

COMITATO SCIENTIFICO

Giuseppe Cavallaro
Lavinia Clemente
Ilenia Coluzzi
Francesco De Angelis
Sara Giovampietro
Angelo Iossa
Giulio Lelli
Alessandra Micalizzi
Stefano Nuzzo
Emanuela Paone

ANNI DI OAGB

MATURITÀ RAGGIUNTA? CORSO LIVE SU TECNICA, GESTIONE, CURIOSITÀ E SUL "PERCHÉ IO LO FACCIO COSÌ"

LATINA, Venerdì 27 Giugno 2025

Direttore del Corso: Prof Angelo Iossa Presidente onorario: Prof Giuseppe Cavallaro

S.I.C.OB.

CONGRESSO REGIONALE SICOB LAZIO

IL RUOLO DELLA FARMACOTERAPIA NEL WEIGHT REGAIN

Dott.ssa Gloria Guarisco

UOC Diabetologia Universitaria Ospedale SM Goretti – Latina

g.guarisco@ausl.latina.it

WEIGHT REGAIN

Il recupero ponderale è genericamente definito come un progressivo aumento di peso che avvenga dopo il raggiungimento di un calo ponderale soddisfacente attraverso la chirurgia bariatrica.



L'insuccesso della chirurgia bariatrica è definito dal mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, sia che si tratti di mantenimento del calo ponderale sia che si tratti di mancata o parziale risoluzione delle comorbilità preesistenti, oppure dalla comparsa di complicanze maggiori e/o recidiva delle comorbilità preoperatorie

(LIVELLO DI EVIDENZA: 3; GRADO DI RACCOMANDAZIONE: B).

DEFINIZIONE NON STANDARDIZZATA

I criteri di selezione per definire l'inefficacia dell'intervento sono molteplici e non standardizzati. Per il calo ponderale/ripresa di peso il più utilizzato è <u>Excess Weight Percent Loss (EW%L)</u>



Obesity Surgery (2021) 31:1755–1766 https://doi.org/10.1007/s11695-020-05160-5

Walid El Ansari 1,2,3 (D • Wahiba Elhag 4

Due tipi di fallimento della perdita di peso: IWL e WR

INSUFFICIENT WEIGHT LOSS (IWL)

(EWL%) of < 50% 18 months post-BS

WEIGHT REGAIN

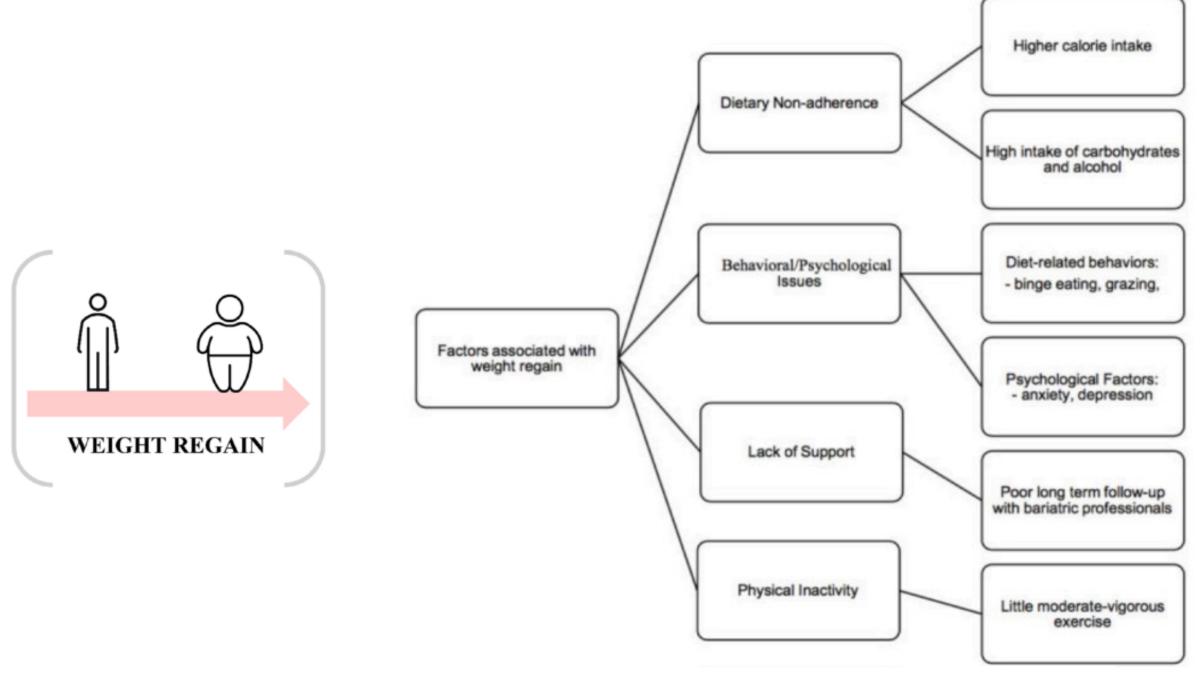
Progressive weight regain that occurs after achievement of an initial successful weight loss (defined as EWL>50%)

