

il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



– RASSEGNE

La strana coppia

Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

– EDITORIALI

Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense

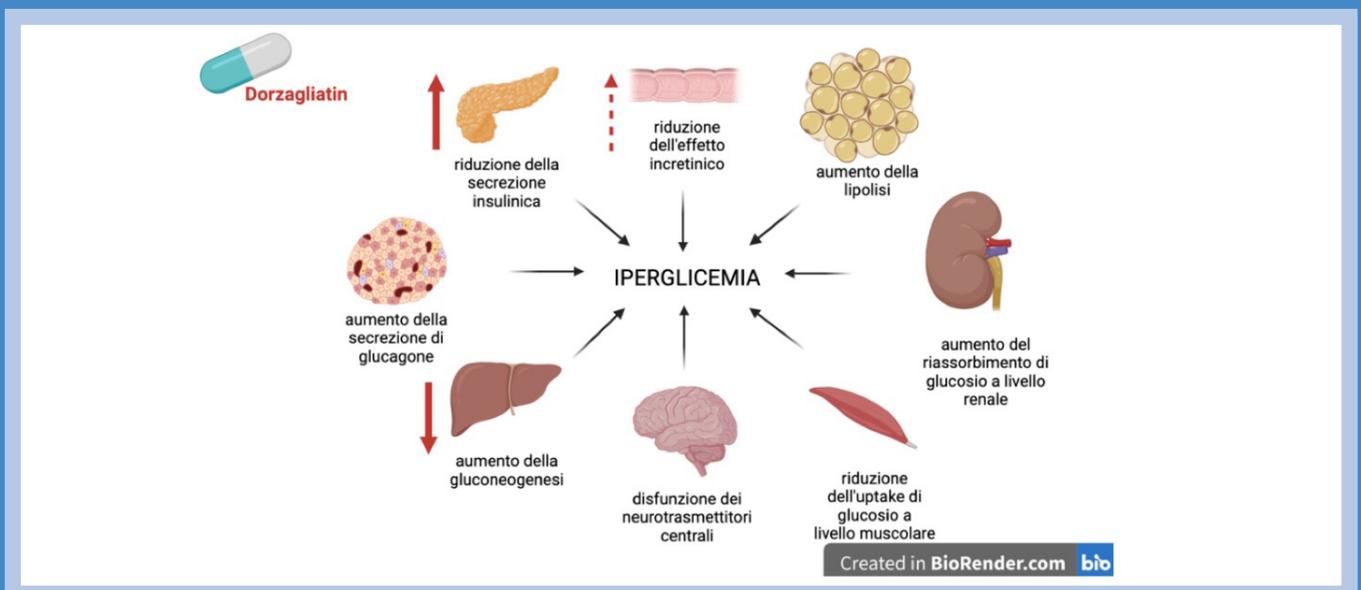
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

- **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO
- 1 **La strana coppia**
Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli, Geremia B. Bolli
- 15 **Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**
Elena Succurro
- 25 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO
Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane
Matteo Monami
- 30 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA
Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico
Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Luigi Piazza, Lucia Frittitta
- 43 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense
- 45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 49 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?
Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco
- 62 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare
Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto

il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-445-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2401

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

Obesity: a relapsing disease, even after surgical treatment

Federica Vinciguerra¹, Carla Di Stefano², Luigi Piazza², Lucia Frittitta^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania; ²UOC Chirurgia Generale e d'Urgenza, ARNAS Garibaldi, Catania; ³UOSD Centro Antidiabete e cura dell'Obesità, ARNAS Garibaldi, Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401d>

ABSTRACT

Obesity is a complex, chronic, and relapsing disease. It's a major risk factor for numerous non-communicable illnesses, such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Bariatric surgery remains the most effective treatment for obesity. However, even after surgery, some patients struggle with weight regain or insufficient weight loss. This article explores the reasons behind a poor response to bariatric surgery and examines current and emerging treatment options for this persistent health concern.

KEYWORDS

Obesity, bariatric surgery, weight regain, insufficient weight loss, pharmacotherapy.

INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica complessa e recidivante che deriva dall'interazione tra molteplici cause ambientali, sociali, genetiche ed epigenetiche, e da cambiamenti nei meccanismi neuroendocrini che regolano l'equilibrio energetico e il peso corporeo (1). Essa rappresenta un noto fattore di rischio indipendente per condizioni patologiche come il diabete mellito (DM), la dislipidemia, la malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), le malattie cardiovascolari e il cancro e si associa ad elevata morbilità e mortalità con un peso economico rilevante sui sistemi sanitari nazionali di tutto il mondo (2-3).

Negli ultimi quattro decenni, la prevalenza dell'obesità è aumentata ad un ritmo allarmante, soprattutto nei paesi con stili di vita occidentali. Secondo le ultime proiezioni del rapporto World Obesity Atlas 2023 sull'obesità, se la prevenzione e il trattamento non miglioreranno tale condizione, la maggior parte della popolazione globale (51%, ovvero oltre 4 miliardi di individui) soffrirà di sovrappeso o obesità entro i prossimi 12 anni (4).

Nonostante l'utilizzo di diverse strategie terapeutiche finalizzate alla perdita di peso (Weight Loss, WL) che prevedono interventi nutrizionali e sull'attività fisica, la terapia cognitivo-comportamentale e le terapie farmacologiche, il trattamento dell'obesità rappresenta ancora oggi una sfida per il clinico.

Gli interventi basati sullo stile di vita (inclusi dieta, esercizio fisico e terapie cognitivo-comportamentali), sebbene rappresentino la pietra miliare del trattamento, non consentono di ottenere in tutti i pazienti una significativa perdita di peso e soprattutto il mantenimento di questa a lungo termine (5).

Negli ultimi anni sono stati compiuti ampi progressi farmacologici con la scoperta di nuove molecole efficaci e sicure nell'indurre un significativo decremento ponderale e il miglioramento di diversi fattori di rischio correlati all'obesità (6). Lo Studio SELECT, recentemente pubblicato ha, inoltre, dimostrato per la prima volta l'efficacia di un agonista del GLP-1, semaglutide, nel ridurre gli eventi cardiovascolari negli adulti in sovrappeso o obesità in assenza di DM (7).

