



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

CLINICA CHIRURGICA 1^A

Direttore: Ch.mo Prof. Stefano Merigliano

TESI DI LAUREA

Sicurezza ed efficacia dell'endoplicatura gastrica nel paziente obeso

RELATORE: Prof. Lino Polese

CORRELATORE: Dott. Mirto Foletto

LAUREANDA: Emilia Giugliano

MATRICOLA: 1139780

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Indice

Abstract	1
Abstract	4
Introduzione	8
Epidemiologia.....	11
Obesità epidemica	13
Excursus storico.....	14
Lo stigma dell'obesità	20
Obesità primitiva, secondaria e iatrogena	24
Obesità come malattia infettiva	25
Obesità infantile.....	27
Classificazione e valutazione clinica	28
Valutazione del comportamento alimentare	28
Valutazione psicologica.....	32
Patologie associate all'obesità.....	33
Patologie cardiovascolari	33
Diabete di tipo 2.....	35
Dislipidemie.....	37
Patologie delle gonadi.....	37
Malattie respiratorie.....	40
Malattie gastroenteriche	42

Cancro	43
Patologie del sistema muscoloscheletrico	44
Aspetti psicologici	46
Terapia dell'obesità	47
La terapia farmacologica	49
Il supporto psicologico	56
Chirurgia bariatrica	58
Tipi di intervento chirurgico	61
Le procedure endoscopiche	67
Altre tipologie di intervento	73
Migliorare l'outcome della chirurgia bariatrica	75
Endoplicatura gastrica	76
Descrizione della strumentazione dell'endoplicatura e della procedura ...	79
Effetti collaterali dell'endoplicatura	80
Learning curve	81
Scopo	82
Materiali e metodi	84
Follow up	89
Analisi statistica	91
Risultati	92
Discussione	95

Conclusione	104
Bibliografia	106

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Polese Lino, il mio Maestro, che mi ha seguito in questi quattro anni permettendomi di vivere esperienze uniche, e il Dott. Foletto Mirto per la formazione in ambito bariatrico e per la Sua cordiale disponibilità; un grazie speciale all'Ing. Del Magro Alessandro.

Sono infinitamente grata per essere stata accolta dal personale infermieristico della piastra endoscopica e della piastra operatoria del secondo piano del policlinico.

Un grazie anche a tutti i professori e agli specializzandi del reparto che con la loro allegria, ma anche preparazione hanno reso il mio percorso ancora più completo e gratificante.

E non ultimi, grazie alla mia famiglia e a chi mi ha sostenuto sia fisicamente che via etere.

Abstract

Introduzione: l'obesità è la protagonista della nuova epidemia del Ventunesimo Secolo e, come condizione, presenta un impatto economico e sociale molto pesante. La così detta "globesità" colpisce ormai tutte le fasce di età della popolazione, inclusa la pediatria, e si accompagna a un grado elevato di morbilità e mortalità. Detto ciò, si cerca di applicare e di trovare la migliore terapia per accompagnare la correzione dello stile di vita.

La chirurgia bariatrica, una delle più efficaci soluzioni, ha permesso di intervenire quando le sole terapie conservative non sono risultate sufficienti, di migliorare la qualità di vita e di ridurre la mortalità intervenendo sulle comorbidità legate all'eccesso di peso. Le terapie endoscopiche, grazie alla loro mininvasività, si stanno sviluppando sempre più anche per l'obeso.

Scopo: attraverso questo studio si è cercato di analizzare la sicurezza della Endoscopic Sleeve Gastrectomy (ESG) con la strumentazione Apollo e la sua efficacia anche nel lungo termine. Sono stati anche ricercati i fattori che influenzano il risultato della procedura.

Materiale e Metodi: in questo studio prospettico sono stati reclutati tutti i pazienti consecutivamente trattati con intervento di ESG per obesità.

La procedura è stata proposta ai pazienti con obesità di I grado, in pazienti con obesità di grado severo e controindicazione a intervento chirurgico di sleeve gastrectomy.

La tubulizzazione dello stomaco è stata eseguita grazie a una serie di suture lungo la grande curvatura mediante multipli punti.

Nel primo giorno post-operatorio (POD-1), i pazienti sono stati sottoposti a un'RX con mezzo di contrasto che permetteva di controllare la corretta funzionalità.

I pazienti venivano rivisti al follow up a 3 e 12 mesi. In tale occasione si è valutato lo stato della perdita di peso per calcolare il % EWL (Excess Weight Loss) e il %TBWL (Total Body Weight Loss); oltre a ciò, si sono ricercati eventuali miglioramenti grazie all'intervento in presenza di OSAS (Obstructive Sleep Apnea Disease), di dolore articolare, di GERD (Gastroesophageal Reflux Disease) e di DMT2 (Diabetes Mellitus Type 2).

È stato, inoltre, analizzato come la lunghezza della sleeve, il numero di punti eseguiti, il BMI iniziale e la durata dell'intervento abbiano impattato sull' %EWL e sul %TBWL.

Risultati: sono stati operati 36 pazienti dal mese di dicembre 2019 a quello di luglio 2022, con età media di 53 ± 12 anni e un BMI mediano pari a 38; tra questi 14 erano ad alto rischio a causa delle loro comorbidità. Alcuni presentavano condizioni patologiche importanti quali trapianto di fegato, insufficienza renale in stadio terminale, insufficienza cardiaca e respiratoria.

Gli episodi di complicanze sono stati 2 entrambi caratterizzati da sanguinamento (5,4%) e risolti conservativamente.

A tre mesi il BMI medio è risultato essere 34,4 e a un anno pari a 31,8; a tre mesi il %TBWL e l' %EBWL sono stati rispettivamente $12,5 \pm 10,0$ e $50,0 \pm 11,0$ ($p < 0,05$).

Dopo un follow up di 12 mesi il valore del %TBWL e del %EWL sono stati rispettivamente $13,4 \pm 10,4$ e $53,1 \pm 36,1$ ($p < 0.05$).

Tra i fattori considerati, quelli che sono risultati significativamente correlati con la %EWL, sono stati il BMI, che ha un impatto positivo sulla perdita di peso quando il valore iniziale è $< 40 \text{ kg/m}^2$ (51 vs 23 , $p < 0.05$), e una tubulizzazione superiore a $1/3$ della lunghezza dello stomaco che risulta essere positiva per una maggiore perdita di peso (45 ± 26 vs 18 ± 11) ($p < 0.05$).

18 dei 26 pazienti seguiti per un anno hanno mantenuto o perduto ulteriore peso (70%), due hanno eseguito un intervento di chirurgia bariatrica tradizionale dato il fallimento della prima metodologia.

Conclusioni: l'ESG risulta essere una tecnica sicura anche in coloro che hanno severe comorbidity e per i quali è controindicato l'intervento chirurgico. L'effetto sulla %EWL è maggiore nei pazienti con BMI iniziale ≤ 40 e la cui lunghezza della costrizione è maggiore di $1/3$ della lunghezza gastrica; il risultato si mantiene nel tempo, anche dopo un anno di follow-up.

Abstract

Background: Obesity is a major pandemic disease of the 21st Century and it is important for the social and economic aspect. The so-called “globesity” affects all the population including the pediatric. It is associated with a high rate of mortality and morbidity. What is hard to find is what kind of intervention is the best associated with the changing of lifestyle and diet. Bariatric surgery allows to act when the conservative therapies aren’t sufficient and the surgery and allowed to improve the quality of life and reduce mortality thanks to its intervention on weight loss. The new endoscopic therapies are developing more and more thanks to their minimally invasivity.

Aim: the purpose of this study is to analyze the security and the efficacy of the ESG made with the Apollo’s equipments, even in the long term. All the factors that could influence the results of the weight loss have been researched.

Methods: In this prospective study all the patients have been recruited consecutively and have been treated with ESG because of their obesity. The guideline suggests that patient with obesity of grade I, a severe obesity and contraindications for traditional surgery are allowed to be treated with ESG.

In particular, the selected patients in our study couldn’t be treated with traditional bariatric surgery because of their risky comorbidities or BMI not sufficiently high. The tubulization of the stomach was performed by a series of suture made by some stiches along the large curvature.

In the first day after the procedure (POD-1), an RX of the upper GI with water soluble contrast have been made to control the motility of the organs.

Patients were reviewed at the follow up after 3 and 12 months. There, the weight loss and the %EWL and %TBWL have been evaluated; on other hand have been checked the status of OSAS (Obstructive Sleep Apnea Disease), GERD (Gastroesophageal Reflux Disease), articular pain and DMT2 (Diabetes Mellitus Type 2).

In addition, the impact on the final %EWL and %TBWL of the sleeve length, the number of stitches, the initial BMI and the length of the procedure was analyzed.

Results: 36 patients were operated between December 2019 and July 2022 of the median age of 53 ± 12 years and a median BMI of 38 and 14 of them are high risk patient because of their comorbidity. In particular, 14 patients have been treated with the endoscopic procedure for their severe obesity with comorbidities, including liver transplant, end-stage kidney disease, severe cardiovascular and respiratory diseases.

Two patients presented complications (5,4%) and all of these do not need surgical or endoscopic intervention.

After three months, the mean BMI was 34,4 and after a year 31,8; the %TBWL and the %EWL after three months were $12,5\pm 10,0$ and $50,0\pm 11,0$ respectively ($p<0.05$).

After one year %TBWL and %EWL were $13,4\pm 10,4$ and $53,1\pm 36,1$ respectively ($p<0.05$).

The BMI, when its initial value is equal or lower of 40, is correlated on the weight loss (51 vs 23, $p<0.05$); the length of the tubulization is also significant in the

weight loss when it is more than 1/3 of the stomach's length (45 ± 26 vs 18 ± 11) ($p < 0.05$).

Out of 18 of 26 patients followed for over a year have maintained or augmented the weight loss (70%); two patients have been undergone on traditional sleeve gastrectomy because of the failure of the endoscopic treatment.

Conclusions: ESG is a safe and effective technique, even in difficult patient for whom surgery is contraindicated. The effect on weight loss, measured with the %EWL, is greater in patients whose initial BMI is ≤ 40 and the final length of the sleeve is more than the 1/3 of the stomach and the losses are maintained over time even after a follow-up year.

Introduzione

La parola obeso deriva dal latino *obesus*. È una parola composta dalla particella intensiva *ob* e dal participio passato di *edere*, mangiare. L'obesità è una delle malattie più diffuse sia nel mondo sviluppato che in quello in via di sviluppo e include problematiche tanto sanitarie quanto sociali. [1]

Cosa si intenda per "grasso" è negli occhi di chi guarda. Ogni epoca e ogni cultura hanno stabilito quale fosse il peso accettabile e il limite oltre il quale esso diviene inaccettabile, malsano, brutto e fonte di degenerazione. Oggigiorno il *focus* è legato a una questione di benessere e di pericolo per la salute, cioè per quella gamma di qualità positive che qualunque società vorrebbe vedere in tutti i suoi cittadini. Il soggetto sano è una persona che si prende cura di sé e presenta un rendimento socioeconomico elevato e virtuoso: la buona salute permette di produrre in maniera costante, non avendo necessità di periodi di malattia e non presenta costi per la sanità, inclusi bisogni speciali in cronico.

La caratteristica dell'obesità è che non rappresenta una variante morfologica dell'essere umano, ma un importante fattore di rischio per numerose patologie; per classificare una persona "obesa" bisogna considerare il suo peso corporeo che deve superare del 30%. Il sovrappeso, invece, si trova nel range tra il 20 e il 30% di eccesso rispetto al peso considerato come sano.

L'espressione numerica dell'IMC è la seguente:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altezza}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Una delle prime problematiche, che sta alla base dell'inclusione nella categoria degli obesi di un determinato paziente mediante un dato oggettivo come il peso, è legata al fatto che questa inclusione è influenzata da innumerevoli condizioni, fisiologiche e non, fluttuanti o stabili. Fondamentale è quindi valutare la composizione corporea, definendo in percentuale la massa grassa, la massa magra e l'acqua corporea.

La metodologia principe è l'impedenziometria, che risulta essere estremamente agevole ed economica nell'applicazione e che viene utilizzata ambulatorialmente anche dai dietisti.

L'obesità è differenziata in tre differenti gradi:

- primo grado: 30-34,9 kg/m²;

-secondo grado: 35-39,9 kg/m²;

-terzo grado: >40 kg/m².

È fondamentale valutare lo stato nutrizionale del paziente in modo da inquadrarlo clinicamente, generalmente mediante la BIA (Bioelectrical Impedance Analysis), la DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) o l'antropometria, che determina anche l'aspetto metabolico del soggetto e si definisce con un minimo dispendio economico.

La BIA risulta essere un'ottima tecnica non invasiva, ad alta riproducibilità e di medio costo, che permette di valutare la quantità di acqua totale, di massa magra e di grassa. La valutazione sfrutta la capacità fisica dell'impedenza al passaggio di una corrente alternata a basso voltaggio attraverso le mani e i piedi. L'impedenza risulta essere direttamente proporzionale all'acqua e agli elettroliti contenuti nel

tessuto. La massa grassa è il tessuto con minor impedenza, data la sua intrinseca scarsa idratazione.

La DXA è, poi, la tecnica di riferimento per la valutazione della massa minerale. Deriva infatti dalla MOC (mineralometria ossea computerizzata), la progenitrice, che è stata ampliata allo studio dei tessuti molli. Tale tecnica sfrutta la capacità di ciascun tessuto di bloccare in maniera più o meno intensa i raggi X, è densità dipendente rispetto alla qualità del tessuto e permette anche di definirne la distribuzione. Risulta essere quindi molto precisa, affidabile e riproducibile, ma anche costosa e con la necessità di ambienti e di personale specifici.

Sebbene il peso sia poco affidabile per definire la composizione corporea, risulta essere ottimale per il *follow up* a lungo termine, soprattutto se associato alla misurazione delle circonferenze. In particolare, per valutare la distribuzione adiposa, si considerano i diametri del braccio per la valutazione della massa magra e della vita per lo stato di grasso viscerale e per la prognosi di malattie cardiovascolari.

Anche la plicometria è uno strumento utile, veloce ed economico per la quantificazione del grasso sottocutaneo, sempre associato al rischio di malattia, indipendentemente dall'IMC.

Una figura di spicco nella cultura del benessere, al di fuori della società medico-scientifica, è la first lady Michelle Obama, secondo la quale l'obeso è un soggetto che presenta problematiche sociali e morali, il che ha rafforzato lo stereotipo che queste persone siano pigre e stupide, incapaci di gestire la propria salute. [2]

Considerando l'ambiente medico, invece, la categoria dei genetisti afferma che l'obesità ha una causa di natura ereditaria; contrariamente, gli endocrinologi

affermano che si tratta di un disequilibrio metabolico; per gli infettivologi la colpa è dei virus; inoltre c'è chi incolpa il cibo fast e la mancanza di quello biologico, chi invece sostiene che l'eccesso di peso sia l'effetto di una scarsa attività fisica.

Come si può comprendere, quindi, è difficoltoso e non immediato definire se un soggetto è obeso, ma anche malato. Uno dei migliori modi per scoprirlo è, secondo H. G. Gadamer, chiedere al paziente se si sente "malato": questo è il sistema migliore per valutarne lo stato vero di salute [3]. Anche Nietzsche, quando tratta di patologie, scriveva che prima di curare la malattia, bisogna tranquillizzare il malato sulle idee che lui ha sulla stessa, quindi è necessario trattare l'essere umano prima del malessere [4].

Epidemiologia

Negli scorsi anni, l'obesità è stata protagonista di una riconcettualizzazione e soggetta a campagne di sanità pubblica, essendo considerata un segnale di pericolo per la società. Si è giunti così a una nuova "epidemia sanitaria pubblica" che ha spostato l'attenzione dall'HIV degli anni 80. Nel 2002 è stata ufficializzata l'epidemia globale di obesità che ha sostituito il "nemico" tabacco nella guerra della sanità pubblica [5]. Addirittura, gli USA, durante il reclutamento dei militari per la guerra in Iraq, si sono ritrovati in difficoltà per l'eccesso di peso di molti giovani che li rendeva inadatti alla leva [6].

Secondo l'OMS sono presenti almeno 400 milioni di individui obesi di età superiore ai quindici anni e in Italia, la percentuale risulta essere del 10%, con un picco nelle Isole e nel Meridione. Già nel 1997 l'OMS ha riconosciuto tale condizione come

problema mondiale, dato che sono stati superati i 3,4 milioni di morti a causa delle complicanze dell'obesità.

Le donne sembrano esserne maggiormente affette e il reddito determina un gradiente particolare: nei Paesi più poveri segue proporzionalmente la ricchezza; nei Paesi a medio reddito è meno evidente; nei Paesi più ricchi l'associazione è negativa. In questi ultimi, in aggiunta, c'è anche una stretta associazione con il livello di istruzione, che è inversamente proporzionale all'IMC.

Il Centro Nazionale di Prevenzione e Controllo della Malattia (CCM), appartenente al Ministero della Salute, ha messo in atto il sistema "OKkio alla salute" per la valutazione dell'eccesso di peso nell'infanzia. Questo progetto è incluso in uno più grande, di livello mondiale, mediato dall'OMS e chiamato "Childhood Obesity Surveillance Initiative" (COSI). Con questo progetto vengono raccolti tutti i dati relativi alle diete e all'attività fisica dei bambini che frequentano il terzo anno di scuola primaria e le attività promozionali proposte dalla scuola.

In età scolare, il sesso maschile risulta essere maggiormente colpito dall'obesità e le cause di questa condizione patologica possono essere legate sia allo stile di vita che a fattori genetici. La prevalenza aumenta fino ai 74 anni, poi, in età più avanzata, la percentuale di obesi scende gradualmente.

In Italia un metodo per valutare l'andamento di tale patologia e per monitorare l'incidenza è il sistema "PASSI" che, mediante una continua raccolta di campionamenti della popolazione adulta, colleziona informazioni sugli stili di vita e sull'adesione ai programmi di prevenzione. Nella popolazione oltre i 65 anni, invece, la raccolta è inclusa nel "PASSI d'argento".

Secondo R. Micciolo et al., la crescita degli obesi in Italia, nonostante il cambiamento delle abitudini alimentari, non segue l'andamento epidemico del resto del globo, infatti, la crescita non è esponenziale come nel resto del mondo occidentale [7].

Contrariamente, negli Stati Uniti, la pizza, tipico piatto italiano, è il capro espiatorio dell'obesità secondo J. Dean, che ingrassò di 44 kg in quattro anni [8].

Obesità epidemica

Epidemia è una parola che definisce sia un incremento su vasta scala in un tempo limitato di una certa malattia, sia la sua incidenza in una collettività o in una regione oltre la normale aspettativa statistica, incidenza che viene spesso associata a patologie di natura infettiva. Può evolvere in pandemia quando è di entità importante a livello spaziale e non necessariamente quando coinvolge il globo.

La parola epidemia è stata associata all'obesità per la prima volta negli anni 80 in seguito ai rischi associati all'aumento eccessivo di IMC, in particolare, quando ha coinvolto la popolazione pediatrica e sono iniziati a comparire titoli di articoli giornalistici come "L'epidemia di obesità tra i bambini fa aumentare il rischio di diabete" [9]. L'eccesso di peso è divenuto, da questo periodo in poi, un fenomeno che si è diffuso come se ci fosse stato un vettore che lo avesse fatto dilagare a macchia d'olio e che ha comportato più preoccupazione di qualsiasi altro pericolo,

come, per esempio, l'abuso di droghe o la violenza nelle scuole, in particolare negli USA.

La questione è diventata influente anche in ambito politico, anche se è una condizione "fenomenologicamente" fisica che si manifesta attraverso le dimensioni corporee, le cui basi patologiche sono molteplici. Inoltre, non si muore di obesità, bensì delle complicanze a essa associate. L'eccesso di peso comporta, per esempio, l'insorgenza di diabete, una delle principali comorbidità, che, a sua volta, porta a patologie vascolari potenzialmente mortali.

Excursus storico

Nel 1620 T. Venner ha definito il corpo obeso come "inadeguato per tutti gli atti corporei" a causa di una eccessiva quantità di umori e meno resistente alle eziologie esterne di malattia [10]. Successivamente, durante il regno di Enrico VII, Francis Bacon ha chiamato questa condizione malattia "del sudore", a indicare sempre quell'eccesso di umori causato da un'eccessiva fatica fisica. [11].

Già nel periodo di Charles Dickens la figura dell'obeso acquista evidenza, in particolare nel romanzo del 1836 "Il Circolo Pickwick", un'opera vittoriana "dove il desiderio di cibo va a sostituire l'atteggiamento settecentesco verso il sesso nella comica armonia dickensoniana" [12]: il desiderio non è più rappresentato "a letto", bensì a tavola. L'autore si concentra con un'immagine descritta in maniera quasi fotografica che si centra sull'obesità, similmente a come aveva fatto con la pazzia negli "Sketches by Boz", e si focalizza prevalentemente sulla fisiognomica in un romanzo dove sono tutti obesi [13]. Secondo la critica di J. McMaster, ci sono

due tipologie di obesi: quelli allegri, pingui e solari, sprizzanti energia, come il signor Samuel Pickwick, e quelli tronfi come il giovane servitore Joe. Quest'ultimo si addormenta spesso e tende a evitare il lavoro, proprio come Sancho Panza [14]. Presenta, in più, un movimento di natiche quasi animalesco e si addormenta appena si ferma. Viene descritto come una bestia medievale accecata dall'accidia ed è chiamato anche "mio giovane barile" dal signor Weller, il suo datore di lavoro, che rimarca il corpo veramente obeso del ragazzo. Durante il periodo vittoriano l'obesità era una malattia mortale e Joe rappresenta un'obesità causata "dall'ingordigia ridicola dei poverissimi tirapiedi" (G.T. Houston) [15]. Condizione diversa era quella di Pickwick perché era grasso, ma agile di corpo e di mente: la sua era un'obesità nata dal godimento signorile. Contrariamente il ragazzo Joe è lento e svogliato, pesante e sonnolento: è malato socialmente.

Dickens, poi, rimarca la fisiognomica e sottolinea che l'espressione facciale, per la grassezza patologica del servitore, era difficilmente comprensibile rispetto allo stato mentale del soggetto e lo rendeva quasi imperscrutabile. Nel romanzo, però, il giovane dimostra interesse per la collega Mary e ciò prova, quindi, che il grasso ragazzo dimostra piacere per altro che non sia il cibo: un evento quasi impossibile per un soggetto ritenuto menomato dalla società vittoriana [16].

L'impotenza e l'aspetto sottosviluppato dal punto di vista sessuale del giovane obeso è osservabile anche negli scritti del medico coloniale W.G Don che descrive un soggetto diciottenne nelle strade di Bombay alto un metro e ventitré e pesante 90 kg. Il suo modo di camminare era normale, ma presentava anomalie respiratorie e degli organi genitali iposviluppati simili a quelli di un infante [17].

Secondo questi autori la grassezza non è mascolina, rende poco chiara l'espressività facciale e, di conseguenza, riduce la comunicazione fino alla incomprendibilità. Il grasso è associato a inerzia quando è in eccesso, e Dickens accusava già, oltre l'ipernutrizione, la probabile natura congenita.

Il medico illuminista C.W. Hufeland, invece, incolpava il grasso e la sedentarietà di essere cause di morte, come anche l'eccesso in senso opposto: occorreva puntare al giusto mezzo aristotelico. In questo periodo inizia a diffondersi la dieta come concetto di moderazione: il soggetto grasso è "punibile" mediante malattia, mentre la longevità è un premio per il magro. Il bambino grasso, inoltre, era visto come un essere primitivo che, come Joe, è costretto a sopprimere i suoi desideri e le sue pulsioni [18].

Nascono le teorie secondo cui l'obesità, soprattutto infantile, era causata da eventi interni o da eventi esterni; chiave di volta è stato A. Froehlich che ha studiato un quindicenne obeso con infantilismo gonadico, sindrome che ha poi preso il nome da Froehlich stesso, differenziando poi l'obeso malato da quello sano, ma sovrappeso [19].

Joe è un personaggio importante tanto che nella letteratura scientifica, per la precisione nell'importante "The Lancet" nel 1893, è stato riportato un caso di soldato narcolettico con una condizione di scarsa intelligenza ed eccesso di peso, proprio come il servitore vittoriano ed è stato pure proposto un paragone diretto tra i due soggetti [20].

A fine Ottocento, W. Ord ha descritto, collegandolo a Joe, un caso di ipotiroidismo in fase terminale in un cameriere trentenne che era stato ricoverato a Londra: gozzo, esoftalmo, alterazione dello stato mentale [21]. Rispetto alla creatura di

Dickens vengono aggiunti l'aspetto del gozzo e il rallentamento mentale. Il caso sembra, dunque, essere un ipopituitarismo o "sindrome adiposo-genitale", con ridotta crescita e sviluppo dell'organismo. Il collegamento è stato fatto da Watson-Williams, che connota anche una normointelligenza, ma con la tipica facies "a budino" [22].

