

Eventi Cardiovascolari Avversi Maggiori (MACE) in Italia.

*Valutazione del burden epidemiologico
ed economico e stima dell'impatto delle
nuove terapie nei pazienti con obesità*

A cura di

Scortichini M¹, Lenzi A², Perrone Filardi P³, Sbraccia P⁴, Sciattella P¹

1. CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
2. Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Professore Emerito di Endocrinologia presso l'Università La Sapienza di Roma
3. Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Cardiologia AOU "Federico II" di Napoli, Past President della Società Italiana di Cardiologia (SIC)
4. Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna - Centro Medico dell'Obesità, Policlinico Universitario Tor Vergata, Past President della Società Italiana di Obesità (SIO)

Introduzione

Gli Eventi Cardiovascolari Avversi Maggiori (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) comprendono eventi cardiovascolari gravi, tra cui infarto miocardico non fatale, *ictus* non fatale e morte per cause cardiovascolari [1].

L'incidenza di MACE è maggiore nella popolazione con obesità, poiché l'accumulo eccessivo di tessuto adiposo causa un'alterazione dello stato di salute e contribuisce a complesse modifiche metaboliche e infiammatorie, che aumentano il rischio cardiovascolare.

In uno studio condotto su oltre 190.000 soggetti il rischio di eventi cardiovascolari incidenti nei soggetti di mezza età è risultato superiore del 67-85% nei soggetti con obesità e del 21-32% negli individui in sovrappeso, rispetto a soggetti normopeso [2]. Infatti, l'accumulo eccessivo o anormale di tessuto adiposo non solo potenzia i fattori di rischio tradizionali come pressione alta, colesterolo, trigliceridi e diabete, ma determina anche un incremento dell'infiammazione generale e del grasso viscerale, con un conseguente irrigidimento delle arterie (aterosclerosi) che può aumentare il rischio di coaguli di sangue e causare *ictus* [3, 4].

L'obesità, tramite la Legge Pella, è stata recentemente riconosciuta come una vera e propria malattia, progressiva e recidivante, che rappresenta la base di numerose altre malattie croniche.

Inoltre, le Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sull'uso delle terapie con analoghi del GLP-1 per il trattamento dell'obesità negli adulti e il Piano Nazionale della Cronicità (PNC) hanno definito l'obesità una malattia metabolica cronica, caratterizzata da una riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita [5]. L'obesità è associata ad oltre 200 complicanze cliniche, tra cui malattie cardiovascolari, Diabete Mellito di tipo 2, Steatoepatite Associata a Disfunzione Metabolica (MASH), e alcuni tipi di tumori, oltre a rappresentare una delle principali cause di mortalità e disabilità [6].

Uno studio italiano condotto in collaborazione con la Società Italiana dell'Obesità (SIO), ha dimostrato che le malattie cardiovascolari rappresentano la seconda complicanza più comune nei soggetti con obesità, con una prevalenza più pronunciata nei pazienti con un Indice di Massa Corporea (IMC) o *Body Mass Index* (BMI) compreso tra 30 e 34,9 kg/m² [7].

In Italia, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 31% di tutti i decessi [8].

La banca dati “*World Life Expectancy*”, classifica la malattia coronarica come la prima causa di morte in Italia seguita dall'*ictus* [9].

Secondo gli ultimi dati del *Global Burden of Disease*, in Italia ci sono 4.571 casi totali di malattie ischemiche per 100.000 abitanti [10].

Le opzioni terapeutiche indicate per ridurre l'incidenza di MACE nei pazienti con obesità includono interventi sullo stile di vita, terapie farmacologiche e, in alcuni casi, interventi chirurgici [11].

Gli interventi sullo stile di vita, come la modifica della dieta e l'aumento dell'attività fisica, rappresentano la prima linea di trattamento e mirano a ridurre il peso corporeo e a migliorare i parametri metabolici [11]. Tuttavia, l'aderenza a lungo termine a questi interventi è spesso limitata, rendendo necessario l'impiego di terapie farmacologiche [11]. Tra queste, semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1, ha dimostrato efficacia sia nella perdita di peso che nella riduzione del rischio di MACE [12].

In particolare, lo studio SELECT è stato il primo studio CVOT dedicato alla gestione del peso che è riuscito a dimostrare un collegamento tra la perdita di peso e la riduzione del rischio cardiovascolare e a dimostrare la superiorità in termini di efficacia e sicurezza di semaglutide 2,4 mg vs. placebo nella riduzione del rischio di MACE in 17.604 pazienti di età ≥45 anni con malattia cardiovascolare accertata, BMI ≥27 kg/m², almeno una comorbidità, senza diagnosi di diabete e con un *follow-up medio* di 39,4 mesi [12].

I risultati hanno dimostrato che semaglutide riduce in modo statisticamente significativo (-20%) l'incidenza di MACE, rispetto a placebo, in aggiunta alla terapia *standard* [13]. Questo effetto è stato accompagnato da una significativa perdita di peso, con una riduzione media del 10,2% del peso corporeo dopo 208 settimane di trattamento [13]. Inoltre, il trattamento con semaglutide è stato associato ad una maggiore probabilità di regressione verso livelli normoglicemici (emoglobina glicata, $HbA_{1C} < 5,7\%$): nella coorte trattata, la percentuale di normoglicemici è passata dal 33,5% (*baseline*) al 69,5%, mentre nel gruppo placebo tale valore è rimasto pressoché costante (dal 33,5% al 35,8%) [14]. Questi risultati suggeriscono che semaglutide rappresenta una strategia terapeutica efficace nella riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con obesità.

Le malattie cardiovascolari assorbono circa l'85% dei costi diretti legati all'obesità (€ 6,66 miliardi) [15]; di conseguenza, i MACE hanno implicazioni economiche rilevanti.

I costi associati alla gestione dei MACE e delle relative complicanze sono considerevoli e rappresentano un onere significativo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [16]. L'utilizzo di terapie efficaci in grado di ridurre i MACE potrebbe tradursi in una diminuzione complessiva dei costi sanitari a lungo termine, grazie alla riduzione delle ospedalizzazioni e delle procedure mediche correlate [17]. Pertanto, una valutazione economica dettagliata è necessaria per determinare il rapporto di costo-efficacia di tali interventi nel contesto italiano.

La presente analisi ha l'obiettivo di quantificare il peso epidemiologico ed economico dei MACE nella popolazione generale e nei pazienti con obesità in Italia. In quest'ultima, inoltre, si cercherà di quantificare il beneficio economico del trattamento con semaglutide, con particolare riferimento alla potenziale riduzione dei costi diretti legati alla riduzione del rischio di MACE.

Metodi

In funzione degli obiettivi dell'analisi sono state condotte: una Ricerca Sistemática della Letteratura (RSL), un'analisi del flusso della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) e un'analisi di *Cost-Consequence*.

La RSL è stata condotta utilizzando MEDLINE (PubMed), riviste di Economia Sanitaria e letteratura grigia. Sono stati applicati criteri di inclusione volti a selezionare studi epidemiologici ed analisi economiche condotte nell'ambito delle malattie cardiovascolari in Italia. Dopo la rimozione dei duplicati, gli articoli sono stati sottoposti a *screening* per pertinenza e successivamente è stata effettuata una valutazione approfondita secondo criteri predefiniti. Il processo di selezione è stato condotto seguendo le Linee Guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2009 [18].

L'analisi dei dati amministrativi del flusso SDO è stata effettuata considerando il quinquennio 2015-2019.

La SDO raccoglie le informazioni relative a tutte le ospedalizzazioni in regime ordinario e diurno registrate presso strutture pubbliche e private accreditate su tutto il territorio nazionale, inclusi dati anagrafici e clinici anonimizzati, codificati secondo la classificazione ICD9CM.

L'analisi ha incluso tutti i ricoveri acuti in regime ordinario con diagnosi principale di MACE, identificati sulla base dei seguenti tre criteri, dettagliati di seguito nella *Tabella 1*:

- Criterio 1: diagnosi principale;
- Criterio 2: diagnosi principale o secondaria e procedura di rivascolarizzazione;
- Criterio 3: procedura principale o secondaria e procedura di rivascolarizzazione.

Per ogni paziente è stato individuato il primo ricovero per MACE nel periodo di studio e definito come "evento indice". Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti deceduti durante l'evento indice.