Table 1 Selected examples of definitions and prevalence of WR and IWL after BS

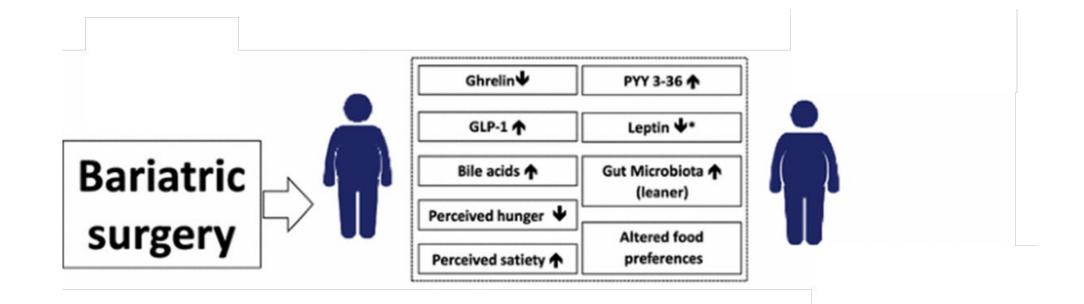
rable 1 Selected examples of definitions and prevalence of with and 1112 area by													
Characteristic	Unit/component/s	Examples	ا سرا										
Definition													
WR	Using EWL%	> 25% EWL from nadir [17–19]											
	Using nadir weight %	\geq 10% [8, 20] or > 15% of nadir weight [8, 9, 21, 22]											
	Using nadir weight kg	\geq 10 kg from nadir [8, 21–23]											
	Using maximum WL $\geq 10\%$ [8, 24], ≥ 20 [8, 25] or ≥ 25 [8, 26] of maximum WL Using pre-surgery weight $\geq 10\%$ WR of pre-surgery weight [8, 27] Using any WR after remission Any WR after T2DM remission [28] Any WR [29]												
							Using BMI	≥5 BMI kg/m ² points from nadir [30] Increase in BMI > 35 kg/m ² after successful WL [31]					
							IWL	Using EWL%	EWL of < 50% at 18 months [16]				
	Prevalence ^a		LAGB LSG	RYGB									
	WR		Pc 21: post-I ost-RVG										
IWL		After 38% [17, 35]; after 28% GB, and LSO	4% % [30										

Range of definitions and providence calcuted are examples for illustration numbers only and do not include all examples in the literature. EW excess we Approximately 20–25% of patients undergoing bariatric surgery experience weight regain after reaching the nadir of weight loss, which adjusted typically occurs between 18 and 24 months after surgery.

^a Prevalence of WR are different depending on choice of BS procedure, varied assessment methods (EWL, weight from Nadir), and various follow-up periods



Kaouk L, Hsu AT, Tanuseputro P, Jessri M. Modifiable factors associated with weight regain after bariatric surgery: a scoping review. F1000Res. 2019 May 3;8:615.



Weight Regain After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones

OBES SURG (2016) 26:919-925 DOI 10.1007/s11695-015-1908-z

Marco Aurelio Santo ¹ • Daniel Riccioppo ¹ • Denis Pajecki ¹ • Flavio Kawamoto ¹ • Roberto de Cleva ¹ • Leila Antonangelo ^{1,2} • Lia Marçal ^{1,2} • Ivan Cecconello ¹

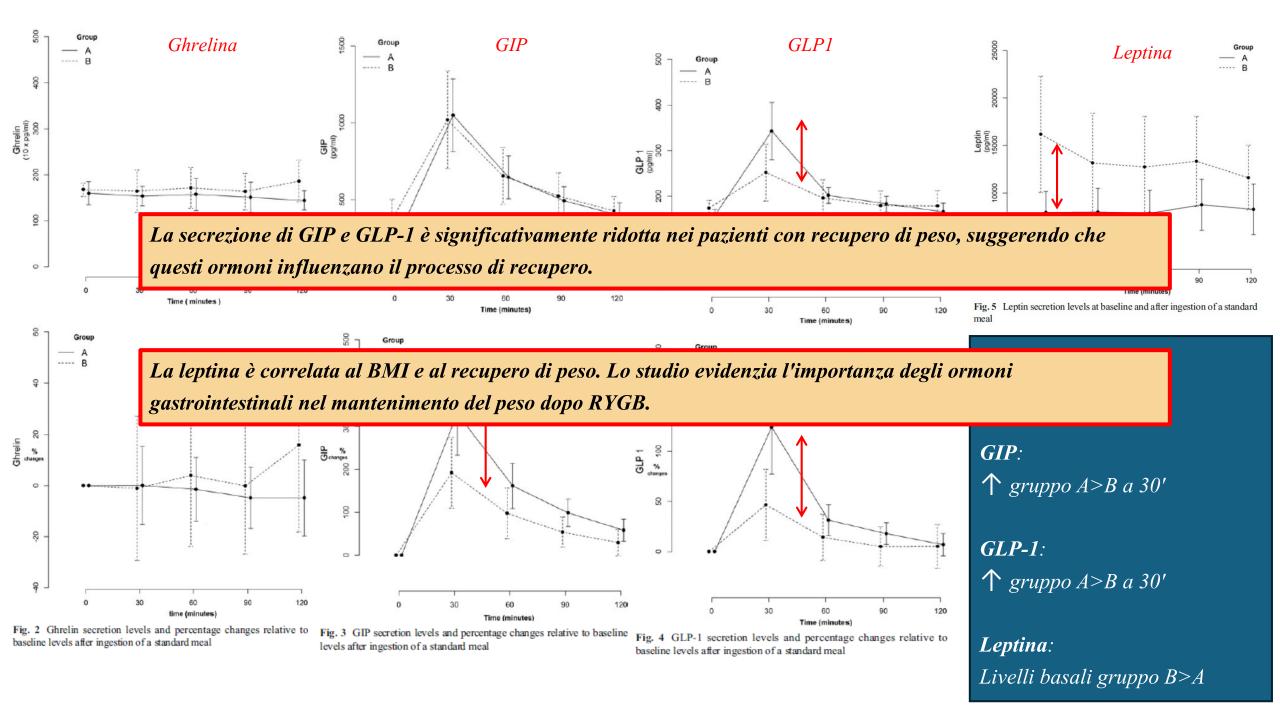
24 pazienti RYGB Follow up: 27-59 mesi

- *Gruppo A*: controllo del peso soddisfacente
- *Gruppo B*: recupero di peso significativo (>50% del peso perso)