Nella metà del Novecento è nata la sindrome omonima di Pickwick, nel contesto degli studi pneumologici dell'università di Harvard condotti da C.S. Burwell. È una patologia caratterizzata da apnee ostruttive del sonno, che comportano letargia durante la giornata, a causa dell'ipossiemia, e presenta anche policitemia di compenso e iperfagia; la scelta del nome fa riferimento al titolo del romanzo, anche se sarebbe più corretto legarla al giovane Joe [23].

La dottoressa C. Burch ha citato Joe nel suo trattato sulle patologie del comportamento alimentare, connettendolo a una condizione familiare di rifiuto. Sosteneva che la predisposizione a ingrassare ha delle basi strutturate durante la vita fetale e lo sviluppo neonatale, perché la madre ipernutre il figlio per compensare il rifiuto emotivo nei suoi confronti. Si è osservato, quindi, che si può presentare un margine di miglioramento del peso se il bambino è inserito in un adeguato contesto sociale e se è maschio.[24]

Quando si è iniziato a studiare l'aspetto ormonale, la chiave di volta è stata la scoperta della leptina nei topi *ob* di J. M. Friedman. Topi a cui era stato indotto un deficit di tale ormone, secreto dall'adipe, che controregola la necessità del soggetto di nutrirsi.

Nel 2006, C. Rebec ha scritto le nuove avventure del signor Pickwick, facendo rinascere Joe, e connettendo la condizione patologica descritta da Dickens con la

moderna scoperta della leptina. In realtà, pochi soggetti trovano giovamento dalla somministrazione di tale ormone, tranne quelli che hanno un marcato e specifico deficit genetico. Raramente, infatti, l'obesità ha una base data dalla scarsità di leptina. [25].

Al giorno d'oggi, anche i soggetti giovani stanno a dieta per motivi sia di perdita che di guadagno di peso. La motivazione è generalmente legata al fatto che hanno paura di essere derisi, vogliono apparire più sani e sono spinti dalle pressioni dell'ambiente familiare e/o sportivo. Gli adolescenti vengono inoltre influenzati dalle riviste, così come i preadolescenti, anche se spesso il condizionamento avviene già prima da parte dei genitori. Molti bambini sono a conoscenza delle diete e affermano di essere al corrente dei numerosi prodotti dietetici e di saperne citare le pubblicità.

La percentuale della popolazione pediatrica, che risulta essere insoddisfatta del proprio corpo, è uguale a quella degli adulti e già a tre anni i bambini applicano metodi di controllo del peso simile a quello degli adulti [26].

In età scolare la dieta produce varie conseguenze, dimostrate nel 2003 da "Pediatrics"; in particolare vi è una mutazione metabolica e un'alterazione legata al logorio dietetico, cosa confermata da Harvard [27].

Dagli anni Ottanta è stato fatto partire un allarme riguardante il comportamento disordinato degli adolescenti e dei preadolescenti e si è sottolineato che già a tre anni vi sono dei comportamenti che preludono ai disturbi alimentari.

La città più "obesa" della Gran Bretagna, Hull, ha messo in atto una campagna contro l'eccesso di peso, chiamata "*Slimming world*". Settimanalmente si tengono corsi per educare a una dieta sana e quotidianamente viene somministrata della

frutta ai partecipanti. Questo non solo aiuta a un sano stile di vita, ma permette anche un miglior rendimento scolastico [28].

Jamie Oliver, una star nazionale della direttrice della scuola di Hull, si è impegnato nella rivoluzione della dieta nelle mense scolastiche, con la campagna online "Feed me Better". Si combatteva contro il cibo malsano e si proponevano pasti sani ed equilibrati ai ragazzi affinché diventassero adulti sani [29].

Nel 2004 c'è stata un'analoga rivoluzione delle diete nelle scuole degli USA, formulata dall'ideatore di diete *low carb* A. Agatson: HOPS (Healthier Options for Public School Children). Oltre che educare direttamente gli scolari e modificare la qualità dei cibi nelle mense, sono stati istituiti degli orti negli spazi scolastici e dei corsi curricolari con lezioni sul cibo [30].

J. Oliver e A. Agatson, nonostante il loro successo mediatico, non hanno avuto degli effetti strabilianti nella percentuale di obesità, sia negli adulti che nei bambini. Aggiungiamo, poi, che dare pressioni dietetiche ai bambini può comportare rischi psicologici e favorire comportamenti pericolosi nel soggetto cresciuto.

È anche necessario sottolineare che le condizioni agevolate del mondo moderno favoriscono l'aumento di peso: le occupazioni lavorative sono sempre meno faticose dal punto di vista fisico; il cibo risulta essere più disponibile; l'aspettativa di vita è di media maggiore. Inoltre, pare che sia presente un certo coinvolgimento psicologico nei confronti del cibo e ciò è stato collegato a condizioni patologiche da eccesso, quale l'obesità, e a quelle di natura restrittiva, ossia l'anoressia; ecco perché sono state classificate entrambe come malattie mentali nel nuovo DSM.

Anche il cibo “scadente”, il cosiddetto *fast food*, nel mondo occidentale e nei paesi in via di sviluppo, in particolare nei ceti sociali meno abbienti, sembra essere causa di obesità; la povertà, quindi, rientra sicuramente tra i fattori di rischio.

Il fattore genetico, quando è associato ad alterazioni comportamentali e a una tendenza all'accumulo di grasso maggiore rispetto alla media, può essere, inoltre, una delle cause mediche o dei fattori di rischio rilevabili clinicamente. Tutto ciò è correlabile a una eventuale alterazione dello sviluppo, a una interazione col sistema endocrino e a eventuali patologie infettive.

Lo stigma dell'obesità

W. Cahnman ha affermato che “l'obesità è un fenomeno complesso [...] il fattore interpersonale, che è il vero fattore sociogenico e che, nella sua manifestazione estrema, marchia l'obesità con lo stigma della turpitudine morale [...] provoca delle conseguenze sulla terapia”. L'obesità, infatti, si connota come una condizione di salute precaria, che rappresenta una cartina di tornasole della società e necessita di essere curata, data la sua gravità [31].

Il grasso viene demonizzato e trattato con una certa urgenza al giorno d'oggi. Si connette a questa “urgenza” anche un aspetto meramente economico, visto che le industrie alimentari si sono accorte che la lotta al sovrappeso è un mercato in grande espansione [32].

Di contro, però, non solo gli alimenti dietetici sono stati capitalizzati, ma anche gli oggetti per la vita quotidiana e i supporti per gli obesi “oversize” sono divenuti una

importante fonte di guadagno. Ha preso vita così anche una corrente di opinione che accetta il grasso [33].

W. Banting, nella sua autobiografia del 1863, ha descritto come ha vinto l'obesità ritornando al peso forma. Nella sua forma peggiore si sentiva differente rispetto al classico uomo corpulento, dato che le sue dimensioni di 165 cm per 92 kg erano accompagnate da sintomi di malessere, foruncoli ed ernie. Non riusciva nemmeno ad allacciarsi le scarpe e scendeva le scale lentamente. Il tutto era causato dal peso in eccesso e non dall'avanzare dell'età. Lui stesso ha definito che salute è bellezza, e lo ha confermato quando ha raggiunto un peso tale da essere chiamato "forma". Riteneva il suo corpo obeso inutile, parassitario, un "orrore patologico della corpulenza" e provava un certo disprezzo per il suo essere così panciuto da venire stigmatizzato.

I medici che tentarono di farlo dimagrire lo incitarono prima a fare esercizio fisico, poi incolparono l'età. Un altro tentativo fu quello di andare a fare cure termali a Leamington per un anno intero, con assidue sedute di bagni turchi: perse solo tre chili.

A causa della sua disperazione ha interpellato il dottor Harvey, che in quel periodo era stato influenzato da una conferenza in cui il famoso Bernard aveva osservato come il diabete fosse correlato agli amidi e agli zuccheri. Quindi, il medico inglese Harvey consigliò a Banting di ridurre i carboidrati, cosa che fece perdere al suo paziente molto peso. Ecco che il buon signor Banting è diventato il paziente zero nella letteratura clinica secondo cui l'obesità è una malattia curabile. [34][35]

Anche nell'"Enrico V" di Shakespeare appare un obeso, il signor Falstaff, un moribondo e abbondante signore che diventerà il grassone per antonomasia.

Ebstein è stato il primo a far diventare Falstaff un elemento da studiare, definendo la malattia corpulenta come una “degenerazione adiposa” che si sviluppa in tre stadi: il primo è caratterizzato da “robustezza”; il secondo da una corpulenza che diventa comica; alla fine il tutto sfocia in un collasso fisico. Non solo il corpo, ma anche la mente ne risente, tanto che segue la sofferenza dell’organismo e appare da commiserare.

Lo stesso personaggio viene ripreso nell’”Enrico VI” e nelle “Allegre Comari di Winsor”. L’autore ordinatamente nelle tre opere segue tutte e tre le fasi dell’obesità sopraelencate. Per questo W. Ebstein, citando Contini, scrive che “il grasso smorza la divina fiamma della mente anche prima che la vecchiaia l’abbia privata dell’olio del nutrimento cerebrale”. Falstaff decade nell’asessualità che degenera nelle sue gesta comiche ipersessuali [36]. La teoria e la rappresentazione di Shakespeare si riconnette a Max von Gruber, secondo cui l’obesità, a causa della dispersione di liquidi a livello corporeo, rappresenta sia causa che effetto dell’ipofunzionalità sessuale [37]. Nonostante ciò, la ricchezza e la felicità sono caratterizzate, secondo H. Immermann, dalla *Behäbiger Fettwanst* e non saranno mai rovinate dalla dialettale e volgare *flabbiness* dovuta all’eccesso di peso [38].

In Italia G. Verdi ha musicato il Falstaff grazie al suggerimento di A. Boito, che lo invitava, però, a farne una piacevole opera comica. Verdi era nella fase di piena maturità e, per mantenere un certo rendimento creativo, seguiva i consigli del famoso fisiologo torinese A. Mosso. Questi credeva che “le funzioni psichiche sono [...] strettamente congiunte ai fenomeni della nutrizione e della riproduzione”; dunque connetteva la psiche al cervello, ossia la parte fisica era dipendente dalla psichica e viceversa. Tale linea di pensiero suggeriva che il soggetto dovesse

lavorare per un periodo circoscritto della giornata e che la fatica, associata alla produzione creativa, oltre che essere debilitante, era una forma di lavoro fisico [39]. A seguito di questo J. Moleschott dedusse che “[gli scienziati e gli artisti], malgrado la loro sedentarietà, solo in rarissime eccezioni soffrono di pinguine”. Verdi, uomo dalla vita virtuosa, austera e serena, produsse l’opera in due anni, lavorando due sole ore al giorno. L’autore era fisicamente caratterizzato da una certa magrezza, cosa che conferma la teoria di Moleschott.

Nonostante la sua gracilità, l’autore è riuscito a rendere la musica del Falstaff “pingue”, grazie a un protagonista baritono, e questo pone il musicista sulle orme di Donizetti e di Rossini, dei maestri di Norimberga e nella pienezza totalizzante di Wagner nella sua *Gesamtkunstwerk*, l’opera d’arte totale in cui musica, parole e gesti vivono in armonia ed equilibrio.

Verdi ha giocato con l’opera: la musica, la voce, il personaggio e il testo. Tutto sostiene una certa complessità sociologica che fa emergere la particolarità tra il buffo e il profondo in cui il baritono non è solo buffo, ma è anche la rappresentazione dell’uomo che matura, che invecchia. Durante un monologo dell’opera, il protagonista discute della sua vecchiaia che avanza, mentre si agita preoccupato che il suo corpo non regga questa guerra. Tutta l’opera è eseguita in drop-D, tipico della “musica grassa”, e con un ritmo accelerante; il soggetto poi, quando si è giunti a una certa velocità ritmica, prende la scopa e perde di virilità iniziando a pulire la scena: la scopa diviene la spada del mondo borghese effeminato. Falstaff mostra una certa vanità e una predisposizione alla lussuria che sarebbero la causa della pinguine e del decadimento del corpo, con l’eccesso di massa che dissipa i fluidi corporei. Il protagonista è inoltre un uomo ipocrita, che

viene umiliato davanti al pubblico: il suo desiderio sessuale non è puro, bensì un modo per procurarsi denaro [40].

Se il cibo non è il tramite per il sesso nella vita quotidiana, nell'opera verdiana, invece lo è: mangiare e bere hanno sempre la meglio sulla seduzione. Gli istinti primordiali, dunque, vengono sostituiti dalla comunione dell'atto mangereccio. Verdi volle con la sua attività musicale legarsi all'opera d'arte totale di Wagner. Per tale motivo il pubblico viene coinvolto in prima persona: anche lui da vecchio perderà quell'istinto di riproduzione che verrà sostituito dal pasto e il corpo diventerà pingue?

Obesità primitiva, secondaria e iatrogena

La base fisiologica dell'obesità è legata all'aumento in numero o in volume delle cellule adipose. Le cellule adipose si moltiplicano fino all'adolescenza e rimangono poi numericamente stabili anche con un drastico dimagrimento, e ciò grazie a un "valore soglia" di trigliceridi che funge da difesa e da riserva per l'organismo.

È necessario sottolineare che ci sono due tipologie di obesità: la primitiva e la secondaria. La prima considera quelle condizioni in cui non è possibile determinare con certezza le cause patologiche certamente correlate, ma ci può essere una probabile associazione genetica: i soggetti con un genitore obeso presentano un rischio relativo del 41%, con entrambi del 73%. Il fattore metabolico risulta essere meno chiaro, ma pare che il soggetto obeso abbia una maggiore tendenza a immagazzinare le calorie ingerite rispetto al soggetto normopeso. Certamente, il

fattore socioculturale dell'ipernutrizione gioca un ruolo principe nella causa eziologica.

L'obesità secondaria, invece, è caratterizzata da basi genetiche e si manifesta con una serie di co-patologie anche di natura neuroendocrina.

L'aspetto endocrino alla base dell'obesità è legato a uno squilibrio ormonale, che si rispecchia nel contesto metabolico e che riduce la quantità di massa magra e induce un aumento parafisiologico di quella grassa.

Nel contesto ormonale, il testosterone riduce il tessuto adiposo nella parte del corpo al di sotto dell'ombelico, aumenta, invece, globalmente la massa magra. Gli estrogeni, invece, aumentano l'adipe nella porzione inferiore del corpo portando all'obesità con conformazione "a pera"; il cortisolo, a sua volta, diminuisce globalmente la massa magra e aumenta il volume degli adipociti nella porzione superiore del corpo, conformando il corpo "a mela". Anche gli ormoni tiroidei influiscono sul volume degli adipociti e sulla massa magra, poiché inducono una sistemica adipolisi e una proteolisi; contrariamente, l'insulina agisce aumentando l'anabolismo di entrambi i tessuti.

Un'altra categoria di obesità emergente, ormai non più trascurabile, è quella iatrogena, in particolare dettata dall'uso dei farmaci: neurologici, psichiatrici, antinfiammatori, antiallergici.

Obesità come malattia infettiva

Nel 1997 a New Orleans si è indicato che una delle probabili cause di obesità è l'AdenoVirus-36. In particolare, N. Dhurandhar e R. Atkinson hanno cercato di

comprendere le cause infettive che potrebbero portare all'obesità, quasi a cercare di colmare il vuoto lasciato dall'AIDS. Il secondo ricercatore, R. Atkinson, non è altro che uno dei fondatori dell'American Obesity Association [41].

Si è scoperto che AD-36 stimola la riproduzione degli adipociti che, nell'animale modello infetto, risultano essere il triplo rispetto al non infetto. È stato inventato il neologismo "infettobesità", che scagiona il soggetto dalla colpa di pesare eccessivamente a causa della sua pigrizia e della sua ingordigia, quindi per un'eccessiva assunzione di calore e per la troppa sedentarietà. Questa teoria potrebbe, in aggiunta, spiegare anche il gradiente della percentuale dell'obesità, che aumenta man mano dalla costa verso l'entroterra, dato che, secondo J. P. Foreyt, a esclusione dei fattori infettivi, gli elementi di rischio sono gli stessi [42]. L'esperimento con AD-36 è stato provato anche con il ceppo 35 ed è stato constatato da L. Whigham che, oltre a dieta ed esercizio, bisognava lavarsi le mani, proprio perché i virus influenzali si diffondono maggiormente attraverso il contatto superfici-mano-occhi/bocca.

Un altro studio ha compreso che l'obesità è contagiosa, ma è tuttavia legata a scelte alimentari e comportamentali volontarie [43]. Questo è stato scoperto nel Massachusetts, nell'ospedale di Framingham: socializzare con persone che prendono peso influenza anche i soggetti che con queste entrano in contatto [44].

Obesità infantile

Una delle nazioni occidentali più “grassa” che esiste è l’Australia, nonostante la sua cultura balneare, ed è un continente che tratta e definisce i soggetti obesi come persone non intelligenti, sciatte, disoneste e pigre. Analoga situazione si presenta in Canada. Per i governi di questi paesi, inoltre, l’obeso è un soggetto che tenta di autodistruggersi [45].

L’attenzione in generale al soggetto obeso aumenta quando questo problema si presenta in un bambino, tanto che risulta essere applicata una politica di salute pubblica quasi maniacale. Questo fenomeno è aumentato vertiginosamente in Gran Bretagna quando la percentuale degli obesi è aumentata in maniera esponenziale. Il soggetto in via di sviluppo, a causa del suo sovrappeso, può presentare una serie di disturbi fisici che possono ripercuotersi anche nella vita adulta, che gli renderanno impossibili alcune posizioni nella società e favoriranno una scarsa autostima [46].

Classificazione e valutazione clinica

Valutazione del comportamento alimentare

La dieta è lo strumento medico, ma anche il mezzo con cui si esercita la cultura a essa associata che permette di migliorare la qualità di vita del soggetto. È ormai divenuta anche uno strumento di autoliberazione e di autocontrollo.

Sin dall'Illuminismo, l'idea di corpo sano è legata al soggetto che tiene sotto controllo anche il proprio destino, come ha sostenuto il filosofo Kant. Ora, nel Duemila, il concetto di dieta si basa sul fatto che la mente prevale sul corpo; tale pensiero è legato a Schopenhauer, il quale sosteneva che la mancanza di volontà lascia predominare la grassezza [47].

“Il grasso è dannoso e la dieta è moderna” [48] e, se non riusciamo ad affrontare questo problema, non siamo in grado di prenderci cura di noi stessi. La domanda che ci si pone, quindi, è quale sia il versante sul quale ci si deve difendere. Il più probabile forse è quello del cibo economico e della sua maggiore disponibilità. In qualche modo si è tentato di farlo mediante l'uso di imposte “sul grasso”, basate sull'idea dello scienziato e docente K.D. Brownell dell'università di Yale. La sua intenzione era quella di punire il cibo spazzatura con una tassa definita “delle merendine” [49]. La pesantezza di tale imposta è proporzionale rispetto al grado di insalubrità del prodotto, il che finiva con l'applicare il concetto di democrazia positiva di Isaiah Berlin.

Contrariamente, si cita l'articolo in cui si sostiene che “Gli stati non tollerano alcuna dieta: [...] la spesa non è determinata dal loro proprio appetito, ma da

incidenti esterni e dall'appetito dei vicini [...]” [49]. Si comprende perciò come nell'era moderna il cibo sia parte integrante della società e di come sia impossibile slegare l'infelicità dal peso corporeo. Inoltre, data la fiorente industria di cibo dietetico, il peso e lo stile di vita vanno oltre alla questione della salute e della politica, giocando un ruolo anche economico e sociale. Secondo Hobbes, inoltre, più si ha e più si vorrebbe, quindi si ricade sempre nella ridondanza.

Secondo Sant'Agostino, poi, siamo quello che mangiamo e siamo in costante guerra con il nostro appetito; Nietzsche, in *Ecce Homo*, confrontò la disordinata e disgustosa dieta tedesca con la sua malandata filosofia: “lo spirito tedesco è una indigestione, non si libera mai” [50]. Anche la Cina presenta nella sua società un nuovo fenomeno patologico per colpa del famoso magnate americano Roland McDonald: l'obesità infantile. Questo fenomeno però è riscontrabile solo nel ceto medio urbano, mentre nella popolazione rurale il peso è in controtendenza.

Per valutare lo stato clinico e l'inquadramento ottimale del paziente obeso è fondamentale andare a esaminare in maniera completa il paziente, non solo a livello fisiologico e patologico, ma anche le sue abitudini alimentari e la sua condizione psicologica.

Alla base del comportamento alimentare sta, infatti, la raccolta cronologica del peso del paziente nell'arco della sua vita e del controllo ponderale attuato nel tempo.

Da questa analisi sono emersi differenti pattern, sia alimentari che di atteggiamento verso il cibo, e ciò permette di approcciare in maniera ottimale la terapia. Lo strumento principe, grazie alla sua economicità, ripetibilità e affidabilità è il diario alimentare. In questo vengono riportati tutti i cibi ingeriti

nell'arco delle 24h, le grammature di ciascun alimento ingerito divise nei pasti e nei fuori pasto. Tale procedura deve essere seguita per sette giorni consecutivi e non deve essere influenzata dal giudizio di un nutrizionista. Permette, quindi, di valutare eventuali squilibri dei tre macronutrienti, ossia proteine, carboidrati e grassi, e di somministrare una dieta corretta rispetto alle esigenze del soggetto. La raccolta diaria non permette soltanto di capire che tipo di disfunzione è presente nei confronti del cibo, ma anche a quale eccesso calorico è interessato il paziente: questo è fondamentale per il nutrizionista. Un altro importante aspetto di questa indagine è quella terapeutica: il soggetto diventa cosciente di ciò che assume, riuscendo a regolare la propria dieta e riducendo eventuali crisi di perdita di autocontrollo, e ciò permette spesso un dimagrimento prima ancora che il soggetto entri nell'iter terapeutico attivo.

Nel 1825 J. A. Brillat-Savarin ha scritto un libro di autoaiuto nel quale ha definito l'obesità come un "fastidioso inconveniente al quale andiamo incontro quasi sempre per colpa nostra"; quindi, controllando l'alimentazione ed eliminando condimenti e cibi esotici, è possibile ridurre ed evitare il problema [51].

Per tale motivo gli americani dell'Ottocento crearono l'industria del cibo moderno collegando la nutrizione a un concetto politico e sociale, in particolare facendola collimare con l'idea che i soggetti sani sono più vicini a Dio e socialmente più performanti. In questo periodo, il dottor Kellogg inventò i *corn-flakes* e da quel momento avviò un complesso industriale e sanitario, evidenziando come salute e ricchezza, sebbene non facciano rima, sono legati tra loro come salute e nazione. I regimi dietetici che vengono somministrati per trattare l'obesità sono innumerevoli: *low fat*, a basso indice glicemico, a basso contenuto di carboidrati,

ad alto contenuto di proteine e, infine, il cosiddetto “regime mediterraneo”. La scelta è legata alla comodità del paziente e a come risulta essere più facile per lui seguire la prescrizione per giungere poi alla perdita di peso, che può risultare a lungo o a breve termine, con una valutazione rispetto al mantenimento dei risultati ottenuti.

Un altro fattore è dato dal miglioramento della salute in generale; in particolare si valuta il profilo plasmatico dei lipidi, il miglioramento della sensibilità insulinica e della pressione arteriosa.

La dieta indicata dalla EFSA (European Food Safety Authority) e dalla SIE (Società Italiana Endocrinologi) è la VLCKD (Very Low Calories Ketogenic Diet). È caratterizzata da un introito calorico che non supera le 800 Kcal/die e con un contenuto massimo di 30 gr/die di carboidrati e 30 gr/die di grassi. La quantità di proteine è calcolata in relazione al peso ideale con un 0,8-1,5 g/kg/die ed è presente una necessaria integrazione di micronutrienti, di bicarbonati e di omega 3 [52].

La dieta è definita chetogenica perché, a causa del basso introito di carboidrati, il metabolismo si adatta a far fronte alla carenza mediante la produzione di corpi chetonici per difesa del sistema nervoso centrale.

Dal 2014 al 2019 è stato eseguito un trial sull'efficacia della dieta VLCKD, ricercandone vantaggi e svantaggi. Si è osservato che a livello antropometrico vi è un netto miglioramento e, in particolare, mediante la DEXA si sono riscontrate minori quantità di grasso periviscerale. Un'altra miglioria osservata ha riguardato la sensibilità insulinica e il profilo lipidico plasmatico, probabilmente per la

gluconeogenesi indotta a livello epatico. Anche la sazietà è aumentata, come un aumento della qualità del sonno con la riduzione degli eventi di OSAS.