Nonostante tali rivoluzionarie evidenze, la terapia farmacologica è ancora oggi poco utilizzata per diverse ragioni, prima fra tutte la mancata rimborsabilità e l'elevato costo di tali farmaci; inoltre, i risultati in termini di decremento ponderale ottenibili con la terapia medica non sono ad oggi del tutto sovrapponibili a quelli determinati dal trattamento chirurgico che si rende, pertanto, necessario soprattutto nelle forme più gravi di obesità.

CHIRURGIA BARIATRICA

Gli interventi chirurgici attualmente in uso in Italia (8-9), suffragati da casistiche molto ampie e da follow-up adeguatamente prolungati, vanno classificati in tre categorie (Tab. 1):

- A. Interventi che limitano l'introduzione del cibo ad azione prevalentemente meccanica (interventi restrittivi).
- B. Interventi ad azione prevalentemente funzionale.
- C. Interventi che limitano l'assorbimento del cibo (interventi malassorbitivi).

Negli ultimi anni sono state messe a punto numerose altre procedure chirurgiche bariatriche (by pass con stomaco esplorabile, SAGI, SADI-S, ecc.) che comunque necessitano ancora di conferme a lungo termine (10).

Tabella 1 ♦ Interventi di chirurgia bariatrica classificati in base al meccanismo d'azione

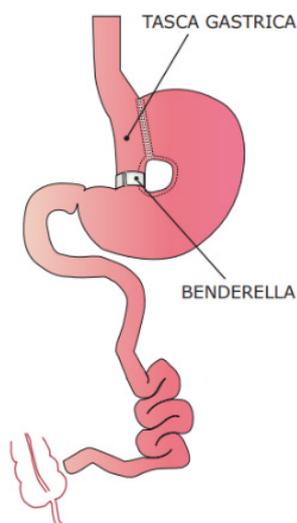
RESTRITTIVI	AD AZIONE FUNZIONALE	MALASSORBITIVI
1. Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean) 2. Bendaggio gastrico 3. Gastrectomia verticale (sleeve gastrectomy) 4. Plicatura gastrica	1. Bypass gastrico 2. Bypass gastrico ad unica anastomosi (mini-bypass gastrico)	Deviazione bilio-pancreatica (secondo Scopinaro/duodenal switch)

Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean)

Tecnica di fatto desueta e ad oggi raramente utilizzata.

Consiste nella creazione di una piccola "tasca" gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio (neopiloro). Il volume di questa tasca è pari a circa 20-30 cc, e il neopiloro che la mette in comunicazione con il resto dello stomaco, ha un diametro interno di circa 1 cm. La tasca gastrica viene costruita utilizzando delle suturatrici meccaniche; lo sbocco della tasca nello stomaco sottostante viene rinforzato con una piccola benderella di materiale sintetico (Fig. 1).

Figura 1 ♦ **Gastroplastica verticale (secondo Mason e secondo Mac Lean)**

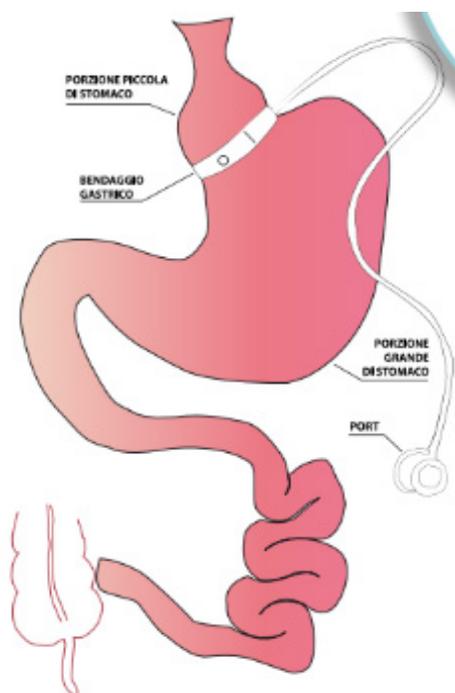


Si possono realizzare due tipi di gastroplastica:

Gastroplastica verticale secondo Mason in cui la tasca gastrica è separata dal restante stomaco con una sutura e *gastroplastica verticale secondo Maclean* in cui la suturatrice meccanica agisce suturando e sezionando nello stesso tempo. In questo modo la tasca gastrica rimane separata dal rimanente stomaco.

Questo intervento non comporta asportazione o resezioni ed è anatomicamente e funzionalmente reversibile. In modo schematico l'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica che comunica con il resto dello stomaco tramite uno stretto orifizio. La tasca gastrica è ottenuta circondando la parte superiore dello stomaco con un anello di silicone collegato per mezzo di un tubicino a un piccolo serbatoio (port) posizionato sotto la pelle della parete addominale. Il serbatoio non è visibile e palpabile dall'esterno se non eventualmente dopo il calo di peso. L'anello di silicone ha la particolarità di poter essere gonfiato o sgonfiato dal chirurgo semplicemente aggiungendo o togliendo liquido nel serbatoio che viene punto attraverso la cute, modificando così il diametro dell'orifizio di svuotamento (Fig. 2).

Figura 2 ♦ **Bendaggio gastrico**

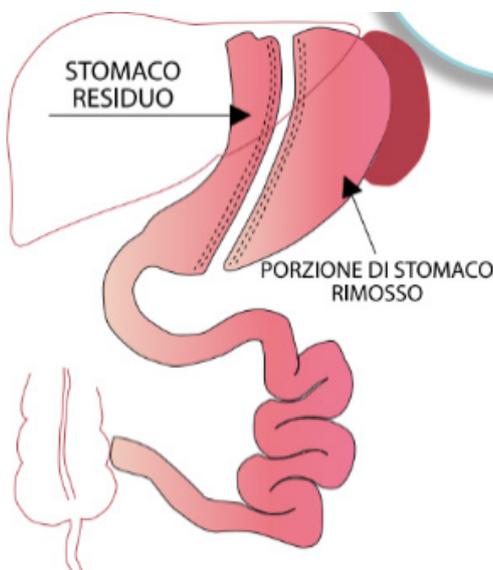


Si tratta dell'intervento più eseguito al mondo. L'intervento consiste in una resezione verticale parziale dello stomaco (gastrectomia parziale verticale).

