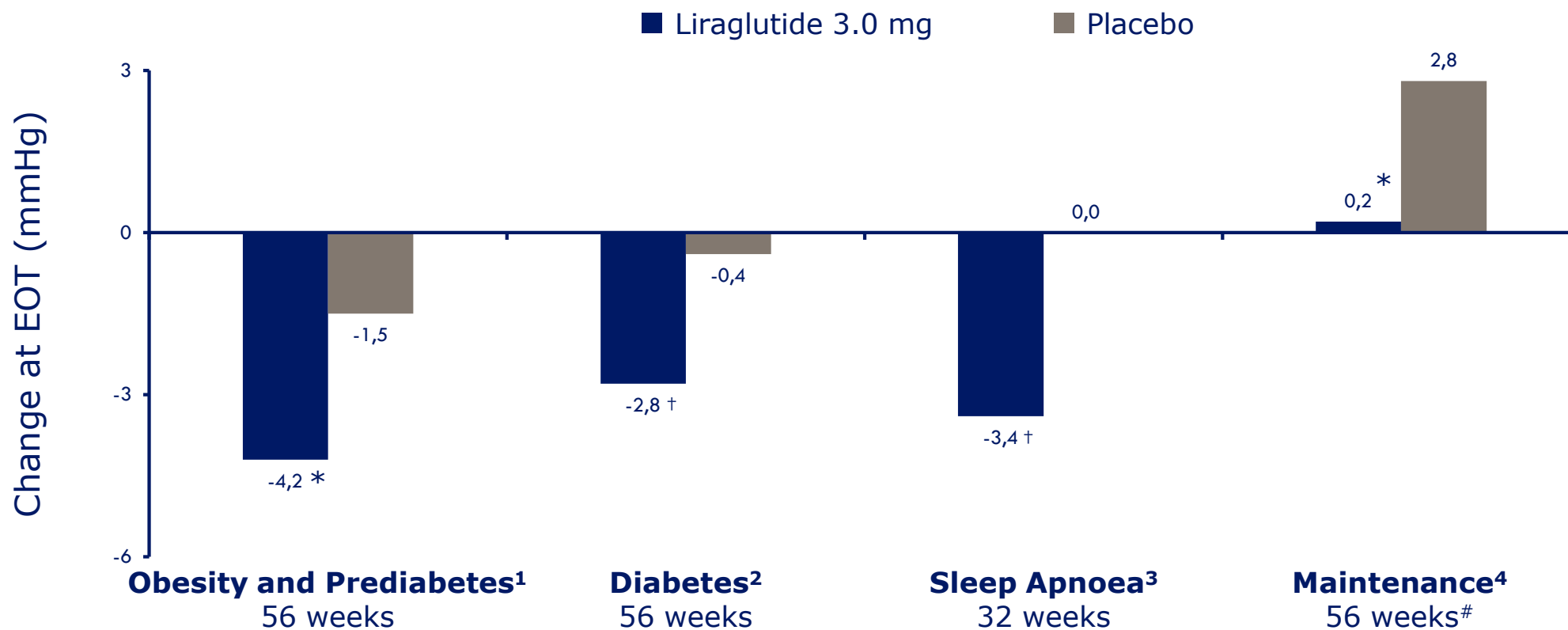
Mean baseline weight: 106 kg



FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means (\pm SE). Statistical analysis is ANCOVA. FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Lifestyle intervention: -500 kcal/day diet + 150 min/week physical activity

CHANGE IN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE ACROSS SCALE TRIALS



* $p < 0.001$; † $p < 0.01$; vs. placebo. Data are observed means; LOCF at end of trial; EOT, end of treatment

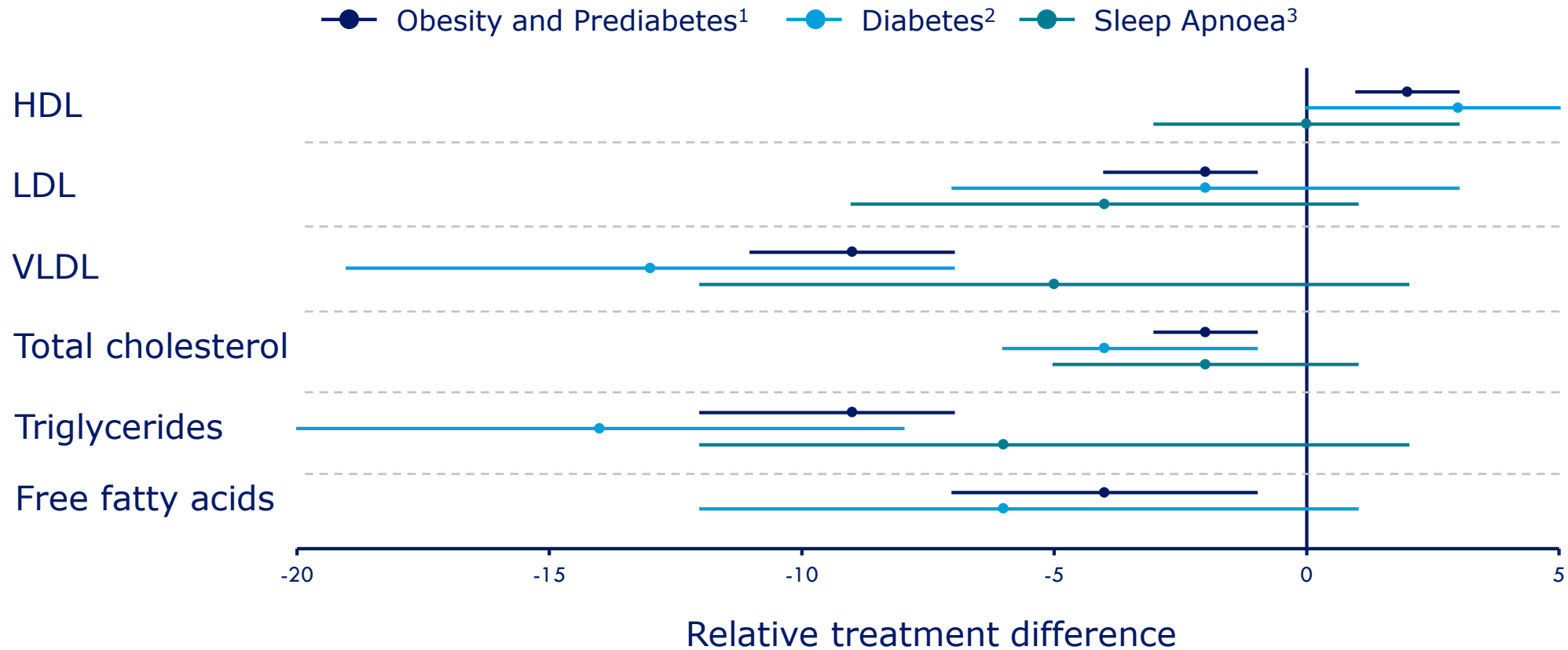
[#]Followed a 12-week low calorie diet run-in (total energy intake 1200–1400 kcal/day)

1. Pi-Sunyer *et al.* *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. Davies *et al.* *JAMA* 2015;314:687–99; 3. Blackman *et al.* *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–9;