Tabella 1 - Codici ICD9CM per la selezione delle ospedalizzazioni per MACE

Codice ICD9CM	Descrizione
CRITERIO 1: solo diagnosi	
410.XX	Infarto miocardico acuto
428.XX	Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)
433.01	Occlusione e stenosi della arteria basilare con infarto cerebrale
433.11	Occlusione e stenosi della carotide con infarto cerebrale
433.21	Occlusione e stenosi della arteria vertebrale con infarto cerebrale
433.31	Occlusioni e stenosi multiple e bilaterali delle arterie precerebrali con infarto cerebrale
433.81	Occlusione e stenosi di altre arterie precerebrali specificate con infarto cerebrale
433.91	Occlusione e stenosi di arteria precerebrale non specificata con infarto cerebrale
434.91	Occlusione di arteria cerebrale non specificata con infarto cerebrale
CRITERIO 2: diagnosi e procedura di rivascolarizzazione	
414.01	Aterosclerosi coronarica di arteria coronarica nativa
410.71	Infarto subendocardico, episodio iniziale di assistenza
V45.82	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, presenza di angioplastica coronarica percutanea transluminale
410.11	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore, episodio iniziale di assistenza
410.41	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete inferiore, episodio iniziale di assistenza
428.1	Insufficienza del cuore sinistro (scompenso cardiaco sinistro)
410.01	Infarto miocardico acuto della parete anterolaterale, episodio iniziale di assistenza
410.21	Infarto miocardico acuto della parete inferolaterale, episodio iniziale di assistenza
410.31	Infarto miocardico acuto della parete inferoposteriore, episodio iniziale di assistenza
785.51	<i>Shock</i> cardiogeno
428.0	Insufficienza cardiaca congestizia non specificata (scompenso cardiaco congestizio non specificato)
433.11	Occlusione e stenosi della carotide con infarto cerebrale
410.51	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete laterale, episodio iniziale di assistenza
440.21	Aterosclerosi delle arterie native degli arti con claudicazione intermittente
410.91	Infarto miocardico acuto a sede non specificata, episodio iniziale di assistenza
410.00	Infarto miocardico acuto della parete anterolaterale con tratto ST elevato (STEMI)
410.70	Infarto subendocardico, episodio di assistenza non specificato
410.10	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore, episodio di assistenza non specificato
433.31	Occlusioni e stenosi multiple e bilaterali delle arterie precerebrali con infarto cerebrale
410.90	Infarto miocardico acuto a sede non specificata, episodio di assistenza non specificato

Codice ICD9CM	Descrizione
410.12	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore, episodio successivo di assistenza
CRITERIO 3: procedura e procedura di rivascularizzazione	
00.48	Inserzione di quattro o più <i>stent</i> vascolari
36.06	Inserzione di <i>stent</i> non medicato nell'arteria coronarica
00.42	Procedure su tre vasi
39.50	Angioplastica o aterectomia di altro/i vaso/i non coronarico/i
00.43	Procedure su quattro o più vasi
39.90	Inserzione di <i>stent</i> non medicato in vaso periferico

I codici utilizzati per identificare le procedure di rivascularizzazione sono riportati nella *Tabella 2*.

Tabella 2 - Codici ICD9CM utilizzati per l'identificazione delle procedure di vascolarizzazione coronarica/carotidea

Codice ICD9CM	Descrizione
38.10	Endoarteriectomia, sede non specificata
38.11	Endoarteriectomia dei vasi intracranici
38.12	Endoarteriectomia di altri vasi del capo e del collo
00.61	Angioplastica percutanea o aterectomia di vasi precerebrali extracranici
00.62	Angioplastica percutanea o aterectomia dei vasi intracranici
00.63	Inserzione percutanea di <i>stent</i> nell'arteria carotidea
00.66	Angioplastica percutanea coronarica transluminale (PTCA) o aterectomia coronarica
36.0X	Rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica ed inserzione di <i>stent</i>
36.1X	<i>Bypass</i> per rivascularizzazione cardiaca
36.2X	Rivascularizzazione cardiaca mediante innesto arterioso
36.3X	Altra rivascularizzazione cardiaca

Inoltre, è stata condotta un'analisi longitudinale su tutti i pazienti con almeno un'ospedalizzazione per MACE nel periodo 2015-2019. A partire dall'evento indice, i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 1.095 giorni (3 anni di *follow-up*). Le cause di censura dal *follow-up* includevano: la

fine del periodo di osservazione (31 dicembre 2019) o il decesso avvenuto durante un'ospedalizzazione (mortalità ospedaliera).

Per la coorte selezionata sono state analizzate:

- La distribuzione per sesso ed età all'ingresso nel *follow-up*;
- Il tasso di riospedalizzazione per MACE durante il *follow-up*;
- La spesa media per paziente a carico del SSN generata da tali riospedalizzazioni.

Per stimare la spesa, sono state considerate le seguenti ospedalizzazioni:

- Riospedalizzazioni con diagnosi di MACE (*Tabella 1*);
- Ospedalizzazioni per cause correlate ai MACE (*Tabella 3*);
- Ospedalizzazioni afferenti alla Categoria Diagnostica Maggiore (MDC) 5, “Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio” entro 30 giorni dall'evento indice;
- Ospedalizzazioni con procedura di rivascolarizzazione (*Tabella 2*);
- Ospedalizzazioni con procedure relative alla chirurgia bariatrica (*Tabella 4*).

Al fine di evitare doppi conteggi, le ospedalizzazioni associabili a più categorie sono state attribuite secondo la seguente scala gerarchica: riospedalizzazioni per MACE, rivascolarizzazioni, altri ricoveri, ricoveri per MDC 5 e chirurgia bariatrica.

Tabella 3 - Codici ICD9CM utilizzati per l'identificazione delle ospedalizzazioni correlate ai MACE

Codice ICD9CM	Descrizione
428.0	Insufficienza cardiaca congestizia non specificata (scompenso cardiaco congestizio non specificato)
414.8	Altre forme specificate di cardiopatia ischemica cronica
428.1	Insufficienza del cuore sinistro (scompenso cardiaco sinistro)
V45.82	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, presenza di angioplastica coronarica percutanea transluminale
410.71	Infarto subendocardico, episodio iniziale di assistenza
428.9	Insufficienza cardiaca non specificata (scompenso cardiaco non specificato)
434.01	Trombosi cerebrale con infarto cerebrale
V45.81	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, stato postchirurgico di <i>bypass</i> aortocoronarico
433.10	Occlusione e stenosi della carotide senza menzione di infarto cerebrale
425.9	Cardiomiopatia secondaria non specificata
427.5	Arresto cardiaco
428.23	Insufficienza cardiaca sistolica acuta e cronica
428.22	Insufficienza cardiaca sistolica cronica
428.21	Insufficienza cardiaca sistolica acuta
434.91	Occlusione di arteria cerebrale non specificata con infarto cerebrale
428.43	Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica combinata acuta e cronica
410.72	Infarto subendocardico, episodio successivo di assistenza
433.11	Occlusione e stenosi della carotide con infarto cerebrale
435.9	Ischemia cerebrale transitoria non specificata
428.41	Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica combinata acuta
440.21	Aterosclerosi delle arterie native degli arti con claudicazione intermittente
440.23	Aterosclerosi delle arterie native degli arti con ulcerazioni
428.42	Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica combinata cronica
410.12	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore, episodio successivo di assistenza
410.11	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore, episodio iniziale di assistenza
410.41	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete inferiore, episodio iniziale di assistenza
410.01	Infarto miocardico acuto della parete anterolaterale, episodio iniziale di assistenza
410.02	Infarto miocardico acuto della parete anterolaterale, episodio successivo di assistenza
435.8	Altra ischemia cerebrale transitoria specificata

Codice ICD9CM	Descrizione
428.33	Insufficienza cardiaca diastolica acuta e cronica
427.41	Fibrillazione ventricolare
428.31	Insufficienza cardiaca diastolica acuta
410.91	Infarto miocardico acuto a sede non specificata, episodio iniziale di assistenza
410.21	Infarto miocardico acuto della parete inferolaterale, episodio iniziale di assistenza
428.40	Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica combinata non specificata
36.07	Inserzione di <i>stent</i> medicato in arteria coronaria
00.45	Inserzione di uno <i>stent</i> vascolare
36.15	<i>Bypass</i> singolo arteria mammaria interna - arteria coronarica
00.46	Inserzione di due <i>stent</i> vascolari
39.50	Angioplastica o aterectomia di altro/i vaso/i non coronarico/i
38.12	Endoarteriectomia di altri vasi del capo e del collo
36.11	<i>Bypass</i> aortocoronarico di una arteria coronarica
36.12	<i>Bypass</i> aortocoronarico di due arterie coronariche
36.16	<i>Bypass</i> doppio arteria mammaria interna - arteria coronarica
39.90	Inserzione di <i>stent</i> non medicato in vaso periferico
36.13	<i>Bypass</i> aortocoronarico di tre arterie coronariche
00.42	Procedure su tre vasi
36.06	Inserzione di <i>stent</i> non medicato nell'arteria coronarica