A favore della dieta VLCKD c'è anche il fatto che presenta un veloce effetto di perdita di peso, che risulta essere ottimo per la motivazione del soggetto.

La dieta, però, non può essere perpetuata per più di 12 settimane a causa del deficit nutrizionale. Allo scadere del limite temporale, si aumentano gradualmente i carboidrati rimanendo sempre però in un regime ipocalorico [53].

Come ogni terapia, tuttavia, presenta delle controindicazioni: i soggetti esclusi sono quelli che soffrono di DMT1, le donne in gravidanza e in allattamento, coloro che hanno avuto recenti accidenti cerebrovascolari e cardiovascolari e quelli che presentano insufficienza renale ed epatica e danni psicologici.

Ci sono anche effetti avversi come la comparsa di alitosi, di costipazione e la presenza di *keto-flu*, caratterizzata da malessere e da malumore [54].

Il meccanismo di elevata efficacia non è del tutto chiaro, ma pare che la gluconeogenesi, la presenza di un deficit calorico e la difficoltà digestiva intrinseca delle proteine siano favorevoli al dimagrimento [55].

Valutazione psicologica

Condizioni legate a instabilità emozionale e ad altri differenti fattori psicologici possono influire sia nel raggiungimento dell'obiettivo del peso forma, che nel mantenimento dello stesso. Risulta quindi necessario e fondamentale un

intervento multidisciplinare. La valutazione psicologica, in prima istanza, deve essere fatta mediante un colloquio con una figura quale lo psicologo. Si agisce mediante una specifica intervista, che può essere anche semi-strutturata, oppure attraverso degli strumenti di self report, ossia dei questionari validati scientificamente. Di rilevanza possono essere l'EDI-II (Eating Disorder Inventory), utile per valutare i disturbi psicologici e alimentari mediante un questionario self-report, e lo SCID-II (disturbi di personalità di Asse II del DSM-V) che è un'intervista semi-strutturata.

Patologie associate all'obesità

L'obesità è la patologia cronica più comune nel mondo occidentale e può essere considerata come una epidemia vera e propria.

Come tale risulta essere un importante fattore di rischio di morbilità e di mortalità, sia per implicazioni cardiovascolari e respiratorie sia per patologie associate quali l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito di tipo 2 (DMT2).

Patologie cardiovascolari

Il sistema cardiovascolare risulta essere coinvolto in maniera prevalente a causa dell'accumulo di lipidi nella parete interna dei vasi arteriosi, accumulo che porta all'insorgenza di aterosclerosi. I vasi coinvolti, per il loro diametro e per il loro

flusso ematico di natura turbolenta, sono prevalentemente le carotidi e le coronarie. Le pareti dei vasi, infatti, dato l'aumentato circolo di lipidi e di colesterolo tipicamente presenti nella sindrome metabolica, si inspessiscono a causa della placca neoformata; tale placca, originata dalla internalizzazione dei lipidi plasmatici circolanti in eccesso da parte delle cellule dei vasi, con il suo accumularsi e inspessirsi, può portare a una riduzione del diametro dei vasi stessi e, quindi, a una sofferenza dei tessuti a monte, con possibili ictus e infarti miocardici.

Gli accidenti cardiovascolari si associano, inoltre, a un aumentato rischio di trombosi e di alterazione dell'omeostasi dei sistemi emocoagulativi nei pazienti con obesità. In particolare, si presenta una concentrazione plasmatica maggiore di fattori pro-coagulanti rispetto ai soggetti sani. Anche i fattori attivanti il PAI-1 sono maggiori negli obesi e tale aumento risulta essere direttamente proporzionale al grasso viscerale. La condizione trombotica, inoltre, sembra essere favorita dalla concentrazione di IL-6 secreta dal grasso viscerale che, mediante la produzione secondaria del TNF-alfa, attiva le cellule endoteliali. Anche la leptina pare giocare un ruolo pro-trombotico. Un assetto ormonale alterato, tipico dell'obesità, in particolare un eccesso di ormoni estrogenici, può comportare uno stato pro-coagulativo. Questo esubero è causato dall'aromatasi iperattiva del tessuto adiposo in eccesso [56].

Anche l'ipertensione è una patologia che accompagna l'obesità ed è caratterizzata da elevata pressione sanguigna con un valore massimo arterioso oltre i 130 mmHg e un minimo venoso di oltre gli 85 mmHg: il rischio aumenta di 6 volte negli obesi. Si è stimato, in più, che l'ipertensione essenziale risulta essere correlata all'obesità

nel 75% dei soggetti, specialmente nella sottospecie viscerale. A sua volta, l'ipertensione, induce un danno ai vasi sanguigni, aumentando ulteriormente il rischio di eventi infartuali sia cerebrali che cardiaci.

Diabete di tipo 2

Uno dei principi dell'obesità è l'insorgenza di patologie metaboliche, la più comune delle quali è il DM2. L'effetto diabetogeno dell'eccesso di nutrienti, in particolare carboidrati, risulta essere la chiave di volta per la patologia. L'iperglicemia cronica è la causa della *downregulation* dei recettori GLUT-1-5 e GLUT-7 insulino-sensibili e porta alla resistenza insulinica. Questa condizione, soprattutto nel prediabete, viene valutata con il test orale di carico con il glucosio, il quale permette di analizzare l'istantanea sensibilità del soggetto. Contrariamente, nel lungo termine, viene valutato il livello di emoglobina glicata. Questa è detta anche Hb1Ac: è un prodotto di glicazione ed è dato da un'elevata concentrazione di glucosio plasmatico che determina la modificazione dell'N-terminale del gruppo emoglobinico non mediato da enzimi, divenendo prima un'aldimmina e poi una ketamina stabile. Questa reazione determina tutta una serie di eventi cardiovascolari che sono scompensanti e uno stato infiammatorio. Il DM2 conclamato deve essere accompagnato non solo da iperglicemia cronica ed eccesso di peso, ma anche da una predisposizione genetica che induce un esaurimento funzionale della secrezione di insulina da parte delle cellule delle isole pancreatiche e da un'eccessiva glicogenolisi epatica, responsabile di iperglicemia.

Una condizione patologica complessa è la sindrome metabolica, in cui sono presenti contemporaneamente obesità viscerale, intolleranza ai carboidrati, ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e aterosclerosi.

La comparsa del diabete nel soggetto obeso comporta un notevole riduzione della longevità e un peggioramento della qualità di vita impattando, così, pesantemente anche sulle spese sanitarie e sociali.

Il DMT2 si associa all'insorgenza di innumerevoli malattie, soprattutto a causa della concentrazione elevata di emoglobina glicata, che coinvolge le cellule endoteliali dei piccoli vasi. Questo evento può interessare anche gli occhi e causare una retinopatia tipica di natura microvascolare, così come la cataratta e il glaucoma.

Anche i reni possono essere coinvolti, sempre a causa di un danno ai capillari. In particolare, sono interessate le unità filtranti, ossia i glomeruli, con la comparsa di insufficienza cronica. Oltre che i già citati danni cardiovascolari, si presentano anche problematiche al sistema nervoso centrale, con comparsa di ictus, e al sistema periferico, con le neuropatie. Queste ultime possono causare il piede diabetico, una grave complicanza che comporta l'insorgenza di ulcere tendenti a infettarsi, il che a sua volta determina una problematica molto seria, che può sfociare anche nell'amputazione.

Dislipidemie

La dislipidemia è data da una alterazione dei lipidi circolanti, che sono alla base dello sviluppo dell'aterosclerosi. Quelli prevalentemente valutati sono i trigliceridi, il colesterolo sia HDL che LDL e il totale.

Le dislipidemie riscontrabili sono quattro: ipercolesterolemie isolate, ipertrigliceridemie isolate, ipercolesterolemie associate a ipertrigliceridemie, bassi valori di HDL.

L'eccesso di colesterolo è spesso causato da una scorretta alimentazione basata su un introito maggiorato di colesterolo; contrariamente, i trigliceridi sono dati da un eccesso di carboidrati che vengono accumulati come tali.

Patologie delle gonadi

Alla base delle patologie gonadiche è presente un'alterazione ormonale causata sia dal ritmo circadiano che dall'escrezione aumentata dei metaboliti ormonali, prevalentemente del cortisolo e del corticosterone. Spesso, le condizioni endocrine basate sull'eccesso di peso si risolvono con la riduzione della massa.

La marcata perdita di cortisolo per via renale induce un rilascio aumentato di ACTH, a causa del feedback fisiologico, che stimola non solo il cortisolo, ma anche il DHEAS e il testosterone: ciò comporta la comparsa dell'adrenarca. Anche questa condizione è risolvibile con la perdita di peso.

Nel soggetto in fase di crescita, in particolare nel sesso maschile, questa condizione può comportare il ritardo puberale, indotto da una diminuita responsività dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo che produce meno GnRH.

Le adipochine agiscono a livello dell'ipotalamo e vengono prodotte dallo stesso tessuto adiposo in cooperazione con la leptina e la grelina, un ormone gastrico. La leptina lega il GPR54, che stimola le GnRH5; invece, la grelina, come le citochine mediatrici dell'infiammazione, riduce il GnRH. Questo meccanismo dimostra l'interazione tra peso corporeo con eccesso di massa grassa e lo stato riproduttivo. L'IMC interagisce anche sulla quantità di testosterone totale in maniera inversamente proporzionale all'eccesso di peso, e ciò causa un danno secondario a livello testicolare, ma non è ancora del tutto chiaro come agisce lo squilibrio a livello gonadico. Si è invece compreso che un picco minore di GnRH influisce negativamente sul rilascio pulsatile del testosterone, il che induce un ipogonadismo ipogonadotropo funzionale reversibile, tipico degli adolescenti obesi.

Una correlazione stretta sembra essere presente anche con un aumento degli estrogeni circolanti, in particolare dell'estriolo e dell'estrone, a causa dell'attività aromatasica del tessuto adiposo nei confronti degli ormoni sessuali circolanti.

Uno dei principali effetti dello squilibrio ormonale è la disfunzione erettile (DE) e, in generale, i soggetti affetti presentano circonferenze addominali e peso corporeo maggiore rispetto alla popolazione sana. Spesso è anche riscontrata in loro ipercolesterolemia e ipertensione. Inoltre, la DE è sostenuta dagli stessi meccanismi dell'aterosclerosi: l'infiammazione endoteliale, l'insulinoresistenza, l'ipercolesterolemia, l'infiammazione sistemica subclinica.

In uno studio recente sono stati valutati 80 uomini che presentavano DE e sono stati analizzati i valori circolanti delle citochine pro-infiammatorie e in particolare IL-6 e PCR. Queste sono state quantificate per determinare l'associazione con la

disfunzione endoteliale, alla base della disfunzione erettile, e l'infiammazione sistemica. È risultato che la PCR negli obesi impotenti risultava essere nettamente maggiore; grazie a questo studio, è stato confermato l'*International Index of Erectile Function*" (IIEF) che dimostra una comune base con la disfunzione endoteliale in tutti gli obesi e la DE. Sembra inoltre che ci sia una correlazione con la riduzione della disponibilità di monossido di azoto (NO), tipico segnale della disfunzione endoteliale.

Nel sesso femminile, in caso di sovrappeso, il menarca risulta essere anticipato, dato che la massa critica di tessuto adiposo si presenta precocemente e avvia l'innescio dei fenomeni puberali.

Nell'adolescente e nella donna adulta viene anche influenzata la funzionalità ovarica, con la comparsa di irregolarità mestruali caratterizzate da cicli anovulatori e irsutismo. L'entità di tale fenomeno risulta essere direttamente proporzionale al peso in eccesso. In particolare, l'irsutismo è associato all'aumento degli androgeni e della loro trasformazione periferica in estrogeni e alla riduzione della *Sex Hormon Binding Globulin* (SHBG), che aumenta la quantità di ormoni liberi, e quindi soggetti alla clearance. Questo fenomeno è comune nelle donne con obesità androide o troncolare, comunemente definita a mela.

Le ovaie nell'obesa sono maggiormente ialinizzate e presentano un numero maggiore di follicoli atrofici rispetto al soggetto normopeso, anche se i valori di FSH e LH non risultano alterati. La probabile base sta nell'asse ipotalamo-ipofisi disequilibrata da un eccesso di androgeni. L'eventuale perdita di peso induce il ritorno in eumenorrea.

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), in aggiunta, è strettamente associata a un IMC elevato ed è uno dei più comuni disturbi riproduttivi femminili, con una variabilità biochimica e una clinica elevatissime. Si osservano delle alterazioni ormonali simili a quelle dell'obesità, con aumento dell'estrone, degli androgeni e una riduzione della SHBG. La PCOS è accompagnata inoltre da resistenza insulinica. In tale condizione si presenta una secrezione tonica di LH e una maggiore sensibilità al GnRH: questi due squilibri determinano una condizione di anovulazione, dato che non sono presenti le tipiche fasi cicliche fondamentali per il reclutamento del follicolo. Sembra dunque che l'obesità possa essere sia causa che effetto della PCOS.

Malattie respiratorie

Lo spessore delle pliche cutanee, il valore dell'IMC, la circonferenza della vita, anche in rapporto con l'altezza, e la percentuale di massa grassa hanno un rapporto inverso rispetto alla funzionalità respiratoria. In particolare, nel soggetto obeso, si riduce il valore della capacità polmonare totale (TLC), della capacità vitale (CV), della funzionalità residua (FRC) e della compliance; si ha, invece, un aumento della resistenza polmonare e del volume residuo (RV). Queste variazioni implicano un incremento del lavoro muscolare e della fatica. Il grasso, che si deposita a livello delle coste, diminuisce la compliance della parete toracica, anche a riposo. L'adipe a livello addominale contribuisce negativamente alla compliance respiratoria, dato che causa una maggiore compressione diaframmatica. L'adiposità, dunque,

agisce in maniera differente non solo rispetto alla distribuzione, ma anche alla quantità.

Il limite per la comparsa dei problemi polmonari si ha quando il rapporto peso-altezza è uguale o superiore a $0,90-1,0 \text{ kg/cm}$ e il rapporto vita/fianchi superiore a $0,95$.

In caso di alterati valori spirometrici associati a obesità si presentano ostruzioni precoci delle piccole vie aeree che determinano ipossie, le quali inducono la stimolazione simpatica; si ha un aumento delle resistenze vascolari polmonari e una ridotta conformità toracica.

Le complicanze respiratorie legate all'obesità possono essere le apnee ostruttive notturne (OSAS), la sindrome di Pickwick, le infezioni respiratorie, l'asma, la dispnea e la fatica.

I disturbi respiratori durante il riposo notturno (DRS) compaiono con una associazione direttamente proporzionale al valore dell'IMC e al diametro del collo. La forma più comune è la OSAS, che è caratterizzata da un collasso totale o parziale delle vie aeree superiori. In questa condizione i muscoli faringei collassano quindi non mantengono un corretto diametro e si produce ipossia transitoria intermittente. Questo causa continui risvegli e sonnolenza diurna che risulta essere pericolosa per la vita di tutti i giorni e contribuisce a un conseguente aumentato rischio di patologie cardiovascolari. L'incremento del cortisolo, la riduzione del GH e la resistenza insulinica sono i fattori di interconnessione tra obesità e l'OSAS.

La sindrome di Pickwick, o OHS, presenta obesità, grave insufficienza respiratoria, ipercapnia, ipossiemia, aumento dei bicarbonati, ipertensione polmonare. Il

soggetto apparirà obeso, depresso, cianotico, lamenta risvegli notturni e sonnolenza con cefalea da ipercapnia con ipertensione polmonare, evidenziata all'ecodoppler. L'unica terapia è la CPAP e la riduzione del peso corporeo.

L'asma, invece, ha un substrato infiammatorio mediato dalla leptina a causa dell'abbondante tessuto adiposo. Si presenta con un aumento dei linfociti CD4+ e delle citochine IL-6 e TNFalfa; anche la PCR risulta essere incrementata. Ciò comporta l'iperreattività bronchiale (IBA) e la riduzione della controparte antinfiammatoria. Il tessuto adiposo produce anche l'eotassina, una chemochina che funge da mediatore per l'infiammazione bronchiale; in particolare vengono coinvolti gli eosinofili che stimolano ancor più la muscolatura liscia.

Malattie gastroenteriche

Una delle principali patologie gastrointestinali è la calcolosi della colecisti, è presente nel 20% della popolazione e di questi soggetti uno su tre è obeso, spesso con una litiasi colesterolica.

Si presenta a causa di un'alterazione della composizione dei succhi biliari con un eccesso della componente colesterinica che induce la sovrasaturazione, tali succhi hanno anche una ridotta concentrazione dei fattori di solubilità e si ha anche una motilità della colecisti alterata. La composizione dei succhi biliari risulta essere altamente influenzata dall'alimentazione, soprattutto quando sono presenti acidi grassi saturi in eccesso che aumentano la percentuale di colesterolo nella bile e la probabilità di precipitazione dei calcoli.

Una delle complicanze dell'obesità, in caso di colecistite sintomatica, è legata alle complicanze relative alla tecnica laparoscopica. Infatti il soggetto obeso presenta con maggior frequenza le patologie che sono le controindicazioni assolute per la tecnica VLS, per esempio patologie cardiovascolari e polmonari; inoltre, risulta essere aumentato il rischio di cancro alla colecisti dato lo stato infiammatorio della stessa.

La steatosi epatica si presenta, invece, quando la quantità di epatociti saturi in trigliceridi fagocitati supera il 5% del peso secco del fegato. La sua incidenza è del 90% nella popolazione obesa, con un aumento esponenziale di questa rispetto all'IMC. L'accumulo eccessivo di trigliceridi comporta una necrosi degli epatociti secondaria a una epatomegalia accompagnata da aumento degli indici di epatolisi. Il quadro clinico risulta essere reversibile con la sola perdita di peso e con una dieta che abbia un corretto apporto di carboidrati.

Il reflusso gastroesofageo è molto comune nel soggetto sovrappeso, soprattutto se associato a ernia jatale che clinicamente sarà manifesta con pirosi retrosternale e reflusso acido.

In questa popolazione, inoltre, il rischio relativo di cancro al colon aumenta di cinque volte.

Cancro

La presenza di un BMI elevato sembra essere una delle maggiori cause di comparsa di tumori sporadici. Questo è stato confermato dalla WCRF (World Cancer Found) che ha analizzato numerosi casi e da cui è emerso che i soggetti obesi presentano

una maggior incidenza di neoplasie. A.G. Renehan in particolare ha dimostrato che le tipologie di cancro coinvolgono numerosi organi: endometrio, esofago, fegato, reni, pancreas, seno. Questo elenco è riportato in ordine di incidenza e si riscontra, in caso di eccesso di peso, un generale peggioramento nella prognosi e un aumento della mortalità, anche in presenza di neoplasie con elevata sopravvivenza e curabilità, come il tumore del colon retto. Tutto ciò è stato osservato nel 2012 mediante un trial retrospettivo in cui si è confermata la stretta associazione tra iperinsulinismo e incidenza di cancro [57].

Il meccanismo molecolare per l'insorgenza di neoplasia è legato a iperglicemia, a iperinsulinemia e a dislipidemia. In particolare, l'iperglicemia favorisce la genesi e la proliferazione di nuove cellule, data la disponibilità plasmatica di nutrimento. Ciò vale soprattutto per le cellule tumorali che hanno un metabolismo glicolitico, e, in aggiunta, l'eccesso di glucosio circolante causa reazioni biochimiche alla base della produzione di ROS. La stessa insulina è un fattore di crescita e di proliferazione cellulare; quindi, l'iperinsulinemia induce uno stimolo alle cellule recettive in maniera marcata [58].

Patologie del sistema muscoloscheletrico

Il sistema muscoloscheletrico risulta essere colpito dall'obesità in maniera prevalentemente meccanica. In particolare, si presenta l'artrite da carico: le articolazioni coinvolte sono le ginocchia e le anche, poiché sono il centro dello scarico del peso corporeo. Si è osservato che il rischio relativo in soggetti che hanno un BMI maggiore di 30 è di 6,8 rispetto al normopeso. Questa condizione

diviene altamente debilitante per la vita di tutti i giorni e presenta un certo impatto economico e sociale [59].

Jiang et al. riportano numerose metanalisi che valutano il rischio di comparsa di osteoartrosi a livello del ginocchio e dell'anca; ciò è molto più frequente nella donna, ed è inoltre direttamente proporzionale al BMI [60][61].

K.L Holliday et al. aggiungono, inoltre, che il rischio e la gravità delle patologie muscoloscheletriche è anche direttamente proporzionale alla precocità di insorgenza dell'obesità [62].

L'articolazione del ginocchio è maggiormente coinvolta e la lesione da carico progredisce nel tempo con una netta evidenza radiografica, ben evidenziata dalla RMN, che ha una maggiore sensibilità rispetto alla tradizionale RX.

La genesi è multifattoriale, con prevalenza data dall'azione del peso. In concomitanza all'aumento di peso, si presenta anche una variazione della composizione corporea: la riduzione della massa muscolare altera la struttura biomeccanica delle articolazioni comportando una minor stabilità, che favorisce il danno articolare [63]. Un'ulteriore caratteristica dell'obesità è data dalla presenza di uno stato infiammatorio di base, che infierisce, a sua volta, sulla condizione patologica del danno articolare grazie all'azione sia delle citochine pro-infiammatorie che dell'equilibrio dei fattori modellanti la cartilagine. Si osserva che anche la patologia articolare è di natura metabolica; quindi, con la riduzione del peso si gioca a doppia risoluzione: minor carico e minor stato infiammatorio, come evidenziato dallo studio "Chingford "[64]. Recentemente, inoltre, si è scoperto che anche un livello plasmatico alterato dei lipidi incide negativamente [65].

Aspetti psicologici

Sebbene la causa principe dell'obesità sia legata a un'eccessiva assunzione di calorie associata a una dieta sbilanciata e a sedentarietà, in realtà, mediante un'indagine accurata sul paziente, si osservano delle alterazioni a livello psicologico. In particolare, vengono rilevati disturbi dell'umore come ansia, tristezza e frustrazione in associazione al proprio peso corporeo. Nella nostra società è, inoltre, presente un elevato grado di stigmatizzazione del grasso, a causa degli odierni canoni di bellezza, che nel paziente obeso possono fungere da stimolo per episodi di abbuffate "nervose". Questi episodi possono anche essere dovuti a un distress associato a disprezzo verso sé stessi. Spesso, in condizioni psicologiche molto compromesse, sarà presente il *Bing Eating Disorder* (BED), caratterizzato da episodi in cui il soggetto assume molto cibo in breve tempo: tale disordine non è comune tanto quanto l'obesità; infatti, la sua prevalenza è dell'1% della popolazione. [66]

Un'altra patologia è la sindrome dell'alimentazione notturna in cui il pattern alimentare è alterato rispetto al ritmo circadiano: la mattina il soggetto non ha appetito e nel periodo serale si presentano raptus ed episodi di binge, necessari per riuscire a dormire.

Marcantissima è l'associazione tra obesità e depressione strettamente legate a IMC e sintomi depressivi. Inoltre, l'obesità può precedere o seguire la depressione: nelle adolescenti l'obesità segue; negli anziani precede la depressione.

La depressione, come tutti i disturbi su base psichiatrica, è valutata secondo il DSM-V associato anche a un disturbo d'ansia generalizzata, con manifestazioni fisiche, comportamentali e psicologiche [67].

Anche i disturbi del sonno sono molto comuni e determinano una base per l'iperalimentazione.

Nel team multidisciplinare che si occupa del soggetto, perciò, è fondamentale venire a conoscenza di eventuali disturbi psicologici, perché solo così si garantisce una specifica cura che porta a una perfetta guarigione [68].

Terapia dell'obesità

Il primo passo da eseguire con un paziente obeso è quello di educarlo a livello alimentare, permettendogli di acquisire una corretta dieta: buona regola è richiedere l'aiuto di un nutrizionista insieme all'intervento dello psicoterapeuta.

L'educazione alimentare si preoccupa di rendere cosciente il paziente obeso delle nozioni elementari riguardanti i nutrienti, la loro classificazione, le giuste porzioni e la composizione degli alimenti, al fine di ottenere una dieta equilibrata. Questa è tale quando vi è un adeguato introito calorico e nutrizionale, quindi senza eccessi né carenze, così da garantire un rendimento biologico e metabolico ottimale. Deve essere perciò una dieta personalizzata, improntata alla correzione degli atteggiamenti errati del paziente, seguendo le norme dettate dalle "Linee guida per una sana alimentazione" divulgate dall'INRAN.