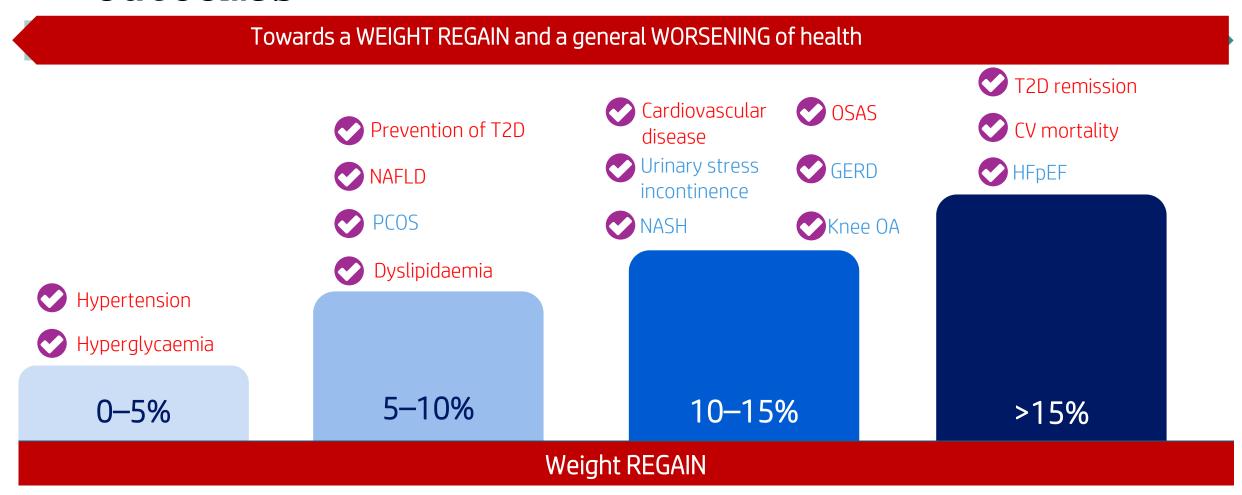


Ghrelina, GIP, GLP-1 e leptina

a digiuno e dopo un pasto standard a intervalli di 30, 60, 90 e 120 minuti



Greater weight loss leads to improved health outcomes



QUALI SONO LE STRAGTEGIE PER CONTRASTARE IL WEIGHT REGAIN?



Medications for Obesity A Review

JAMA August 20, 2024

Kimberly A. Gudzune, MD, MPH; Robert F. Kushner, MD, MS

I farmaci per il trattamento dell'obesità attualmente disponibili si dividono in 3 gruppi in base al loro mec**eanisa** diazionene sull'assorbimento gastrointestinale di grassi:

- Orlistat
- Farmaci ad azione centrale:
 - Fentermina,
 - Fentermina-topiramato
 - Naltrexone-bupropior
- Farmaci a base di ormoni stimolati dai nutrienti :
 - Liraglutide (GLP1 ra)
 - Semaglutide (GLP1 ra)
 - Tirzepatide (GIP/GLP1 -

Indicazioni:

- adulti con un BMI ≥ 30
 o BMI ≥ 27 + comorbilità legate al peso
- adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) con BMI ≥ 95° percentile per età e sesso

Figure 1. Mechanisms of Action and Common Adverse Effects of 3 Classes of Antiobesity Medication

CENTRALLY ACTING MEDICATIONS

Phentermine

Primarily increases norepinephrine

- Reduces appetite
- Adverse effects may include xerostomia, insomnia, headache, and constipation

Phentermine-topiramate

Increases norepinephrine, augments GABA, and inhibits AMPA/kainite excitatory glutamate receptors

- Reduces appetite
- Adverse effects may include paresthesia, xerostomia, constipation, and dysgeusia

Naltrexone-bupropion

Stimulates proopiomelanocortin neurons

- Reduces appetite
- Adverse effects may include nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness, insomnia, and xerostomia

NUTRIENT-STIMULATED HORMONE-BASED MEDICATIONS

Liraglutide, semaglutide (GLP-1 receptor agonists)

Tirzepatide (GIP/GLP-1 receptor agonist)

Simulate metabolic effects of enteropancreatic hormones via the gut-brain axis

- Reduces appetite
- Adverse effects may include nausea, diarrhea, vomiting, constipation, and abdominal pain

INTRAGASTROINTESTINAL MEDICATIONS

Orlistat

Blocks digestion and absorption of up to 30% of dietary fat

- Results in caloric deficit, no effect on appetite
- Adverse effects may include oily fecal spotting, fecal urgency, and steatorrhea

Oral cellulose-citric acid hydrogel

Expands and fills the stomach

- Creates a sensation of fullness and enhances satiety
- Adverse effects may include diarrhea, abdominal distension, infrequent bowel movements, flatulence, constipation, nausea, and abdominal pain

Phentermine Increases the release of norepinephrine (and dopamine and serotonin to a lesser degree) in the hypothalamus. Topiramate affects various brain regions involved in mood regulation, including the cortex, hippocampus, and amygdala. Naltrexone inhibits opioids in the mesolimbic dopamine system. Bupropion blocks reuptake of dopamine

The **gut-brain axis** is an integrated and bidirectional communication system that links the central nervous system with the gastrointestinal tract, involving neuroendocrine signaling pathways.

and norepinephrine in various brain regions,

including the mesolimbic reward pathway,

prefrontal cortex, and hypothalamus.