Tabella 4 - Codici ICD9CM utilizzati per l'identificazione delle ospedalizzazioni per chirurgia bariatrica

Codice ICD9CM	Descrizione
43.81	Gastrectomia parziale con trasposizione digiunale
43.89	Altra gastrectomia parziale
44.31	<i>Bypass</i> gastrico alto
44.32	Gastrodigiunostomia percutanea [endo-scopica]
44.38	Gastroenterostomia laparoscopica
44.39	Altra gastroenterostomia senza gastrectomia
44.68	Gastroplastica laparoscopica
44.95	Procedura laparoscopica di restrizione gastrica

Codice ICD9CM	Descrizione
44.96	Revisione laparoscopica della procedura gastrica restrittiva
44.97	Rimozione laparoscopica di dispositivo/i di restrizione gastrica
44.99	Altri interventi sullo stomaco
45.90	Anastomosi intestinale, SAI
45.91	Anastomosi intestinale tenue-tenue

I risultati sono stati stratificati per durata del *follow-up* (1 mese, 6 mesi, 1 anno, 2 anni o 3 anni) e Classe di Obesità. La diagnosi di obesità è stata identificata analizzando le diagnosi principali e secondarie delle ospedalizzazioni nel periodo precedente all'evento indice (*baseline*), con un'analisi retrospettiva a partire dal 1° gennaio 2010, utilizzando i seguenti codici ICD9CM:

- Obesità non specificata (ICD9CM 278.00);
- Obesità grave (278.01);
- Sovrappeso (278.02).

I risultati sono stati riportati sia per le singole Classi di Obesità sia considerando due gruppi: pazienti senza diagnosi di obesità *vs.* pazienti con diagnosi di obesità, escludendo i pazienti con diagnosi di sovrappeso.

Inoltre, per tenere conto del possibile confondimento è stata effettuata una procedura di “*matching*”, appaiando ogni paziente con diagnosi di obesità ad uno senza diagnosi. Il *matching* è stato effettuato per sesso, età all'evento indice, Regione nella quale è stato effettuato l'evento indice.

L'analisi è stata replicata selezionando solo i pazienti che, durante il ricovero indice, avessero riportato una diagnosi corrispondente alla misurazione del BMI con esito compreso tra 30 e 34,9, ossia:

- BMI tra 30,0 e 30,9 kg/m², adulti (V85.30);
- BMI tra 30,1 e 31,9 kg/m², adulti (V85.31);
- BMI tra 32,0 e 32,9 kg/m², adulti (V85.32);
- BMI tra 33,0 e 33,9 kg/m², adulti (V85.33);
- BMI tra 34,0 e 34,9 kg/m², adulti (V85.34).

Nell'analisi longitudinale, dalla popolazione selezionata sono stati esclusi:

- I soggetti deceduti durante l'evento indice;
- I soggetti con meno di 45 anni all'evento indice;
- I soggetti che presentavano al *baseline* diagnosi di Diabete Mellito (ICD9CM 250.XX), neoplasie maligne (ICD9CM 140-208), pancreatite cronica (ICD9CM 577.1), malattia renale allo stadio terminale o emodialisi cronica o intermittente oppure dialisi peritoneale (ICD9CM 585.6, V45.1, V56.0, V56.1, V56.8).

Lo schema di arruolamento e selezione della coorte è illustrato nella *Figura 1*.

Le stesse stime sono state applicate ai ricoveri correlati a MACE e a quelli con MDC 5 entro 30 giorni dall'evento indice. Poiché non esiste in letteratura un dato sull'impatto di semaglutide in termini di riduzione del rischio di chirurgia bariatrica, quest'ultima è stata valorizzata, ma non è stata considerata nell'analisi di *Cost-Consequence*.

Risultati

Revisione Sistemática della Letteratura

Il processo di Revisione Sistemática della Letteratura è stato articolato in quattro fasi: identificazione, *screening*, eleggibilità ed inclusione, seguendo il flusso metodologico PRISMA.

Identificazione

La fase di identificazione ha avuto l'obiettivo di identificare gli articoli pertinenti alla Revisione Sistemática, attraverso la selezione di termini di ricerca specifici utilizzati per interrogare i *database* elettronici scelti. Per i dati epidemiologici e quelli relativi ai costi sanitari sono state condotte due analisi di ricerca differenti.

- I criteri di ricerca per gli studi epidemiologici sono stati definiti mediante la seguente stringa di ricerca: ("Cardiovascular Disease"[ti] OR "Cardiovascular Event*"[tiab] OR "Cardiovascular Complication*"[tiab]) AND ("Italy"[tiab] OR "Italian"[tiab]) AND ("Epidemiology"[tiab]).
- Per la ricerca degli studi sui costi sanitari, è stata utilizzata la stringa: ("Cardiovascular Disease"[ti] OR "Cardiovascular Event*"[tiab] OR "Cardiovascular Complication*"[tiab]) AND ("Italy"[tiab] OR "Italian"[tiab]) AND ("Cost*"[tiab] OR "Health Care Cost*"[tiab] OR "Health Expenditures"[tiab]).

L'applicazione di questi criteri ha identificato 51 studi epidemiologici e 76 studi sui costi sanitari.

Screening

Durante la fase di *screening*, i titoli e gli *abstract* degli articoli identificati sono stati esaminati per eliminare duplicati ed escludere studi non pertinenti. Sono stati eliminati tutti gli articoli il cui contenuto non era rilevante rispetto agli obiettivi della revisione, sulla base delle informazioni riportate nell'*abstract*.

Eleggibilità

Gli studi selezionati nella fase di *screening* sono stati successivamente valutati in base a criteri di eleggibilità predefiniti. Sono stati inclusi nella revisione gli studi che soddisfacevano almeno uno dei seguenti criteri:

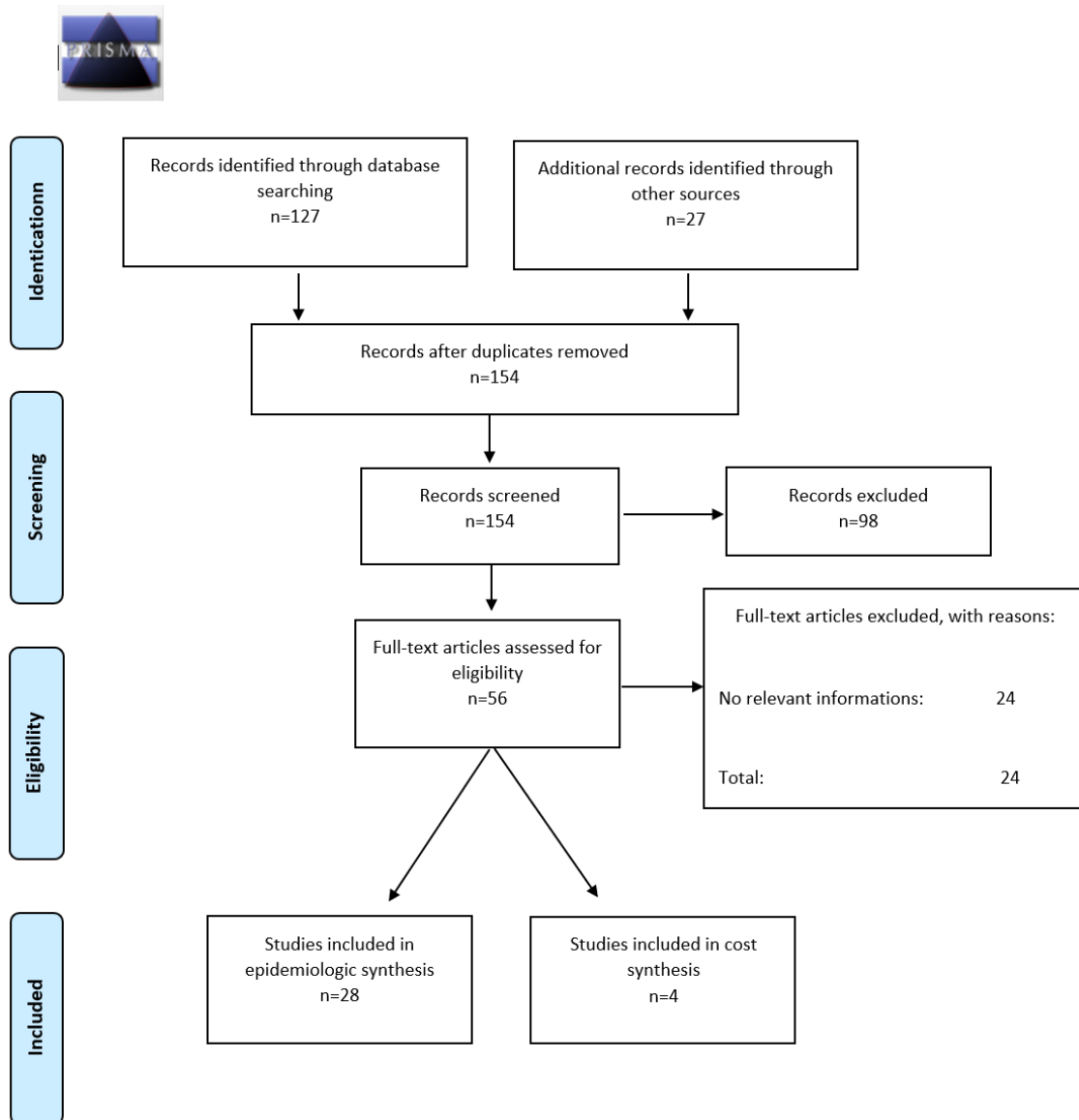
- Studi che riportavano dati epidemiologici nazionali relativi a pazienti con diagnosi di malattie cardiovascolari (CVD).
- Studi che fornivano informazioni sulla frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie da parte dei pazienti con CVD o sui costi diretti ed indiretti associati alla gestione e al trattamento della patologia in Italia.