Per poter considerare la condizione di partenza del paziente, il dietista lo invita a trascrivere la sua giornata alimentare su un diario. Il diario alimentare è

fondamentale, dato che riporta tutto ciò che viene introdotto, facendo attenzione non solo al tipo, ma anche alle quantità della singola porzione, ai condimenti associati e alla modalità di cottura, con un *focus* particolare sui macronutrienti. In questo modo sarà possibile determinare un regime alimentare adatto e facilmente attuabile, quindi su misura, ma equilibrato e correttivo.

Va calcolato, inoltre, anche il fabbisogno energetico mediante differenti tecniche e formule: la più utilizzata è quella di Harris-Benedict, ma un valore si può ottenere anche attraverso dei bioimpedenziometri. Dopo aver eseguito questo calcolo, ci si concentra sulla divisione dell'apporto calorico nei tre macronutrienti: le proteine, secondo LARN, devono essere 1 gr/kg peso giornaliero, garantendo il 10% del fabbisogno; i lipidi devono essere il 30%, includendo sia grassi insaturi che saturi e il colesterolo (non oltre i 300mg/die); i carboidrati, inclusi gli zuccheri, rappresentano il 60% dell'apporto.

Gli altri alimenti, quali le fibre, non devono superare 10-15 gr/1000 kcal e l'alcol, se concesso, non deve pesare più del 15%. Vitamine e altri micronutrienti non vanno integrati, se la dieta è correttamente impostata; solamente in caso di carenze croniche si ricorre a eventuali correzioni.

La dieta deve essere impostata in maniera tale da permettere al soggetto di variare le fonti, ma deve anche metterlo in grado di diventare autonomo nella gestione della propria alimentazione.

Il deficit calorico deve garantire un calo ponderale adeguato, con una riduzione che va da 300 a 1000kcal/die.

Dopo circa sei mesi, l'introito calorico viene modificato in modo, però, che il deficit non scenda al di sotto delle 300-100 kcal/die. È vivamente consigliata in

aggiunta anche l'attività fisica, che aumenta la percentuale di massa magra, anche se apparentemente rallenta la perdita di peso. Il tutto va monitorato mediante l'impedenziometria.

La terapia farmacologica

Non sempre la dieta e l'intervento psicologico sono sufficienti per determinare una corretta terapia. Generalmente il raggiungimento dell'obiettivo può richiedere molto tempo e si può avere una ricaduta dopo il termine del ciclo di trattamenti, dato che il paziente si sente guarito. In quest'ultimo caso, il ritorno al peso preterapia rientra nel fenomeno della *weight cycling syndrome*, con ripresa di peso, anche maggiorato, e aumento della percentuale di massa grassa. Buona norma, quindi, dopo la definizione e la somministrazione della dieta di mantenimento, è di impostare una serie di controlli che permettono di stabilizzare la collaborazione con il paziente e di prevenire eventuali ricadute sul nascere.

I farmaci che vengono somministrati per accelerare il processo di dimagrimento sono sempre di più e vengono divisi per tipologia di azione.

Una categoria favorisce la riduzione dell'assunzione di cibo ed è composta da quella serie di sostanze, derivanti dalle amfetamine, che agiscono sul sistema catecolaminergico. Queste sostanze hanno però numerosi effetti collaterali non trascurabili e una scarsa durata d'azione, il che aumenta considerevolmente il rischio di dipendenza.

Un altro potenziale gruppo di farmaci è quello degli antagonisti degli oppioidi, che non vengono comunque usati in Italia per la loro breve azione [69].

La metformina, invece, appartenente alla classe dei biguanidi, agisce grazie alla sua funzione ipoglicemizzante mediante l'azione antiglicogenolitica e presenta una grande efficacia nel trattamento dell'obesità con insulino-resistenza [70]. Il primo periodo di assunzione è però caratterizzato da una serie di effetti avversi, quali acidosi metabolica e disturbi gastrointestinali; per questo è uno dei farmaci vietati nel trattamento dell'obesità dal 2015, insieme al topiramato, al bupropione, al clorazepato e a molti altri [71].

Contrariamente, i farmaci permessi sono quelli che agiscono sul sistema serotoninergico cerebrale. Il presupposto per l'utilizzo di queste sostanze si basa sulle evidenze sperimentali della loro azione a livello del centro ipotalamico di regolazione della fame e del controllo dell'appetito, con particolare riguardo alla fame di carboidrati.

La sibutramina è uno dei più utilizzati e ha avuto una storia molto dibattuta per la sua approvazione. Presenta un certo rischio per la comparsa di effetti collaterali, quali i cardiovascolari e la possibile ripresa di un peso maggiorato.

Le erbe medicinali sono vietate dal 2017, data la mancanza di prove sperimentali ed evidenze scientifiche.

Esistono delle terapie alternative al farmaco, in particolare di estrazione vegetale, che permettono una corretta perdita di peso e presentano una ottimale tollerabilità e una scarsa presenza di effetti avversi. In primo piano ci sono i polisaccaridi idrosolubili ad elevato potere rigonfiante, come il glucomannano, che deriva dalla radice dell'*Amorphophallus konjac*. È molto utilizzato nella medicina orientale ed è una fibra indigeribile che si gelifica nell'ambiente acido dello stomaco e limita e rallenta l'assorbimento di zuccheri e di lipidi.

In aggiunta esistono altri prodotti commerciali, che presentano fibre insolubili, utilizzati quando il paziente è poco collaborativo e in associazione a una dieta adeguatamente ipocalorica. L'utilizzo di mucillagini e di fonti bioattive antinutrizionali aiuta a limitare l'assorbimento dei nutrienti, a ridurre i picchi insulinici e la glicemia post-prandiale. Però, tali sostanze devono essere utilizzate in casi selezionati e con una adeguata educazione alimentare in modo che l'intervento dietetico non sia solo temporaneo.

The Obesity Society, The Endocrine Society, The American Association of Clinical Endocrinologist hanno raccomandato medicinali antiobesità (AOM) per soggetti con IMC >30, oppure >27 con comorbidità.

I quattro principi chiave per la somministrazione dei farmaci sono i seguenti:

- il trattamento in cronico deve o può essere somministrato per tutta la vita: l'obesità è una patologia cronica e, in caso di interruzione, può determinarsi un recupero di peso;
- i farmaci devono agire sulle pathway dell'obesità, specie se sono interessate le vie neuroendocrine, che possono essere disregolate e che favoriscono l'aumento di peso. Segnatamente anche la stessa dieta ipocalorica può comportare un ulteriore incremento degli ormoni orexigeni (grelina) e una riduzione degli anoressigeni (leptina). Tutto ciò aumenta il set point del peso e agisce anche a livello del metabolismo basale, che viene abbassato già in una condizione di alterato equilibrio;
- il farmaco deve agire sia sul peso che sulle comorbidità: la sostanza funge come fattore di prevenzione sia primaria che secondaria e terziaria;

- la risposta ai farmaci deve essere sempre, o quasi, presente, essendo caratterizzata da eterogeneità nella perdita di peso. Nei trial è emerso che è nettamente maggiorata rispetto nell'uso esclusivo del placebo, con un incremento del 5-10%. Quindi la somministrazione mostra generalmente un vantaggio e come contro prova ci sono alcuni casi in cui non si è riscontrato alcuna perdita di peso senza l'assunzione del farmaco[72].

Nel 1940 sono stati approvati i primi farmaci grazie ai quali veniva assicurata una perdita maggiore di peso, ma non erano sicuri. Per esempio, la deossiefedrina, l'antenata dei moderni trattamenti, è stata ritirata poco dopo la sua approvazione dal mercato, dato che origina dalle amfetamine. Altri prodotti ora proibiti sono la sibutramina, ritirata per il rischio terziario legato a eventi cardiovascolari, e la lorcaserina, che pare abbia un elevato rischio pro-cancerogeno. I trial che hanno fatto vietare tali sostanze sono lo SCOUT per la prima e CAMELLIA-TIMI per la seconda [73].

Per un breve periodo di utilizzo sono approvati la fentermina (Adipex®), che è un simpatico mimetico, similmente al dietilpropione.

La fentermina è stata una delle prime approvate nello *short term* quale agente anoressizzante, analogamente al dietilpropione. Entrambe presentano una modalità simile di azione, con simili effetti collaterali: aumento della pressione arteriosa, insonnia, costipazione, bocca secca. La controindicazione assoluta è per soggetti ipertesi, con storia di eventi cardiovascolari, ipertiroidismo, glaucoma.[74]

Per il lungo termine è quasi obbligatorio nominare l'orlistat (Alli®), che agisce sulle lipasi intestinali e riduce l'assorbimento di lipidi del 30%. Tale farmaco è approvato anche per gli adolescenti. S. Rossner et al. hanno osservato che la perdita di peso è nettamente maggiore nel soggetto che ha assunto l'orlistat, anche quando la terapia perdura oltre il secondo anno di trattamento [75] [76]. Accompagnata alla perdita di peso, si osserva anche una notevole riduzione plasmatica delle vitamine B, D ed E. Il farmaco però agisce anche a livello metabolico, migliorando il profilo di sensibilità insulinica persino nel soggetto che presenta DM2 e dislipidemia associata a riduzione della emoglobina glicata e del profilo lipidico ematico.

Gli effetti collaterali comprendono steatorrea, urgenza fecale e flatulenze. Sono però eventi moderati e nel cronico tendono ad attenuarsi o ad auto-risolversi, eventualmente con la co-somministrazione di *psyllum*. Una ulteriore attenzione da porre nel soggetto in trattamento è la co-somministrazione di integratori vitaminici, in particolare K, E, D e B [77].

Il bupropione associato a naltrexone, o MISYMBBA, è il primo farmaco che agisce come inibitore del reuptake della dopamina e della norepinefrina: questi due neurotrasmettitori promuovono delle vie della pathway melanocortica che modulano l'appetito. Il naltrexone è un antagonista del recettore degli oppioidi, che inibisce la sottoclasse dei recettori μ e del loop auto-inibitorio nei neuroni anoressogeni dell'ipotalamo [78].

Il trial CONTRAVE ha evidenziato che l'uso del placebo presenta una notevole differenza rispetto ai soggetti che hanno assunto il farmaco: il trial ha valutato gruppi con differenti comorbidità, tra cui il diabete. Si è osservato un certo

aumento del peso quando il farmaco è stato associato con IBT (Intensive Behavioral Therapy) [79].

La valutazione dell'efficacia del MISYMBA viene effettuata con la misurazione del diametro addominale, con la quantificazione del grasso viscerale e del profilo lipidico plasmatico e con la riduzione dell'emoglobina glicata. I principali effetti collaterali sono vomito, nausea, costipazione, cefalea, insonnia e bocca secca. Sono presenti anche molte interazioni farmacologiche, in particolare con le iMAO, gli oppioidi e gli agonisti dei recettori oppioidi. L'antidoto è il naltrexone; si sconsiglia in più l'assunzione di alcol, di antiepilettici o di barbiturici insieme a tale sostanza anoressigena [80].

La liraglutide, approvata nel 2014 negli Stati Uniti, è indicata anche per gli adolescenti. Agisce sul recettore GLP1 interagente sui centri dell'appetito dell'ipotalamo: ciò è stato confermato mediante uno studio su animali. Una ricerca negli esseri umani nello short term ha evidenziato, poi, che la quantità di cibo introdotta risulta essere diminuita, così come la fame e la velocità dello svuotamento gastrico [81].

Lo SCALE è il trial che si è occupato di studiare la funzionalità della liraglutide nell'obesità non complicata, con prediabete e diabete. È stato eseguito in doppio cieco per 56 settimane e randomizzato; questo trial ha dimostrato che la perdita di peso è stata nettamente maggiore rispetto alla popolazione che ha assunto il placebo. In seguito, si è anche osservato come il peso sia stato mantenuto e, in alcuni soggetti, si è osservata un'ulteriore perdita [82].

È stato analizzato anche il profilo metabolico e si è osservato che il diametro addominale, i lipidi sierici, l'emoglobina glicata e la pressione si sono nettamente

ridotti. Si è riscontrata inoltre la riduzione in frequenza degli episodi di apnee ostruttive notturne.

Gli effetti collaterali, riportati dallo stesso SCALE, sono prevalentemente gastrointestinali, associati a un aumento dell'attività delle lipasi e amilasi con un rischio di comparsa di pancreatiti e di calcoli biliari. L'unica controindicazione assoluta alla somministrazione di liraglutide è data dalla presenza di storia di tumore tiroideo di natura midollare o dalla presenza di mutazione di MEN2.

La setmelanotide, chiamata commercialmente Imcivree[®], è un agonista del recettore della melanocortina 4 (MC4R). Viene utilizzata solamente quando si presenta un'obesità causata dalla mutazione monogenica del POMC (pro-opiomelanocortina), della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1 (PCKS1) o del recettore della leptina (LEPR). Tutte queste mutazioni appartengono alla stessa pathway che, quando alterata, esita in iperfagia, sviluppo puberale inadeguato, obesità e resistenza insulinica nei soggetti omozigoti o eterozigoti composti [83].

Una delle ultime sostanze permesse per il trattamento dell'obesità è la semaglutide; consentita dal giugno 2021, essa agisce sui recettori GLP1 a lunga azione e promuove la perdita di peso grazie al duplice meccanismo dello svuotamento gastrico rallentato e della riduzione dell'appetito legata all'azione anoressizzante.

Lo studio STEP ha dimostrato una differenza statisticamente significativa anche in soggetti con obesità complicata da DMT2. A livello metabolico si sono osservati miglioramenti su tutti i versanti; significativi sono anche un cambiamento positivo della pressione e della funzionalità fisica e un abbassamento degli indici di

infiammazione. Gli effetti collaterali sono simili a quelli della liraglutide, quindi sempre gastrointestinali, ma vi è il vantaggio di una somministrazione a cadenza settimanale [84].

In futuro si prospettano numerosi farmaci agenti in specifici target; in particolare, la ricerca punta su sicurezza ed efficacia. Un esempio è il peptide che agisce sia su GLP1 che sul GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) o sul recettore del glucagone, e che sono in fase due di sperimentazione. Si stanno sviluppando anche anticorpi monoclonali, come il Bimagrumab, contro il recettore dell'attivina 2 dei mioblasti, che agisce esclusivamente sulla perdita di massa grassa. L'intento è quello di selezionare farmaci che agiscano su target specifici, riducendo le controindicazioni e gli effetti collaterali, trattando anche le eventuali comorbidità, e che abbiano la possibilità di essere utilizzati assieme ad altri AOM [85].

Il supporto psicologico

Fondamentale è la valutazione psicologica del paziente obeso in modo tale da garantire una terapia *ad hoc* che affianchi il trattamento nutrizionale. Nei soggetti, che presentano un episodio di depressione maggiore, è fondamentale prima intervenire psicologicamente e poi, quando si sono stabilizzati, si interviene per correggere il peso. Si sottolinea che i sintomi cardine della depressione maggiore, come la perdita di interesse e il ritiro sociale, possono portare a una ridotta aderenza alla terapia. Fondamentale è non colpevolizzare l'obesità quale causa della depressione; tale patologia deve essere trattata come se il paziente possedesse un normale IMC.

Il trattamento, basato sull'aspetto cognitivo comportamentale, è fondamentale per evitare il fenomeno del *regain*, in modo che il paziente non rientri nel loop, che lo porterebbe nuovamente ad attuare comportamenti alimentariamente scorretti, e per sostenere uno stile che permetta il mantenimento di un peso ideale e una vita sana.

In alcuni studi clinici la terapia cognitiva unita alla dietologica garantisce un miglior rendimento nel lungo termine: si ha un ritardo o un evitamento del *regain*, oppure una riduzione della sua entità.

Nel soggetto che presenta un disturbo con episodi di *binge eating* bisogna fare in modo di ridurre tali episodi e di migliorare l'atteggiamento nei confronti del cibo. In particolare, è necessario porre attenzione al disagio legato alla percezione del proprio corpo e ai disturbi associati all'umore. La terapia cognitivo-comportamentale, l'interpersonale e la dialettica-comportamentale agiscono sui sintomi legati al disagio della percezione corporea e del comportamento errato dal punto di vista alimentare. Per la perdita di peso si interviene mediante *la Behavioral Weight Loss Therapy* e con l'utilizzo di terapie integrate, che stimolano la riduzione dell'introito calorico e l'aumento dell'attività fisica.

Manca, però, un *gold standard* per queste condizioni: solo alcuni autori consigliano una corretta impostazione della dieta associata a un regime di attività fisica con trattamento cognitivo comportamentale [86].

Chirurgia bariatrica

Quando il soggetto presenta obesità patologica o di grado elevato e quando gli interventi precedenti non sono stati sufficienti, ossia la terapia basata sulla dieta, farmacologica e psicologica, si interviene con la chirurgia.

È difficile definire il momento esatto in cui è stato eseguito per la prima volta un intervento di natura bariatrica. Circa 80 anni fa si sono iniziate a eseguire le prime gastrectomie e vagotomie per le ulcere peptiche, con o senza pilorotomie o antrectomie e, analizzando il soggetto trattato, si è osservata una perdita di peso e una riduzione delle comorbidità eventualmente presenti per l'obesità.

La vera e propria procedura chirurgica con intento bariatrico è stata di natura malassorbitiva: una digiunoileostomia termino-terminale eseguita da L.R. Varco presso l'Università del Minnesota nel 1953 [88]. In quel tempo non era una chirurgia comune a causa della complessa tipologia di pazienti e della laparotomia invasiva. Ora, grazie alla diffusione della patologia, alle nuove tecnologie e alla disponibilità tecnica e farmacologica, le procedure bariatriche sono diventate sia usuali che sicure. Oggigiorno, con una crescita costante e continua dell'incidenza dell'obesità, le procedure vengono classificate in tre categorie rispetto ai meccanismi che permettono la perdita di peso: restrittiva, malassorbitiva e combinata [87].

La chirurgia bariatrica è caratterizzata da un elevato livello di successo e da una lunga durata nel risultato, ma non è scevra da effetti collaterali. Inoltre, non è un intervento di chirurgia estetica, come erroneamente si potrebbe credere, bensì un vero e proprio intervento di chirurgia del tratto gastrointestinale, con fattori di rischio e di beneficio in un soggetto che va considerato malato.

Attualmente nel nostro Paese vengono seguite le linee guida della Società Italiana per la Chirurgia dell'Obesità (SICOB) che sono coerenti con quelle internazionali.

Nei soggetti arruolati per l'intervento con un'età tra i 18 e i 60 anni si considera l'IMC:

- maggiore o uguale a 40;
- tra i 40 e i 35 con comorbidità secondarie all'eccesso di peso, come le malattie metaboliche, cardiorespiratorie o psicologiche.

La FDA, però, dal 3 dicembre 2010 ha approvato gli interventi chirurgici, in particolare il bendaggio, anche per soggetti con IMC del valore di 35 o di 30 con co-patologie cardiovascolari. Deve essere valutato anche il peso massimo assoluto nella storia del paziente e tutti gli interventi falliti per ottenere una perdita di peso. Valutando tutte queste caratteristiche del paziente si restringe il numero dei soggetti che necessitano e che possono essere sottoposti alla chirurgia e si selezionano quelli che possono trarre vantaggio dalla sola dieta, ossia quelli definiti come neo-obesi.

Gli adolescenti con età minore di 18 anni vengono sottoposti al trattamento invasivo con più prudenza: il valore di IMC deve essere uguale o maggiore di 40 e associato a comorbidità maggiori, oppure maggiore o uguale a 50 quando accompagnato a patologie minori. Se il valore di IMC è minore dei valori riportati, si interviene esclusivamente quando ci sono fattori che mettono a rischio la vita del paziente, quando ha raggiunto il 95% della statura, se è in fase di crescita, deve in più essere consenziente, nonché in grado di seguire tutto l'iter post-intervento.

Nei soggetti con più di 60 anni si valuta il rapporto costo/beneficio, data la loro condizione patologica e la probabile scarsa compliance.

Fondamentale è rimarcare che la terapia bariatrica ha il fine di migliorare la qualità di vita.

Le controindicazioni assolute sono legate a un fallimento del trattamento dietetico, con incapacità del soggetto di seguire i follow up imposti; spesso anche pazienti con disagi sociali, tossicodipendenti, alcolisti e con disordini psichiatrici vengono esclusi dalla terapia bariatrica, così come i soggetti con malattie terminali. Quindi si analizza in generale lo stato di salute e la condizione sociale del paziente.

La valutazione è fatta da un team multidisciplinare e vengono eseguite delle scrupolose analisi preoperatorie per determinare anche l'influenza di eventuali morbidità. Inoltre, bisogna fornire un consenso informato che renda consapevole il paziente di tutte le condizioni che può riscontrare nel post-intervento.

Tipi di intervento chirurgico

Le tipologie chirurgiche si differenziano in base al meccanismo che permette di attuare il dimagrimento: malassorbitivo o restrittivo. La seconda categoria è rappresentata dal bendaggio gastrico, dalla gastroplastica verticale, dalla *sleeve gastrectomy*, dall'*endosleeve*.

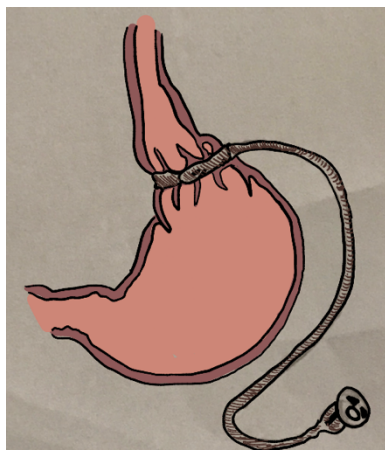


Figura A

Riducendo il diametro dello stomaco, si induce un senso di sazietà precoce, ma l'assorbimento è conservato.

Il bendaggio gastrico (fig.A) consiste nel posizionamento di una banda in silicone attorno allo stomaco: si limitano così gli alimenti ingeriti e si anticipa la sensazione di sazietà. I pasti vengono distribuiti con maggior frequenza, sono

aboliti i cibi ipercalorici ed è indotto un regime di attività fisica.

La gastroplastica verticale consente di rendere lo stomaco una benderella mediante una restrizione ottenuta con una suturatrice meccanica; viene anche fissato un elemento di silicone simile al bendaggio. Il postchirurgico è identico al primo intervento.

La sleeve gastrectomy consiste nel ridurre lo stomaco mediante una tecnica VLS: si taglia una porzione di stomaco e lo si riduce a una struttura tubulare con conservazione del piloro; il rischio di dumping è minimo come il tempo di ricovero.

La diversione biliopancreatica e il bypass gastrico sono misti: si ha una restrizione del volume e il bypass del primo tratto del tenue con tecnica chirurgica. Dato che così si riduce l'assorbimento di molti micronutrienti, vengono prescritti degli integratori.

La diversione si basa non solo su una minima riduzione gastrica, ma prevalentemente sul bypass del piccolo intestino.

Il bypass gastrico eseguito in VLS presenta un basso impatto malassorbitivo, ma ha una importante azione restrittiva. Gli alimenti ricchi di zuccheri causano dumping poiché agiscono da condizionante per la dieta. Il rischio di vomito è debilitante in certi casi [88].

Interventi bariatrici con focus sul tratto gastrico

Il primo intervento che possiamo considerare come progenitore della chirurgia bariatrica è stato quello per ridurre la tasca gastrica, con lo scopo di diminuire la quantità di cibo e di calorie assunte. La causa del dimagrimento, oltre che per ragioni puramente fisiche, risiede anche in un meccanismo neuroendocrino, scoperto in seguito, che è stato utile, non solo per la chirurgia, ma anche per trattare farmacologicamente eventuali disturbi metabolici e per rendere il trattamento chirurgico ancora più efficace. Come evidenziato da E. E. Mason e K. J. Printen nel 1971, con la gastroplastica orizzontale, il vantaggio degli interventi che riguardano lo stomaco è di conservare il passaggio di cibo [89].

L'intervento di gastroplastica verticale divide lo stomaco in due tasche: una minore e superiore e una maggiore e inferiore. Queste creano un rallentamento nel passaggio del cibo, ma i risultati ottenuti non sono ottimali, probabilmente a causa della dilatazione di una delle tasche.

Una successiva variazione è stata fatta da Long et al., che hanno eseguito una riduzione obliqua lungo la grande curvatura; tale tecnica è stata ripresa in seguito

da Manson con direzione longitudinale e con bendaggio (VBG). Dopo il grande successo di quest'ultima, si è scoperto che, aumentando il numero di linee di sutura, il risultato era ottimale. Una ulteriore modalità è stata ideata da L.L. Tretbar, che ha utilizzato la funduplicazione [90].

In seguito, L. Kuzmak ha utilizzato un bendaggio modulabile con inserto sottocutaneo, applicato in laparoscopia, che prese piede nel 1993 grazie a Cantona. Il bendaggio modulabile è stato sempre meno utilizzato, a causa dell'elevata percentuale di reintervento per la rimozione [91].