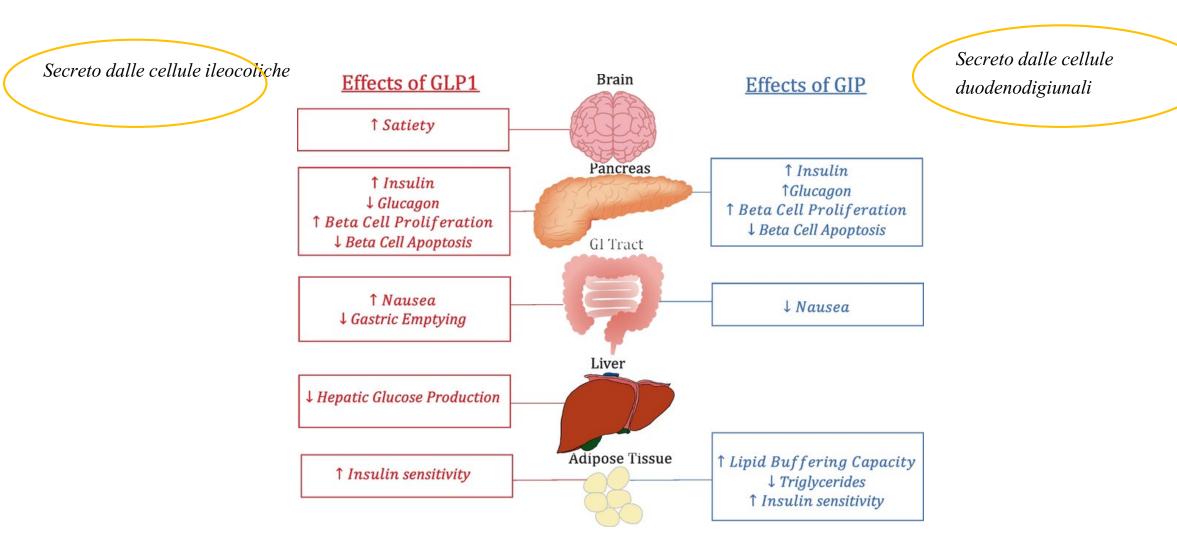
GLP-1 receptor agonists act centrally in the brainstem, hypothalamus, and reward centers of the brain to increase glucose-dependent insulin secretion, inhibit glucagon secretion, and delay gastric emptying.

GIP/GLP-1 dual receptor agonist augments the central acting effect on appetite suppression.

> Cellulose-citric acid hydrogel taken before a meal expands to occupy 25% of stomach volume.

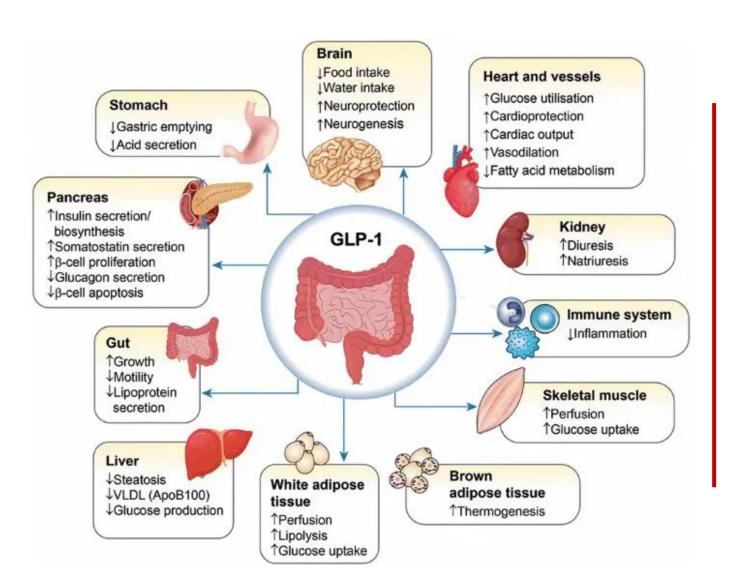
Orlistat deactivates pancreatic and gastric lipases that facilitate fat absorption in the small intestine.

Farmaci a base di ormoni stimolati dai nutrienti (GLP1ra o GIP/GLP1ra): meccanismo d'azione



August 2023 Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 24(6):1-13

DOI 10 1007/ 1115/ 000 00005 1



GLP1ra: unici che hanno dimostrato beneficio cardiovascolare

RIDUZIONE

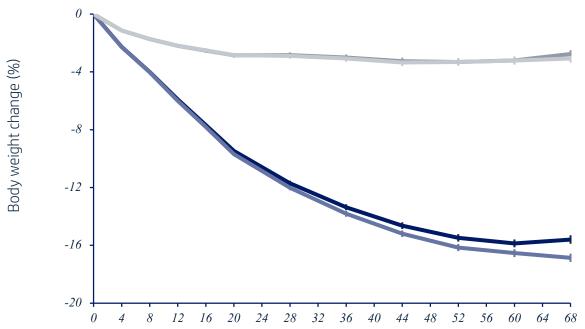
- Fattori di rischio CV (ipertensione arteriosa, dislipidemia, ateroscelrosi, iperglicemia/DM2)
- Rischio di eventi CV maggiori (AOCP, IMA, stroke)
- Infiammazione sistemica
- MAFLD/MASH
- Progressione della malattia renale cronica



Change in body weight STEP 1

Observed body weight change over time

(Mean at baseline: 105.8 kg)



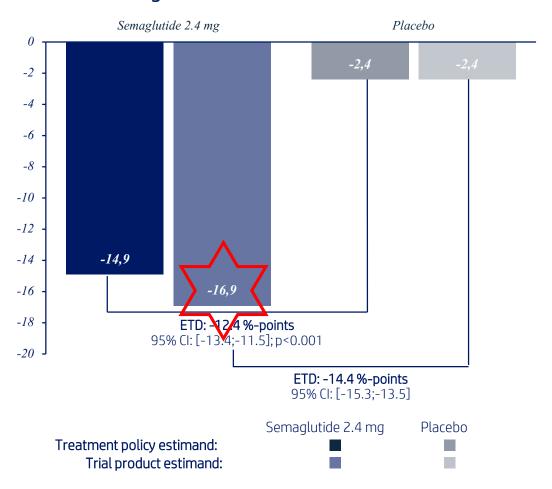
Time since randomisation (weeks)



Error bars are +/- standard error of the mean. Cl, confidence interval; ETD, estimated treatment difference. Wilding et al. N Engl J Med 2021;384:989-1002; *Novo Nordisk, data on file.