4. Wadden *et al.* *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51

RELATIVE CHANGE IN LIPIDS ACROSS SCALE TRIALS

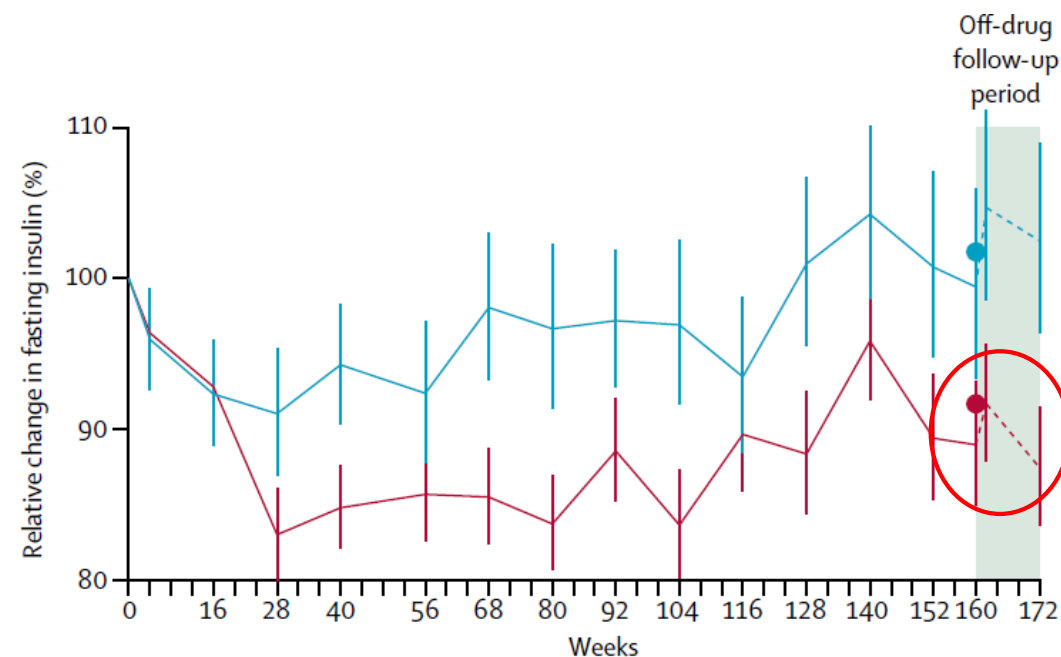
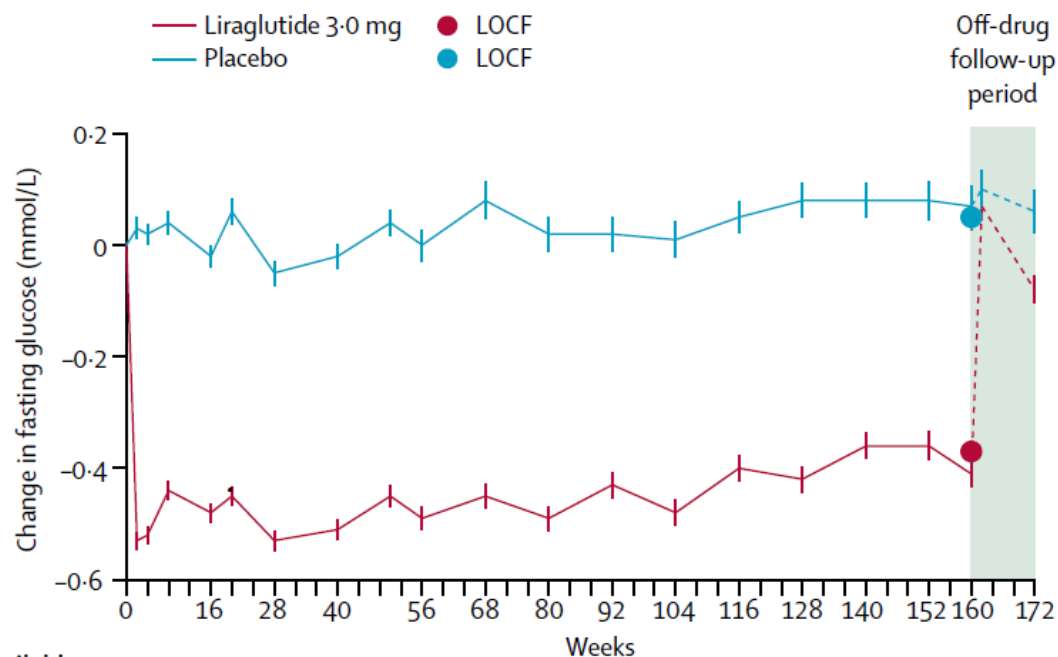
OBESITY AND PREDIABETES¹, DIABETES² AND SLEEP APNOEA³



Note: lipids in the SCALE Maintenance publication presented as absolute change in lipids and are not presented here
Figure is relative difference (95% CI). Statistical analyses are ANCOVA. The change from baseline is a relative change given as % of baseline value
ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval

CHANGE IN FASTING GLUCOSE AND FASTING INSULIN

SCALE OBESITY AND PREDIABETES: AT WEEK 172



Data available

Liraglutide 3.0 mg	1472	1297	1217	1160	1092	1026	936	904	858	849	814	804	761	727	761
Placebo	738	635	577	541	499	462	417	389	355	357	337	332	320	316	305

1445	1260	1177	1137	1049	989	913	883	838	832	788	775	742	710	734
719	620	549	528	475	444	397	387	351	353	332	325	309	303	298

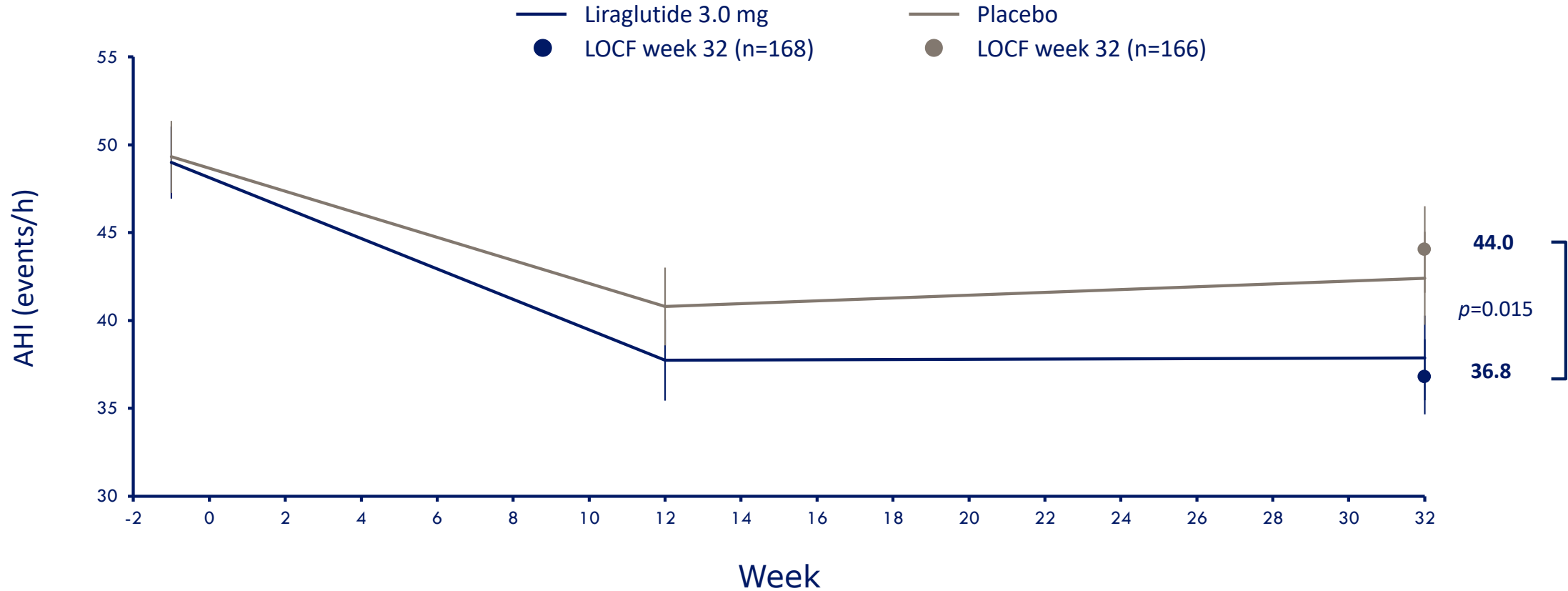
Glycaemic control parameters

Glycated haemoglobin (% points)	-0.35 (0.32)	-0.14 (0.34)	-0.21 (-0.24 to -0.18)	<0.0001
Fasting glucose (mmol/L)	-0.37 (0.68)	0.05 (0.62)	-0.41 (-0.46 to -0.36)	<0.0001
Fasting insulin (%)	-8.3%	1.7%	-10.1 (-14.3 to -5.6)	<0.0001

CHANGE IN AHI (EVENTS/H)