Oggigiorno predomina la sleeve gastrica laparoscopica (LSG) (fig.B).

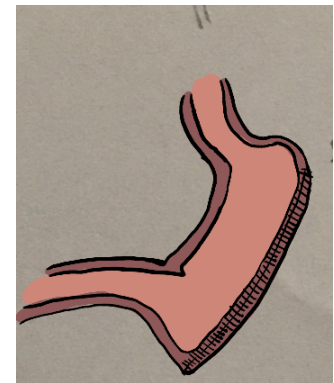


Figura B

Interventi con focus sull'intestino tenue

Una categoria di interventi chirurgici bariatrici si occupa di bypassare il piccolo intestino, la zona di maggior assorbimento dei nutrienti. Questi interventi sono stati inizialmente definiti efficaci grazie alla loro azione malassorbitiva, ma c'è anche un'evidenza più recente che ha riconosciuto un'azione collegata ai due ormoni GLP1 e PYY.

L'intervento di Varco è stato il primo, ma è stata osservata una grande percentuale di complicanze per gli effetti malnutritivi nel lungo termine.

In seguito, Scopinaro ha ideato la diversione biliopancreatica e ha cercato di risolvere le complicanze dell'esclusione delle numerose anse intestinali. L'intervento viene eseguito con una parziale gastrectomia e con la chiusura

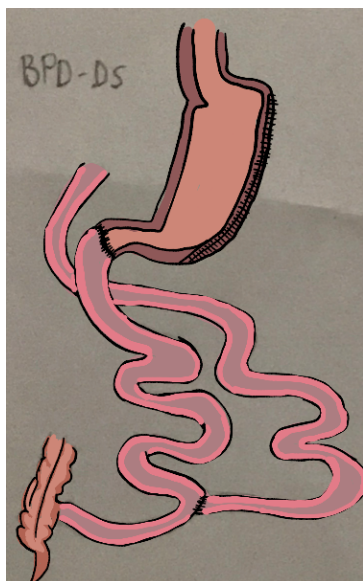


Figura C

prossimale del moncone; il duodeno viene chiuso a 250 cm dalla valvola ileo-cecale. La parte distale è anastomizzata con lo stomaco e la parte prossimale è connessa con l'ileo. Il successo misurato con l'%EWL (Excess Weight Loss) è del 75% nel lungo termine, anche se associato a complicanze gastrointestinali molto importanti e tali da compromettere la vita del paziente, quali vomito, diarrea e sindrome da dumping [92].

Marceau, invece, introdusse la BPD-DS (Biliopancreatic Diversion with a Duodenal Switch) (fig.C), che fu revisionata da Hess, il quale decise di conservare lo sfintere pilorico, riducendo così la percentuale di sindromi da dumping e ulcere [93].

Nel 2010 è stata introdotta da Sanchez-Pernaute e Torres la SADI-S (Single Anastomosis Duodenal-Ileal Bypass with Gastric Sleeve) (fig.D). Una sleeve, in questo caso, viene combinata con una anastomosi di un loop ileale a 250 cm prossimale alla giunzione ileocecale e alla prima porzione duodenale. È una procedura chirurgica molto complessa, ma aumenta l'effetto dimagrante della sleeve senza essere troppo gravosa per il paziente [94] [95].

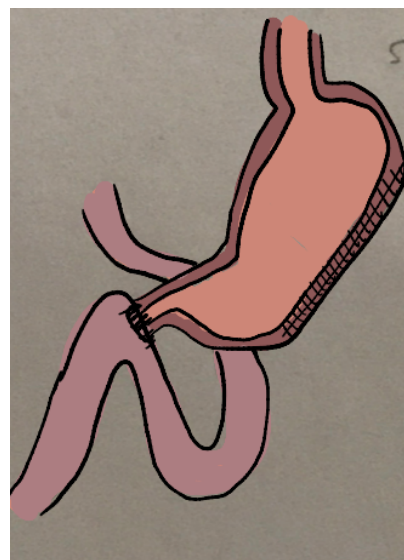
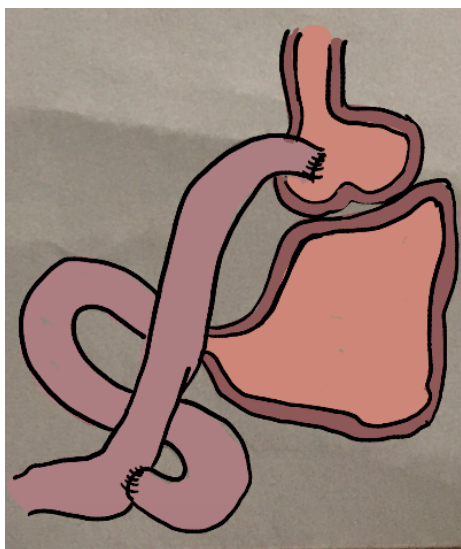


Figura D

Interventi che agiscono sia sull'intestino che sullo stomaco

Gli interventi che coinvolgono la riduzione dello stomaco e bypassano la porzione prossimale del piccolo intestino sono una categoria a sé stante.

La prima generazione è stata attuata da E.E. Mason e Y. Ito; in seguito, c'è stato Griffin, un chirurgo geniale, che ha ideato la Roux-en-Y sul moncone ileale. Questa ha sostituito il loop e, in seguito, la procedura è diventata laparoscopica (RYGB) (Fig.E).



La scoperta chiave è stata che il malassorbimento è sia il fattore più dannoso per l'organismo che quello che favorisce la perdita di peso, per questo gli

Figura E

interventi malassorbitivi sono stati soppiantati dalla SG [96].

La Fondazione Internazionale della Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (IFSO) ha approvato la procedura di mini-gastric-bypass: consiste nella creazione di una "tasca gastrica" stretta e lunga (volume di 150-200 ml, lunghezza non inferiore ai 15 cm) alla quale viene anastomizzata un'ansa intestinale misurando circa 150-200 cm distale rispetto al legamento di Treitz, consentendo al bolo alimentare di saltare nel suo percorso (bypass) l'antro gastrico, il duodeno e il primo tratto dell'intestino tenue, cosa che porta a un significativo ipoassorbimento.

Nel mini-bypass non si asporta alcuna parte dello stomaco o dell'intestino, dato

che una parte dello stomaco rimane “esclusa” dal transito alimentare e non sarà più esplorabile per via endoscopica.

Con questa tecnica vi è meno impatto sulla qualità di vita dell’obeso rispetto alla tecnica tradizionale poiché la lunghezza di intestino escluso è minore e ciò comporta meno problematiche di malnutrizione e rischio di dumping, come contrariamente accade con frequenza con la tecnica non mini.

.

Sulla strada del miglioramento

La contesa tra la chirurgia e il trattamento farmacologico non ha ancora stabilito il vincitore, soprattutto nel lungo termine. Entrambi hanno dimostrato promettenti risultati, sebbene la chirurgia presenti elevati costi anche per trattare le eventuali complicanze, ed ecco perché si sta investendo su procedure chirurgiche sempre meno invasive.

La chirurgia metabolica, infatti, è accompagnata da morbidità e da mortalità secondaria, anche se la mortalità a 30 giorni è scesa allo 0,1-0,2% grazie a una migliore tecnica chirurgica, anestesiologicala e a una cura post-operatoria fondamentale per pazienti complessi quali gli obesi.

Compiono e permangono, però, nel lungo termine complicanze legate alla malnutrizione, al reflusso gastroesofageo, alle ulcere marginali, ai calcoli biliari, alla sindrome da dumping.

Molti interventi inoltre possono essere reversibili, anche se non completamente, sebbene il reintervento risulti essere un challenge, come nel RYGB o nel OAGB.

Contrariamente, la sleeve gastrectomy non è reversibile. Solo il bendaggio lo è del

tutto; molto comunemente in tale caso si ritratta chirurgicamente il soggetto con una procedura differente [97].

Una chirurgia per essere considerata efficace deve garantire una perdita di peso consistente, una cost-effectiveness vantaggiosa, poche complicanze, una mortalità minore rispetto ai soggetti non trattati ed essere accettata sia dai pazienti che dai professionisti sanitari [98].

Le procedure endoscopiche

Le procedure endoscopiche sono nate a causa delle gravi e numerose comorbidità dell'obesità. La procedura bariatrica endoscopica più famosa è il palloncino gastrico che presenta una TWL (Total Weight Loss) che va dal 7% al 15% dopo 6 mesi. Agisce grazie all'occupazione del volume della cavità gastrica e attraverso un'alterazione degli ormoni della sazietà. Dopo la rimozione, però, il soggetto aumenta di peso nuovamente: si sta cercando di garantire una certa stabilità del risultato nel lungo termine. Una delle ipotesi è quella di somministrare un palloncino mediante ingoio ogni sei mesi.

Come la classica chirurgia, anche le procedure bariatriche possono essere divise in malassorbitive e in restrittive, e il palloncino appartiene a quest'ultima categoria.

La tecnica restrittiva che si avvicina maggiormente alla chirurgia bariatrica è la sleeve endoscopica. Con questa la grande curvatura viene invertita parzialmente ed esclusa funzionalmente. Si sfrutta l'uso di endostitch transgastrico che riduce il volume gastrico del 70% e si ottiene il %TWL del 19% a due anni e una riduzione rimarcata delle comorbidità e vi sono meno rischi rispetto al palloncino.

Un'altra tecnica restrittiva è la Primary Obesity Surgery Endoluminal (POSE).

L'EndoBarrier, invece, è un device che permette di eseguire un bypass endoscopico di natura virtuale; quindi, rientra nella categoria delle procedure malassorbitive. Grazie a questa "manica" di materiale plastico, il cibo non entra in contatto con la mucosa del piccolo intestino, ma tale tecnica non interviene sulla secrezione degli acidi biliari e, tantomeno, sull'anatomia del paziente.

AspireAssist è un'altra procedura endoscopica molto promettente: un catetere viene posto all'interno dello stomaco e utilizzato per aspirarne materiale dall'interno. Mancano dati precisi sul rendimento del %TWL e si riscontrano complicanze perché la strumentazione rimane in loco e bisogna inserire acqua e aspirare in autonomia dopo ogni pasto [99].

Altre tecniche endoscopiche targettizzano le vie neuroendocrine nel duodeno e nel digiuno e intervengono nel miglioramento del DMT2. Una di queste è l'Endobarrier posizionata nel tratto post pilorico; agisce con l'azione di regolazione neuroendocrina e permette la perdita di peso e il miglioramento metabolico. Inoltre, si ha una riduzione ecografica della NAFLD e della NASH, similmente alla termoablazione [100].

L'anastomosi incisionless e magnetica sono ulteriori tecniche, ma ancora in fase di studio: permettono la formazione di una anastomosi gastro-digiunale e una digiuno-ileostomia grazie alle quali si ha un bypass che consente un malassorbimento terapeutico degli alimenti. Sembra che i risultati siano promettenti, ma gli studi sono ancora pochi e con follow up di breve durata [101].

Un'altra caratteristica della chirurgia endoscopica bariatrica è che può essere utilizzata come bridge therapy o come correzione della tecnica classica. Un

esempio è la TORe (Transluminale Outlet Reduction) che viene eseguita nel post-Roux-En-Y bypass e che agisce nell'anastomosi gastroduodenale, riducendone il diametro e implementando il dimagrimento [102].

Thomson et al. hanno classificato la chirurgia bariatrica endoscopica in differenti categorie rispetto all'obiettivo di intervento: la chirurgia di natura bridge viene eseguita prima dell'intervento di chirurgia tradizionale per limitare i rischi o perché la situazione del paziente è molto rischiosa; quando si richiede un intervento di natura metabolica con miglioramento del profilo insulinemico e glicemico; può essere una chirurgia primaria vera e propria oppure un intervento di revisione di precedenti, quando falliscono. Nel contesto in analisi è di natura primaria [103].

Indicazioni alla chirurgia bariatrica endoscopica ed effetti molecolari

Le linee guida per l'applicazione della chirurgia bariatrica endoscopica (EBT) non sono ancora state redatte formalmente, ma la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ha pubblicato delle raccomandazioni preliminari. Si è notato che le EBT, associate al cambio di stile di vita e alla terapia farmacologica, sono nettamente migliorate nel risultato cercato [140]; questo è stato verificato mediante trial randomizzati e controllati e si è osservata inoltre una minor presenza di effetti collaterali [104].

La prima raccomandazione indicata è per i pazienti in cui il solo cambio di stile di vita e la farmacoterapia risultano non essere stati sufficienti.

Il personale deve essere formato per le specifiche procedure endoscopiche e può trattarsi di un chirurgo generale o di un gastroenterologo con competenze

endoscopiche. Viene definito uno screening preoperatorio del paziente, valutando lo stato nutrizionale, lo stato psicologico e la storia dietetica. Il tutto viene associato a esami ematici di routine.

Nel post-operatorio si attua un follow up a lungo termine, accompagnato dalla educazione alimentare e da un regime di esercizio fisico. Lo stile di vita deve essere rivisto persino nella modalità di masticazione e occorre garantire al paziente un adeguato supporto sociale al fine di evitare ricadute.

A livello molecolare l'azione della chirurgia endobariatrica risulta essere molto complessa e non del tutto chiara. In particolare, pare che ci sia un miglioramento della flora batterica intestinale, della velocità di secrezione della bile e un'accelerazione del transito. Aumenta anche la sensibilità insulinica e si riduce la velocità dello svuotamento gastrico.

Tipologie di palloncini endoscopici

Gli IGBs (Intragastric Balloons) sono dei dispositivi che agiscono sul senso della fame con una regolazione anche a livello metabolico. Stirando le pareti dello stomaco, fanno produrre gli ormoni della sazietà e riducono la secrezione di orossigeni. Il loro effetto è nettamente minore sul BMI rispetto alla chirurgia bariatrica, ma sono indicati per BMI minori, tra i 30 e i 40 kg/m², e presentano bassissima incidenza di effetti collaterali [105].

Le categorie di palloncini intragastrici approvati dalla FDA si dividono in due categorie: quelli posizionati endoscopicamente e quelli ingeriti. Possono essere utilizzati anche contemporaneamente alla chirurgia bariatrica o come bridge alla

surgery. La problematica di fondo è che tale sistema di perdita di peso comporta una elevata percentuale di regain dopo la rimozione del dispositivo [106].

Orbera (Apollo Endosurgery, Austin TX) (fig.F) è un palloncino inserito endoscopicamente e riempito con soluzione fisiologica e blu di metilene. Rimane

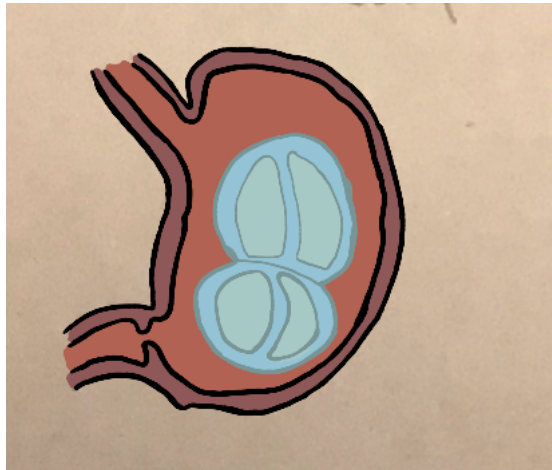


Figura F

in loco per sei mesi e poi viene rimosso, sempre endoscopicamente. È il più utilizzato al mondo, ha un campione di 300.000 unità con un IMC tra i 30 e i 40 e un'età tra i 22 e i 60 anni. Il 7% dei pazienti ha

dovuto rimuovere il palloncino a causa di vomito e di nausea. Tali effetti collaterali sono presenti nell'86% e nel 75% dei casi trattati, ma si sono auto risolti nel lungo termine. Altri effetti collaterali sono stati rari. Il Total Body Weight Loss (TBWL %) è stato dell'11,3% e l'EWL (Excess Weight Loss) del 23,3% a un anno [107].

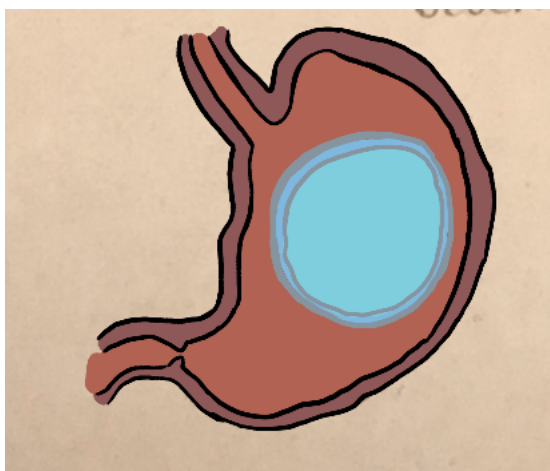


Figura G

ReShape Duo Integrated Dual Balloon System (ReShape Medical, San Clemente CA) (fig.G) è un sistema a doppio pallone posizionato e riempito endoscopicamente di fisiologica. Rimane nella cavità gastrica per sei

mesi. Gli effetti collaterali sono nausea, vomito, dolore addominale, ulcera e dispepsia. È identica all'Orbera sia la classe di età di somministrazione che il BMI. Il 6% dei pazienti ha avuto esperienza di desufflazione del pallone. Il TBWL% è dell'11,4% [108].

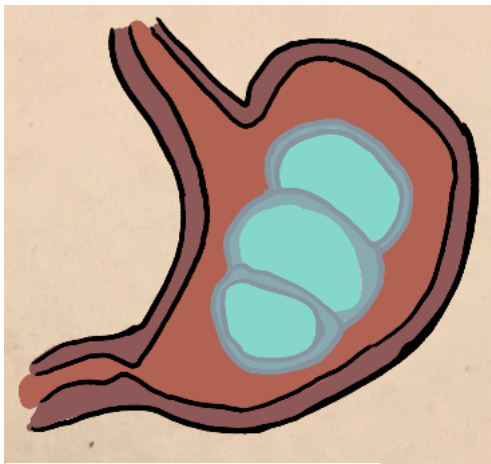


Figura H

L'*Obalon Balloon System* (Obalon Therapeutics, Carlsbad, CA) (fig.H) è costituito da tre palloncini che vengono ingoiati e rimangono in sede per 6 mesi. Il sistema si gonfia con gas azoto, ma il risultato è molto meno soddisfacente rispetto agli altri due sistemi approvati. [109]

Altre tipologie di intervento

Il Transpyloric Shuttle (TPS)

Questo dispositivo (fig.1), approvato dall'FDA, è una sfera siliconica che viene posizionata endoscopicamente all'ingresso del piloro e fissata mediante una sorta di cavo nel digiuno. Ogniqualvolta si verifica un'onda peristaltica, grazie all'ingombro fisico si rallenta l'outflow dallo stomaco. Il dispositivo rimane in loco

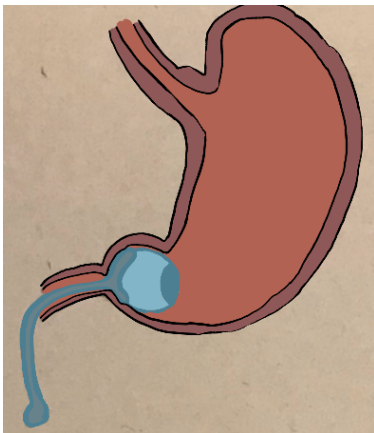


Figura 1

per non più di 12 mesi e può essere utilizzato sia per l'obesità di II che di I grado, associata a comorbidità. Il TBWL% è del 9,3%, ma si associa anche a effetti collaterali come nausea, vomito e dispepsia.[110]

AspireAssist

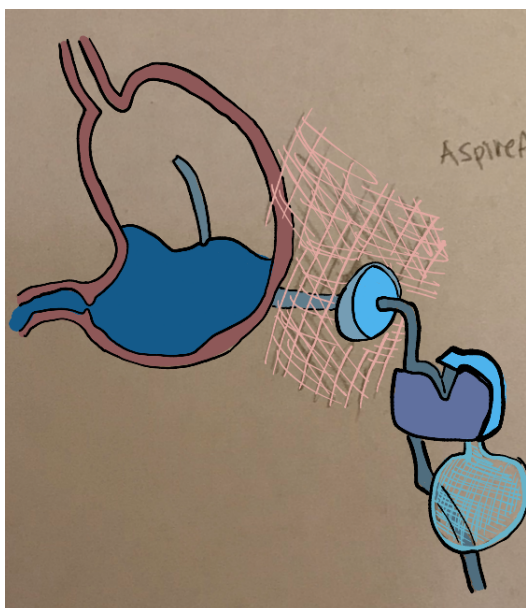


Figura L

L'aspiration therapy (fig.L) utilizza una PEG (percutaneous gastrostomy) a cui è stato modificato il design facendo in modo che aspiri il 30% del pasto ingerito. È indicata per l'obesità dal II grado in poi e agisce direttamente sulle calorie e sul cibo ingerito. A 12 mesi si è osservato un TBWL del 12%; è un dispositivo che può essere

utilizzato per un periodo lungo e

permette il calo del BMI, agendo a livello metabolico, anche se in maniera modesta, in particolare sull'emoglobina glicata e sul livello plasmatico di trigliceridi. Gli effetti collaterali sono legati al posizionamento della cannula (tessuto di granulazione, dislocazione e irritazione); in aggiunta si presentano anche nausea, vomito e dispepsia [111].

Migliorare l'outcome della chirurgia bariatrica

Negli ultimi anni la chirurgia è divenuta molto più sicura. La mortalità è scesa di molto, arrivando nel 2017 a valori pari allo 0,1% nelle coorti americane, mentre negli studi svedesi e olandesi pare essere al di sotto dello 0,04%. Uno dei target preoperatori può essere legato al miglioramento dello stato di salute in generale.

I fattori di rischio sono: DMT2, età, ipertensione, precedenti eventi cardiovascolari, rischio di embolia, sesso maschile, IMC>50, recenti interventi di chirurgia maggiore.

Il punto chiave per migliorare l'outcome è quello di esaminare *in toto* il paziente coinvolgendo un gruppo multidisciplinare, in particolare si deve valutare la componente cardiovascolare, polmonare ed endocrina.

Un ruolo fondamentale è quello dell'anestesista che si occupa del paziente arruolato per la chirurgia e che valuta, mediante la scala ASA, i fattori di rischio ed eventuali trattamenti preoperatori. L'introduzione di farmaci rilassanti selettivi, come il sugammadex, ha ridotto la quantità di oppioidi, diminuendo così le complicanze.

Endoplicatura gastrica

Dal luglio 2022 è stata approvata dalla FDA la tecnica di endoplicatura gastrica

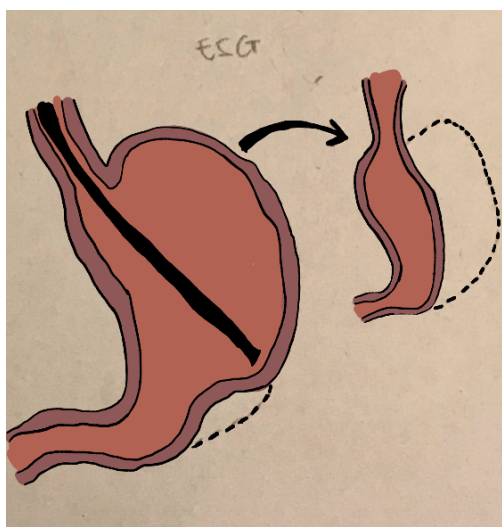


Figura M

(fig.M) per la perdita di peso mediante l'utilizzo di uno strumento che permette di eseguire delle suture a tutto spessore della parete gastrica. Si ottiene così una riduzione della dimensione dello stomaco.

Nello studio in analisi si è utilizzato l'OverStitch™ Endoscopic Suturing

System (Apollo endosurgery, Austin TX): questo strumento permette di eseguire l'ESG con l'apposizione della grande curvatura, delle pareti anteriore e posteriore con l'utilizzo di un gastroscopio a doppio canale. Lo stomaco, che viene trattato dalla porzione subito al di sotto del fondo fino all'antro, cambia conformazione divenendo tubulare.

Un altro strumento utilizzato per eseguire l'endoplicatura è l'*Incisionless Operating Platform* (IOP) (USGI Medical, San Clemente (CA)) che permette, come la strumentazione Apollo, una endoplicatura a tutto spessore. È un device a quattro canali, chiamato TransPort, che ha la possibilità di essere stabile in quattro direzioni e possiede un canale specifico per l'endoscopio. Per permettere la sutura, si utilizza il g-Prox e, per sollevare il tessuto, si usa un helix chiamato g-Lix.

Per chiudere la sutura e staccare il filo si utilizza il g-Cath. Questa strumentazione permette di eseguire la procedura POSE (Primary Obesity Surgery Endolumenal) che, mediante otto o dieci punti, riduce il diametro anteroposteriore e la lunghezza cranio-caudale dello stomaco, sempre con una procedura incisionless.