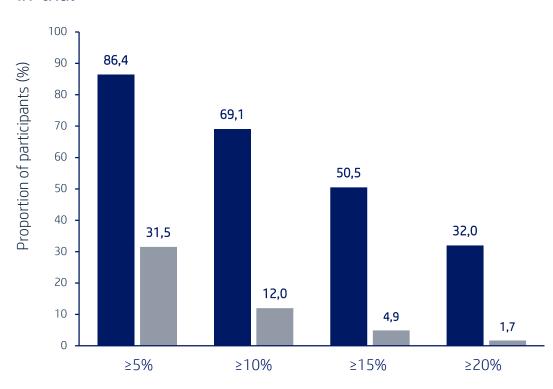
SEMAGLUTIDE 2.4 mg

Estimated change from baseline to week 68



Categorical body weight loss STEP 1

In-trial

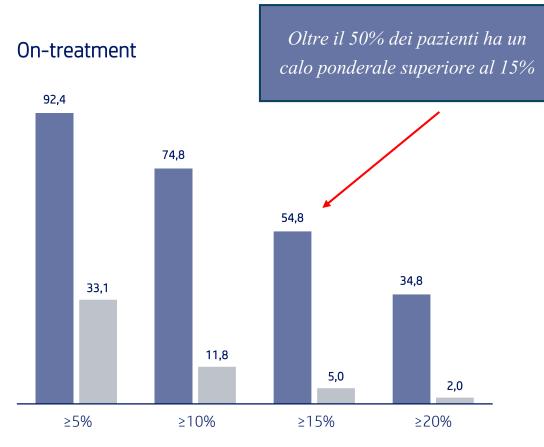


Weight-loss categories at week 68

Semaglutide 2.4 mg Placebo

§ Proportions are based on observed data. Wilding et al. N Engl J Med 2021;384:989-1002.

SEMAGLUTIDE 2.4 mg

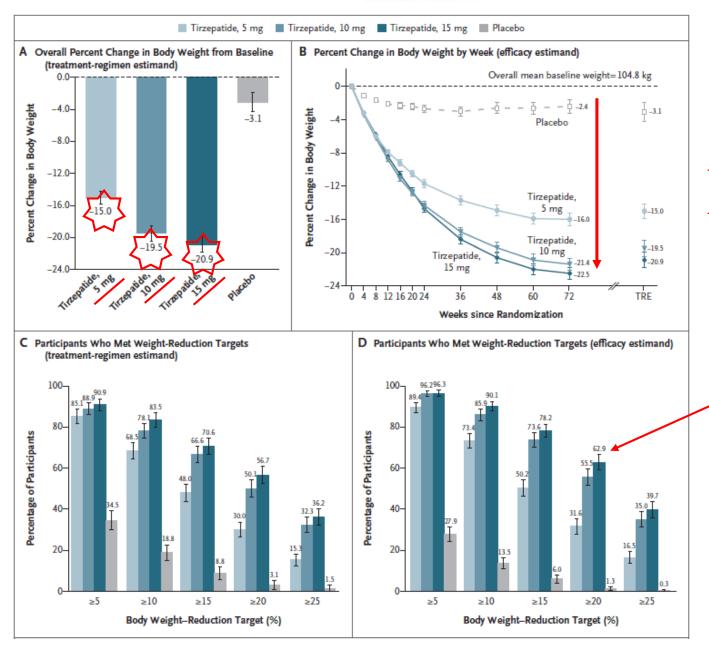


Weight-loss categories at week 68

Semaglutide 2.4 mg Placebo

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

N ENGL J MED 387;3 NEJM.ORG JULY 21, 2022 SURMOUNT-1



TIRZEPATIDE 15 mg

SURMOUNT - 1



Oltre il 50% dei pazienti ha un calo ponderale superiore al 20%



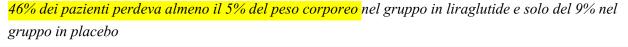
Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery

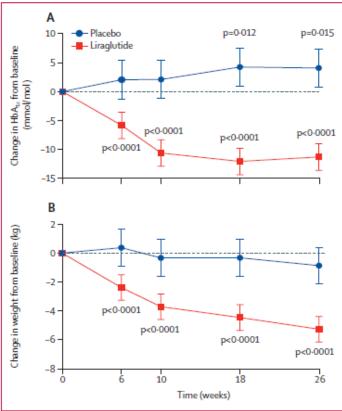
(GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

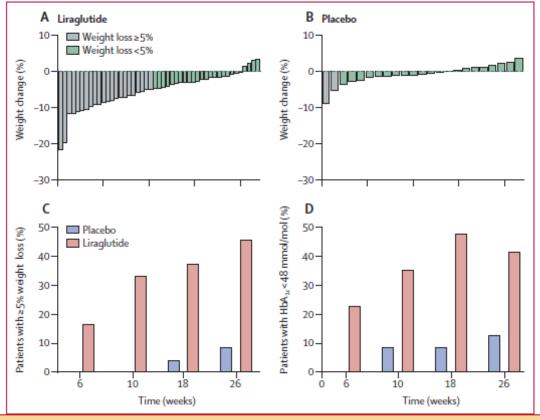
Effetto di liraglutide 1,8 mg sulla persistenza o recidiva di diabete post chirurgia bariatrica

53 liraglutide 80 pazienti HbA1c > 6.5%27 placebo

Il trattamento con liraglutide ha consentito una riduzione, riduzione di 3,4 % rispetto al placebo dei valori di Hb glicata







Questi risultati, pur ottenuti in uno studio con outcome primario diverso e utilizzando dosaggi di liraglutide inferiori a quelli consigliati per massimizzare l'effetto del farmaco sul calo ponderale, sembrano confermare l'utilità del trattamento farmacologico post-chirurgico.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of suboptimal initial clinical response and weight gain recurrence after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis

METHOD



19 studi 1290 pazienti sottoposti a BS

(AGB-BPD- OAGB - RYGB-SG)

Con risposta subottimale o weight reagain Sottoposti a trattamento con GLP1ra > 3 mesi

- Liraglutide (13 studi)
- Semaglutide (5 studi)

-atterzepatides(drestudio)sed GLP-1 RAs > 3 months for treatment.