Gli studi che non rispondevano a questi criteri sono stati esclusi.

Inclusione

Nella fase finale, gli articoli selezionati sono stati esaminati in modo approfondito per verificare la loro conformità ai criteri di inclusione. Il processo di selezione degli studi è rappresentato nel diagramma di flusso PRISMA (*Figura 2*), che illustra il numero di articoli identificati, esclusi ed inclusi nell'analisi finale.

Figura 2 - PRISMA flowchart



Prevalenza ed incidenza

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte a livello globale [19] e in Europa [20], con un impatto epidemiologico ed economico significativo.

In Italia, nel 2021 sono stati registrati 217.523 decessi per malattie del sistema circolatorio[8], mentre nel 2017 il 14,3% delle ospedalizzazioni è stato attribuito a patologie cardiovascolari [21].

Tra le malattie cardiovascolari rientrano i MACE, ossia eventi di significativa portata clinica per i

pazienti, la cui definizione generalmente include l'infarto acuto del miocardio, *ictus* (emorragico o ischemico), sindrome coronarica acuta o cardiopatia ischemica, procedure di rivascularizzazione e morte per tutte le cause [1].

La letteratura ha evidenziato come i MACE possono generare dei significativi costi diretti ed indiretti [17, 22, 23].

Secondo uno studio condotto attraverso l'utilizzo dei dati del *Global Burden of Disease* (GBD) [24], nel 2017 il tasso di prevalenza delle malattie cardiovascolari in Italia, standardizzato per età, è stato stimato al 6,2%, con la cardiopatia ischemica che ha registrato il valore più elevato (1,7%), seguita dalla cardiopatia valvolare non reumatica (0,8%), dall'*ictus* (0,6%) e dalla fibrillazione atriale e *flutter* (0,6%). Il tasso di incidenza è stato invece stimato allo 0,2%, con la cardiopatia valvolare non reumatica che ha registrato l'incidenza più elevata (0,1%), seguita dalla cardiopatia ischemica (<0,1%) e dall'*ictus* (<0,1%) [24]. I dettagli relativi ai tassi di incidenza, prevalenza e mortalità delle CVD sono riportati nelle *Tabelle S1* e *S2* dei Materiali Supplementari.

In Italia, le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare una delle principali cause di mortalità, con un numero ancora elevato di decessi nella popolazione [25, 26]. In particolare, nel 2021, le morti per malattie cardiovascolari hanno rappresentato il 30,8% (il 27,7% negli uomini vs. il 33,7% nelle donne) dei decessi totali [8]. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare è essenziale per sviluppare strategie efficaci di prevenzione e riduzione dell'incidenza delle CVD [27].

Tra i fattori di rischio modificabili, ossia quelli che possono essere ridotti attraverso stili di vita salutari [28], l'obesità rappresenta un determinante chiave per lo sviluppo di MACE, come l'*ictus* [29] e l'insufficienza cardiaca [30].

Uno studio condotto nel 2015 in Europa ha stimato che il 67,5% delle morti associate ad un BMI elevato fosse attribuibile a malattie cardiovascolari [31]. Inoltre, molteplici studi hanno dimostrato come l'obesità sia correlata ad intolleranza al glucosio, Diabete Mellito di tipo 2 e dislipidemia,

tutti fattori di rischio per le CVD [32]. Nel contesto italiano è stata evidenziata una correlazione diretta tra aumento del peso ed incremento della pressione sanguigna [33].

A livello internazionale, una metanalisi condotta su 302.296 pazienti ha stimato che il rischio di sviluppare una coronaropatia fosse quasi il doppio nei pazienti con obesità rispetto a quelli normopeso [34]. Inoltre, uno studio ha dimostrato che la riduzione del peso nei pazienti con fibrillazione atriale fosse associata a benefici nel controllo del ritmo cardiaco [35].

Nonostante il ruolo sempre più importante che sta assumendo la prevenzione [36], la prevalenza dell'obesità sta registrando una crescita inarrestabile, che interessa trasversalmente tutte le fasce d'età, inclusi bambini e adolescenti. Con oltre 1 miliardo di persone affette nel mondo, l'obesità, infatti, è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una pandemia non trasmissibile [6].

L'obesità è, quindi, associata ad un incremento sempre più elevato del rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari e Diabete Mellito (DM). Le malattie cardiovascolari rappresentano la seconda complicanza più comune nei soggetti con obesità, dopo l'ipertensione, con una prevalenza più pronunciata nei soggetti con un BMI compreso tra 30 e 34,9 kg/m² [7].

I risultati principali sugli studi che correlano obesità e malattie cardiovascolari sono riportati nella *Tabella S3* dei Materiali Supplementari.

Diversi studi nazionali ed internazionali hanno analizzato i fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari [37]. È stato dimostrato che, sebbene le malattie cardiovascolari rappresentino la principale causa di morte in Italia nelle donne [38], il rischio di svilupparle è generalmente più elevato negli uomini [39, 40].

I risultati hanno evidenziato una prevalenza più elevata di CVD negli uomini con età ≥ 55 anni, mentre nelle fasce d'età inferiori non sono state riscontrate differenze significative tra uomini e donne [41].

Un altro studio condotto in Lombardia [42] ha analizzato l'incidenza dei MACE tra il 2002 e il 2012 nei pazienti con e senza DM, dimostrando che il DM rappresenta un fattore di rischio significativo per l'insorgenza di infarto miocardico, *ictus* e morte. I dettagli sugli studi relativi ai fattori di rischio cardiovascolari sono riportati nella *Tabella S4* dei Materiali Supplementari.

Dall'analisi della letteratura è emerso, inoltre, come le malattie cardiovascolari determinano un notevole *burden* economico.

In Italia, nel 2023 i farmaci per la gestione delle malattie cardiovascolari sono risultati al primo posto per spesa (52,25 euro pro capite) e consumo (494,98 DDD). In termini di assistenza territoriale, questi farmaci hanno rappresentato il 20,2% della spesa totale [43].

Sebbene la voce di spesa correlata ai MACE sia il fattore trainante nei soggetti con obesità, con un peso pari al 37% [44], nella valutazione dei costi correlati all'obesità, dovrebbero essere considerati anche altri costi, diretti (legati a farmaci, ricoveri ospedalieri per complicanze non MACE, visite diagnostiche) ed indiretti, legati alla perdita di produttività.

Uno studio europeo ha stimato che, in media, un paziente che ha subito una sindrome coronarica acuta (*Acute Coronary Syndrome*, ACS) o un *ictus* perde tra i 47 e i 91 giorni lavorativi, con un costo medio totale rispettivamente di € 13.953 per ACS e € 13.773 per *ictus* [17].

In Italia, un altro studio ha stimato un costo diretto medio annuo di € 11.464 per paziente con ACS [22]. I dettagli sugli studi relativi ai costi delle malattie cardiovascolari sono riportati nella *Tabella S5* dei Materiali Supplementari.

Analisi SDO nazionali

Nel periodo oggetto di studio (2015-2019), 1.443.971 pazienti hanno sperimentato almeno un'ospedalizzazione con diagnosi principale di MACE, per un totale di 1.916.831 ospedalizzazioni (Tabella 6).