La storia dell'endostitch Apollo inizia negli anni '90, quando Olympus, l'azienda leader nell'endoscopia, ha tenuto una conferenza negli USA. Si sono incontrati numerosi esperti che hanno discusso sulle nuove tecniche applicabili per il trattamento del reflusso, delle grandi lesioni neoplastiche e per ridefinire suture gastriche intraluminali. Nel 2005, grazie a un summit, è stato ideato uno strumento chiamato Endo-Claw, che è stato provato negli stessi anni in cavie animali e poi approvato per la sutura di vasi in caso di sanguinamento gastrointestinale. Nel 2010 la compagnia Apollo ha pubblicato i risultati dei primi studi per il trattamento del regain di peso nel post RYGB condotti anche su umani. In contemporanea si sono sviluppati numerosi altri strumenti che, assieme al primo, confermarono che l'endoplicatura endoscopica è una tecnica applicabile per la perdita di peso. Si è inoltre analizzata la tipologia di sutura più adatta da eseguire per ottenere un miglior risultato; in particolare, si è convenuto che i punti non vanno applicati singolarmente, bensì in serie, eseguendo 6-12 "bites" per filo. Sono però ancora in discussione i differenti stili di sutura continua, ma è stato osservato che eseguire la chiusura del fondo non è efficace dato che è solo un processo laborioso privo di vantaggi. Un'altra osservazione è stata fatta con il pouch fundico, concludendo che è fondamentale conservarlo perché permette di rallentare lo svuotamento gastrico [112].

Il paziente, oltre che alle valutazioni preoperatorie standard, deve essere sottoposto a una EGDS di controllo per escludere la presenza di patologie infiammatorie della mucosa gastrica e di ulcere.

La preclusione alla procedura è data dalla presenza di varici, di ulcere, di poliposi, di gastropatie congestizie e di patologie psichiatriche non controllate. Risulta utile valutare anche il rischio pro-trombotico, utilizzando il Caprini score, e trattare eventualmente il paziente con l'adeguata profilassi. Importante è anche la profilassi antibiotica, che può essere eseguita anche a ridosso dell'intervento [113].

La procedura viene praticata sotto anestesia generale e il paziente può essere posto supino o in decubito laterale sinistro; si esegue un controllo endoscopico e si posiziona un Overtube. Si insuffla CO₂ e si procede alla sutura delle pareti gastriche, ponendo attenzione all'orientarsi dell'esecutore nell'organo gastrico. All'inizio della learning curve l'operatore può marcare la zona da suturare con il laser, preoccupandosi di non coinvolgere la porzione antrale, che non deve mai essere suturata, e la zona adiacente al fondo, che deve essere trattata con delicatezza poiché lo spessore è ridotto.

L'operatore decide la tipologia di sutura e utilizza dai 3 ai 7 fili, in ragione della dimensione dello stomaco stesso e della sua esperienza.

Nel post-operatorio vengono somministrati un inibitore di pompa protonica (esomeprazolo), un farmaco anti-nausea (ondasentron), del paracetamolo e un antispastico (scopolamina-N-butilbromuro).

La dieta ha un iter rigoroso: il paziente deve riceverne una liquida per la prima settimana; dalla seconda una semiliquida, che evolve poi in una normale o in una morbida per un'ulteriore settimana.

Descrizione della strumentazione dell'endoplicatura e della procedura

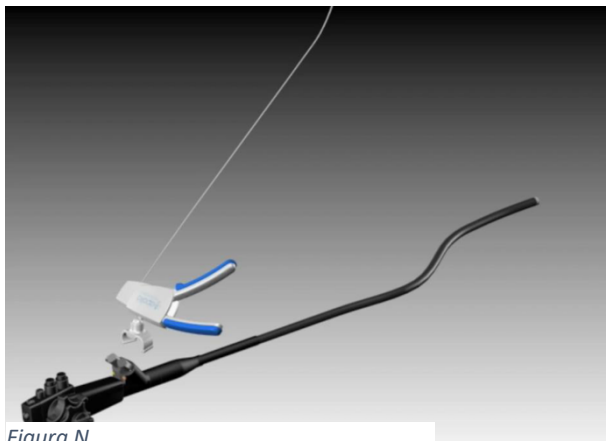


Figura N

Lo strumento (OverStitch; Apollo Endosurgery Inc., Austin, Texas, USA) (fig.N) utilizzato permette di eseguire le suture a tutto spessore. Viene inserito nel canale operatore del gastroscopio a doppio canale

(GIF-2T160; Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) nella porzione finale; in quello terminale viene anche immesso l'HELIX (Helix, Apollo Endosurgery Inc., Austin, TX), uno strumento uncinato che permette di sollevare la mucosa e di "morderla".



Endoscopio e strumento Apollo

I fili utilizzati sono 2-0 non riassorbibili e specifici per la strumentazione. Per il fissaggio ci si serve di appositi fissatori, chiamati chincing, che tagliano il filo, ritraggono e tirano la mucosa. Un ulteriore elemento è l'Overtube, che protegge l'esofago e

permette il passaggio dello strumento con l'endoscopio.

In prima istanza per operare sulla mucosa viene insufflata anidride carbonica nello stomaco; inoltre, si procede in senso distale verso la porzione prossimale, intervenendo sulla parete anteriore, su quella posteriore e lungo la grande curvatura. Ogni triangolo, dato dai punti sulla mucosa, può essere costituito da tre o sei morsi. Il Chinc, al termine dei punti eseguiti per il singolo filo, viene utilizzato per fissare la sutura e per stringere il punto.

Dopo sei ore, è testata la tolleranza per i liquidi ed entro le ventiquattro vengono eseguiti sia un RX del tratto gastrointestinale superiore con mezzo di contrasto sia gli esami ematici.

Effetti collaterali dell'endoplicatura

Nel post-intervento è probabile che il paziente presenti nausea e dolore crampiforme e un discreto rischio di disidratazione.

Nonostante sia una procedura sicura, non è però completamente scevra da effetti collaterali, essendo una vera e propria alternativa all'intervento chirurgico.

Le principali complicanze sono il dolore e la nausea che possono palesarsi sia nell'immediato sia nel periodo successivo e necessitare di ospedalizzazione (1%).

L'incidenza di severi effetti è rara e si annoverano: sanguinamento del tratto gastro intestinale superiore (0,61%), raccolta di fluido perigastrico (0,45%), perforazione (0,20%) e febbre (0,25%). In totale, gli eventi avversi sono del 5,2%.

In dipendenza della gravità dell'effetto avverso, questo può essere risolto con un intervento farmacologico o conservativo, ma anche può essere necessario un controllo endoscopico o chirurgico che può divenire interventistico.

L'operatore deve avere delle competenze avanzate nell'ambito endoscopico per poter intervenire in maniera celere e corretta; le procedure precedenti l'intervento (il posizionamento in decubito laterale, la profilassi antibiotica e l'RX del tratto gastrointestinale) permettono, in aggiunta, di ottenere una celere correzione. I metodi di correzione endoscopica sono gli OTSC (Over the scope clips) e lo stesso strumento di sutura [114].

Learning curve

C. Hill et al. hanno analizzato il learning curve dell'operatore mediante la valutazione della durata della procedura (LOP), il numero di suture e il tempo per ciascuna. Si è osservato che, sia nel numero che nel tempo, risultano essere ridotte drasticamente in dipendenza dell'esperienza acquisita dall'operatore. In particolare, la riduzione della LOP indica un miglioramento dell'efficacia in termini economici, così come la riduzione del numero di fili da suture per ogni procedura. Inoltre, l'aumento della familiarità nell'iter induce un aumento della distanza tra i punti senza compromettere la riduzione della dimensione gastrica finale; il tutto, dunque, comporta anche un risparmio in denaro, oltre ad avere un'eguale efficacia [115].

Abu Dayyeh et al. hanno ampliato lo studio osservando più endoscopisti durante le fasi di apprendimento della ESG e hanno visto che, con l'aumentare del numero

di interventi, i valori si sono ridotti ancora di più e l'efficacia è migliorata. Si è osservato, inoltre, che era presente un plateau sia nelle tempistiche che nel numero minimo di punti per procedura [116].

Scopo

Lo scopo di questo studio è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'esecuzione della ESG nella popolazione trattata e per comprendere se sono presenti fattori favorevoli o sfavorevoli al risultato finale, ossia una perdita di peso maggiorata e duratura.

La tecnica in analisi non è più un *off label* nel trattamento dell'obesità da pochi mesi e ci si domanda se sia sicura applicarla nella popolazione selezionata dalla squadra multidisciplinare dell'ospedale di Padova e se gli effetti siano soddisfacenti. In particolare, sono calcolati il %EBWL e il %TBL con un follow up a breve termine, a tre mesi, e un follow up a un anno per valutare l'outcome e la persistenza del risultato.

Nel contesto in analisi si osservano anche quali fattori possano influenzare la perdita di peso, in particolare si valutano quelli che sono intrinseci al paziente e quelli che sono operatore dipendente legati alla procedura.

I fattori intrinseci sono associati alle patologie del soggetto presenti prima dell'intervento, al suo IMC e alle sue caratteristiche biologiche.

I fattori legati all'abilità dell'operatore sono dipendenti prevalentemente dalla learning curve quindi dalla durata dell'intervento, dal numero di punti e dalla morfologia della sleeve generata dall'operazione.

I pazienti vengono osservati in base alle comorbidità presenti nel preoperatorio durante il follow up e si valuta anche l'aderenza degli stessi osservando quanti hanno subito un re-intervento o sono stati perduti durante il percorso.

Nel post-operatorio, mediante chiamata telefonica e con visita specialistica bariatrica, sono monitorati: la perdita di peso, la presenza di sintomi di nuova insorgenza a livello gastrico, in particolare GERD, la situazione a livello articolare, sia se migliorata che peggiorata, e metabolica, focalizzandosi soprattutto sulla glicemia e sulla emoglobina glicata o sull'uso di antidiabetici orali o insulina.

Nell'immediato si è anche riportata la presenza di complicanze durante il ricovero ospedaliero, evidenziando complicanze che necessitavano di intervento o ricovero, e sono state analizzate le immagini con mezzo di contrasto che permettevano di quantificare la lunghezza e il diametro della sleeve gastrica, oltre che lo svuotamento gastrico.

Lo scopo di questo studio è di cercare effettivamente le indicazioni che rendono il paziente idoneo a essere sottoposto alla ESG in maniera validante grazie alle sue caratteristiche pre-operatorie in concordanza con le linee guida esistenti e di definire la popolazione target che potrebbe beneficiare di tale intervento senza presentare complicanze. Si cerca anche di definire i fattori di rischio per eventuali fallimenti, quindi di comprendere quando tale intervento sia sconsigliato.

Materiali e metodi

I dati relativi alla procedura di endosleeve gastroplasty sono stati collezionati dal mese di marzo 2019 al mese di luglio 2022 mediante la raccolta dei referti operatori e delle anamnesi, grazie alle cartelle cliniche digitali, con arruolamento consecutivo.

I dati raccolti comprendono le generalità del paziente:

- Nominativo
- Età
- Sesso
- Anamnesi clinica e chirurgica, in particolare si assume se presente DMT2, GERD, IPA e OSAS
- Anamnesi farmacologica, in particolare se assume ASA
- Tentativo di dimagrimento precedente
- Chili perduti nel tentativo precedente
- Cause del fallimento del tentativo precedente
- Peso preoperatorio
- Altezza
- BMI
- Grado obesità
- Obesità grave o patologica
- Valutazione psicologica
- Giorni di ricovero

Per quanto riguarda il versante chirurgico, si valuta:

- Tempi chirurgici
- Numero di punti
- Complicanze post-operatorie
- Emoglobina, globuli bianchi, PCR
- Risoluzione complicanze

Dopo la somministrazione del consenso informato, tutti i soggetti sono stati sottoposti all'intervento con l'uso del kit di Apollo Endosurgery composto dall'endostitch, dall'Helix e dalla strumentazione di fissaggio (Chinc).

Il filo utilizzato è stato un 2-0 in polipropilene non riassorbibile specifico per la strumentazione. Il pattern di sutura è stato lineare trasverso. Per ogni sutura si sono dati quattro/cinque punti: il numero di punti dipendeva dalla lunghezza tra antro e fondo. Si è eseguita una gastroscopia di controllo seguita dal posizionamento dell'Overtube, rimosso sotto sorveglianza a termine dell'intervento, con il paziente posizionato in decubito laterale sinistro, a esclusione di alcuni con comorbidità polmonari, e in anestesia profonda in sala operatoria. In fine si è eseguita una EGDS di controllo per escludere complicanze in acuto.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo endoscopista generale con l'assistenza di infermieri specializzati.

Di questo campione si sono persi tre pazienti durante il follow-up, dato che due non erano reperibili telefonicamente e uno è deceduto nel post-operatorio a causa di complicanze non associate all'intervento: era in attesa di trapianto renale.

A tutti i pazienti è stata eseguita una profilassi antibiotica a base di ceftriaxone. Essendo un intervento privo di cicatrici, non sono stati posizionati drenaggi. Tutti i pazienti nel post-operatorio sono rimasti sotto controllo infermieristico per garantire un "risveglio" adeguato e per osservare che non ci fossero complicanze, *in primis* nausea e vomito.

I pazienti selezionati erano soggetti ad alto rischio chirurgico o con un BMI inferiore a 35 kg/m².

Nel gruppo sono stati inclusi soggetti in attesa di trapianto renale (2/36), o che erano già stati sottoposti all'intervento di trapianto epatico (1/36). Cinque pazienti sono cardiopatici gravi.

Nessun paziente ha necessitato della terapia intensiva dopo l'endoplicatura.

Durante la prima giornata post-operatoria a digiuno, si è provveduto alla somministrazione di farmaci analgesici, di PPI, di antiemetici (ondasentron e metoclopramide). È stato eseguito, inoltre, un'RX del tratto gastrointestinale con mezzo di contrasto per osservare che non fossero presenti perforazioni della parete gastrica o problematiche associate allo svuotamento gastrico, e un controllo ematochimico standard per escludere sanguinamenti o infezioni.

Per quanto riguarda il regime alimentare post-intervento, quando non sono state riscontrate anomalie, è stata consigliata la dieta post-operatoria: una liquida per la prima, una semi liquida la seconda e una morbida o normale per la terza settimana. Trascorsi 28 giorni, tutti i pazienti hanno seguito una dieta normale ipocalorica.

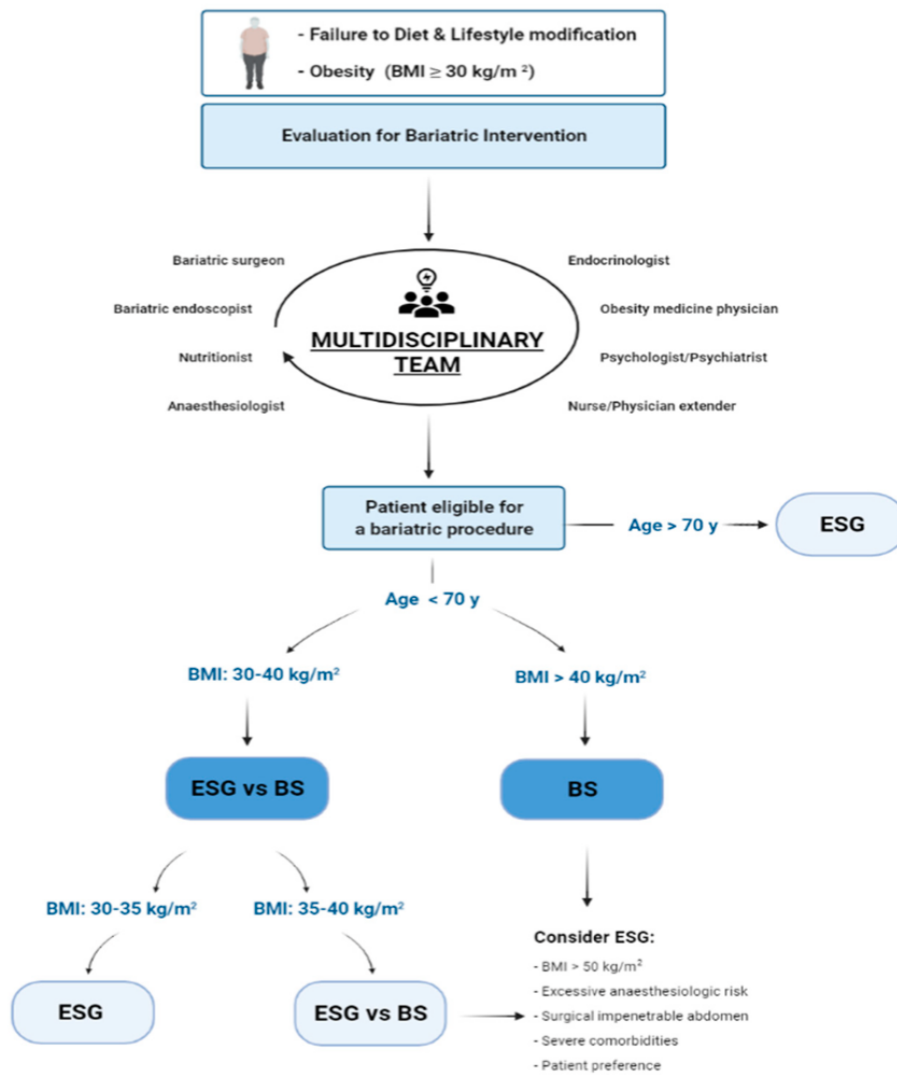
Il paziente sottoposto a ESG, però, non deve assumere troppo cibo in un singolo pasto, non deve bere bevande gasate, masticare chewing-gum o assumere farmaci

che stimolano la secrezione gastrica. Per il primo mese devono essere assunti PPI e antiemetici al bisogno.

L'unico criterio di esclusione nello studio è dato da precedenti interventi di chirurgia bariatrica, in particolare in soggetti in cui è stato già eseguito il RYBG e la sleeve laparoscopica. Ciò è stato anche un criterio di uscita dal follow up, in particolare per due pazienti che hanno subito uno LSG e uno RYBG dopo l'intervento endoscopico a causa dell'insoddisfazione dei risultati raggiunti.

Le comorbidità sono state valutate anche nel follow up per comprendere se fossero migliorate, peggiorate, risolte completamente o comparse *de novo*, insieme alla valutazione dell'artropatia da carico.

Per scegliere se sottoporre o meno il paziente all'intervento endoscopico, si è eseguita una selezione della popolazione come indicato dal *Flow chart 1*, in cui l'intero team ha analizzato ciascun caso cercando di valutare sia l'aspetto puramente medico, quindi associato alle comorbidità, che psicologico del soggetto, considerando anche le sue preferenze.



Flow chart 1: Modalità di selezione dei pazienti per la scelta del trattamento chirurgico bariatrico. [da M.V. Matteo et al, Personalized Approach for Obese Patients Undergoing Endoscopic Sleeve Gastroplasty, J. Pers. Med. 2021, 11, 1298.]

Follow up

I pazienti sono stati costantemente seguiti dalla squadra multidisciplinare che ha garantito loro un controllo del peso e della dieta nel lungo periodo, in particolare sono sempre coinvolti i dietisti e il centro chirurgico. Se era ritenuto necessario, è stato anche mantenuto il controllo con lo psicologo o lo psichiatra per eventuali disturbi comportamentali e per disagi associati alla condizione della persona. I follow up sono organizzati alla cadenza del terzo e del dodicesimo mese.

I pazienti, per attuare tale studio, sono stati controllati dopo 3 mesi e dopo 1 anno via telefonica, oltre che dai membri del team degli specifici ambulatori, chiedendo il peso, la condizione delle articolazioni, la condizione metabolica, i disturbi respiratori nel sonno e la comparsa di reflusso gastroesofageo nel post-operatorio. Sono quindi esclusi i pazienti che sono stati sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica dopo il primo follow up.

Si sono valutati anche il diametro del fondo gastrico, la lunghezza dello stomaco, del diametro medio e minore della sleeve e la sua lunghezza mediante la valutazione dell'imaging di controllo. Si è ottenuta anche la percentuale della lunghezza della sleeve rispetto alle dimensioni gastriche. (Fig.1)

Nel follow up di reparto, i pazienti sono stati seguiti da un team come indicato dalla ASGE: endocrinologo, medico internista specializzato in obesità, chirurgo bariatrico, endoscopista con abilità di chirurgia bariatrica, anestesista, medico di medicina sportiva, uno psicologo e altri membri specializzati come infermieri.

Si è quindi calcolato il valore dell'%EWL e del %TBWL con i dati forniti e si sono calcolati i BMI per ogni variazione. (Fig.2)

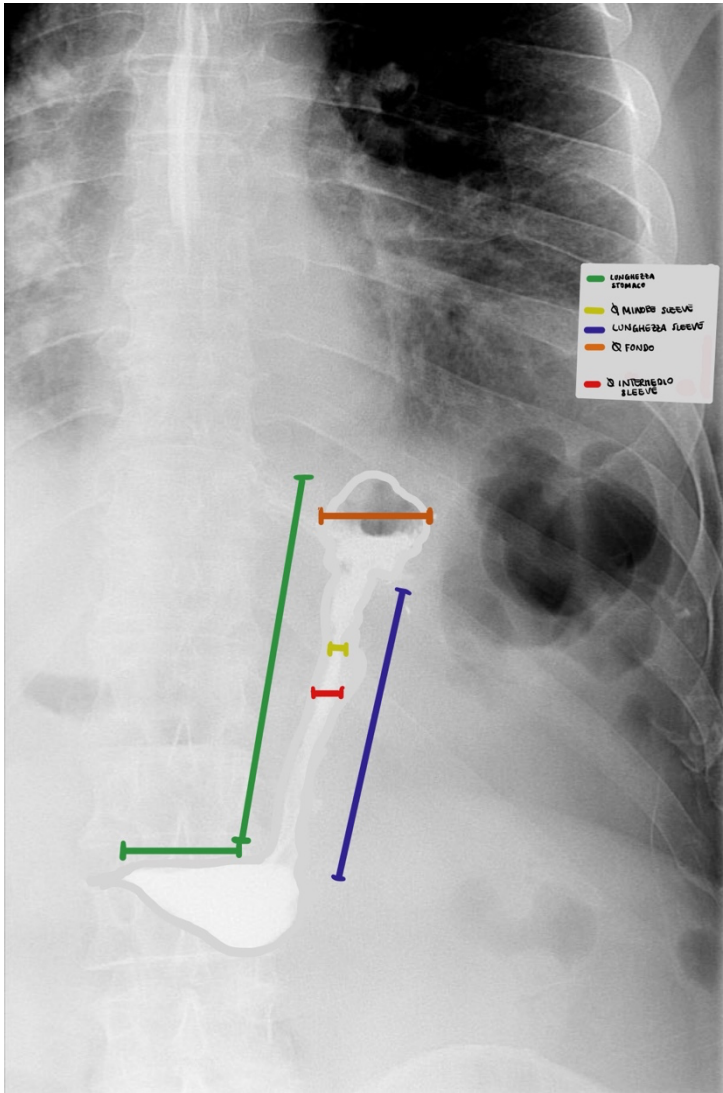


Figura 1: RX con mdc durante la POD-1 con annessa legenda

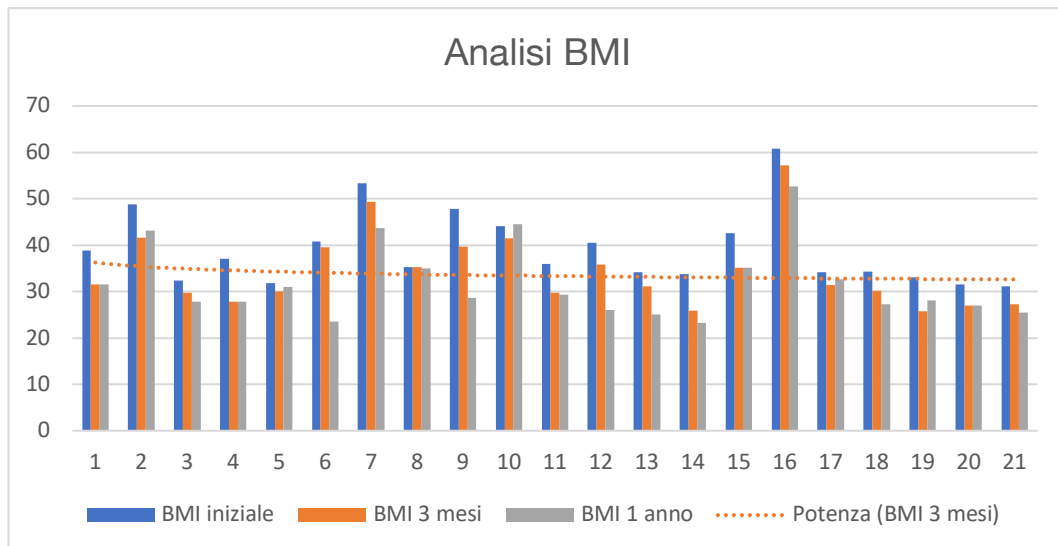


Figura 2 analisi del BMI preintervento e l'analisi dei follow up a 3 mesi e a un 1 anno

Analisi statistica

Il peso dei pazienti, il %TBWL e il %EWL sono stati comparati con il T test.