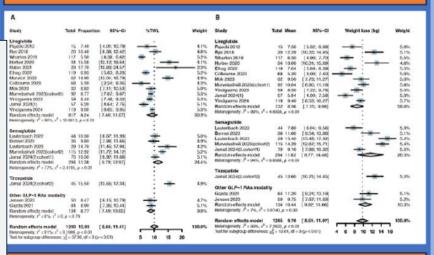
Primary outcomes: %TWL, weight loss

Secondary outcomes: Change in biochemical

markers, incidence of adverse events

RESULTS

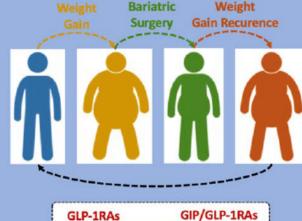
Significant weight loss outcomes after treatment



Lipid, glycemic profiles and transaminase levels were reduced

Nausea, constipation and fatigue were common adverse events

CONCLUSION Weight Bariatric Weight



- **Efficacy**:
- 1.Considerable %TWL and weight loss
- 2.Improved biochemical markers
- Safety:

Mild gastrointestinal adverse events with acceptable incidence

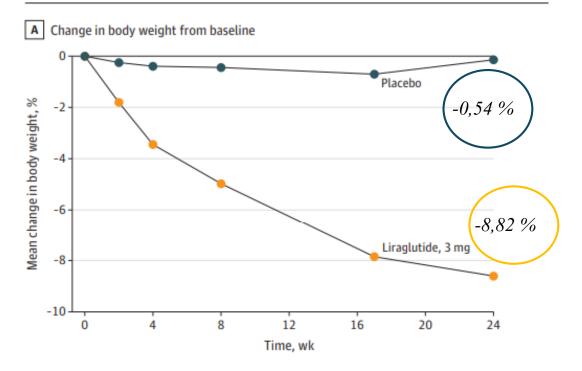
Calo ponderale complessivo ottenuto dopo 3 mesi di trattamento:

- Liraglutide -9,24% (8,6Kg),
- Semaglutide -11,38% (11,6 kg)
- Tirzepatide 15,50% (12,6 kg)

The BARI-OPTIMISE trial

RCT (2018-2020, London - University College London Hospital e Homerton University Hospital)
Liraglutide 3.0 mg

Figure 2. Effect of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo Over Time



Trial in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo a gruppi paralleli che ha reclutato pazienti con <u>scarsa perdita di peso</u> e una <u>risposta del GLP-1</u> <u>stimolata dai nutrienti subottimale</u> almeno 12 mesi dopo RYGB primario o SG

70 partecipanti randomizzati:

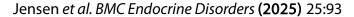
35 terapia con <u>liraglutide 3.0 mg</u> die + stile di vita

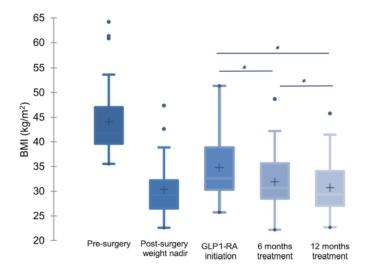
35 <u>placebo</u> + stile di vita

Dopo 24 settimane è stata osservata una maggiore riduzione percentuale del peso corporeo nel gruppo trattato con liraglutide 3,0 mg, rispetto al gruppo placebo.

RESEARCH Open Access

Efficacy of 12 months therapy with glucagonlike peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on weight regain after bariatric surgery: a real-world retrospective observational study





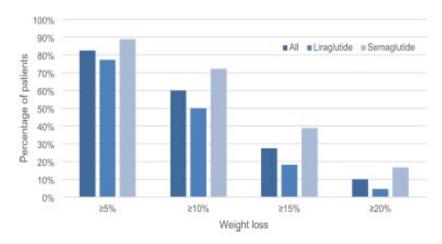
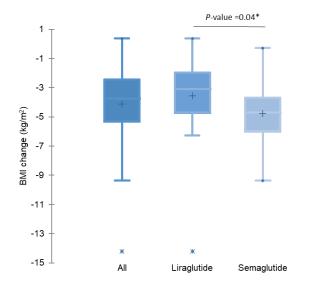


Table 1 Patient characteristics before bariatric surgery, at weight nadir, at initiation, 6 and 12 months of GLP1-RA treatment

Characteristics	Pre-surgery	Post-surgery weight nadir	GLP1-RA initiation	6 months treatment	12 months treatment	
Age, yrs	43.0 (39.8, 52.5)	44.5 (41.0, 53.8)	50.0 (45.5, 58.5)	51.0 (46.0, 61.0)	51.5 (46.5, 59.5)	
Time after BS, mo	-	17.0 (12.0, 25.3)	74.5 (51.0, 108.3)	77.0 (51.0, 108.0)	86.5 (65.0, 121.0)	
Weight, kg	115.0 (106.5, 127.1) 80.9 (92.0 (82.5, 104.6)	81.6 (75.7, 94.4)	80.3 (73.5, 92.5)	
BMI, kg/m²	41.8 (39.6, 47.1)	29.2 (26.5, 32.2)	32.6 (30.3, 38.9)	30.7 (28.5, 35.6)	29.3 (27.1, 34.1)	
T2D, n (%)	10 (25.0)	5 (12.5)	9 (22.5)	8 (24.2) ^c	9 (22.5)	
HbA1c, n (%) ^a	7.4 (7.0, 8.1)	6.8 (6.5, 7.1) ^b	7.1 (6.6, 7.7) ^b	6.3 (6.3, 6.5) ^d	5.9 (5.6, 6.3)	
OAD, no ^a	-	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.3)	1.0 (1.0, 1.5)	
Insulin, n (%) ^a	5 (12.5)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	
Dyslipidaemia, n (%)	6 (15.0)	5 (12.5)	8 (20.0)	7 (21.2)	8 (20.0)	
Hypertension, n (%)	17 (42.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	6 (18.2)	7 (17.5)	