In modo schematico si tratta di dividere lo stomaco in due parti in senso verticale utilizzando delle apposite suturazioni meccaniche. La parte sinistra dello stomaco, che corrisponde al 80-90% di tutto lo stomaco, viene successivamente asportata dopo averla isolata dalle sue connessioni vascolari con la milza. Lo stomaco che rimane in sede assume la forma di una "manica" (sleeve) il cui volume sarà di circa 100-150 ml. La porzione finale dello stomaco (antro gastrico) rimane intatta. La parte di stomaco rimanente avrà le stesse funzioni di prima dell'intervento (Fig. 3).

Questo, infatti, non modifica il fisiologico transito del cibo che viene ingerito, pur osservandosi un accelerato svuotamento gastrico. L'intervento deve considerarsi anatomicamente irreversibile per quanto riguarda la parte di stomaco rimossa. In alcune condizioni cliniche, la sleeve gastrectomy viene eseguita come prima fase chirurgica (es.: pazienti con un elevato rischio operatorio e/o super-obesi) allo scopo di ridurre il peso corporeo e quindi i rischi operatorii relativi ad una successiva procedura chirurgica più complessa.

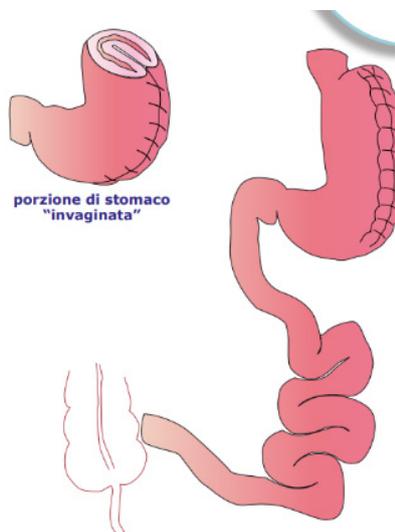
Figura 3 ♦ Sleeve gastrectomy



La plicatura gastrica è un intervento di recente introduzione nel panorama delle procedure di chirurgia bariatrica. È stata proposta come una evoluzione meno invasiva della sleeve gastrectomy. Si determina infatti una restrizione dello stomaco, confezionando un tubulo gastrico. Questo si ottiene ripiegando su sé stessa e suturando la grande curvatura gastrica sulla guida di una sonda o di un gastroscopio per assicurare la pervietà ed uniformità del lume gastrico. Si ottiene in questo modo una riduzione dell'80% della capacità iniziale dello stomaco che assume la forma di una banana con un volume interno di circa 60-100 cc (Fig. 4). Come per la sleeve gastrectomy, le funzioni dello stomaco, di cui viene ridotto solo il volume, vengono preservate. In questo modo non si modifica il fisiologico transito del cibo che viene ingerito, pur osservandosi un accelerato svuotamento gastrico.

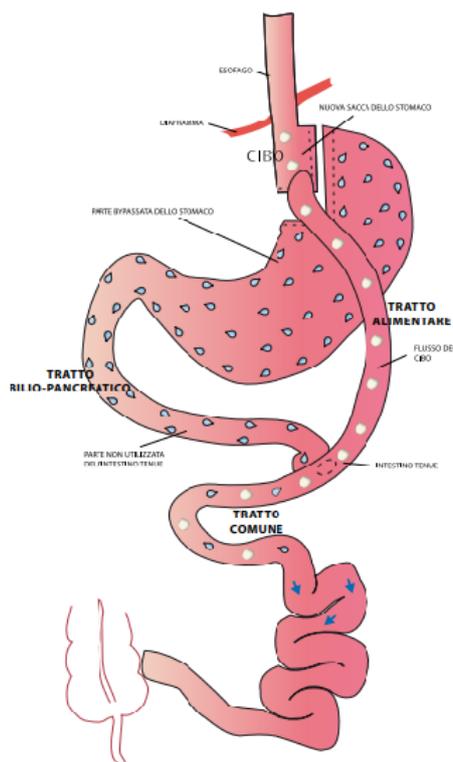
Questo tipo di intervento è completamente reversibile.

Figura 4 ♦ **Plicatura gastrica**



L'intervento classico consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica che non comunica con il resto dello stomaco, ma viene direttamente collegata all'intestino tenue a distanza variabile dal duodeno. Il tratto di intestino che rimane così escluso dal transito degli alimenti, chiamato "tratto bilio-pancreatico", viene a sua volta unito a distanza variabile dallo stomaco con il "tratto alimentare" a formare il "tratto comune". La maggior parte dello stomaco ed il duodeno vengono dunque esclusi completamente dal transito degli alimenti. L'intervento non determina l'asportazione di alcuna parte dell'intestino né dello stomaco ed è da considerarsi assolutamente reversibile (Fig. 5). Dopo questo intervento lo stomaco, il duodeno e le vie biliari non sono più esplorabili con le metodiche tradizionali, ma esistono oggi, nei centri più attrezzati, metodi di indagine alternativi. In alcuni centri, proprio per questi motivi, alcuni chirurghi hanno messo a punto modifiche della procedura tradizionale che permettono di mantenere la pervietà dello stomaco rendendolo sempre esplorabile. Si tratta di procedure effettuate su base personale ma comunque corredate da valide pubblicazioni scientifiche.

Figura 5 ♦ **Bypass gastrico**



L'intervento consiste in un primo tempo chirurgico restrittivo finalizzato alla creazione di una piccola tasca gastrica verticale, del volume di circa 60 ml, preposta ad accogliere il cibo e non più comunicante con il resto dello stomaco, che però viene lasciato in sede.