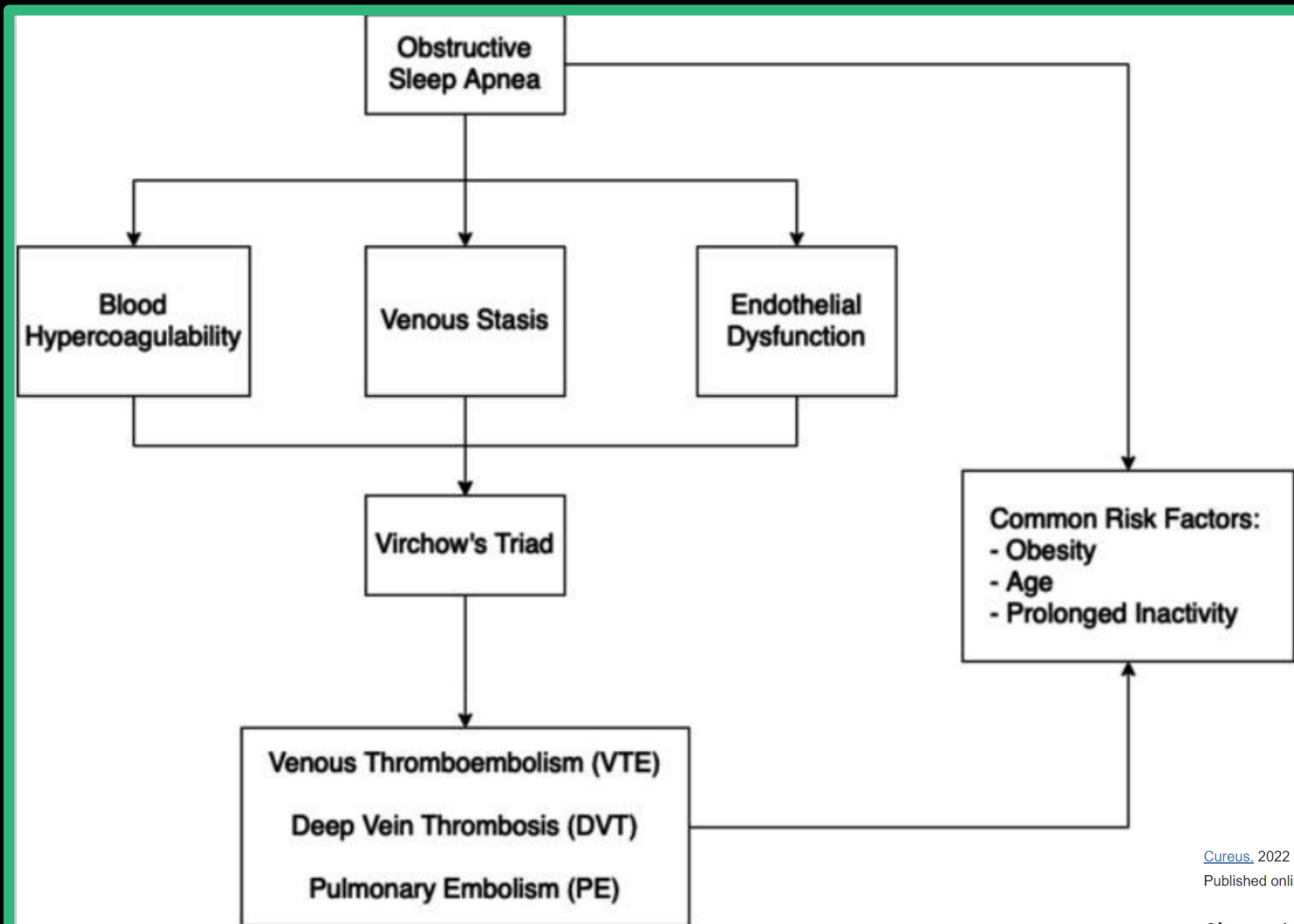
0–32 WEEKS

Mean baseline AHI: 49.2 events/h



FAS. Line graphs are observed means (\pm SE). Circles are observed means LOCF. Statistical analysis is ANCOVA.

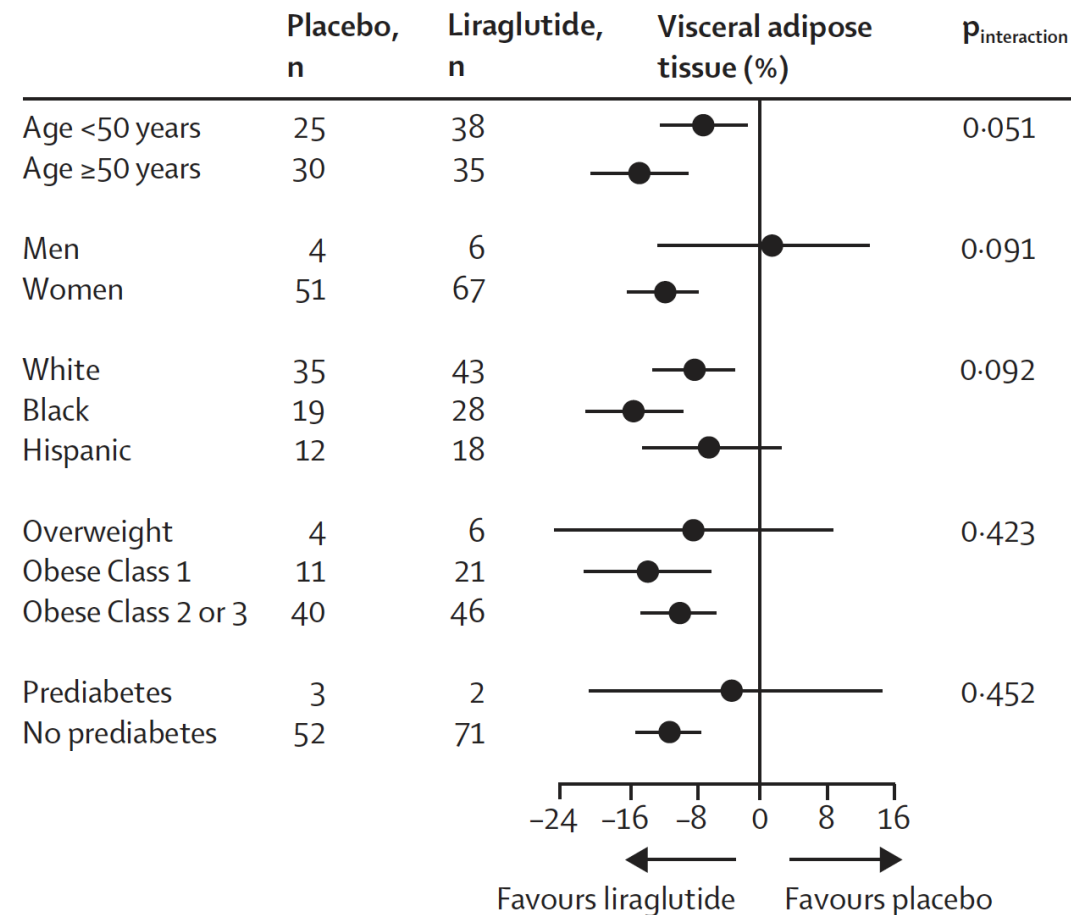
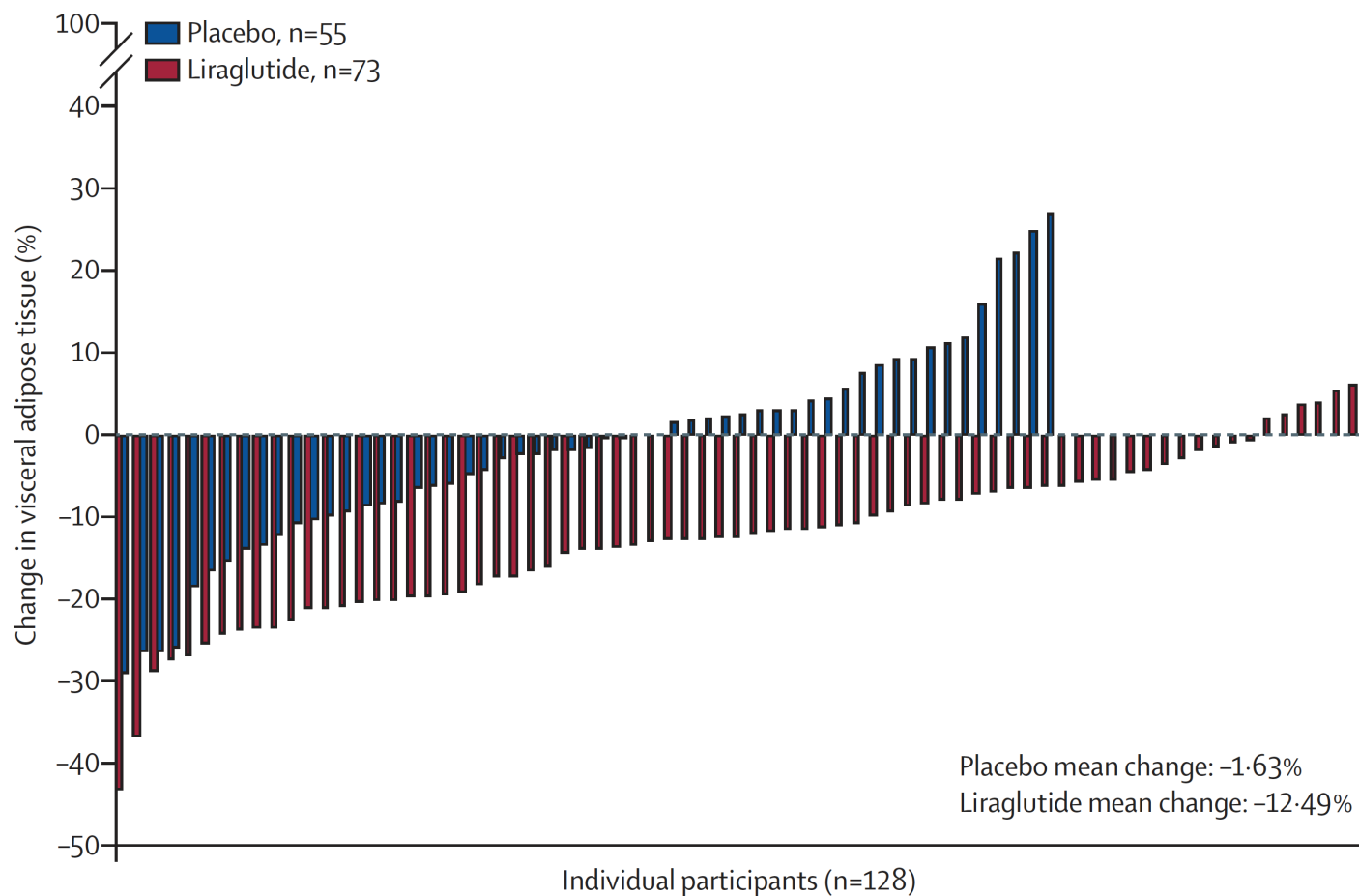
AHI, apnoea-hypopnoea index; ANCOVA, analysis of covariance; FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error



Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial



Ian J Neeland, Steven P Marso, Colby R Ayers, Bienka Lewis, Robert Oslica, Wynona Francis, Susan Rodder, Ambarish Pandey, Parag H Joshi



Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial



Ian J Neeland, Steven P Marso, Colby R Ayers, Bienka Lewis, Robert Oslica, Wynona Francis, Susan Rodder, Ambarish Pandey, Parag H Joshi

	Placebo (n=55)	Liraglutide (n=73)	Estimated treatment difference for liraglutide vs placebo (95% CI)	p value
Primary outcome				
Visceral adipose tissue change	-1.63% (12.3%)	-12.49% (9.3%)	-10.86% (-6.97 to -14.75)	<0.0001
Secondary outcomes				
Percentage changes				
Weight	-1.19% (4.68)	-6.59% (4.80)	-5.40% (-3.74 to -7.01)	<0.0001
BMI	-1.08% (4.88)	-6.53% (4.84)	-5.45% (-3.75 to -7.15)	<0.0001
Waist circumference	-4.16% (6.06)	-6.90% (6.43)	-2.74% (-0.56 to -4.92)	0.021
Total body adipose tissue	-0.95% (7.80)	-9.59% (7.15)	-8.64% (-6.00 to -11.27)	<0.0001
Abdominal subcutaneous adipose tissue	-0.77% (8.40)	-9.87% (8.23)	-9.10% (-6.18 to -12.01)	<0.0001
Lower body adipose tissue	-1.29% (8.57)	-9.95% (7.61)	-8.66% (-5.80 to -11.52)	<0.0001
Liver fat	20.63% (104.92)	-12.37% (61.43)	-33.00% (-1.90 to -64.10)	0.025
Total body lean tissue	-0.90% (3.66)	-2.47% (4.04)	-1.57% (-0.23 to -2.91)	0.029
Total body fat/total body lean tissue	0.01% (7.83)	-7.23% (7.25)	-7.24% (-4.58 to -9.89)	<0.0001

	Placebo (n=55)	Liraglutide (n=73)	Estimated treatment difference for liraglutide vs placebo (95% CI)	p value
Percentage changes				
Fasting blood glucose	0.83%	-5.62%	-6.45% (-2.15 to -10.75)	0.0048
Fasting insulin	7.73%	20.58%	12.85% (-9.48 to 35.18)	0.41
HOMA-IR	11.85%	15.35%	3.5% (-21.02 to 28.02)	0.88
Triglyceride:HDL-C ratio	-2.18%	-2.1%	0.08% (-10.25 to -10.41)	0.99
C-reactive protein	19.02%	-19.91%	-38.93% (-17.45 to -60.41)	0.038
NT-proBNP	20.47%	12.1%	-8.37% (-36.02 to 19.28)	0.38
Absolute changes				
Fasting blood glucose, mg/dL	-0.22	-6.49	-6.27 (-1.82 to -10.72)	0.0061
Fasting insulin mIU/L	-1.48	0.75	2.23 (-1.74 to 6.20)	0.47
HOMA-IR	-0.69	-0.15	0.54 (-1.02 to 2.10)	0.98
Triglyceride:HDL-C ratio	-0.16	-0.02	0.14 (-0.12 to 0.40)	0.58
C-reactive protein, mg/L	-0.64	-2.18	-1.54 (-3.35 to 0.28)	0.031
NT-proBNP, pg/mL	1.44	-8.10	9.54 (-25.13 to 6.05)	0.32

Values are estimated mean percentages or means. Estimated treatment differences are calculated using analysis of covariance without imputation. HOMA-IR=homoeostasis model assessment-insulin resistance. HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

Table 3: Biomarker outcomes of cardiovascular risk stratified by treatment assignment