If not otherwise specified data are median values with interquartile range in brackets. Data are based on 40 patients, except at 6 months treatment (n=33)

BMI, body mass index; BS, bariatric surgery; HbA1c, glycated haemoglobin A1c; mo, months; No, number of; OAD, oral antidiabetic drugs; T2D, type 2 diabetes; yrs, years; a In patients with T2D. b information missing in one patient c information missing for seven patients





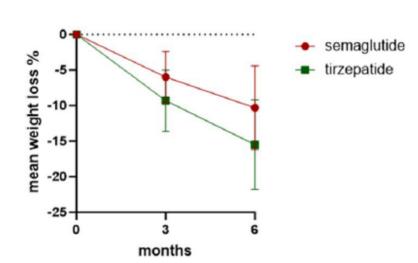
Single-center retrospective observational study in the obesity outpatient reference center at the Cantonal Hospital of St. Gallen, Switzerland.

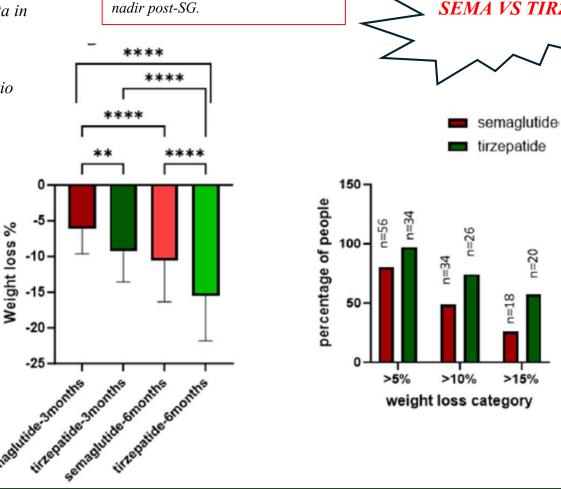
Semaglutide and Tirzepatide for the Management of Weight Recurrence After Sleeve Gastrectomy: A Retrospective Cohort Study

SG tra gennaio 2008 e agosto 2022 e trattati per il **recupero ponderale** con semaglutide o tirzepetide da gennaio 2022 in poi presso un'unica clinica privata in Kuwait.

115 pazienti (BMI \geq 30 kg/m2 o \geq 27 kg/m2 + comorbidità)

70 trattati con semaglutide e 45 trattati con tirzepatide in un regime di dosaggio crescente a partire da 0,25 mg e 2,5 mg, rispettivamente)





recupero del peso ≥ 10% rispetto al

La percentuale di perdita di peso nei pazienti trattati con tirzepatide a 3 e 6 mesi è stata significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con semaglutide a 3 mesi e 6 mesi, con una riduzione di peso statisticamente significativa tra i 3 e i 6 mesi di durata del trattamento in entrambi i gruppi.



Lorenzo, 48 aa - **Prima visita 21/01/2025**



Inviato dai colleghi dell'Endocrinologia U per obesità (da cui è seguito per tireopatia nodulare in tiroidite di Hashimoto)

A familiare: madre deceduta per k cerebrale nel 2017 diabetica, padre deceduto per IMA a 49 anni. 2 figli in abs.

A. remota: tunnel carpale bilaterale, colecistectomia 25 anni fa, frattura metatarsale piede sx.

Da sempre tendenza all'eccesso ponderale, ha praticato attività sportiva intensa fino a 25 anni, diverse diete con amfetamine all'età di 30 anni, dieta chetogenica prima della chirurgia bariatrica.

Nel 2018 RYGB, peso pre intervento 145 kg, peso minimo raggiunto 106 kg dopo 1 anno e mezzo.

CPAP prima dell'intervento. <mark>Regain ponderale completo</mark>. Mangia anche durante la notte, spizzica durante il giorno snack salati e dolci. Pasti abbondanti. Fumatore di circa 4/5 sig die

Ernia ombelicale.

Da circa 1 anno sintomatologia compatibile con OSAS

Ipertensione arteriosa non trattata (valori domiciliari sempre intorno a 150/110 mmHg)

ASSETTO VITAMINICO				
Ac.folico	3.9 mcg/l (3.1-20.5)			
Vit B12	156 ng/l (187-883)			