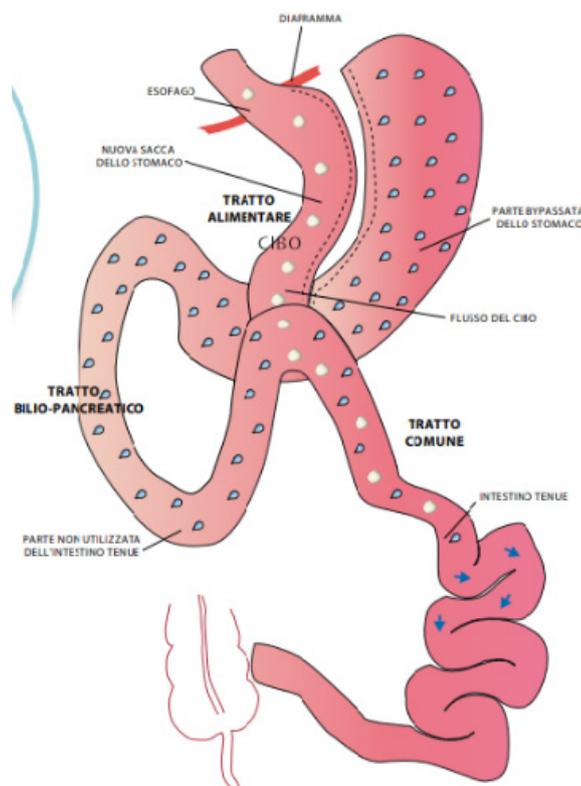
Il secondo tempo dell'intervento, prevede l'unione (anastomosi) tra la tasca gastrica e l'intestino tenue, "saltando" (by-passando) però un tratto di 200-250 cm misurati dal duodeno. L'intervento è caratterizzato dalla possibilità di una reversibilità totale alle condizioni anatomiche originarie.

Il mini bypass gastrico presenta due differenze rispetto al bypass classico:

- 1) La creazione di un serbatoio gastrico lungo.
- 2) Il confezionamento di una sola anastomosi tra stomaco sezionato ed intestino.

Analogamente al bypass gastrico anche nel mini bypass gastrico lo stomaco ed il duodeno vengono esclusi completamente dal transito degli alimenti. Dopo questo intervento lo stomaco escluso, il duodeno e le vie biliari non sono più esplorabili con le metodiche tradizionali.

Figura 6 ♦ **Bypass gastrico con unica anastomosi (mini bypass gastrico)**



a. Secondo Scopinaro

È stata la procedura malassorbitiva più utilizzata, oggi di fatto poco utilizzata per le gravi complicanze malassorbitive. Si tratta di un intervento complesso non soltanto dal punto di vista tecnico ma anche e forse soprattutto da quello della gestione del paziente, però con i risultati più sicuri e duraturi nel tempo. L'asportazione di gran parte dello stomaco lo rende, ovviamente, anatomicamente non reversibile. Consiste in una resezione parziale dello stomaco fino a ottenere un volume residuo variabile di 200-500 cc. L'intervento non determina l'asportazione di alcuna parte dell'intestino. La ricostruzione gastrointestinale consiste nel congiungimento dello stomaco con un tratto distale di intestino tenue (ileo) precedentemente sezionato a 2.5-3 metri, a seconda dei casi, dalla valvola ileo-cecale (tratto alimentare). Il tratto di intestino che rimane così escluso dal transito degli alimenti (tratto bilio-pancreatico), viene a sua volta unito con il tratto alimentare a 50-70 cm dalla valvola ileo-cecale, formando così il "tratto comune", unico tratto assorbente dell'intestino.

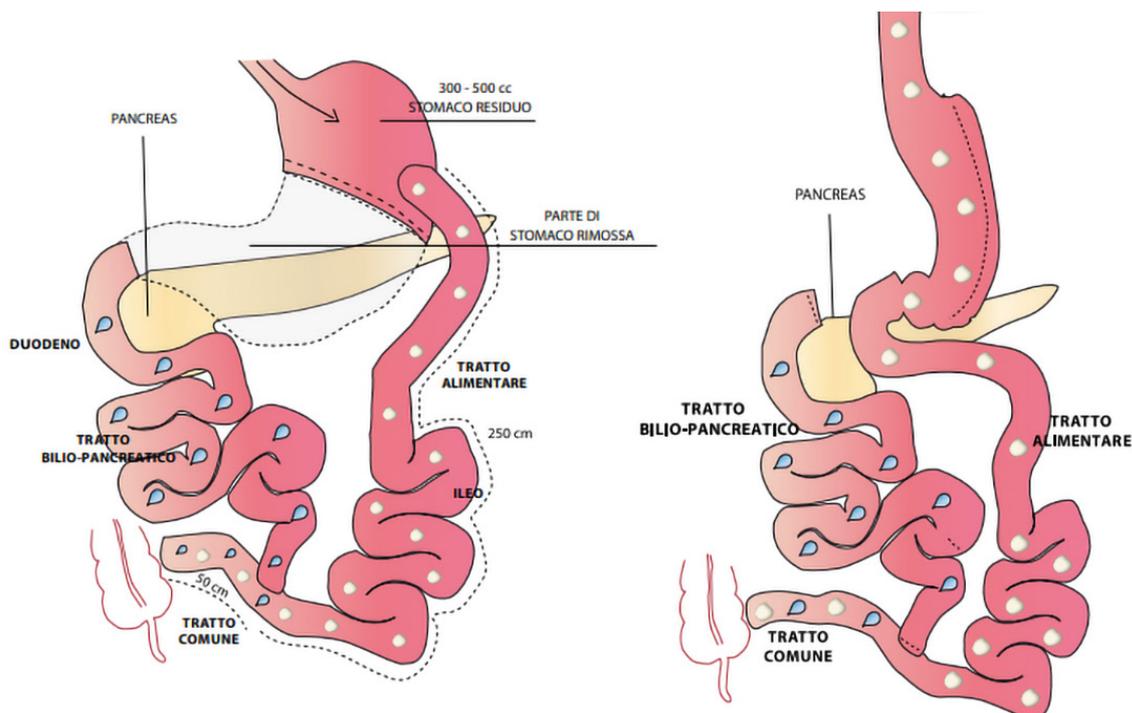
b. Deviazione bilio-pancreatica con resezione gastrica verticale (duodenal switch)

L'intervento differisce dal precedente in quanto la resezione dello stomaco è verticale (come per la sleeve gastrectomy) e la ricostruzione della continuità gastrointestinale avviene utilizzando il duodeno.