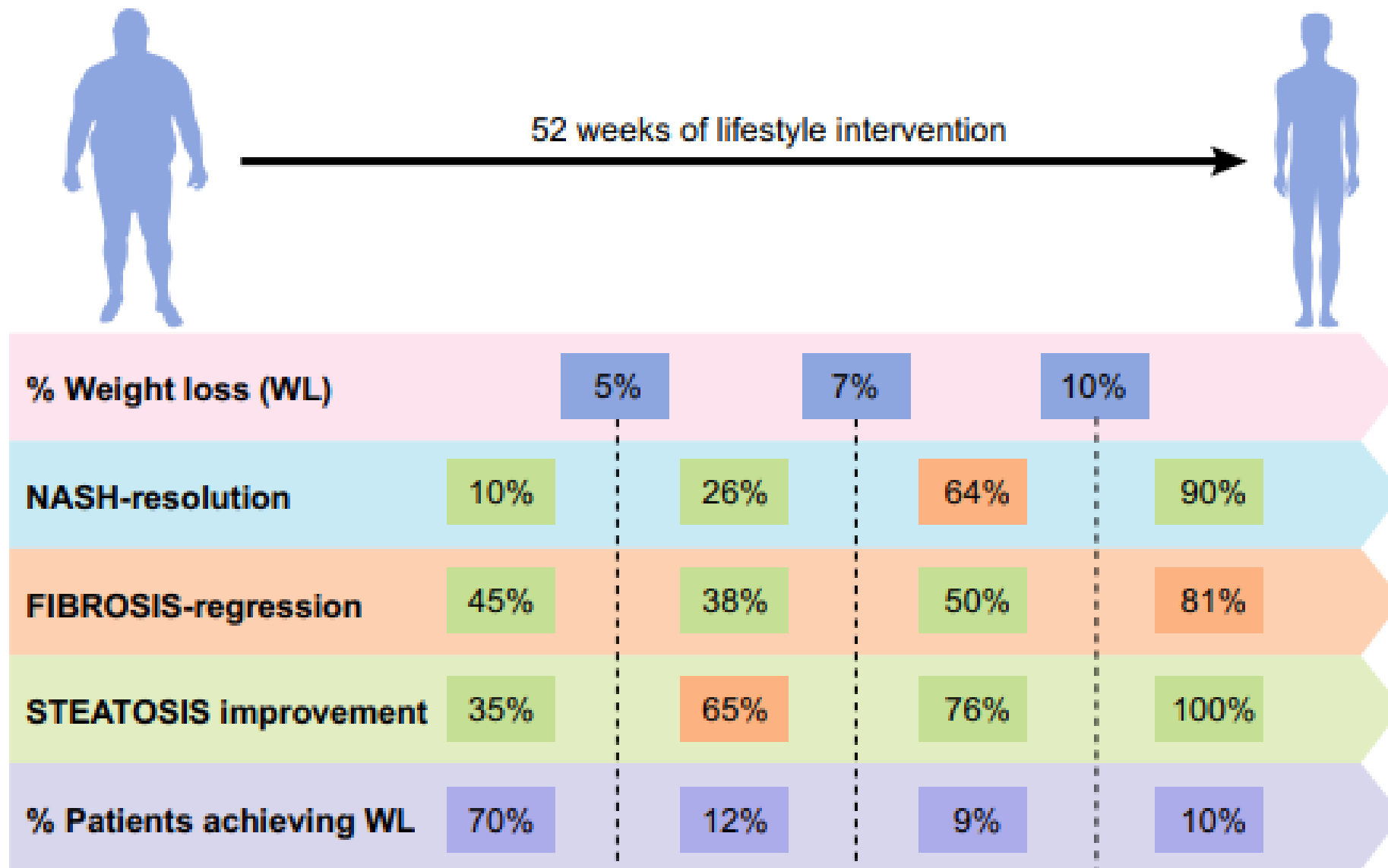
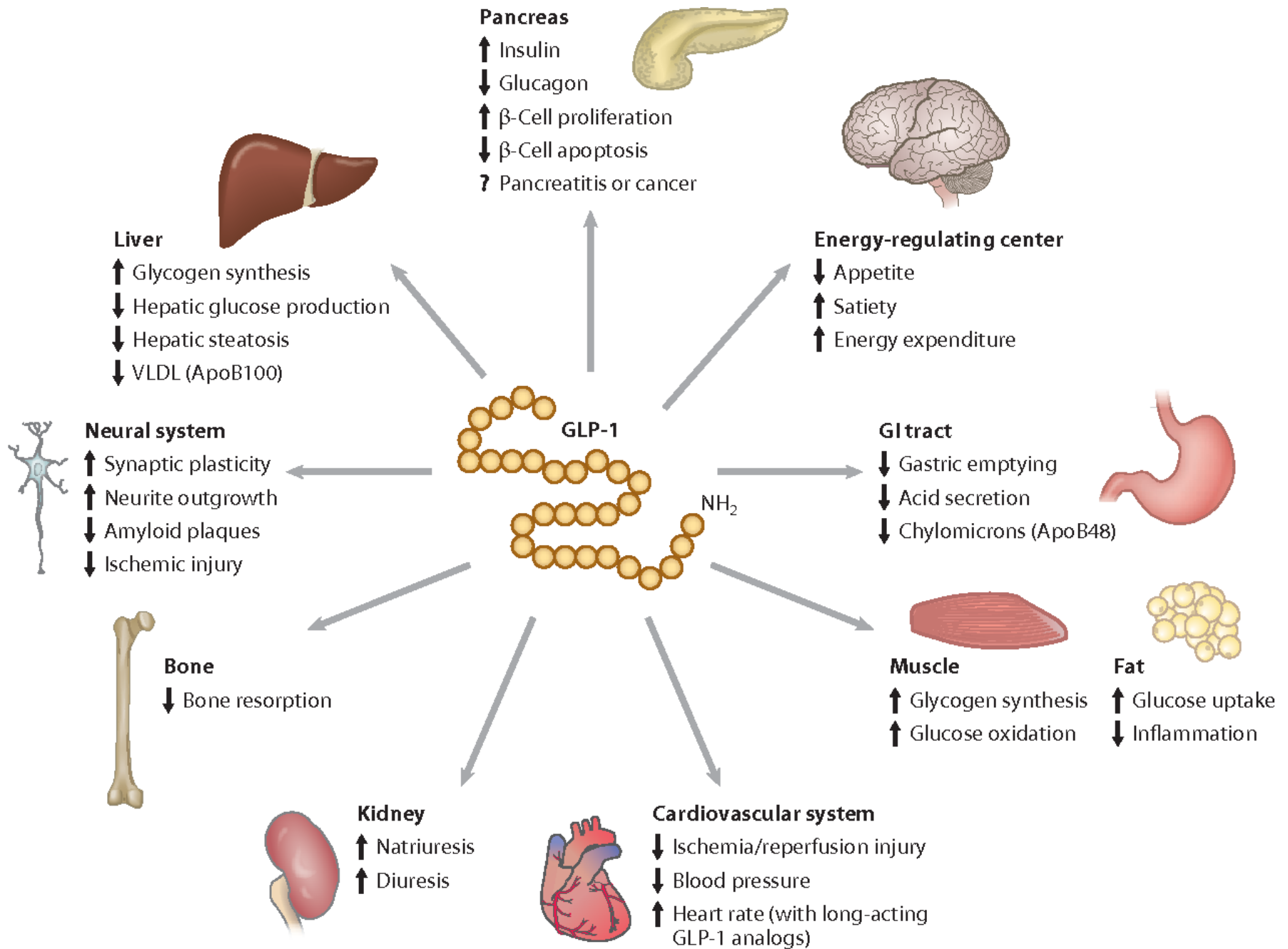


Fig. 3. Probability of reaching NASH resolution, fibrosis regression (at least one stage) and steatosis improvement in patients with NASH under lifestyle intervention according to percentage of weight loss (modified from Vilar-Gomez *et al.*¹²).



KEY POINTS

La terapia dietetica e farmacologica possono rappresentare, da sole o in sinergia, una valida e sicura strategia di preparazione all'intervento chirurgico bariatrico

Effetti pleiotropici

Accettabilità – Non invasività

Efficacia sugli outcomes chirurgici già nel breve termine e possibilità di ridurre i tempi di attesa verso l'intervento chirurgico definitivo

Azione correttiva ed educativa per il paziente

Costi

Effetti collaterali legati alla terapia farmacologica

**Possibilità di combinazione fra le opzioni dietetiche, farmacologiche e endoscopiche al fine di ridurre gli 'ostacoli'....Parola d'ordine
Multidisciplinarietà!**

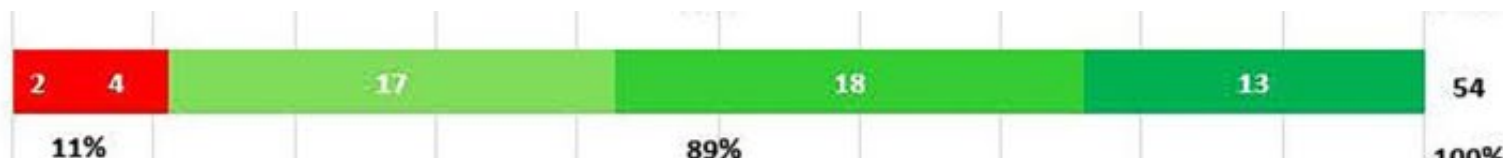


SICOB-endorsed national Delphi consensus on obesity treatment optimization: focus on diagnosis, pre-operative management, and weight regain/insufficient weight loss approach

Marco Antonio Zappa¹ · Angelo Iossa² · Luca Busetto³ · Sonja Chiappetta⁴ · Francesco Greco⁵ · Marcello Lucchese⁶ · Fausta Micanti⁷ · Geltrude Mingrone^{8,9,10} · Giuseppe Navarra¹¹ · Marco Raffaelli¹² · Delphi Expert Panel · Maurizio De Luca¹³

#4 Management of the patient who in the 5 years post bariatric surgery has a weight regain

21.4 the prescription of pharmacotherapy represents a valid strategy treatment



#5 The pharmacological association in the post-operative period can improve the outcome of surgery

Disagreement

Agreement



Statement 22- Scientific evidence shows how the use of anti-obesity drugs after surgery can facilitate weight loss and / or stop weight regain



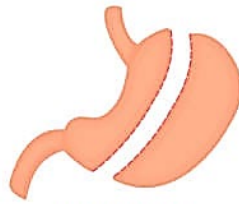
The Role of Pharmacotherapy

Pre Bariatric Surgery

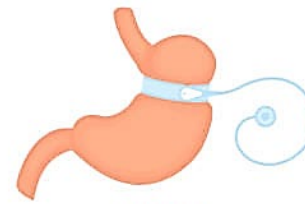
1. **Treat Metabolic Syndrome:**
 - ↑ EWL post-op ¹
 - ↓ Reduce hospital stay ¹
 - ↓ Post-op complications ²
2. **Reduce Risk in Anesthesia**
3. **BMI > 65*** pre-surgical weight loss is mandatory to **reduce intra-abdominal volume** and **achieve operability** ³
4. **Patients non-responsive to lifestyle intervention** ⁴

* BMI > 55 main risk factor for unfavourable outcomes (SICOB guidelines 2016)

BARIATRIC SURGERY PROCEDURES



VERTICAL SLEEVE
GASTRECTOMY



ADJUSTABLE
GASTRIC BAND



ROUX-EN-Y
GASTRIC BYPASS



MINI-GASTRIC
BYPASS

Post Bariatric Surgery

1. **Weight Regain** ⁵ (≥ 25 weight loss)
 2. **Insufficient Weight Loss** ⁵ (< 50% EWL)
 3. **Patients desiring further weight loss** ⁶
1. **Patients with no indication for bariatric surgery** ⁷ (BMI < 40): endoscopic surgery



Cause di Weight Regain



Variazioni endocrino metaboliche

Scarsa aderenza alla dieta e ai follow up

Inattività fisica

Disturbi dell'umore – Disturbi del comportamento alimentare

Problematiche anatomiche/chirurgiche



Lack of Adherence to Follow-Up Visits After Bariatric Surgery: Reasons and Outcome

Pablo Vidal · José Manuel Ramón · Alberto Goday ·
Alejandra Parri · Xènia Crous · Lourdes Trillo ·
Manuel Pera · Luis Grande

A substantial number of patients undergoing bariatric surgery are lost to follow-up for unknown reasons, which may cause an overestimation of the benefits of operation.