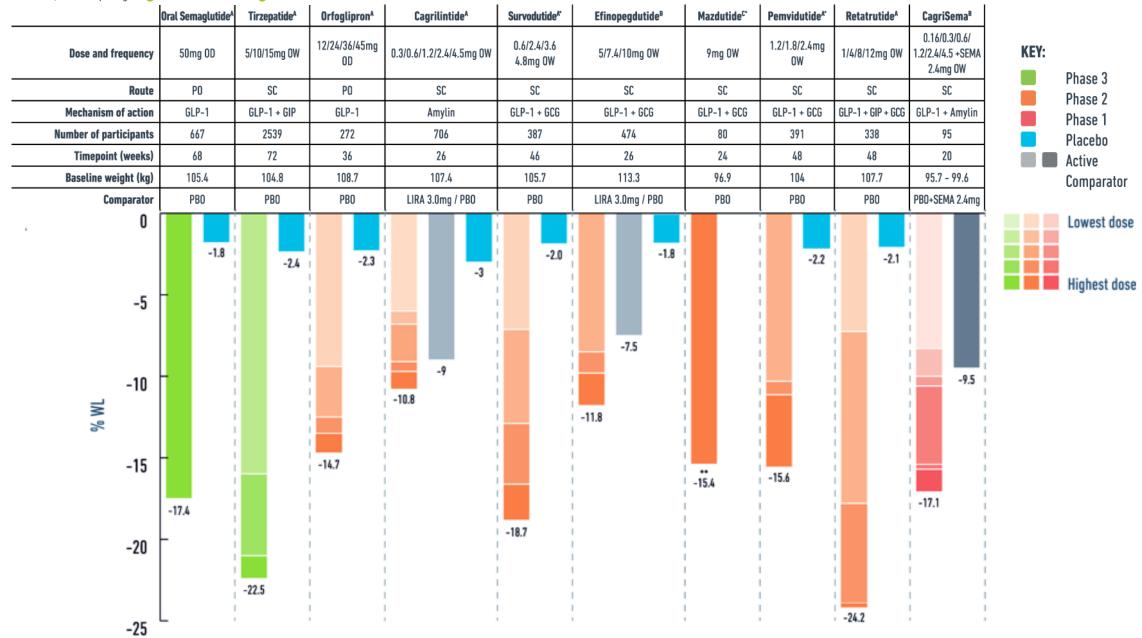
TERAPIA DOMICILIARE

Ha assunto Multicentrum per solo 3 mesi dopo intervento Non assume terapie attualmente

Descrizione (i)	2025		1,	1) Inizia Levotiroxina 100 mcg 1 cp al mattino 30 minuti prima di fare colazione					
Descrizione ()		21/01	2) Inizia Acido	folico 5 ma 1 cn a cena				
▲ Nessun sottogruppo			2)	2) Inizia Acido folico 5 mg 1 cp a cena					
Peso [kg]		150,00) Inizia Vitam	ina B12 1000 mg 1 volta i	al mese intramı	ıuscolo		
Altezza [cm]		182	4) inizia Rosuvastatina 10 mg 1 cp dopo cena						
CIRCONFERENZA ADDOMINALE [cm]		136,00							
BMI [Kg/m²]		45,3 150 110		5) inizia Olmesartan/Idroclorotiazide 20/12.5 mg					
Pressione Sistolica [mmHg]				6) inizia TIRZE	EPATIDE 2.5 mg 1 volta d	a settimana per	er via sottocutanea per 4 settimane, poi aumenta a 5 mg		
Pressione Diastolica [mmHg]									
Emoglob.Glicata HbA1c [mmol/mol]		38	<u>1 volta a settimana fino al controllo</u>						
Emoglob.Glicata HbA1c [%]		5,6	7,	7) si consiglia visita chirurgica (ICOT- Prof Iossa)					
Colesterolo [mg/dl]		278							
Colesterolo HDL [mg/dl]		51							
Trigliceridi post 12h dig. [mg/dl]		183		Controllo 2/4/2025					
Colesterolo LDL (calc) [mg/dl]		Calo ponderale di 27 kg e riduzione delle CV di 17 cm							
Creatinina [mg/dl]									
Ac. Urico [mg/dl]			1	$$\downarrow$LDL \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ $				sospesi dal MMG.	
Filtrato glomerulare MDRD (calc) [ml/min/1.7]		96,13	H						
Azotemia [g/l]			1.					à design di genugggedone all'intermente di	
SGOT [UI/L]			П					e aeciso ai soprasseaere an intervento ai	
GPT [UI/L]				revisione.					
Gamma GT [UI/L]		37		ASSETTO VITAMINICO					
Vit. D (Sie) [ng/ml]					1				
Ab antitiroglobulina [U/ml]		172,00		Ac.folico	16.9 mcg/l (3.1-20.5)		1)	Let in Calcife High 0 200 may be seen	
Ab antimicrosoma/perossidasi [UI/mI]		731		Vit B12	314 ng/l (187-883)		1)	Inizia Calcifediolo 0,266 mcg/mese	
FT3 [pmol/l]		1,83		Ferro	85 mcg/l (65-175)		2)	Continua Tirzepatide 5 mg	
FT4 [pmol/l]		4,50		Ferritina	68.99 mcg/l (22-275)				
TSH [mUI/ml]		79,000)	VitD	13 ng/ml				
Colesterolo non HDL (calc) [mg/dl]		227		_				To be continued	
Variazione perc. Colesterolo LDL [%]								100000000000000000000000000000000000000	

What is the pipeline for future medications for obesity?

Eka Melson (D^{1,4}, Uzma Ashraf^{1,4}, Dimitris Papamargaritis (D^{1,2,3 ⋈} and Melanie J. Davies (D^{1,2})



Take-home message

- Sebbene la chirurgia bariatrica rimanga la misura più efficace per il trattamento dell' obesità, il recupero del peso o l'insufficiente calo ponderale è una preoccupazione comune nel follow-up a lungo termine, con tassi di fallimento che variano dal 5% al 30%.
- Il trattamento con farmaci anti-obesità ed in particolare con i GLP1ra, sembra essere un'opzione sicura ed efficace per il controllo del regain ponderale post-chirurgia bariatrica, almeno quanto lo è nel trattamento del paziente non bariatrico.
- La farmacoterapia dell'obesità è un campo in rapida evoluzione e sono necessari ulteriori studi (RCT) con casistiche più numerose per affermare il loro ruolo nell'algoritmo del trattamento del regain ponderale post chirurgico.
- Combinare diverse modalità di trattamento (stile di vita, farmacoterapie e chirurgia bariatrica) può supportare le persone a raggiungere obiettivi individualizzati a lungo termine, massimizzando i risultati del trattamento per l'obesità.

Weight loss

Weight regain

Time to Rethink the Approach to Treating Obesity

JAMA Surgery August 2024