La deviazione bilio-pancreatica ha l'obiettivo di far diminuire il peso corporeo mediante una temporanea (alcuni mesi) riduzione postoperatoria dell'introito di cibo e una permanente riduzione dell'assorbimento intestinale dei grassi e degli amidi. L'intervento non modifica l'assorbimento degli zuccheri semplici.

Un uso eccessivo di tali alimenti può influire negativamente sulla riduzione di peso o causare un recupero dei chili perduti. Un caso a sé è rappresentato dall'alcol, il cui assorbimento intestinale è più rapido dopo l'intervento. Questo potenzia l'effetto farmacologico dell'alcol stesso, il cui uso deve essere dunque attentamente controllato. L'intervento determina un cambiamento di alcune funzioni fisiologiche. Le feci e le flatulenze, molto maleodoranti, sono aumentate nella quantità in rapporto alla quantità di cibo ingerito. Tale fenomeno può essere moderato con misure dietetiche o farmacologiche e tende comunque a ridursi con gli anni. Le evacuazioni quotidiane sono mediamente 2-3, con feci di consistenza normale (da cremosa a solida in rapporto soprattutto all'introito di liquidi e al tempo trascorso dall'intervento). L'eccessiva produzione di gas può provocare talora senso di tensione addominale.

Figura 7 ♦ Deviazione bilio-pancreatica



FALLIMENTO DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

Nonostante i benefici dimostrati dalla chirurgia bariatrica, un numero variabile di pazienti sottoposti a intervento sperimenta una risposta inadeguata al trattamento intesa come perdita di peso insufficiente (IWL, Insufficient Weight Loss) o progressivo recupero del peso perso (WR, Weight Regain) dopo un iniziale perdita di peso (11). Entrambe le condizioni possono essere considerate complicanze a lungo termine della chirurgia bariatrica, poiché ne compromettono i benefici e favoriscono la persistenza o la recidiva delle complicanze (es. diabete mellito e ipertensione) con conseguenze negative sulla salute psico-fisica del paziente, nonché un significativo aumento dei costi sanitari (12). L'entità di tali condizioni è ancora difficile da stimare poiché non esiste ad oggi una definizione universalmente accettata e condivisa (13), presupposto necessario per valutarne la reale prevalenza, così come non risulta ancora chiaro quale sia il momento in cui si verifica il nadir, ovvero si raggiunge la perdita di peso maggiore dopo l'intervento e, dunque, quando valutare l'insufficiente risposta (14). D'altra parte, un lieve incremento ponderale è atteso ma va differenziato da quello patologico.

L'IWL è più frequentemente definito come una percentuale di eccesso di peso perso (% EWL, Excess Weight Loss) inferiore al 50%.

Per quanto riguarda il WR, da recenti revisioni della letteratura, le definizioni più utilizzate sono la percentuale di peso riacquistato rispetto al peso minimo raggiunto compreso tra il 10 e il 50% e la percentuale tra la perdita di peso minimo raggiunto e lo stato attuale con valori soglia variabili tra il 10 e il 25% (11,15).

La prevalenza di inadeguata risposta alla chirurgia bariatrica varia tra il 20 e il 30% ma a seconda della definizione e del tipo di intervento chirurgico può variare addirittura dal 3,9 al 71% (11).

Lo studio SOS (Swedish Obese Subjects), ampio studio prospettico multicentrico svedese ha rilevato che 10 anni dopo il bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB), i pazienti hanno riguadagnato in media il 38% del decremento ponderale massimo ottenuto al primo anno (16). Altri dati recenti dimostrano che il WR è stato del 27,8% (range 14-37%) dopo almeno 7 anni dall'intervento di sleeve gastrectomy laparoscopica (LSG) (17) e del 3,9% dopo 3-7 anni dall'intervento di bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB) (18).

MECCANISMI RESPONSABILI DEL FALLIMENTO DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

L'eziologia di una risposta inadeguata alla chirurgia bariatrica è certamente multifattoriale e include condizioni chirurgiche, ormonali, metaboliche, psicologiche e legate allo stile di vita che possono contribuire al suo verificarsi (Tab. 2). Tra queste, le modifiche anatomiche che si possono verificare nel tempo come la dilatazione della tasca gastrica, l'aumento delle dimensioni dello stomaco o alcune complicanze chirurgiche come la fistola gastro-gastrica svolgono un ruolo importante e per tale ragione devono essere sempre indagati e trattati, se possibile (19).

Tabella 2 ♦ Potenziali meccanismi coinvolti nella ripresa del peso (WR) dopo chirurgia bariatrica

CAUSE CHIRURGICHE	ADATTAMENTI ORMONALI	ABITUDINI ALIMENTARI E STILE DI VITA
Dilatazione della tasca gastrica	Modifiche delle fisiologiche fluttuazioni periprandiali degli ormoni responsabili del controllo dell'appetito (grelina, GIP, GLP-1, PYY)	Scarsa aderenza alle indicazioni dietetiche postprandiali
Aumento delle dimensioni dello stomaco		Alimentazione inadeguata all'intervento
Fistola gastro-gastrica	Ipoglicemia reattiva postprandiale tardiva	Abitudini alimentari disfunzionali (perdita di controllo durante i pasti, episodi di abbuffate)
		Vita sedentaria e mancanza di esercizio fisico

Diversi studi hanno, inoltre, dimostrato che le fluttuazioni ormonali responsabili della sazietà precoce e della riduzione della sensazione di fame, quali la riduzione dei livelli di grelina e l'aumento dei livelli di GLP-1, che si verificano dopo l'intervento bariatrico possono variare tra i soggetti e spiegare parzialmente il WR (20-21); in particolare, alcuni studi hanno dimostrato, nei soggetti con WR dopo bypass gastrico, più elevati livelli preoperatori di grelina e una minore secrezione postoperatoria di GIP, GLP-1 e PYY dopo il pasto rispetto a coloro che hanno ottenuto una perdita di peso significativa (22-24).