No relationship between reasons for nonadherence and poor weight loss (defined as <50%EWL) was obtained. No differences were observed in relation to gender, BMI, surgical procedure, depression, or educational level between nonadherent and adherent patients.

Nonadherence was significantly greater in patients <45 years of age and in those with unsuccessful weight loss (<50 % EWL)

More than 45 % of nonadherent patients were lost within the first 2 years after surgery

Table 1 Reasons for nonadherence to scheduled postoperative visits after bariatric surgery in the 33 patients that answered the questionnaire

Reasons	<i>n</i>	Percent
Work-related issues	12	36.4
Family-related issues	6	18.2
Living outside the city or country	5	15.2
Weight regain	4	12.1
Forgot their appointment	3	9.1
Death	1	3.0
Patient considered follow-up unnecessary	1	3.0
Pregnancy	1	3.0
Total	33	100

Weight regain: il recupero del peso dopo chirurgia bariatrica. Quali strategie?

Luca Busetto¹ · Silvia Bettini¹ · Giulia Maria Pontesilli¹

Scarsa aderenza alla dieta e inattività fisica

Con il passare del tempo, anche a causa delle alterazioni nei livelli di ormoni intestinali precedentemente citate, il paziente post-chirurgico tende ad aumentare l'intake calorico, spesso facendo scelte alimentari non aderenti alle indicazioni dietetiche fornite dagli specialisti: aumenta l'assunzione di cibi processati e/o ad alto contenuto calorico, di cibi fritti, di carboidrati raffinati, di bevande ricche di calorie e consuma un'insufficiente quantità di cibi a elevato contenuto di proteine o di fibre.

A questo squilibrio dietetico spesso si associa anche lo svolgimento di un'insufficiente quantità di esercizio fisico (generalmente considerata inferiore ai 150 minuti settimanali), legata alle varie 'barriere all'esercizio fisico'



Weight Regain **is not** a simplistic matter of **lack of compliance** of patients

Gut hormones

Reduction level of anorexigenic hormone secretion (GLP1;PYY; CKK; Amylin)

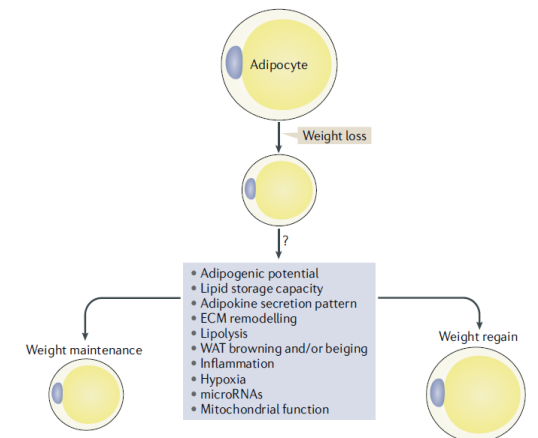
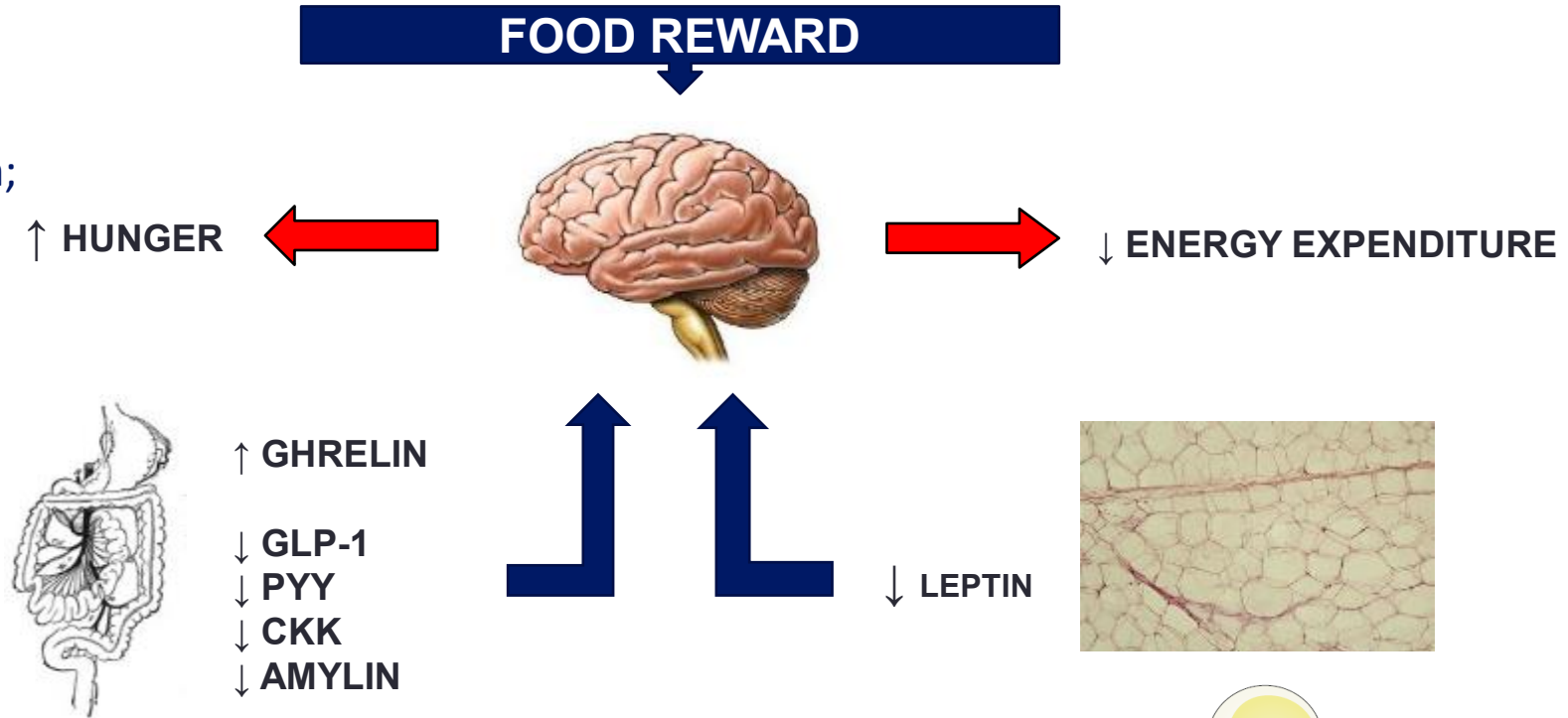
Increase level of orexigenic hormone (Ghrelin; GIP, PP)

Metabolic adaptation

explains the reduction of energy expenditure after weight loss

Reward

The combined effects create a favourable substrate for the action of the central mechanisms linked to the pleasure and the reward of food



Gastrointestinal Hormones in Weight Regain 2 Years After Roux-en-Y gastric bypass