La spesa media annua a carico del SSN è stata pari a 2,0 miliardi di euro, rimanendo relativamente stabile nel tempo.

Tuttavia, tra il 2015 e il 2019, si è osservata una progressiva riduzione del numero di pazienti ospedalizzati (-5,3%) e del numero di ricoveri (-6,1%), controbilanciata da un aumento della spesa media per paziente (+6,6%), dovuta presumibilmente all'aumento, in proporzione, dei ricoveri più complessi (maggior peso dei *Diagnosis-Related Group* [DRG]). La degenza media per ricovero è rimasta invariata nel tempo, attestandosi a 9,1 giorni.

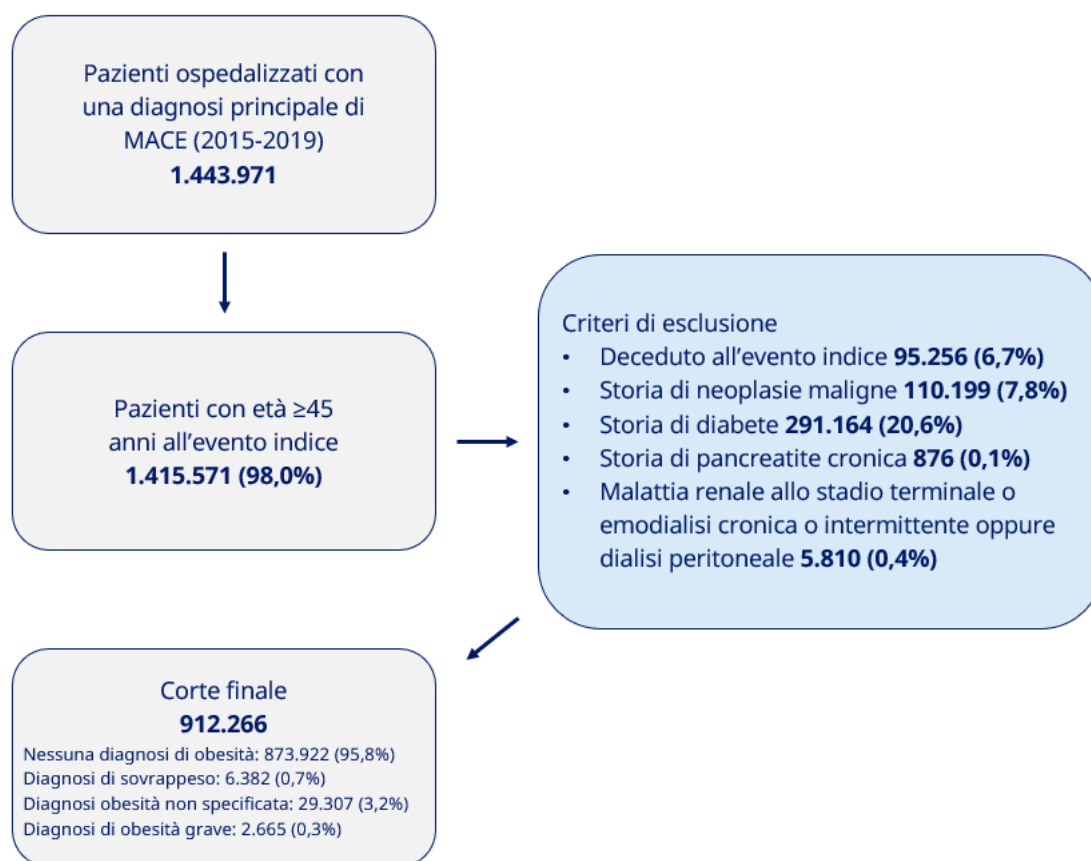
Tabella 6 - Distribuzione del numero di pazienti ospedalizzati con diagnosi principale di MACE, ospedalizzazioni, spesa relativa e numero medio di giornate di degenza in Italia nel periodo 2015-2019

Anno	Soggetti	Ricoveri		Valore		Degenza	
		Totale	Media per paziente	Totale	Media per Paziente	Totale	Media per ricovero
2015	335.776	393.889	1,2	Mld € 2,0	€ 5.832	3.536.966	9,0
2016	334.299	392.302	1,2	Mld € 2,0	€ 5.957	3.532.048	9,0
2017	331.964	387.740	1,2	Mld € 2,0	€ 5.967	3.494.803	9,0
2018	320.746	373.178	1,2	Mld € 2,0	€ 6.129	3.388.520	9,1
2019	318.039	369.722	1,2	Mld € 2,0	€ 6.215	3.368.048	9,1
<i>Totale</i>	<i>1.443.971</i>	<i>1.916.831</i>	1,3	Mld € 10,0	€ 6.837	17.320.395	9,1

Nel periodo in studio, dei 1.443.971 pazienti con un ricovero per MACE, 1.415.571 aveva compiuto 45 anni di età all'evento indice.

I pazienti deceduti durante l'evento indice e per questo esclusi dall'analisi sono stati 95.256 (6,7% del totale). Dei pazienti sopravvissuti, 110.199 sono stati esclusi dall'analisi a causa di una storia di neoplasie maligne, 291.164 per DM, 876 per pancreatite cronica e 5.810 per malattia renale allo stadio terminale o emodialisi cronica o intermittente oppure dialisi peritoneale; di conseguenza, nell'analisi longitudinale sono stati arruolati 912.266 pazienti. Di questi, 873.922, che non hanno registrato alcuna ospedalizzazione al *baseline*, presentavano una diagnosi di obesità, 6.382 di sovrappeso, 29.307 di obesità non specificata e 2.655 di obesità grave (*Figura 3*).

Figura 3 - Flowchart di selezione della coorte per l'analisi longitudinale



Il 55,8% dei pazienti arruolati erano uomini (508.983 pazienti), mentre le donne rappresentavano il 44,2% (403.283 pazienti). La classe di età più rappresentata è stata quella 80-84 anni (16,8%), seguita da 85-89 anni (15,4%) e 75-79 anni (14,3%). Solo un paziente su quattro aveva un'età

inferiore ai 65 anni (*Tabella 7*). Si è osservata una forte eterogeneità nella distribuzione dell'età tra i sessi:

- Negli uomini, il 55,5% dei pazienti aveva meno di 75 anni.
- Nell donne, più della metà (58,4%) aveva un'età compresa tra 80 e 100 anni, rispetto al 30,2% degli uomini.

Tabella 7 - Distribuzione per età e sesso dei pazienti arruolati nell'analisi longitudinale all'evento indice (prima ospedalizzazione per MACE) in Italia nel periodo 2015-2019

Classe di età	Donne (44,2%)	Uomini (55,8%)	Totale
00-49	6.264 (1,6%)	22.505 (4,4%)	28.769 (3,2%)
50-54	9.492 (2,4%)	36.677 (7,2%)	46.169 (5,1%)
55-59	12.958 (3,2%)	46.960 (9,2%)	59.918 (6,6%)
60-64	17.711 (4,4%)	53.169 (10,4%)	70.880 (7,8%)
65-69	26.166 (6,5%)	61.040 (12,0%)	87.206 (9,6%)
70-74	36.851 (9,1%)	62.469 (12,3%)	99.320 (10,9%)
75-79	58.326 (14,5%)	72.409 (14,2%)	130.735 (14,3%)
80-84	80.758 (20,0%)	72.086 (14,2%)	152.844 (16,8%)
85-89	86.329 (21,4%)	53.953 (10,6%)	140.282 (15,4%)
90+	68.428 (17,0%)	27.715 (5,4%)	96.143 (10,5%)
Totale	403.283 (100,0%)	508.983 (100,0%)	912.266 (100,0%)

L'analisi longitudinale (*Tabella 8*) ha evidenziato un aumento del tasso di riospedalizzazione nei pazienti con obesità grave, indipendentemente dalla durata del *follow-up*.

Al primo mese, il tasso di riospedalizzazione è stato del:

- 11,0% nei pazienti con obesità non definita;
- 10,3% nei pazienti con diagnosi di sovrappeso;
- 14,3% nei pazienti con obesità non specificata;
- 15,2% nei pazienti con obesità grave.

A 3 anni, il tasso di riospedalizzazione è aumentato fino al:

- 39,0% nei pazienti senza obesità;
- 48,5% nei pazienti con sovrappeso;
- 52,4% nei pazienti con obesità non specificata;
- 51,0% nei pazienti con obesità grave.