È evidente, dunque, come tali modifiche anatomiche e ormonali che alterano la sensazione di fame possano influenzare negativamente le abitudini alimentari, che rappresentano uno dei fattori responsabili del WR più importanti.

La mancata adesione alle indicazioni nutrizionali e comportamentali postoperatorie porta ad un aumento di peso. Nei soggetti già predisposti, la perdita di controllo durante i pasti, le abbuffate compulsive, l'alimentazione notturna, se non trattate in fase preoperatoria, si ripresentano frequentemente dopo l'intervento chirurgico bariatrico e sono significativamente associate al WR (15). L'aumento della sensazione di fame e un'alimentazione disordinata potrebbero essere attribuite anche all'ipoglicemia iperinsulinemica postprandiale tardiva che si verifica frequentemente nei pazienti sottoposti a RYGB. L'eccessiva secrezione di insulina dopo i pasti induce numerosi episodi di ipoglicemia che stimolano la fame e la ricerca frequente di cibi dolci (25). Una dieta non adeguata all'intervento chirurgico, abitudini alimentari disfunzionali, una vita sedentaria, così come la mancanza di aderenza a un follow-up ambulatoriale regolare e a lungo termine sono stati riportati come comportamenti post-chirurgici associati indipendentemente al WR (26). Per tale ragione, la motivazione del paziente e la disponibilità a mettere in atto adeguate modifiche delle abitudini alimentari e dello stile di vita, devono essere attentamente valutate in fase preoperatoria per un buon risultato a lungo termine.

Anche fattori psicologici possono influenzare il fallimento nella perdita di peso quali depressione, ansia, abuso di alcol e sostanze che andrebbero indagati già in fase preoperatoria (26).

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'IWL e del WR è ancora ampiamente dibattuto. Nel caso vi siano fattori chirurgici responsabili, la chirurgia di revisione rappresenta un'opzione efficace (19); tuttavia, questa richiede un re-intervento tecnicamente più complesso e con maggiore morbilità rispetto alla procedura primaria. Tali procedure possono essere eseguite in modo sicuro e con successo in centri di elevata specializzazione per la chirurgia bariatrica, dopo una valutazione multidisciplinare completa.

Le linee guida raccomandano, dopo aver escluso i fattori chirurgici, un intervento di rinforzo sulle abitudini alimentari e lo stile di vita, nonché l'utilizzo della terapia farmacologica (27).

Il più corretto approccio nutrizionale per i pazienti con IWL o WR è ancora dibattuto. Recentemente, è stata dimostrata l'efficacia a breve termine di un intervento nutrizionale chetogenico a contenuto calorico marcatamente ridotto (VLCKD, Very Low Calorie Ketogenic Diet) in questa categoria di soggetti (28): un programma con diverse fasi della durata di circa 18 settimane ha determinato una significativa perdita di peso con prevalente riduzione della massa grassa e mantenimento della forza muscolare nonché un miglioramento del profilo metabolico. In questi soggetti il trattamento è stato ben tollerato e ha determinato una riduzione del senso di fame e un maggiore controllo dell'alimentazione. Tale strategia terapeutica richiede un elevato livello di compliance da parte del paziente, un rispetto rigoroso delle indicazioni nutrizionali e l'utilizzo di pasti sostitutivi e, dunque, potrebbe non rappresentare l'opzione terapeutica ideale per alcuni pazienti. Non sono, inoltre, ad oggi, disponibili dati sull'efficacia a lungo termine di tale approccio che, tuttavia, potrebbe rappresentare uno strumento utile per i pazienti con IWL o WR dopo chirurgia bariatrica come parte di un approccio multimodale e sequenziale che comprenda altre strategie terapeutiche.

Tra le strategie terapeutiche, le linee guida suggeriscono l'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'obesità.

Attualmente sono disponibili in Italia alcuni farmaci per la gestione dell'obesità. Questi farmaci promuovono la perdita di peso e favoriscono l'aderenza alla dieta, migliorando anche le comorbilità, e rappresentano, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica, uno strumento utile per la gestione di una malattia complessa come l'obesità.

Orlistat

Un farmaco ben noto per la perdita di peso è l'orlistat, un inibitore della lipasi intestinale in grado di indurre decremento ponderale, riducendo l'assorbimento di circa un terzo dei grassi ingeriti (29). Il suo utilizzo nel paziente già sottoposto a chirurgia bariatrica è limitato ad un singolo dato su pazienti sottoposti a bendaggio gastrico regolabile, i quali hanno ottenuto una perdita di peso significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo (8 ± 3 kg vs 3 ± 2 kg, $p<0.03$) (30). Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza dell'orlistat dopo procedure malassorbitive nelle quali l'utilizzo di tale molecola potrebbe ulteriormente ridurre l'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Naltrexone/bupropione

Il naltrexone/bupropione è una combinazione di un antagonista oppioide e un antidepressivo noradrenergico/dopaminergico in grado di agire sinergicamente sul nucleo arcuato dell'ipotalamo e sul sistema di gratificazione dopaminergico mesolimbico, riducendo l'assunzione di cibo e aumentando la sazietà (31). È stato dimostrato che il binge-eating, la perdita di controllo durante l'alimentazione e il "grazing" (mangiare continuamente piccole porzioni di cibo) sono correlati a un maggiore recupero del peso dopo la chirurgia bariatrica (32-33). Alcuni studi retrospettivi che includevano diversi farmaci per il trattamento dell'obesità, compresa l'associazione naltrexone/bupropione, hanno mostrato una significativa perdita di peso nei pazienti non responsivi al trattamento (34-36). Tuttavia, in questi studi la prescrizione dei farmaci non era omogenea, rendendo difficile valutare l'efficacia della monoterapia con naltrexone/bupropione. Recentemente, un case-report ha dimostrato l'efficacia di tale farmaco nell'indurre decremento ponderale, migliorare l'iperfagia e la qualità della vita in un paziente affetto da obesità grave monogenica da deficit del recettore della melanocortina-4 (MC4R) già sottoposto ad intervento di bypass gastrico con successivo WR (37). La capacità di naltrexone/bupropione di influenzare l'assunzione di cibo, riducendo il desiderio irresistibile di cibo (craving) e facilitando il controllo dell'alimentazione potrebbe essere utile dopo la chirurgia bariatrica nel migliorare l'aderenza ai consigli nutrizionali; sono, tuttavia, necessari studi specifici per valutare il suo effetto in questa categoria di pazienti.