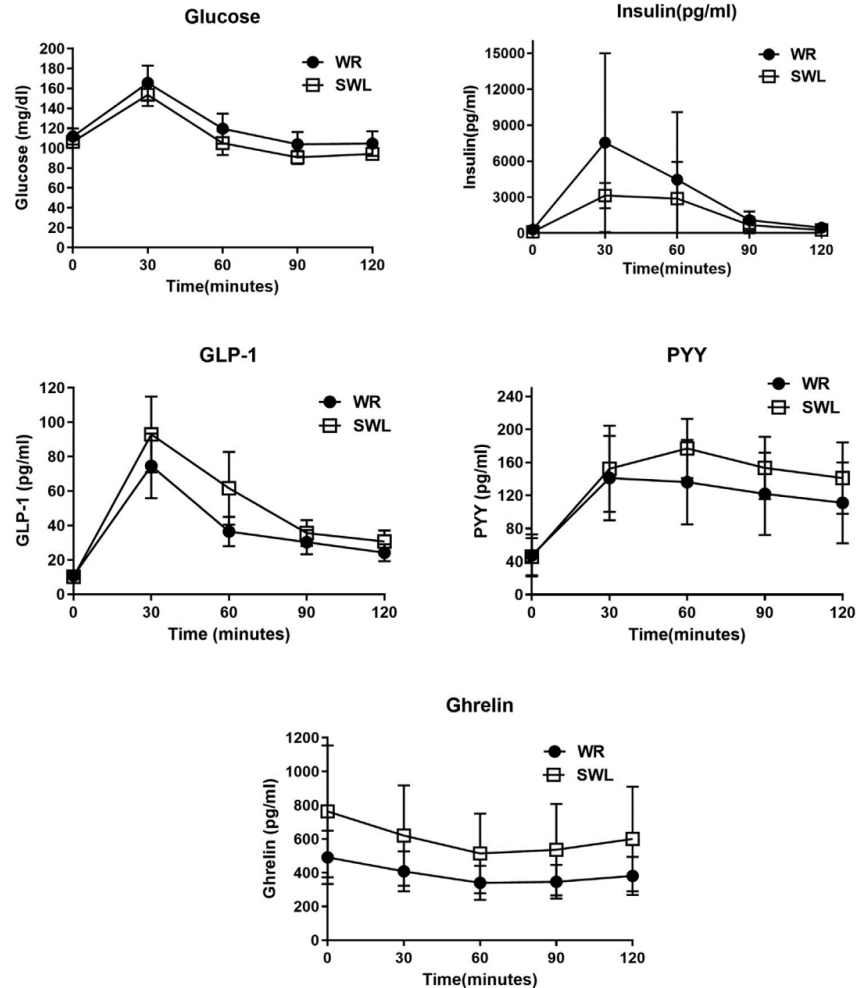


Table 3
Glucose, insulin, and gut hormonal response to meal stimulation

Variables	WR (n = 17)	SWL (n = 17)	P value
Glucose, mg/dL			
Fasting glucose	111.8 ± 15.5	106.4 ± 7.1	.199
Glucose AUC ₀₋₁₂₀	14,919.7 ± 2940.0	13,486.8 ± 1609.5	.087
iGlucose AUC ₀₋₁₂₀	1507.9 ± 1676.7	724.4 ± 978.2	.108
Insulin, pg/mL			
Fasting insulin	293.6 ± 109.3	113.2 ± 56.0	<.001
Insulin AUC ₀₋₁₂₀	404,267.6 ± 309,978.2	206,852.6 ± 119,736.7	.020
iInsulin AUC ₀₋₁₂₀	369,037.1 ± 300,262.1	193,264.4 ± 115,083.6	.031
Gut hormones			
GLP-1, pg/mL			
Fasting GLP-1	10.8 ± 5.8	10.0 ± 7.1	.708
GLP-1 AUC ₀₋₁₂₀	4766.6 ± 1774.2	6314.6 ± 2407.2	.041
iGLP-1 AUC ₀₋₁₂₀	3467.0 ± 1638.4	5115.3 ± 2157.9	.017
PYY, pg/mL			
Fasting PYY	47.6 ± 49.6	45.9 ± 43.7	.916
PYY AUC ₀₋₁₂₀	14,357.6 ± 10,575.0	17,294.1 ± 8580.2	.381
iPYY AUC ₀₋₁₂₀	8640.0 ± 7245.3	11,781.2 ± 5391.3	.161
Ghrelin, pg/mL			
Fasting ghrelin	491.3 ± 307.1	763.1 ± 759.8	.181
Ghrelin AUC ₀₋₁₂₀	45,957.4 ± 26,076.1	70,586.5 ± 67,242.3	.169
iGhrelin AUC ₀₋₁₂₀	-12,997.9 ± 12,197.4	-20,980.6 ± 24,608.5	.240
Insulin sensitivity index			
HOMA-IR	1.9 ± .7	.7 ± .4	<.001
Insulin sensitivity (Matsuda) index	5.4 ± 4.5	11.3 ± 5.2	.001

WR = weight regain; SWL = sustained weight loss; AUC = area under the curve; i = incremental; GLP-1 = glucagon like peptide-1; PYY = peptide YY; HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance. Data are presented as means ± standard deviation.

Cody Stanford e collaboratori hanno riportato i risultati di uno studio retrospettivo eseguito in due centri accademici americani che ha coinvolto un totale di 319 pazienti (258 sottoposti a bypass gastrico e 61 a sleeve gastrectomy) che venivano posti in trattamento farmacologico o per un insufficiente calo di peso post-chirurgico (primary non-responders) o per un recupero ponderale significativo dopo il raggiungimento di un buon nadir (secondary non-responders).

I pazienti venivano trattati con una pletora di farmaci (fentermina, topiramato, zonisamide, metformina, bupropione, orlistat, sibutramina, liraglutide, exenatide, pramlinitide, naltrexone, lorcaserina, fentermina/topiramato, canagliflozin e bupropione/naltrexone) che comprendevano anche molti farmaci utilizzati in regime di off-label. Il numero medio di farmaci utilizzato per paziente era di 2



Complessivamente, più della metà dei pazienti (56%) aveva un calo di peso uguale o superiore al 5% del peso all'inizio del trattamento farmacologico e il 30,1% dei pazienti raggiungeva un calo di peso uguale o superiore al 10%

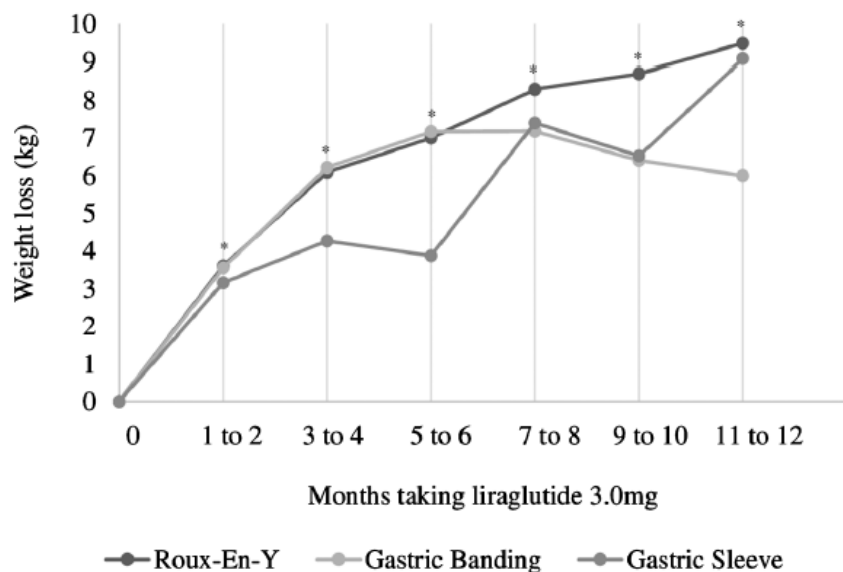
*Difficoltà di interpretazione
e di attuazione nella nostra
pratica clinica europea*

The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study

Fatima Cody Stanford, M.D., M.P.H., M.P.A.^{a,b,c,*}, Nasreen Alfaris, M.D., M.P.H.^{a,c,d}, Gricelda Gomez, B.S.^{c,e}, Elizabeth T. Ricks, M.S.^{f,g,h}, Alpana P. Shukla, M.D.^f, Kathleen E. Corey, M.D., M.P.H., M.M.Sc.^{c,i}, Janey S. Pratt, M.D.^{c,j}, Alfons Pomp, M.D.^k, Francesco Rubino, M.D.^l, and Louis J. Aronne, M.D.^g

Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery

Sean Wharton^{1,2} | Jennifer L. Kuk²  | Magdalena Luszczynski¹ | Elham Kamran¹ |
Rebecca A. G. Christensen¹ 



*Significantly different from baseline regardless of surgical group (P<0.05)

FIGURE 1 Weight loss while taking liraglutide 3.0 mg over time by type of bariatric surgery


In summary, in our centre, we found that post-bariatric surgery patients with insufficient weight loss or excessive weight regain who use liraglutide 3.0 mg were able to achieve a statistically significant weight loss, regardless of the type of bariatric surgery they had undergone. In addition, post-bariatric surgery patients taking liraglutide 3.0 mg continue to lose weight at 1 year. Further, post-bariatric surgery patients taking liraglutide 3.0 mg have a similar side effect profile as what is observed in patients without bariatric surgery, with the exception being potentially more severe adverse events reported.

Results of this systematic review suggest pharmacotherapy may be an effective tool as an adjunct to diet and physical activity to support weight loss in post-bariatric surgery patients. However, due to most studies lacking a control or placebo group, more rigorous research is required to determine the efficacy of this intervention. In summary, results of this systematic literature review suggest that patients who are prescribed pharmaceuticals for insufficient weight loss or excessive weight regain postbariatric surgery can lose a significant amount of weight.