Anche la frequenza di ricoveri per paziente riospedalizzato cresce nel tempo e con il grado di obesità, passando da 1,52 a 2 anni e a 2,27 a 3 anni nei pazienti con obesità grave, percentuali molto più elevate rispetto a quelle osservate nei pazienti senza diagnosi di obesità, rispettivamente di 1,14 e 1,78.

La spesa per paziente riospedalizzato mostra un andamento simile: a 2 anni si attesta a € 5.514 nei pazienti con obesità grave, il +75,9% rispetto alla spesa di € 3.134 registrata nei pazienti senza diagnosi di obesità. Questo divario si conferma a 3 anni (€ 6.396 vs. € 3.704). Tale differenziale è principalmente legato al maggior tasso di riospedalizzazione osservato nei pazienti con obesità rispetto a quelli senza diagnosi di obesità, ma dipende anche da una maggiore spesa per paziente ospedalizzato, che si osserva in modo particolare nei ricoveri per riacutizzazione del MACE e nei

ricoveri con MDC 5, entro un mese dall'evento indice (eventi comunque riconducibili a una riacutizzazione o una complicazione a breve termine).

Anche l'impatto della chirurgia bariatrica è più elevato nei pazienti con obesità grave, seppur con un impatto di spesa minore.

Per quanto riguarda l'orizzonte temporale dei due anni, i dati mettono chiaramente in luce l'aggravio clinico ed economico associato al grado di obesità.

Il tasso di riospedalizzazione cresce dal 34,8% nei pazienti senza diagnosi di obesità al 41,0% in quelli con obesità non specificata, fino al 45,5% nei pazienti con obesità grave. I ricoveri per paziente riospedalizzato aumentano proporzionalmente (da 1,64 a 2,04), contribuendo al progressivo incremento dei costi. La spesa per paziente riospedalizzato in presenza di obesità grave supera i € 12.000, così suddivisi: MACE (€ 4.835), altri ricoveri (€ 3.584), MDC 5 (€ 1.726), rivascolarizzazione (€ 1.740) e chirurgia bariatrica (€ 237).

Tabella 8 - Tasso di ospedalizzazione e spesa per paziente stimata durante il follow-up in Italia nel periodo 2015-2019

Follow-up	Grado obesità	Esposti	Esclusi		Riospedalizzati	Ricoveri per paziente riosp.	Tasso riospedalizzati	Spesa per paziente riospedalizzato					Spesa per paziente
			Durata follow-up insufficiente	Decesso				MACE	Altri ricoveri	MDC 5 entro un mese	Rivascolarizzazioni	Chirurgia bariatrica	
1 mese	Non definito	846.045	12.585	15.292	93.316	1,14	11,0%	€3.896	€1.770	€228	€1.180	€3	€781
	Sovrappeso	6.211	77	94	640	1,27	10,3%	€3.800	€1.826	€1.242	€923	€0	€803
	Obesità n.s.	28.622	351	334	4.106	1,18	14,3%	€4.486	€1.705	€422	€1.462	€0	€1.158
	Obesità grave	2.610	30	15	396	1,52	15,2%	€5.229	€1.091	€3.137	€2.044	€9	€1.746
6 mesi	Non definito	759.910	69.732	44.280	177.368	1,35	23,3%	€3.574	€3.120	€355	€1.236	€16	€1.938
	Sovrappeso	5.546	490	346	1.314	1,47	23,7%	€3.467	€3.260	€1.013	€915	€18	€2.055
	Obesità n.s.	26.133	1.996	1.178	7.728	1,45	29,6%	€4.055	€3.148	€589	€1.355	€17	€2.710
	Obesità grave	2.372	227	56	713	1,64	30,1%	€4.373	€2.532	€2.341	€1.745	€16	€3.309
1 anno	Non definito	661.360	152.304	60.258	188.369	1,47	28,5%	€3.705	€3.293	€361	€1.234	€19	€2.453
	Sovrappeso	4.782	1.136	464	1.466	1,64	30,7%	€3.566	€3.456	€945	€827	€0	€2.696
	Obesità n.s.	23.074	4.514	1.719	8.526	1,63	37,0%	€4.170	€3.471	€590	€1.326	€33	€3.544
	Obesità grave	2.088	484	83	778	1,76	37,3%	€4.359	€2.880	€2.030	€1.739	€113	€4.144
2 anni	Non definito	490.507	303.247	80.168	170.544	1,64	34,8%	€3.938	€3.543	€296	€1.249	€27	€3.148
	Sovrappeso	3.588	2.139	655	1.471	1,87	41,0%	€3.770	€4.030	€614	€702	€40	€3.754
	Obesità n.s.	17.594	9.271	2.442	8.157	1,89	46,4%	€4.576	€3.995	€450	€1.280	€60	€4.804
	Obesità grave	1.552	995	108	706	2,04	45,5%	€4.835	€3.584	€1.726	€1.740	€237	€5.514
3 anni	Non definito	324.467	457.167	92.288	126.582	1,78	39,0%	€4.166	€3.761	€266	€1.266	€35	€3.704
	Sovrappeso	2.413	3.180	789	1.171	2,07	48,5%	€3.985	€4.245	€465	€742	€66	€4.612
	Obesità n.s.	11.844	14.480	2.983	6.210	2,11	52,4%	€4.977	€4.384	€414	€1.222	€81	€5.808
	Obesità grave	1.012	1.501	142	516	2,27	51,0%	€5.075	€3.943	€1.541	€1.562	€424	€6.396

La *Tabella 9* mostra i risultati dell'analisi economica e clinica condotta nei pazienti con diagnosi di obesità rispetto a pazienti senza diagnosi di obesità, a 2 anni di *follow-up*, distinguendo tra analisi grezza e analisi con *matching*. Dopo aver applicato un algoritmo di *matching* per rendere comparabili i gruppi per caratteristiche cliniche e demografiche, si conferma la differenza sostanziale: il tasso di riospedalizzazione resta sostanzialmente invariato (34,8% nell'analisi senza *matching* vs. 35,1% in quella con *matching*). La spesa per paziente sale leggermente anche nei pazienti senza diagnosi dopo il *matching* (€ 3.337 vs. € 3.148), ma rimane significativamente inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti con diagnosi di obesità (€ 4.861). L'analisi conferma che tra i pazienti che vanno incontro a riospedalizzazione, quelli con obesità presentano in media un numero maggiore di ricoveri rispetto ai pazienti senza diagnosi di obesità (1,90).

Tabella 9 - Tasso di ospedalizzazione e spesa per paziente stimata durante il follow-up in Italia nel periodo 2015-2019 in pazienti appaiati per sesso, età all'evento indice e Regione di ricovero al ricovero all'evento indice

Follow-up	Analisi	Grado obesità	Esposti	Riospedalizzati	Ricoveri per paziente riosp.	Tasso riospedalizzati	Spesa per paziente riospedalizzato					Spesa per paziente
							MACE	Altri ricoveri	MDC 5 entro un mese	Rivascolarizzazioni	Chirurgia bariatrica	
2 anni	Grezza	Non definito	490.507	170.544	1,64	34,8%	€3.938	€3.543	€296	€1.249	€27	€3.148
		Obesità	19.146	8.863	1,90	46,3%	€4.597	€3.962	€552	€1.317	€74	€4.861
	Matching	Non definito	19.146	6.714	1,64	35,1%	€4.172	€3.587	€314	€1.406	€29	€3.337
		Obesità	19.146	8.863	1,90	46,3%	€4.597	€3.962	€552	€1.317	€74	€4.861

La *Tabella 10* presenta l'evoluzione degli indicatori clinici ed economici nei pazienti con BMI 30-34,9 in funzione dell'orizzonte temporale di osservazione, da 1 mese fino a 3 anni.

Il tasso di riospedalizzazione aumenta progressivamente nel tempo, passando dal 19,2% al primo mese, al 64,3% a 3 anni. Questo dato evidenzia un *burden* clinico crescente associato alla popolazione con Obesità di Classe I (BMI 30-34,9 kg/m²), confermato anche dall'incremento del numero medio di ricoveri per paziente riospedalizzato, che passa da 1,07 al primo mese fino a 1,78 a 3 anni.

La spesa media per paziente mostra un andamento fortemente crescente nel tempo, con valori che vanno da € 1.658 al primo mese fino a € 5.990 a 3 anni. In particolare, si osserva un incremento rilevante già tra il Mese 1 e il Mese 6 (da € 1.658 a € 3.608), con un ulteriore incremento a 1 anno (€ 4.211) e a 2 anni (€ 5.991).