La relazione tra la percentuale della porzione di stomaco tubulizzata e la perdita di peso è stato valutato con con l'X-square test. Alla luce di altri studi, i valori di %TBWL e di %EWL sono stati considerati buoni quando maggiori, rispettivamente, di 15 e di 35 [117]. È stato anche valutato il BMI durante tutto il percorso di perdita di peso e confrontato nel lungo termine nella popolazione seguita.

Risultati

Tra il gennaio 2019 e il luglio 2022, 36 pazienti, con un'età media paria a 53 anni, sono stati trattati nel nostro centro con ESG, 14 a causa di obesità patologica e tra questi ci sono trapiantati di fegato (2/36), altri con insufficienza renale in stadio terminale (2/36), alcuni con patologie cardiovascolari e in fine con gravi problematiche respiratorie (10/36). Il BMI mediano pretrattamento era 38,3 kg/m². 12 pazienti presentano un'età maggiore di 70 anni, che è uno dei criteri di esclusione per l'esecuzione della sleeve gastrectomy (flow chart 1). Della popolazione in analisi, 12 presentavano ipertensione arteriosa; 8 diabete mellito di tipo 2; 11 reflusso gastroesofageo; 3 di OSAS; otto pazienti assumevano farmaci per disturbi psichiatrici maggiori.

La durata media della ESG è stata di 61 minuti (range 20-120 minuti), il numero di suture sono state nel range tra 4 e 7 con un valore mediano di 4. La durata media del ricovero è stata di 3,0± 1,1.

Dai controlli preoperatori è emerso che 19 pazienti presentano steatosi epatica osservabile all'ecografia e nove presentano disagi da gravi a moderati dal punto di vista psicologico.

Tredici soggetti hanno seguito il regime alimentare VLCD che o non ha permesso loro di raggiungere il risultato ricercato oppure di mantenerlo perché dopo aver perduto il peso, questo è stato recuperato. Altri tre hanno avuto il posizionamento e poi la rimozione del bendaggio gastrico regolabile per dislocamento o per fastidi incoercibili, e uno un BIB che si è rotto prima delle tempistiche.

Due pazienti (5,4%) hanno riportato delle complicanze post-operatorie. In uno, che presentava una malattia renale in fase terminale, la mucosa esofagea è stata lesionata durante il posizionamento dell'Overtube e ciò ha comportato sanguinamento nel primo giorno post-operatorio. Si riporta che il paziente è stato sottoposto a intervento di tiroidectomia e il posizionamento dello stesso dispositivo, perciò, è risultato essere difficoltoso. Il sanguinamento esofageo è rimasto occulto fino alla rimozione dell'Overtube. Si è proceduto con il posizionamento di un sondino naso-gastrico lasciato in loco per 3 giorni. Il caso si è risolto senza alcun intervento.

Il secondo paziente, invece, ha presentato sanguinamento gastrico palesato con melena, anemizzazione, ipotensione e febbre a sei giorni dall'intervento. La condizione è stata controllata e risolta in maniera conservativa con la trasfusione di una sacca di PRBC e con la somministrazione di cefotaxim 2g IV.

Non è risultato necessaria una EGDS di controllo in entrambi i casi.

Nel controllo dopo tre mesi, il valore medio del %TBWL e del %EWL è stato 12 ± 6 e 53 ± 36 rispettivamente per i 30 pazienti contattabili.

Dopo un follow up di 12 mesi, per un numero di 26, il valore medio del %TBWL e del %EWL è stato 13 ± 10 e 49 ± 27 rispettivamente ($p<0.05$).

Il valore dell'%EWL era significativamente alto nei pazienti in cui il BMI iniziale era <40 kg/ (50 vs 22 , $p<0.05$). (Table 1).

Il numero di suture utilizzati non è stato un elemento influente per il risultato sul peso finale.

Il miglior risultato (%EWL >35) è stato ottenuto in un paziente a cui è stata tubularizzata più di $1/3$ della lunghezza dello stomaco ($p<0.05$).

Il follow up è stato eseguito dopo un anno per ventiquattro pazienti; per altri tre il follow up è stato eseguito dopo 3 mesi. Un paziente è stato perso perché non rintracciabile al primo follow up, uno durante il secondo follow up, un terzo è deceduto a causa della malattia renale durante il primo follow up.

Sono stati valutati i BMI a tre e a dodici mesi dei pazienti seguiti e sono risultati $34,4 \pm 8,1$ e $31,9 \pm 7,9$. Questi dati, poi, sono stati confrontati con un test T appaiato e si è osservato che la differenza è stata statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Nei pazienti in cui è stato possibile eseguire un follow up per 12 mesi, il peso perduto è stato mantenuto da 16 pazienti (70%), due hanno subito un intervento di sleeve laparoscopica e uno a mini-bypass gastrico a causa di un risultato non soddisfacente dell'intervento endoscopico; due hanno riacquisito tutto il peso perduto. Cinque pazienti hanno riferito di aver perduto ulteriore peso dopo un anno dalla procedura (**Figura 3**).

	%EWL	P
BMI iniziale (<40 vs >40)	51 ± 26 vs 23 ± 12	<0.01
Numero di punti (<4 vs ≥ 4)	50 ± 30 vs 34 ± 22	n.s.
Diametro della Sleeve (<1 cm vs >1 cm)	43 ± 22 vs 39 ± 30	n.s.
Lunghezza della Sleeve (> 1/3 vs < 1/3 rispetto alla lunghezza totale)	45 ± 26 vs 18 ± 11	<0.05

Table 1

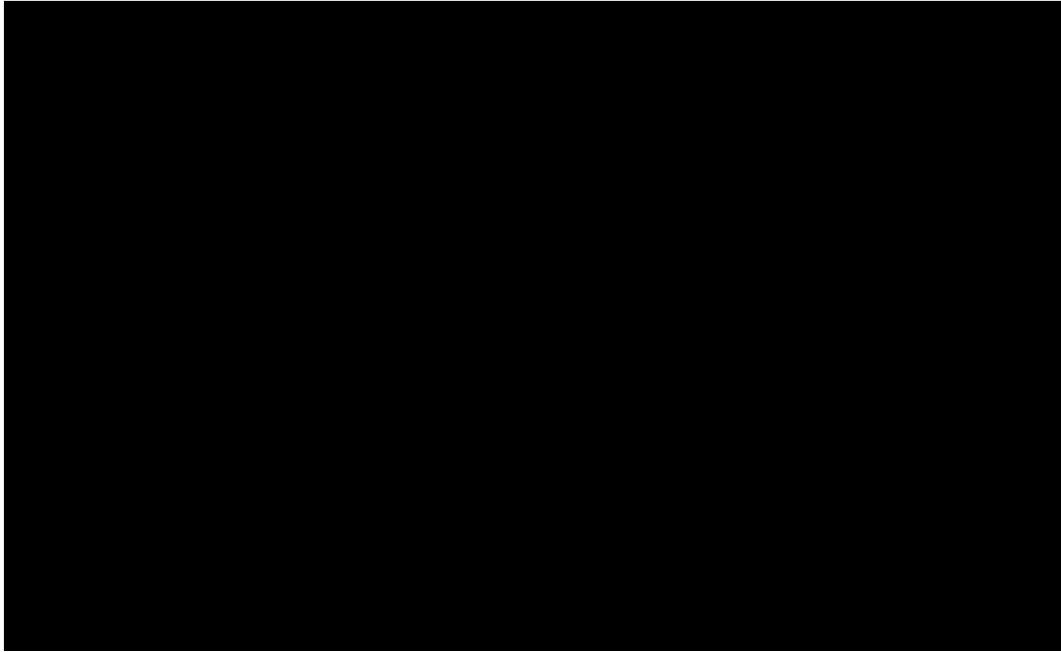


Figura 3

Discussione

L'obesità è una patologia ad alta incidenza di relapse e di cronicità, presenta un substrato multifattoriale e necessita di un gruppo di specialisti che garantiscano

un follow up personalizzato. Le modifiche dello stile di vita e della dieta devono essere altamente consolidate dal paziente.

I dati dello studio hanno confermato che l'ESG è una metodologia sicura ed efficace per la perdita di peso in pazienti che presentano anche comorbidità importanti e ad alto rischio, inclusi trapianti d'organo, pazienti che sono in terapia dialitica sostitutiva e con condizioni cardiologiche e polmonari gravi.

Il valore del %TBWL è stato $13\pm 7\%$ e risulta essere inferiore al risultato ($14.8\pm 8.5\%$) riportato da uno studio osservazionale prospettivo in 1000 pazienti consecutivi con BMI mediano pari a 33.3 ± 4.5 Kg/m² [118]. Probabilmente ciò è dovuto a causa del periodo storico in cui sono stati trattati e seguiti i primi pazienti, ossia durante la pandemia di Covid-19. In particolare, si accusano le restrizioni sociali e i periodi di quarantena perpetuati per un lungo periodo che hanno avuto un impatto negativo sulle abitudini alimentari, in particolare nel paziente che cerca di perdere peso. La condizione pandemica è risultata influente anche in altri studi [119].

Anche in pazienti, che sono stati sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica, è stato riportato il ritorno a uno stile di vita scorretto e un peggior rendimento della procedura nella perdita di peso a causa della pandemia di Covid-19.[120] Un ulteriore fattore influente, causato dalle restrizioni, è dato dal rischio associato a un aumento di sviluppo di comportamenti disfunzionali alimentari. [121]

Secondo alcuni autori, né la conformazione delle suture né il numero di queste ultime sembra influire nell'outcome della ESG. L'analisi dei dati, ricavati da studi precedenti, non valuta la correlazione tra la tubulizzazione e la perdita di peso quantificata mediante %EWL. Il nostro studio, infatti, risulta essere il primo che dimostra la correlazione tra la lunghezza della tubulizzazione in rapporto con le

dimensioni dello stomaco rispetto alla perdita di peso: in letteratura non è stato valutato e analizzato alcun limite della lunghezza dell'ESG rispetto all'efficacia. In questo caso, invece, si è osservato che la lunghezza maggiore di un terzo della dimensione trasversale dello stomaco risulta essere statisticamente significativo ($p < 0.05$) con un %EWL medio pari a 45 rispetto a un 18 quando minore di un terzo. Quindi pare evidente che la dimensione della sleeve sia importante e che l'operatore debba porre attenzione sulla lunghezza dell'endoplicatura.

Il meccanismo neuroendocrino e l'effettiva causalità della perdita di peso, oltre che alla condizione di riduzione di volume, però non è ancora nota.

Secondo la review fatta da Due-Petersson et al [122], l'ESG permette una grande perdita di peso e un minor indice di incidenza di effetti negativi rispetto che l'utilizzo di palloncini intragastrici. Gli autori evidenziano che questi ultimi hanno effetto fino a che il paziente presenta il palloncino *in loco*. I risultati del nostro studio, invece, dimostrano che i pazienti che hanno ottenuto un discreto decremento dell'IMC lo hanno mantenuto o non ha subito pesanti variazioni (70%) nel lungo periodo (> 1-anno-follow-up).

L'ESG è meno efficace nella perdita di peso rispetto alla LSG, ma è molto più sicura. Secondo una review sistemica, è stato osservato un indice del 5,2% di effetti avversi correlati alla tecnica endoscopica, rispetto che al 16,9% della tecnica laparoscopica ($p < 0,05$). Il vantaggio però è netto rispetto alle altre tecniche endoscopiche, quali IGB, oppure al solo cambio di stile di vita. Inoltre, l'ESG presenta un profilo di sicurezza con degli eventi avversi dell'1,1% e nessun caso di mortalità associato alla stessa procedura.

Le complicanze post-operatorie sono associate a due casi di sanguinamento che rappresentano il 6% della popolazione dello studio padovano. Entrambi i pazienti sono risultati essere soggetti ad alto rischio di sanguinamento: uno sottoposto a trattamento antiaggregante e uno a dialisi.

La trasfusione di PBRC è stato un trattamento efficace in entrambe le complicanze in cui è stato utilizzata e non è stato necessario alcun ulteriore intervento chirurgico ed endoscopico.

I pazienti, che sono stati candidati alla terapia endoscopica, non sono stati solamente coloro che presentavano grandi comorbidità, ma anche quelli che sarebbero stati candidati alla terapia convenzionale laparoscopica, ma che hanno preferito l'intervento alternativo. Anche chi presentava un'obesità discretamente elevata ha mostrato una notevole perdita di peso quando associata a una buona compliance e a un regime dietetico controllato. Lo stomaco, in particolare, deve essere ridotto nel suo diametro di almeno un terzo della sua lunghezza.

Secondo la letteratura, l'ESG risulta essere la procedura bariatrica endoscopica maggiormente efficace rispetto alle altre. Khan et al. [123] hanno confrontato l'ESG con la Primary Obesity Surgery Endoluminal (POSE) in una review sistematica, hanno scoperto che la mediana ponderata della %EWL tra le due procedure è del 6,7% a sei mesi e 7,84% a 12 mesi a favore dell'ESG (rispettivamente $p=0.01$ e 0.06).

Simili risultati sono riportati in una review sistematica pubblicata da Gys et al [124] questi hanno pubblicato l'analisi su 8 pazienti in trial clinici che sono stati focalizzati su l'ESG. Gli autori hanno riportato che la percentuale della perdita di peso in rapporto all'%EWL a 6 e a 12 mesi è stata significativamente minore per i

soggetti che sono stati sottoposti alla POSE rispetto che quelli che sono stati sottoposti alla ESG.

L'ESG è stata riscontrata come tecnica sicura ed efficace nel nostro studio, soprattutto per i pazienti con IMC iniziale $< 40 \text{ kg/m}^2$ e a chi la tubulizzazione si è estesa per più di un terzo della lunghezza dello stomaco. È stato dimostrato che è una procedura sicura ed efficace anche in pazienti ad alto rischio chirurgico. Futuri studi, con follow up più lunghi e con numeri maggiori di pazienti sono consigliati per confermare i risultati.

Espinet et al. hanno riportato uno studio prospettico in cui si sono analizzati i risultati a 12 mesi dell'ESG in dipendenza del pattern delle suture. Gli stili riportati sono prevalentemente tre: il bilineare trasverso che coinvolge le pareti anteriori, posteriori e la grande curvatura; il pattern longitudinale a zeta che coinvolge le tre pareti separatamente; il pattern monolineare trasverso con tre morsi sulle pareti che viene poi fissato. Degli 88 pazienti analizzati, su cui si è eseguito il follow up, è emerso che rispetto al %TBWL e la %EWL, che dovevano essere rispettivamente >10 e >25 , si è riscontrato un risultato nei limiti pari al 93% in ciascun gruppo. Si è affermato che il numero, oltre che il pattern di sutura, risulta essere indifferente nel successo del risultato. Gli autori riportano un vantaggio di distribuzione della tensione con l'uso del pattern a zeta e un minor impatto economico dato il numero di fili ridotto [131]. Una ulteriore evidenza è data dall'abilità del chirurgo o dell'endoscopista e della learning curve: con un minor numero di suture e una tempistica operatoria ridotta si hanno migliori risultati indipendentemente dal pattern [125].

Nava et. Al., dal 2014, hanno eseguito quattro studi in cui viene riportata la descrizione di un follow up stretto per i pazienti che erano stati sottoposti all'esecuzione della ESG. Dopo il post-intervento è stato indicato loro un percorso che ha imposto un regime alimentare, uno sportivo e uno psicologico ben definiti e hanno avuto il supporto di un team multidisciplinare. Ciò è stato ideato per mantenere sotto sorveglianza il gruppo di obesi e si richiedevano incontri con una frequenza anche di due volte a settimana. Nava e il suo team hanno potuto constatare che i soggetti che hanno una buona aderenza ai controlli presentano un %TBWL e un %EWL rispettivamente >20 e >70, rispetto a un <15 e un <50 dei soggetti che non sono stati "fedeli" [126][127][128][129].

Si può anche constatare che, se il paziente nel breve termine presenta una perdita di peso pari a un TBWL% minore del dieci a sei mesi, allora sarà definibile come un fallimento nel lungo.

Nel nostro caso, valutando i BMI dei pazienti seguiti per il periodo di un anno, si è osservato che la variazione di questo in termine di differenza risulta essere statisticamente significativa non solo nel post-operatorio, ma anche nel periodo tra il terzo (BMI medio 34,4) e il dodicesimo (BMI medio 31,8) mese post operatorio, indicando una efficacia a lungo termine ($p < 0,05$).

Confrontando in generale le procedure bariatriche laparoscopiche con quelle endoscopiche si è osservato un netto vantaggio nella durata della procedura, nel ridotto rischio di re-intervento, di riammissione in ospedale e degli eventi avversi nelle procedure endoscopiche. Ciò può essere associato non solo a un margine di sicurezza maggiore, ma anche a un minor impatto economico. Fayad et al. mostrano nel loro studio, in cui si valutano tutte le procedure delle due categorie

(endoscopiche e laparoscopiche) che inoltre risulta un rischio minore nell'insorgenza di GERD *de novo* per le procedure endoscopiche (5,2% vs 16,9, $P < 0,05$) [130].

La chirurgia bariatrica potrebbe essere considerata una procedura che ha un impatto di natura metabolica e per essere attuata richiede una valutazione multidisciplinare. Necessita, inoltre, di una preventiva valutazione della fitness del soggetto e del rischio anche estetico, assieme alla fattibilità tecnica, alla performance del paziente, al BMI di partenza, al %TBWL desiderato, alla reversibilità.

La particolarità dell'endoplicatura è che vi è la necessità che l'operatore deve possedere delle skill avanzate dal punto di vista endoscopico. È fattibile in pazienti con BMI estremi dato che può essere considerata una bridge surgery.

Oltre che al miglioramento della composizione corporea, viene riportato anche un miglioramento dell'aspetto metabolico e della patologia epatica. Il percorso, però, deve essere supportato da un team multidisciplinare che segue il paziente con un follow-up stretto sia per il rispetto della dieta che per il mantenimento di una adeguata condizione psicologica; ciò influisce positivamente sul miglioramento della dieta. Quindi è fondamentale che ci sia un centro con un team dedicato che permetta un accesso periodico e controllato. Nel nostro caso, soprattutto nel periodo del 2020, in cui la Sanità Italiana è stata messa alla prova dalla pandemia di COVID-19, il risultato della perdita di peso è stata ridotta rispetto alle aspettative a causa della diminuita compliance dei pazienti rispetto alla dieta e allo stile di vita sano per una sofferenza psicofisica dettata dalle restrizioni pandemiche.

Barrichello et al.[131] e Saharia et al. [132] hanno osservato che i risultati in durata e in numero assoluto sono migliori nei soggetti giovani, probabilmente per l'impatto sociale maggiore legato alla perdita di peso e per l'elasticità mentale che il giovane possiede e che permette di modificare a lungo termine le abitudini alimentari. Nello studio non è stata evidenziata alcuna correlazione, ma con numeri maggiori si potrebbe confermare tale tesi.

Un ulteriore indice di sicurezza, evidenziabile anche dallo studio in analisi, è che l'ESG viene utilizzata anche per pazienti in attesa di trapianto epatico e renale, il cui BMI, essendo sopra i 35, non permette la procedura chirurgica a causa degli aumentati rischi. Un altro aspetto, simile per il guadagno di sicurezza in ambito anestesiologicalo, è quello dei super obesi, con un BMI >50, per i quali l'ESG è una bridge surgery.

Risulta essere, inoltre, anche un'ottima metodologia per migliorare le condizioni legate alle comorbidità dei pazienti con obesità patologica, osservata anche dal nostro studio. In particolare, si riscontra un notevole miglioramento della qualità del sonno e della mobilità articolare.

Un altro aspetto vantaggioso, ma non verificato, è quello del miglioramento della steatosi epatica, osservabile all'ecografia, e della sensibilità insulinica.

In uno studio ampio, A. Alqahtani et al. hanno osservato che tutti i pazienti inclusi nel loro studio che soffrivano di IPA, grazie alla perdita di peso, hanno avuto una remissione completa; 18/32 hanno risolto la dislipidemia e 13/17 il DMT2 [133].

Tutti i pazienti, inoltre, che hanno presentato complicanze, sono rientrati nel grado I della classificazione di Clavien-Dindo, che include quelle complicanze che non necessitano di alcun intervento chirurgico, endoscopico e radiologico [134].

Un ulteriore aspetto, rimarcato da M. D'oria et al. è quello del microbioma intestinale che è una delle probabili cause di obesità e di insorgenza di malattie metaboliche con alterazione dell'equilibrio insulinico e della deposizione del tessuto adiposo. Si è osservata una riduzione in variabilità della popolazione microbica con aumento dei *Firmicutes* e degli *Acinobacteria*. Queste affermazioni, tuttavia, non sono ancora comprovate, quindi necessitano di un ulteriore studio e approfondimento [135].

Rimane ancora ignoto l'identikit del paziente ideale per l'ESG: ogni soggetto risponde in maniera differente a ogni intervento e si cerca di capire quali siano le caratteristiche che indicano il successo. Anche i fattori di "early failure", che permettono di salvare il paziente dal regain, sono ancora ignoti.

Il meccanismo preciso della perdita di peso mediata dalla ESG è ancora sconosciuta; secondo B. K. Abu Deyyeh et al., invece, la causa della perdita di peso è probabilmente mediata dal riempimento e dalla permanenza del contenuto nel versante fundico dato che ha un impatto neurormonale sia nel lungo che nel breve termine [138].

Un altro aspetto importante è legato al primo operatore che deve possedere delle ottime skill endoscopiche che permettono non solo di operare, ma anche di intervenire in caso di eventi avversi quali le perforazioni intra-procedura. La learning curve non ha ancora, però, dati a sufficienza per essere determinata. Nello studio di R. R. Watson et al., è stato definito cosa fosse l'*efficiency* e la *mastery*. La prima è quando il tempo della procedura è nettamente ridotto, la seconda è quando tale riduzione risulta essere costante e il tempo ridotto: sono necessarie circa 29 procedure per l'*efficacy* e 55 per raggiungere la *mastery*.

Questo miglioramento ha un impatto solamente economico per la gestione della sala, invece, un miglioramento della perdita di peso non pare sia influenzato dai tempi operatori [137].

Un aspetto interessante, che sembra abbia un certo grado di influenza, è dato dalla flora batterica dello stesso paziente nel pretrattamento e di come questa vari durante la dieta: la valutazione della flora potrebbe essere indice o meno di intervento e di possibile riuscita dello stesso [138].

Secondo la metanalisi di S. Sing et al., l'incidenza di SAE (Severe Adverse Event) è del 2,26% con una maggiore prevalenza di sanguinamento gastrico e di raccolta di liquido perigastrico [139]. In tutti i casi, i pazienti sono stati trattati conservativamente e con eventuale trasfusione di sangue. Inoltre, secondo la valutazione dell'ASGE Quality Force, questi eventi avversi possono essere definiti da lievi a moderati e non severi.[140]

Nello studio riportato da noi, gli eventi avversi in totali, che hanno richiesto ricovero, sono stati del 5%, valore in linea con la letteratura: a favore della tecnica è da evidenziare che i pazienti inclusi erano molto delicati con fattori di rischio maggiori, quali l'assunzione di anticoagulanti e storia di interventi pregressi.

Conclusione

Lo studio ha osservato nel lungo periodo i soggetti sottoposti all'ESG e, nonostante le complicanze portate dalla pandemia, il successo è stato molto buono: un 70% dei pazienti seguiti per più di un anno ha mantenuto il peso perduto.

Il BMI di partenza, che deve essere minore di 40, la lunghezza della sleeve, la quale deve essere maggiore del 33% della lunghezza gastrica totale sono i fattori che influenzano positivamente la perdita del peso. Un altro fattore a favore dell'efficacia a lungo termine è la significativa variazione del BMI, presentata tra il primo e il secondo follow up, che ha mostrato una continuativa perdita di peso e non solo nel post-operatorio.