REVIEW

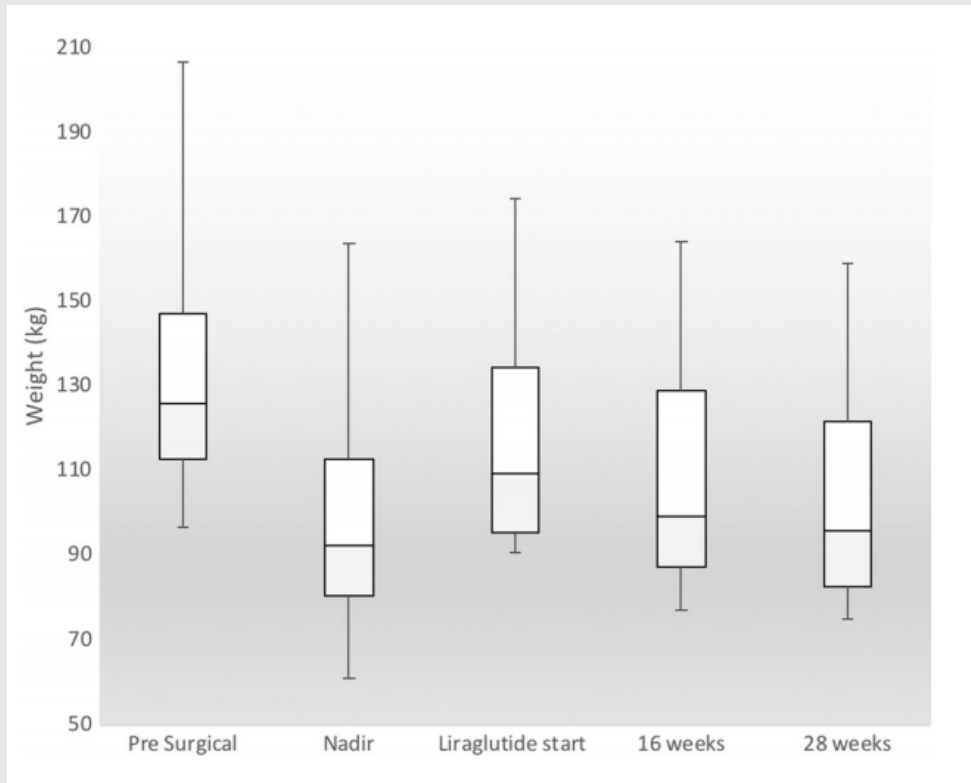
 OPEN ACCESS  Check for updates

The effectiveness and safety of pharmaceuticals to manage excess weight post-bariatric surgery: a systematic literature review

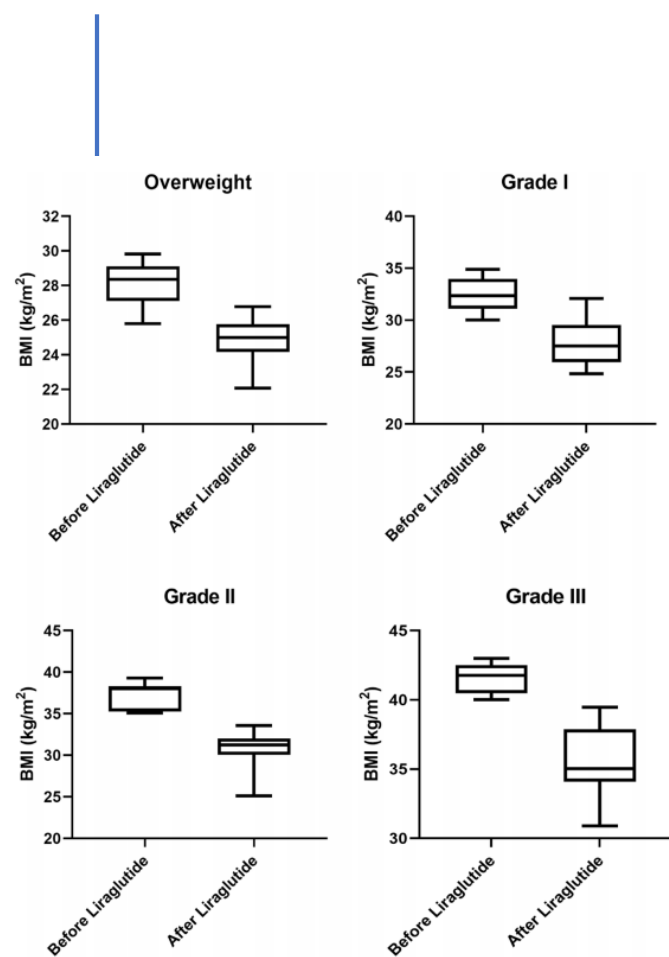
Sean Wharton^{a,b}, Elham Kamran^a, Mahnoor Muqeem^a, Amina Khan^a and Rebecca A. G. Christensen^a 

Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery

Peter Rye¹  • Renuca Modi^{2,3} • Sarah Cawsey^{3,4} • Arya M. Sharma^{3,4}



- We performed a retrospective chart review of 33 consecutive patients, aged 18-65, who received liraglutide for weight loss in the setting of any previous bariatric surgery.
- There is a growing body of data suggesting that pharmacotherapy, including liraglutide, is a useful adjunct to bariatric surgery in achieving further weight loss



Abstract

Purpose Bariatric surgery, as Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), laparoscopic gastric banding (LGB), and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), is considered the gold standard treatment to achieve long-term weight loss in severe obesity. In patients who fail to maintain the achieved weight, pharmacological treatment may be required. Here, we reported our real-life experience on the efficacy of liraglutide therapy in 62 patients who regained weight after bariatric surgery.

Methods We retrospectively evaluated 62 (60 F-2 M; mean age: 43.6 ± 9.9 years) patients received liraglutide for weight loss after bariatric surgery (17 RYGB, 22 LGB, and 23 LSG). Body mass index (BMI) before and after surgery was, respectively, of 45.4 ± 5.5 kg/m² and 29.5 ± 4.9 kg/m². Patients were followed up from 2016 until 2021. Liraglutide was administered after weight regain once-daily subcutaneously at starting dose of 0.6 mg and with weekly increases up to 3.0 mg. Treatments were administered when a weight regain of 10–15% occurred after reaching a minimum weight loss from bariatric surgery or if weight loss after bariatric surgery was unsatisfactory.

Results After a mean of 70.7 ± 43.7 months from any bariatric surgery, all patients started liraglutide therapy. At this time, mean BMI was 34.2 ± 4.8 kg/m² (mean increased BMI: 4.7 ± 2.8 kg/m²). After a mean of 10.5 ± 4.4 months from the beginning of liraglutide, 9 patients achieved normal weight (BMI 24.1 ± 0.9 kg/m²), and 28 were overweight (BMI 26.9 ± 1.6 kg/m²). Twenty patients achieved grade I (BMI 32.1 ± 1.5 kg/m²), 5 grade II (BMI 37.3 ± 2.0 kg/m²) obesity, and none had grade III obesity (mean BMI change: -5.1 ± 2.5 kg/m²). The treatment was well tolerated, and no serious adverse events were recorded.

Conclusion These data confirm the efficacy and safety of liraglutide in patients who experienced weight regain after bariatric surgery. Considering the long-term follow-up, patients should be followed up regularly and the pharmacological treatment should be adapted to the weight fluctuations observed during the clinical history.

Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery

Fabrizio Muratori¹  · F. Vignati¹ · G. Di Sacco¹ · L. Gavazzi¹ · D. Pellegrino² · M. Del Prete¹

Received: 15 December 2021 / Accepted: 5 April 2022

La strategia
farmacologica nel
weight regain può
essere di grande aiuto
ma...

È necessario riconoscere adeguatamente ed intervenire sulle cause di recupero ponderale

È auspicabile intervenire rapidamente su modesti recuperi o su IWL utilizzando una strategia multimodale

Anche la redo-surgery è destinata ad essere fallimentare se il paziente non è rieducato al percorso multidisciplinare e corretto nelle stesse cause che hanno verosimilmente instaurato il processo del WR

TAKE HOME MESSAGES

La chirurgia bariatrica è ad oggi la strategia più efficace per il trattamento dell'obesità complicata



Il paziente affetto da obesità è un paziente complesso sul profilo clinico e di conseguenza terapeutico



La varietà dei quadri clinici rende perennemente necessario un approccio multimodale



Le strategie farmacologiche di supporto presenti e future mostrano un grado elevato di sicurezza, efficacia e tollerabilità in tutte le fasi della storia clinica



In tutti le fasi del percorso si dimostra indispensabile il riconoscimento e il trattamento precoce e il follow up di tipo multidisciplinare



...Guardando al
Futuro...





S.I.C.O.B.

Bari

SPRING MEETING

18 - 19 MAGGIO 2023

THE NICOLAUS HOTEL

CONDIVIDERE PER CRESCERE

Strategie di integrazione
in Chirurgia Bariatrica

Presidente del Congresso
ANTONIO BRAUN

Grazie