La spesa media per paziente riospedalizzato si mantiene elevata lungo tutti gli orizzonti temporali, con valori che superano i € 10.000 già a partire dal Mese 6. Le componenti principali sono:

- Le riospedalizzazioni per MACE, con valori superiori a € 4.600 in tutti i periodi.
- I costi per “altri ricoveri”, che raggiungono € 3.914 a 1 anno.
- Le rivascolarizzazioni, anch'esse significative, con valori di circa € 1.000 in tutti i *follow-up* successivi al primo mese.

Tabella 10 - Tasso di ospedalizzazione e spesa per paziente stimata durante il follow-up in Italia nel periodo 2015-2019 nei pazienti con una diagnosi di BMI compreso tra 30 e 34,9 kg/m²

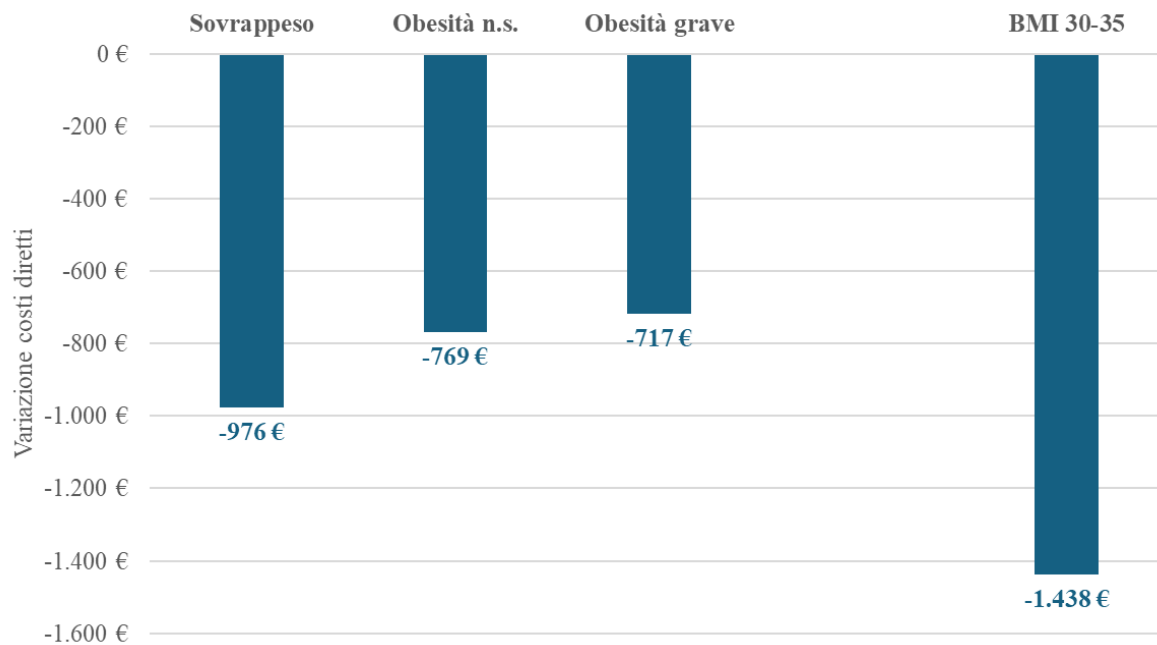
Follow-up	Grado obesità	Esposti	Esclusi		Riospedalizzati	Ricoveri per paziente riosp.	Tasso riospedalizzati	Spesa per paziente riospedalizzato					Spesa per paziente
			Durata follow-up insufficiente	Decesso				MACE	Altri ricoveri	MDC 5 entro un mese	Rivascolarizzazioni	Chirurgia bariatrica	
1 mese	BMI 30-35 kg/m ²	239	0	0	46	1,07	19,2%	€5.317	€3.114	€44	€140	€0	€1.658
6 mesi		226	10	3	81	1,49	35,8%	€4.679	€3.675	€212	€1.501	€0	€3.608
1 anno		210	25	4	87	1,62	41,4%	€4.916	€3.914	€242	€1.028	€65	€4.211
2 anni		162	70	7	97	1,56	59,9%	€4.768	€3.850	€242	€1.080	€65	€5.991
3 anni		115	116	8	74	1,78	64,3%	€4.687	€3.400	€93	€1.040	€89	€5.990

Nella *Figura 4* si osserva la variazione dei costi diretti a 2 anni legati alle ospedalizzazioni per MACE in pazienti con una storia clinica di eventi cardiovascolari, stratificati per classe di peso corporeo, a seguito del trattamento con semaglutide.

In tutti i sottogruppi analizzati si osserva una riduzione dei costi diretti, a indicare un potenziale beneficio clinico ed economico del trattamento.

Nei pazienti con BMI compreso tra 30 e 34,9 kg/m², la riduzione dei costi risulta essere la più significativa, con un risparmio medio pari a 1.438 € per paziente. Tra i soggetti in sovrappeso, si registra un risparmio di 976 €, mentre nei pazienti con obesità non specificata e con obesità grave la riduzione dei costi è pari rispettivamente a 769 € e 717 €.

Figura 4 - Variazione dei costi diretti a 2 anni associati ad ospedalizzazioni per MACE in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari a seguito del trattamento con semaglutide



Conclusioni

La presente analisi è la prima condotta in Europa, in grado di combinare i costi correlati alle ospedalizzazioni per MACE e i risparmi generati da un trattamento farmacologico.

I risultati di questa analisi confermano il significativo impatto epidemiologico ed economico dei MACE in Italia, evidenziando il ruolo chiave dell'obesità come malattia oltre che come fattore di rischio per ospedalizzazioni ripetute e costi sanitari elevati.

Tra il 2015 e il 2019, il numero di ricoveri per MACE è rimasto consistente, con una spesa media annua di 2,0 miliardi di euro a carico del SSN.

Nonostante una lieve riduzione nel numero di pazienti ospedalizzati nel tempo, l'aumento della spesa media per paziente suggerisce una maggiore intensità di cure o una complessità crescente nella gestione dei casi.

L'analisi longitudinale ha evidenziato una progressiva crescita del tasso di riospedalizzazione, che ha superato il 50,0% a tre anni nei pazienti con diagnosi di obesità.

Dal punto di vista economico, l'analisi di *Cost-Consequence* ha evidenziato una potenziale riduzione dei costi diretti legati alle riospedalizzazioni per MACE grazie all'impiego di semaglutide, con un risparmio stimato che appare più marcato nei pazienti affetti da Obesità di Classe I (BMI 30-34,9 kg/m²). Questo risultato è coerente con le evidenze cliniche emerse dallo studio SELECT, il primo studio CVOT che ha dimostrato una riduzione del rischio cardiovascolare grazie all'utilizzo di semaglutide nei pazienti con obesità.

È importante sottolineare che i risultati ottenuti forniscono una sottostima del reale numero di pazienti con obesità ed ospedalizzati per MACE e di conseguenza dei costi sanitari complessivi e dei benefici raggiungibili con il trattamento farmacologico. Nell'analisi eseguita, coerentemente con l'obiettivo dello studio, sono stati tracciati solo i flussi dei ricoveri ospedalieri e dei costi sanitari diretti, relativi esclusivamente all'assistenza ospedaliera per MACE.

È importante ricordare che dall'analisi, vengono, infatti, esclusi sia tutti gli eventi MACE che avvengono al di fuori della struttura ospedaliera, sia quelli per cui l'obesità non è stata identificata accuratamente come prima diagnosi o causa principale del ricovero. Sebbene i costi per le ospedalizzazioni MACE rappresentino la parte più consistente dei costi diretti correlati all'obesità, i costi dei farmaci prescritti per le complicanze correlate all'obesità, il costo delle visite specialistiche, degli esami diagnostici e delle visite di controllo rappresentano comunque una quota significativa a carico del SSN, pari a circa il 55% [44].

Studi recentemente pubblicati hanno dimostrato che i benefici correlati all'utilizzo di semaglutide sono più ampi: la letteratura ha infatti evidenziato che semaglutide non riduce solo il tasso di ospedalizzazioni per complicanze cardiovascolari, ma limita anche l'insorgenza di altri eventi avversi gravi (incluse infezioni e complicanze respiratorie). Inoltre, semaglutide riduce significativamente la durata della degenza ospedaliera (HR 0,89 [$p < 0,001$]), con un impatto positivo sia in termini di efficienza organizzativa che di riduzione dei costi indiretti [45].

I costi diretti rappresentano circa il 59% dell'onere economico complessivo correlato all'obesità, la restante parte, invece, è attribuibile ai costi indiretti derivanti dalla perdita di produttività causata dalla patologia e dalle sue complicanze.