Si è evidenziato anche che, nonostante alcuni dei pazienti fossero estremamente delicati, gli eventi avversi gravi sono stati meno del 5%, pari alla letteratura, e non vi è stato alcun caso di morte associato alla procedura. Si evince un elevato grado di sicurezza dato che 14 su 36 pazienti presentano comorbidità gravi. È necessario, quanto estremamente di rilievo, sottolineare il miglioramento delle comorbidità associate all'elevato BMI. Inoltre, osservando la percentuale di SAE, si è potuto constatare e confermare che è una procedura sicura e utilizzabile in molti pazienti, ma non è stato definito quale sia il paziente tipo da cui si può ottenere il miglior risultato, anche nel lungo termine.

Essendo uno studio limitato nel tempo, con pochi pazienti e con un fattore influente negativo come la pandemia, si consiglia di eseguire studi con numeri maggiori di casi e per un tempo maggiore.

Bibliografia

1. Treccani Enciclopedia on-line, <https://www.treccani.it/vocabolario/obesita/>.
2. http://blogs.suntimes.com/sweet/2010/02/michelle_obamas_remarks_at_l_et.html
3. H.G. Gadamer, *Über di Verborgenheit der Gesundheit*, Frankfurt a.M, Suhrkamp;1993, trad. It. Dove si nasconde la salute, Milano, Raffaello Cortina, 1994, p.122.
4. F. Nietzsche, *Ecce Homo. Wie wann wird, was man ist*, trad. It. *Ecce homo: come si diventa quello che si è*, Milano, Adelphi, 1981, p.36.
5. P. Moore, *The new killer germs: what you need to know about deadly diseases of the twenty-first century*, London, Carlton, 2006, p.206
6. C.M.A. LeBlanc, *The growing epidemic of child and youth obesity: another twist?* in Canadian journal of public health, 94, 2003, pp 329-330.
7. R. Micciolo et. al., *Prevalence of overweight and obesity in Italy (2001-2008): is there a rising obesity epidemic*, in Annals of epidemiology, XX, 2010, pp.258-264.
8. A. Ellin, *For better, for worse, for BMI*, in the New York Times, 13 giugno 2010, p.17.
9. D. Derbyshire, *Warning on "Epidemic"*, in Telegraph, ed. Londinese, 10 giugno 2004.
10. T. Venner, *Via recta ad vitam longam*, London, imprinted by Felix Kyngston, for Richard Moore, 1628, p.196

11. J. Spedding, R.L. Ellis e D. Dennon Heat, *The work of Francis Bacon*, 10 voll., Stuttgart, Frierich Frommann, 1963, vol VI, pp.33-34. Ed. Ita, Einaudi, Torino, 1971.
12. V.S. Pritchett, *The comic word of Dickens*, G.H. Forde L. Lane Jr., The Dickens Critic, Ithaca, Cornell University press, 1966, pp.309-324.
13. S.L. Gilman, *On the use and abuse of the history of psychiatry for literary studies: reading a dickens text on insanity*, in Deutsche Vierteljahrsschrit, 52, 1978, pp.381-399.
14. J. McMaster, *Dickens the designer*, Totowa, N.J. Barne & Noble, 1987, pp25, 88.
15. G.T Huston, *Consuming Fictions: Gender, class and hunger in Dicken's novels*, Carbondale, Southern Illinois University Press, 1994, pp 21-23.
16. S.F. Weinapel, *Dickens and disability*, in Disability and Rehabilitarion, 18, 1996, pp.629-632.
17. W.G. Don, *Remarkable case of obesity in an hindoo boy aged twelve years*, The Lancet, 73, 9 aprile 1859, p.363.
18. C.W. Hufeland, *Makrobiotivik oder die Kunst das menschliche Leben zu verlangern*, Jena, Akedemische Buchhandlung, 1797.
19. A. Froehlich, *Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne Akromegalie*, in Wiener Klinischer Woehenschrift, 15, 1901, pp.883-906.
20. *A case of narcolepsy*, in The Lancet, 142, 8 luglio 1893, p.100
21. W. Ord, *The bradshow lecture on myxoedema an allied disorder*, The Lancet, 152, 12 novembre 1898, pp.1243-1248
22. E. Watson-Watson, *Obesity*, The Lancet, 143, 15 agosto 1953, p.343.

23. C.S Burwell, E.D. Robin, R.D. Whaley, A.G. Bickelman, *Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome*, in American Journal of Medicine, 21, 1956, pp.811-818.
24. C. Burch, *Patologia del comportamento alimentare: anoressia, obesità, e personalità*, Milano, Feltrinelli, 1997.
25. C. Rebec, Leptin, *Obesity and control of breathing: the new adventures of Mr Pickwick*, rivista elettronica de biomedicine, 1, 2006, pp.3-7.
26. E.A. Schur, M. Sanders e H. Steiner, *Body dissatisfaction and dieting in young children*, in International Journal of Eating Disorders, 27, 2000, pp.74-82.
27. E. A. Field et al., *Relation between dieting and weight change among pre-adolescent*, Pediatrics, 112, 4, 2003, pp.900-906.
28. L. Birningham, *Never too young to start slimming*, Hull daily mail, 30 dicembre 2005, p.4.
29. Editoriale, *Jamie Oliver for Chief medical officer?*, The Lancet, 365, 9 aprile 2005, p.1282.
30. L. Belkin, *The school-lunch test*, the New York Times Megazines, 20 agosto 2006, pp.30-35, 48, 52-55.
31. W. Cahnman, *The stigma of obesity*, sociological quarterly,9,1968, pp.283-295.
32. L.Crimaldi, *American living large: seats, beds get bigger*, the Boston herald, 1 gennaio 2006, p 4.
33. L. Grove, *Vogue editor rouses that fat & furious*, Daily News, 19 settembre 2005, p.19.

34. W. Bating, *Letter on corpulence*, addressed to public 1863, London, Harrison, 1864, pp.39-59.
35. W. Harvey, *On corpulence in relation to disease: with some remarks on diet*, London, Henry Renshaw, 1872, p.69.
36. W. Ebstein, *Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung nach physiologischen Grundstatzen*, Wiesbaden, 1884, pp.10-18.
37. M. von Gruber, *Hygiene des Geschlechtsleben*, Stuttgart, Ernst Heinrich Moritz, 1903.
38. H. Immermann, *Handbuch der allgamein Ernaehrungsstoerungen*, Leipzig, F.C.W. Vogel, 1879, p.445.
39. A. Mosso, *La fatica*, Milano, Treves, 1921, pp63, 65 e234-235.
40. E. Senici, *Verdi's Falstaff in Italy's fin de siècle*, the Musical Quaterly, 85, 2001, pp.274-311, 299-302
41. N.V. Duhrandal e R.L. Atkinson, *Development of obesity after infection*, Obesity Reserch,4, 1996, p24.
42. M. Marchione, *Virus is linked to weight problems in humans*, Seattle Post-Intelligence, 8 aprile 1997.
43. L.D. Whigham, B.A. Israel, R.L. Atkinson, *Adipogenic potentialof human multiple adenoviruses in vivo and in vitro in animals*, American Journal of Physiology Regulatory Integrative & Comparative Physiology, 290, 2006, R 190-194.
44. K. Kyriacou, *Big girl do cry and this is why; life full of humiliations*, in Sunday Mail, ed. Australia del Sud, 2 aprile 2006, p.10.

45. R. Denley, *Talkin' about my generation: fat, lazy, stupid and poor. If the heart and stroke folks are right, we may die before we get old after all*, in *Ottawa Citizen*, 19 febbraio 2006, p.10.
46. G. Colli, M. Montanari, *Nietzsche Saemtlichr Werke: Kritische Studienausgabe*, 15 vol., Berlin, de Gruyter, 1980, vol. III, p.57.
47. S.L. Gilman, *La strana storia dell'obesità*, Il Mulino, Cambridge, p.17.
48. K.D: Brownell e K. Battle Horgen, *Food Fight: the inside story of the food Industry*, Americas Obesity Crisis and what we can do about it, New York, MvGraw-Hill, 2004.
49. T. Hobbes, *The Leviatan*, London, George Routledge and Sons, 1886, p.117.
50. Sant'Agostino, *Confessioni*, Milano, Rizzoli, 1997, p.291.
51. J.A. Savarin, *Physiologie du gout, ou meditations de gastronomie transcendent*, Paris, Gonet, 1825.
52. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Scientific opinion the essential composition of total diet replacements for weight control*. *EFSA J* 2015; 13:3957.
53. G. Miscogiuri et al., *European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Obes. Facts*, Aprile 2021.
54. C. di Rosa, *Very low calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: Effects on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota*, *Obesity Research & Clinical Practice*, Agosto 2020.

55. M.; Holzapfel, C. *Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults*.
Nutrients 2022, 14,169.
56. De Pergola G, Pannacciulli N., *Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity*, J Endocrinol Invest., 2002 Nov;25(10)
57. M.Y. Zhang et al., *Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer*,
Diabetes Metab J 2021
58. Hannah Lennon et al., *The Obesity Paradox in Cancer: a Review*, Curr Oncol
Rep (2016)
59. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. *Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study*, J Rheumatol. 1995; 22 :
1118-23.
60. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C., *Knee osteoarthritis and obesity*, Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25
61. JiangL, RongJ, WangY, Hu F., Bao C., Li X., et al., *The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. Joint Bone Spine 2011; 78: 150-5.
62. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. *Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*.
Joint Bone Spine 2012; 79: 291-7.
63. Hannah Lennon et al., *The Obesity Paradox in Cancer: a Review*, Curr Oncol
Rep (2016)
64. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. *Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Stud.* J Rheumatol 1995; 22:
1118-23.

65. Holliday KL, McWilliams DF, Maciewicz RA, Muir KR, Zhang W, Doherty M. *Lifetime body mass index, other anthropometric measures of obesity and risk of knee or hip osteoarthritis in the GOAL case-control study*, *Osteoarthritis Cartilage*, 2011; 19: 37-43.
66. Triantaphyllidou IE, Kalyvioti E, Karavia E, Lilis I, Kypreos KE, Papachristou DJ, *Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet*, *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 322-
67. Zaida Agüera et al., *A review of binge eating disorder and obesity*, *Nuropsychiatric*, 2021 Jun; 35(2):57-67.
68. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, Rapaport MH, Pearce BD, Shah AJ, Vaccarino V. *Diet, Stress and Mental Health*. *Nutrients*, 2020 Aug, 13;12.
69. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. *Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories*. *Pediatrics*. 2003 Apr.
70. National Institute of Health (NIH). *The Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, National Heart Lung and Blood Institute Guidelines. 2000:1-94.
71. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. *Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss*, *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597–1604. [PubMed: 22029981]
72. Sharretts J, Galescu O, Gomatam S, Andraca-Carrera E, Hampp C, Yanoff L. *Cancer Risk Associated with Lorcaserin - The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial*, *N Engl J Med*. 2020;383(11):1000–1002.

73. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. *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*, The Lancet, 2011;377(9774):1341–1352.
74. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, Chen KY, Skarulis MC, Walter M, Walter PJ, Hall KD. *Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition*, Obesity (Silver Spring, Md). 2016;24(8)
75. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. *Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity*, European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res. 2000.
76. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. *Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity*, Br Med J. 1968.
77. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. *Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteer.* Clin Pharmacol Ther. 1994;56(1):82–85
78. Lindgärde F. *The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study*, J Intern Med. 2000;248(3):245–254
79. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, Gadde KM, Gupta AK, O'Neil P, Schumacher D, Smith D, Dunayevich E, Tollefson GD, Weber E, Cowley MA. *Rational design of a combination*

- medication for the treatment of obesity*, Obesity (Silver Spring, Md). 2009;17(1):30–39.
80. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E. Group C-IS. *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*, The Lancet. 2010;376(9741):595–605
81. *Contrave (naltrexone HCl and bupropion HCl) [package insert]*. San Diego, CA: Nalpropion Pharmaceuticals, Inc.; 2014.
82. Davies MJ et al., *Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial*, JAMA - Journal of the American Medical Association, 2015;314(7):687–699.
83. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Committee LS, Investigators LT. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med. 2016;375(4):311–322.
84. *Saxenda (liraglutide 3.0mg) [package insert]*. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; 2014.
85. Ayers KL, Glicksberg BS, Garfield AS, Longerich S, White JA, Yang P, Du L, Chittenden TW, Gulcher JR, Roy S, Fiedorek F, Gottesdiener K, Cohen S, North KE, Schadt EE, Li SD, Chen R, Van Der Ploeg LHT. *Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R*

- Agonist Treatment*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(7):2601–2612.
86. Novo Nordisk. *Wegovy (semaglutide 2.4mg)* [package insert], Plainsboro, NJ2021.
87. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. *Bariatric surgery: the past, present and future*, *Obes Surg*. 2008; 18:121–8.
88. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. *IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, endoluminal, and revisional procedures*, *Obesity Surgery*, 2018;28:3783–94.
89. Scott HW Jr. *Metabolic surgery for hyperlipidemia and atherosclerosis*, *American Journal of Surg*. 1972;123:
90. Printen KJ, Mason EE. *Gastric surgery for relief of morbid obesity*, *Arch Surg*. 1973;106:428–31.
91. Mason EE. *Vertical banded gastroplasty for obesity*, *Arch Surg*. 1982;11:701–6.
92. Kuzmak LI, Thelmo W, Abramson DL. *Reversible adjustable gastric banding*, *Surgical technique*. *Eur J Surg*. 1994; 160:569–71
93. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V *Biliopancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man*, *Br J Surg* 1979;66:618–620
94. Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. *Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy*, *Obes Surg*. 1993;3:29–35.
95. Sánchez-Pernaute A, Herrera MA, Pérez-Aguirre ME, Talavera P, Cabrerizo L, Matía P, et al. *Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve*

- gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up*, *Obes Surg.* 2010; 20:1720.
96. Griffen WO Jr, Young VL, Stevenson CC. *A prospective comparison of gastric and jejunioileal bypass procedures for morbid obesity*, *Ann Surg.* 1977;186(4):500–9.
97. Mahawar KK, Parmar C, WRJ C, Jennings N, Schroeder N, Small PK. *Impact of biliopancreatic limb length on severe protein-calorie malnutrition requiring revisional surgery after one anastomosis (mini) gastric bypass*, *J Minim Access Surg.* 2018; 14:37–43
98. De Luca M, Tie T, Ooi G, Higa K, Himpens J, Carbajo MA, et al. *Mini gastric bypass-one anastomosis gastric bypass (MGB- OAGB)-IFSO position statement*, *Obes Surg.* 2018;28:1188–206.
99. Raftopoulos I, Giannakou A. *The Elipse Balloon, a swallowable gastric balloon for weight loss not requiring sedation, anesthesia or endoscopy: a pilot study with 12-month outcomes*, *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13:1174–82.
100. Gys B, Plaeke P, Lamme B, Lafullarde T, Komen N, Beunis A, et al. *Endoscopic gastric plication for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of published data over time*, *Obes Surg.* 2019; 29:3021–9.
101. Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. *New era: endoscopic treatment options in obesity—a paradigm shift*, *World J Gastroenterol.* 2019;25:4567–79.
102. Vargas EJ, Bazerbachi F, Rizk M, et al. *Transoral outlet reduction with full thickness endoscopic suturing for weight regain after gastric bypass: a large*

- multicenter international experience and meta-analysis*, Surg Endosc 2018; 32:252-9.
103. Abu Dayyeh Bk, Acosta A, Camilleri M et al. *Endoscopic sleeve gastroplasty alters gastric physiology and induces loss of body weight in obese individuals*. YJCGH Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 37 – 43.e31
104. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force; Sullivan, A.; Kumar, N.; Edmundowicz, S.A.; Dayyeh, B.K.A.; Jonnalagadda, S.S.; Larsen, M.; Thompson, C.C. *ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice*, Gastrointest. Endosc. 2015, 82, 767–772
105. Bužga M, Evžen M, Pavel K, Tomáš K, Vladislava Z, Pavel Z, et al. *Effects of the intragastric balloon MedSil on weight loss, fat tissue, lipid metabolism, and hormones involved in energy balance*, Obes Surg. 2014;24:909–15.
106. Thomson CC *Endoscopic therapy of obesity, a new paradigm in bariatric care*, gastrointestinal Endoscopy, 2010, sep, 7: 500-7.
107. Force ABET, Committee AT, Abu Dayyeh BK, et al. *ASGE Bariatric Endoscopy Task Force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies*. Gastrointest 33. Endosc 2015; 82:425-38. e5.
108. Turkeltaub JA, Edmundowicz SA. *Endoscopic Bariatric 37. Therapies: Intra-gastric Balloons, Tissue Apposition, and Aspiration Therapy*, Curr Treat Options Gastroenterol 38. 2019; 17:187-201.

109. Sullivan S, Edmundowicz SA, Thompson CC. *Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies: New and Emerging Technologies*. *Gastroenterology* 2017;152:1791-801.
110. *TransPyloric Shuttle/TransPyloric Shuttle Delivery Device*. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180024B.pdf
111. Thompson CC, Abu Dayyeh BK, Kushnir V, et al. *Aspiration therapy for the treatment of obesity: 4-year results of a multicenter randomized controlled trial*. *Surg Obes Relat Dis* 2019; 15:1348-54.
112. Bužga M, Evžen M, Pavel K, Tomáš K, Vladislava Z, Pavel Z, et al. *Effects of the intragastric balloon MedSil on weight loss, fat tissue, lipid metabolism, and hormones involved in energy balance*. *Obes Surg*. 2014;24:909–15.
113. Vitor Ottoboni Brunald et al., *Endoscopic sleeve gastropasty: a narrative review on historical evolution, physiology, outcomes, and future standpoints*, *Chin Med J*, March 2022.
114. López-Nava G, Bautista-Castaño I, Jiménez A, et al. *Endoscopic sleeve gastropasty: How I do it*, *Obes Surg* 2015;25:1534-8. DOI: 10.1007/s11695-015-1714-7
115. Hill C, El Zein M, Agnihotri A, Dunlap M, Chang A, Agrawal A, Barola S, Ngamruengphong S, Chen YI, Kalloo AN, Khashab MA, Kumbhari V. *Endoscopic sleeve gastropasty: the learning curve*, *Endosc Int Open* 2017; 5: E900-E904
116. Abu Dayyeh BK, Jirapinyo P, Weitzner Z, Barker C, Flicker MS, Lautz DB, Thompson CC. *Endoscopic sclerotherapy for the treatment of weight regain*

after Roux-en-Y gastric bypass: outcomes, complications, and predictors of response in 575 procedures, *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 275-282

117. Alqahtani A, Al-Darwish A, Mahmoud AE, Alqahtani YA, Elahmedi M (2019) *Short-term outcomes of endoscopic sleeve gastropasty in 1000 consecutive patients*, *Gastrointest Endosc* 89:1132-1138.

118. Abu Dayyeh BK, Jirapinyo P, Weitzner Z, Barker C, Flicker MS, Lautz DB, Thompson CC. *Endoscopic sclerotherapy for the treatment of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass: outcomes, complications, and predictors of response in 575 procedures*, *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 275-282

119. Conceição E, de Lourdes M, Ramalho S, Félix S, Pinto-Bastos A, Vaz AR (2021) *Eating behaviors and weight outcomes in bariatric surgery patients amidst COVID-19*, *Surg Obes Relat Dis* 17:1165-1174.

120. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, Bouaziz B, Bentlage E, How D, Ahmed M, Müller P, Müller N, Aloui A, Hammouda O, Paineiras-Domingos LL, Braakman-Jansen A, Wrede C, Bastoni S, Pernambuco CS, Mataruna L, Taheri M, Irandoust K, Khacharem A, Bragazzi NL, Chamari K, Glenn JM, Bott NT, Gargouri F, Chaari L, Batatia H, Ali GM, Abdelkarim O, Jarraya M, Abed KE, Souissi N, Van Gemert-Pijnen L, Riemann BL, Riemann L, Moalla W, Gómez-Raja J, Epstein M, Sanderman R, Schulz SV, Jerg A, Al-Horani R, Mansi T, Jmail M, Barbosa F, Ferreira-Santos F, Šimunič B, Pišot R, Gaggioli A, Bailey SJ, Steinacker JM, Driss T, Hoekelmann A (2020) *Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey*. *Nutrients* 12:1583. doi: 10.3390/nu12061583 May 28.

121. Fernández-Aranda F, Casas M, Claes L, Bryan DC, Favaro A, Granero R, Gudiol C, Jiménez-Murcia S, Karwautz A, Le Grange D, Menchón JM, Tchanturia K, Treasure J (2020) *COVID-19 and implications for eating disorders*. *Eur Eat Disord Rev* 28:239-245.
122. Due-Petersson R, Poulsen IM, Hedbäck N, Karstensen JG (2020) *Effect and safety of endoscopic sleeve gastropasty for treating obesity - a systematic review*. *Dan Med J* 67(11): A05200359. Oct 16.
123. . Khan Z, Khan MA, Hajifathalian K, Shah S, Abdul M, Saumoy M, Aronne L, Lee W, Sharaiha RZ (2019) *Efficacy of Endoscopic Interventions for the Management of Obesity: a Meta-analysis to Compare Endoscopic Sleeve Gastropasty, AspireAssist, and Primary Obesity Surgery Endolumenal*, *Obes Surg* 29:2287-2298.
124. Gys B, Plaeke P, Lamme B, Lafullarde T, Komen N, Beunis A, Hubens G (2019) *Endoscopic Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Data over Time*. *Obes Surg* 29:3021-3029.
125. E. Espinet-Coll et al., *Suture pattern does not influence outcomes of endoscopic sleeve gastropasty in obese patients*, *Endoscopy International Open* 2020; 08
126. Lopez-Nava, G.; Galvão, M.P.; Bautista-Castaño, I.; Jimenez, A.; Grado, T.D.; Fernandez-Corbelle, J.P. *Endoscopic sleeve gastropasty for the treatment of obesity*, *Endoscopy* 2015, 47, 449–452.
127. Lopez-Nava, G.; Galvão, M.P.; Bautista-Castaño, I.; Jimenez-Baños, A.; Fernandez-Corbelle, J.P. *Endoscopic sleeve gastropasty: How I do it?* *Obes. Surg.* 2015, 25, 1534–1538

128. Lopez-Nava, G.; Galvao, M.P.; Bautista-Castaño, I.; Fernandez-Corbelle, J.P.; Trell, M. *Endoscopic sleeve gastropasty with 1-year follow-up: Factors predictive of success*, *Endosc. Int. Open* 2016, *04*, E222–E227.
129. Lopez-Nava, G.; Galvão, M.P.; Bautista-Castaño, I.; Fernandez-Corbelle, J.P.; Trell, M.; Lopez, N. *Endoscopic sleeve gastropasty for obesity treatment: Two years of experience*, *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2017, *30*, 18–20.
130. Fayad L, Adam A, Schweitzer M, et al. *Endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case- matched study*. *Gastrointest Endosc.* 2019 Apr;89(4):782–8
131. Barrichello S Jr., Hourneaux de Moura DT, Hourneaux de Moura EG, et al. *Endoscopic sleeve gastropasty in the management of overweight and obesity: an international multicenter study*, *Gastrointest Endosc.* 2019.
132. Sharaiha RZ, Kumta NA, Saumoy M, et al. *Endoscopic Sleeve Gastropasty Significantly Reduces Body Mass Index and Metabolic Complications in Obese Patients*, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15:504–10.
133. Alqahtani A, Al-Darwish A, Mahmoud AE, Alqahtani YA, Elahmedi M. *Short-term outcomes of endoscopic sleeve gastropasty in 1000 consecutive patients*, *Gastrointest Endosc.* 2019;89:1132– 8.
134. Clavien PA, Barkun J et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience*, *Ann Surg* 2009, 250: 187-190.
135. Thompson CC, Abu Dayyeh BK, Kushnir V, et al. *Aspiration therapy for the treatment of obesity: 4-year results of a multicenter randomized controlled trial*, *Surg Obes Relat Dis* 2019; 15:1348-54.

136. Alqahtani A, Al-Darwish A, Mahmoud AE, Alqahtani YA, Elahmedi M. *Short-term outcomes of endoscopic sleeve gastroplasty in 1000 consecutive patient*. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:1132– 8.
137. Watson RR. *The Use of the Overstitch for Bariatric Weight Loss*, *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 115-128 [PMID: 31739958 DOI: 10.1016/j.giec.2019.08.005].
138. Wang, F.G.; Bai, R.X.; Yan, W.M.; Yan, M.; Dong, L.Y.; Song, M.M. *Differential composition of gut microbiota among healthy volunteers, morbidly obese patients and post-bariatric surgery patients*, *Exp. Ther. Med.* 2019, 17, 2268–2278.
139. S. Sing, D. T. H. de Moura, a. Khan, M. Bilal, M. B. Ryan, C.C. Thompson, *Safety and Efficacy of Endoscopic Sleeve Gastroplasty Worldwide for Treatment of Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis*, *Surg Obes Relat Dis.* 2020 February.
140. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. *A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop*, *Gastrointest Endosc.* 2010;71:446–54.