Liraglutide

Liraglutide al dosaggio di 3.0 mg è il primo analogo del GLP-1 approvato per il trattamento dell'obesità; ha dimostrato, infatti, di ridurre l'introito calorico attraverso vie di regolazione periferiche e centrali, essendo in grado di rallentare lo svuotamento gastrico e regolare l'appetito e la sazietà agendo sul nucleo arcuato dell'ipotalamo e sul nucleo del tratto solitario (38).

I benefici di liraglutide nel paziente non diabetico sottoposto a chirurgia bariatrica sono supportati da alcuni studi osservazionali (39-44) e uno studio randomizzato e controllato (45).

Lo studio BARI-OPTIMISE è, infatti, l'unico trial clinico randomizzato progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di liraglutide, 3.0 mg, rispetto al placebo, in aggiunta a un intervento sullo stile di vita in soggetti con perdita di peso insufficiente dopo chirurgia metabolica (45). I risultati hanno dimostrato che 24 settimane di terapia con liraglutide, 3.0 mg hanno consentito una riduzione significativamente maggiore della percentuale di peso corporeo rispetto al placebo (-8.82 [4.94] vs -0.54 [3.32], rispettivamente; $p<0.001$). Questa riduzione è stata associata a una diminuzione della massa grassa, a cambiamenti favorevoli nei fattori di rischio cardiometabolico e a un miglioramento della qualità della vita dei pazienti. In uno studio retrospettivo il miglioramento dei parametri cardio-metabolici ha consentito, inoltre, una significativa riduzione della prevalenza di sindrome metabolica (44). Una recente metanalisi dei dati disponibili in letteratura sull'utilizzo di liraglutide in questa categoria di pazienti ha dimostrato l'efficacia in termini di decremento ponderale (-7.9 kg; CI -10.4 ; -5.4 , $p<0.0001$) e riduzione di BMI (-3.09 kg/m²; CI 3.89 ; -2.28 , $p<0.0001$) in 24 settimane. Dai dati disponibili in letteratura, non sono emersi effetti collaterali differenti da quelli riscontrati nei pazienti non sottoposti ad intervento bariatrico. È stato ipotizzato che i pazienti con livelli più elevati di GLP-1 dopo chirurgia bariatrica abbiano risultati migliori nella perdita di peso rispetto ai pazienti con livelli più bassi (23, 46). In questi ultimi, anche l'attenuazione della fame è risultata meno pronunciata. L'utilizzo di un agonista del GLP-1, come

la liraglutide, potrebbe, pertanto, ripristinare i livelli di GLP-1, attenuando la sensazione di fame e facilitando l'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali post-bariatriche.

CONCLUSIONI

L'obesità è una malattia complessa e il suo trattamento necessita di un approccio multidisciplinare che comprenda un intervento sull'alimentazione e sullo stile di vita, modifiche comportamentali, farmacoterapia e chirurgia bariatrica. Tuttavia, questo approccio complesso non garantisce sempre risultati a lungo termine. La chirurgia bariatrica è considerata la strategia più efficace per la perdita di peso a lungo termine; tuttavia, anche questa, talvolta, fallisce. Il recupero del peso dopo un iniziale decremento, anche nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, conferma chiaramente che l'obesità è una malattia cronica e necessita di un trattamento e di un follow-up costanti per tutta la vita. L'inadeguata risposta alla chirurgia bariatrica rappresenta, d'altra parte, una grave complicanza a lungo termine del trattamento poiché la ricomparsa di una condizione di obesità comporta anche la ripresa di tutte le comorbilità e dei fattori di rischio cardio-metabolico legati a tale patologia. È noto che i risultati a lungo termine della chirurgia bariatrica dipendono in gran parte dai fattori alimentari e comportamentali. Quasi il 25% dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica ha difficoltà ad aderire alle indicazioni nutrizionali postoperatorie raccomandate, sperimentando un aumento della fame e minore controllo dell'alimentazione. Il rinforzo sullo stile di vita e sui comportamenti alimentari è essenziale nella gestione a lungo termine dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica e l'utilizzo di regimi alimentari di maggiore efficacia, quali le VLCKD, potrebbero facilitare la gestione nutrizionale a breve termine. La terapia farmacologica per il trattamento dell'obesità potrebbe favorire e rendere più efficace le modifiche nutrizionali, offrendo un significativo beneficio aggiuntivo, come già dimostrato da evidenze di letteratura. Ancora nuove molecole, con un'efficacia maggiore rispetto ai farmaci attualmente in commercio, saranno presto disponibili e richiederanno una valutazione della sicurezza e dell'efficacia in questa particolare categoria di soggetti. Esse potrebbero, tuttavia, offrire nuovi approcci personalizzati per il trattamento di una malattia complessa, cronica e recidivante quale è l'obesità.

BIBLIOGRAFIA

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019; 12:131-136. Doi: 10.1159/000497124.
2. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM*. 2018; 111(7):437-443. Doi: 10.1093/qjmed/hcx152.
3. Global BMI Mortality Collaboration Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046):776-786, 2016. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
4. World Obesity Federation. World Obesity Atlas. 2023. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>.
5. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):183-197. Doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
6. Vinciguerra F, Frittitta L. Terapia farmacologica dell'obesità: attualità e prospettive future. *L'Endocrinologo*. 2022; 23:275-280. Doi: 10.1007/s40619-022-01068-7.
7. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al., on behalf of the SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity Without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023; 389:2221-2232.
8. Linee guida di buona pratica clinica nella selezione, nella preparazione, nel trattamento perioperatorio e a lungo termine del paziente con obesità sottoposto a chirurgia metabolico-bariatrica. 2016. https://www.sicob.org/oo_materiali/linee_guida_2016.pdf.
9. Linee guida ISSS della SICOB (società italiana di chirurgia dell'obesità e delle malattie metaboliche). La terapia chirurgica dell'obesità e delle complicanze associate 2023. <https://www.iss.it/-/terapia-chirurgica-obesita-e-complicanze>.
10. Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN, et al. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019; 29(Suppl 4):309-345. Doi: 10.1007/s11695-019-04032-x.

11. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg.* 2021; 31(4):1755-1766. doi: 10.1007/s11695-020-05160-5.
12. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, de Turenne G, Bouillot JL, Poitou C, Oppert JM, Blüher M, Stumvoll M, Mingrone G, Ledoux S, Zucker JD, Clément K, Aron-Wisnewsky J. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2018; 41(10):2086-2095. Doi: 10.2337/dc18-0567.
13. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the performance of common measures of weight regain after bariatric surgery for association with clinical outcomes. *JAMA.* 2018; 320:1560-1569.
14. Kim EY. Definition, Mechanisms and Predictors of Weight Loss Failure After Bariatric Surgery. *J Metab Bariatr Surg.* 2022; 11(2): 39-48. Doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.39.
15. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2021; 35(8):4069-4084. Doi: 10.1007/s00464-021-08329-w.
16. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351:2683-2693.
17. Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14(6):741-747. Doi: 10.1016/j.soard.2018.02.027.
18. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, Gourash W, Horlick M, Mitchell JE, Pomp A, Pories WJ, Purnell JQ, Singh A, Spaniolas K, Thirlby R, Wolfe BM, Yanovski SZ. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018; 153 (5):427-434. Doi: 10.1001/jamasurg.2017.5025.
19. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, Carrano FM, Agresta F, Alarçon I, Azran C, Bouvy N, Balaguè Ponz C, Buza M, Copaescu C, De Luca M, Dicker D, Di Vincenzo A, Felsenreich DM, Francis NK, Fried M, Gonzalo Prats B, Goitein D, Halford JCG, Herlesova J, Kalogridaki M, Ket H, Morales-Conde S, Piatto G, Prager G, Pruijssers S, Pucci A, Rayman S, Romano E, Sanchez-Cordero S, Vilallonga R, Silecchia G. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020; 34(6):2332-2358. Doi: 10.1007/s00464-020-07555-y.
20. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346:1623-1630.
21. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2012; 22:1084-1096.
22. Tamboli RA, Breitman I, Marks-Shulman PA, Jabbour K, Melvin W, Williams B, et al. Early WR after gastric bypass does not affect insulin sensitivity but is associated with elevated ghrelin. *Obesity.* 2014; 22:1617-1622.
23. Santo MA, Riccioppo D, Pajeccki D, Kawamoto F, de Cleve R, Antonangelo L, et al. WR After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. *Obes Surg.* 2016; 26:919-925.
24. Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. WR after rouxen-Y: a significant 20 % complication related to PYY. *Nutrition.* 2008; 24:832-842.
25. Roslin M, Damani T, Oren J, Andrews R, Yatco E, Shah P. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc.* 2011; 25:1926-1932.
26. King WC, Belle SH, Hinerman AS, Mitchell JE, Steffen KJ, Courcoulas AP. Patient Behaviors and Characteristics Related to WR After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2019. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003281.
27. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts.* 2017; 106:597-632.

28. Vinciguerra F, Longhitano S, Carrubba N, Piazza L, Di Stefano C, Arpi ML, et al. Efficacy, feasibility and tolerability of ketogenic diet for the treatment of poor response to bariatric surgery. *J Endocrinol Invest.* 2023; 46(9):1807-1814.
29. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27:155-161.
30. Zoss I, Piec G, Horber FF. Impact of orlistat therapy on weight reduction in morbidly obese patients after implantation of the Swedish adjustable gastric band. *Obes Surg.* 2002; 12:113-117.
31. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376:595-605.
32. Pizato N, Botelho PB, Gonçalves VSS, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effect of Grazing Behavior on WR Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017; 9:1322.
33. Kofman MD, Lent MR, Swencionis C. Maladaptive eating patterns, quality of life, and weight outcomes following gastric bypass: results of an Internet survey. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18:1938-1943.
34. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for WR or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13:491-500.
35. Srivastava G, Buffington C. A Specialized Medical Management Program to Address Post-operative WR in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2018; 28:2241-2246.
36. Nor Hanipah Z, Nasr EC, Bucak E, Schauer PR, Aminian A, Brethauer SA, Cetin D. Efficacy of adjuvant weight loss medication after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14:93-98.
37. Welling MS, Mohseni M, van der Valk ES, van Hagen JM, Burgerhart JS, van Haelst MM, van Rossum EFC. Successful naltrexone-bupropion treatment after several treatment failures in a patient with severe monogenic obesity. *iScience.* 2023; 14; 26(3):106199. doi: 10.1016/j.isci.2023.106199.
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373:11-22.
39. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019; 9(4):e12323.
40. Muratori F, Vignati F, Di Sacco G, Gavazzi L, Pellegrino D, Del Prete M. Efficacy of liraglutide 3.0 mg treatment on weight loss in patients with weight regain after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2022; 27(7):2775-2781.
41. Horber FF, Steffen R. Reversal of long-term weight regain after Roux-en-Y gastric bypass using liraglutide or surgical revision. A prospective study. *Obes Surg.* 2021; 31(1):93-100.
42. Elhag W, El Ansari W. Effectiveness and safety of liraglutide in managing inadequate weight loss and weight regain after primary and revisional bariatric surgery: anthropometric and cardiometabolic outcomes. *Obes Surg.* 2022; 32(4):1005-1015.
43. Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of high-dose liraglutide as an adjunct for weight loss in patients with prior bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018; 28(11):3553-3558.
44. Vinciguerra F, Piazza L, Di Stefano C, Degano C, Pulvirenti A, Baratta R, et al. High-dose liraglutide improves metabolic syndrome in poor responders to bariatric surgery. *Front Nutr.* 2023; 13(10): 1183899.
45. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahama-dze C, et al. Safety and efficacy of liraglutide, 3.0 mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2023; 26:e232930.
46. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes.* 2013; 37:1452-1459.