Pertanto, la riduzione del numero di eventi e di ricoveri ospedalieri potrebbe comportare benefici ben più ampi, impattando significativamente sia sui costi indiretti, legati alla perdita di produttività dei pazienti in età lavorativa e dei *caregiver*, sia sui costi sociali relativi alle prestazioni assistenziali e previdenziali erogate dall'INPS.

Si stima che in Italia, nel 2018, le sole patologie cardiovascolari abbiano generato 1,8 anni di lavoro persi ogni 1.000 abitanti [46].

I risultati di questo studio sono basati sui risultati del *trial* SELECT; tuttavia, dati di *Real World Evidence* (RWE) hanno riportato esiti superiori, con riduzioni del rischio di MACE che raggiungono il 57%. Tali risultati emergono anche dal confronto tra semaglutide e le più recenti

terapie ad oggi indicate per il trattamento dell'obesità e disponibili sul mercato italiano, confermando come i risparmi legati alle sole ospedalizzazioni, nella pratica clinica, sarebbero significativamente maggiori rispetto a quanto stimato nei *trial* registrativi [47, 48].

Nel complesso, i risultati dell'analisi supportano la necessità di strategie di prevenzione mirate nei pazienti con obesità e pregresse complicanze cardiovascolari, non solo nel ridurre il *burden* sanitario legato ai MACE, ma anche nel garantire una sostenibilità economica nel lungo periodo.

L'integrazione di terapie farmacologiche efficaci, come semaglutide, con interventi sullo stile di vita potrebbe rappresentare una strategia costo-efficace per ridurre le ospedalizzazioni e migliorare gli esiti clinici in questa popolazione ad alto rischio.

Lo studio condotto dimostra che le malattie cardiovascolari, nonostante rappresentino solo una parte dei costi associati all'obesità, incidono in misura preponderante sul computo complessivo dei costi sanitari.

In particolare, la combinazione tra il risparmio per singolo paziente e il volume degli eventi MACE si traduce in un impatto economico che potrebbe raggiungere i 550 milioni di € in 2 anni, solo in termini di costi diretti correlati alle ospedalizzazioni.

Bibliografia

1. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01440-5>.
2. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>.
3. Federazione Italiana di Cardiologia. Coordinatore: Prof. Ciro Indolfi.
4. Quotidiano Sanità. Cardiobesità. Oltre la metà delle malattie cardiache dipende dai chili di troppo. 2024.
5. Piano Nazionale della Cronicità 2025. 2025.
6. IBDO Foundation, ISTAT, Coresearch, Bhave. Obesity Barometer Report 2025: Dati, politiche, interventi e azioni per combattere l'obesità. 2025.
7. Buscemi S, Busetto L, Pagotto U, Sbraccia P, Bagatin C, Barzaghi S, et al. The burden of obesity in primary care in Italy: Italian real-world overweight/obesity study (ITROS). *Eating and Weight Disorders.* 2025;30. <https://doi.org/10.1007/s40519-025-01791-8>.
8. ISTAT. Cause di morte in Italia - Anno 2021. 2021.
9. World Life Expectancy. Italy – Health Profile. <https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/Italy>. Accessed 8 Dec 2025.
10. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. 2019.
11. Società Italiana dell'Obesità. Linee Guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO) – La diagnosi e la terapia dell'obesità. 2025.
12. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2023;389:2221–32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2307563>.
13. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>.
14. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, Emerson SS, Boesgaard TW, Colhoun HM, et al. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With

Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care*. 2024;47:1350–9. <https://doi.org/10.2337/dc24-0491>.

15. d'Errico M, Pavlova M, Spandonaro F. The economic burden of obesity in Italy: a cost-of-illness study. *European Journal of Health Economics*. 2022;23. <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01358-1>.

16. Mennini FS, Scortichini M, Colivicchi F, Maggioni AP, Sciattella P. The Economic Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Italy. *Clin Drug Investig*. 2024;44. <https://doi.org/10.1007/s40261-024-01365-z>.

17. Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, Kutikova L, Lamotte M, Amarenco P, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26. <https://doi.org/10.1177/2047487319834770>.

18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*. 2016;20. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

19. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.

20. Weintraub WS. High costs of cardiovascular disease in the European Union. *European Heart Journal*. 2023;44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad587>.

21. ISTAT. Hospitalization for acute care by citizenship. <http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=26589&lang=en>. Accessed 8 Dec 2025.

22. Roggeri DP, Roggeri A, Rossi E, Cinconze E, De Rosa M, Maggioni AP. Direct healthcare costs and resource consumption after acute coronary syndrome: A real-life analysis of an Italian subpopulation. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21. <https://doi.org/10.1177/2047487313483608>.

23. Salvatore FP, Spada A, Fortunato F, Vrontis D, Fiore M. Identification of health expenditures determinants: A model to manage the economic burden of cardiovascular disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094652>.

24. Saglietto A, Manfredi R, Elia E, D'Ascenzo F, de Ferrari GM, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular disease burden: Italian and global perspectives. *Minerva Cardiology and Angiology*. 2021;69. <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.21.05538-9>.

25. Marques-Vidal P. Cardiovascular disease in Italy: Good news, bad news and interesting news. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28.
<https://doi.org/10.1177/2047487320940474>.
26. Ojeda-Granados C, Campisi E, Barchitta M, Agodi A. Genetic, lifestyle and metabolic factors contributing to cardiovascular disease in the Italian population: a literature review. *Frontiers in Nutrition*. 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1379785>.
27. Cortesi PA, Fornari C, Madotto F, Conti S, Naghavi M, Bikbov B, et al. Trends in cardiovascular diseases burden and vascular risk factors in Italy: The Global Burden of Disease study 1990-2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28.
<https://doi.org/10.1177/2047487320949414>.
28. Ada. Cardiovascular Disease Risk Factors. 2025.
<https://ada.com/cardiovascular/cardiovascular-disease-risk-factors/>. Accessed 8 Dec 2025.
29. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576967>.
30. Atish S, Enchaiah K, Ane J, Vans CE, Evy AL, Ilson EFWF, et al. The New England Journal of Medicine OBESITY AND THE RISK OF HEART FAILURE A BSTRACT. 2002.
31. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614362>.
32. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Non-systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity. *Nutrients*. 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12030814>.
33. Montagnese C, Nutile T, Marphatia AA, Grijalva-Eternod CS, Siervo M, Ciullo M, et al. Body composition, leg length and blood pressure in a rural Italian population: A test of the capacity-load model. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.006>.
34. Bogers RP, Bemelmans WJE, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: A meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167.
<https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1720>.
35. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>.

36. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Rubattu S, Tocci G, Accettura D, et al. Executive Summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. 2018;25.
<https://doi.org/10.1007/s40292-018-0278-8>.
37. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. The Lancet. 2014;383.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).
38. Woodward M. Cardiovascular disease and the female disadvantage. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16071165>.
39. George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Circulation. 2015;132.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013797>.
40. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: Prospective population based cohort study. BMJ (Online). 2014;349. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5992>.
41. Cas AD, Aldigeri R, Mantovani A, Masulli M, Palmisano L, Cavalot F, et al. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Estimation in Patients With Type 1 Diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2023;108.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad127>.
42. Baviera M, Avanzini F, Marzona I, Tettamanti M, Vannini T, Cortesi L, et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.10.006>.
43. AIFA. National Report on Medicines use in Italy - Year 2023. 2023.
44. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: An updated cost-of-illness study. Obesity Reviews. 2010;11.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x>.
45. Nicholls SJ, Ryan DH, Deanfield J, Ferreira D, Lang CC, Lincoff AM, et al. Semaglutide and Hospitalizations in Patients With Obesity and Established Cardiovascular Disease: An Exploratory Analysis of the SELECT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2025.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.4824>.
46. Luengo-Fernandez R, Little M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Cardiovascular disease burden due to productivity losses in European Society of Cardiology countries. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024;10.
<https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad031>.

47. Smolderen KG, Mena-Hurtado C, Zhao Z, Michalak W, Faurby M, Smolarz BG, et al. Lower risk of cardiovascular events in patients initiated on semaglutide 2.4 mg in the real-world: Results from the SCORE study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World). *Diabetes Obes Metab*. 2025. <https://doi.org/10.1111/dom.70080>.
48. Wilson L. Semaglutide is associated with lower risk of cardiovascular events compared with tirzepatide in patients with overweight or obesity and ASCVD and without diabetes in routine clinical practice. 2025.

Disclosure

Lo studio è stato realizzato con il supporto non condizionante di Novo Nordisk S.p.A. Italy.

Lo sponsor non ha influenzato la progettazione dello studio, l'analisi e l'interpretazione dei dati né la decisione di pubblicare i risultati, che non è stata subordinata ad approvazione preventiva.