



CENTRO NAZIONALE
ECCellenza CLINICA,
QUALITÀ E SICUREZZA DELLE CURE



LINEA GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA OBESITÀ 2022

DRAFT SCOPE

1. Titolo esteso

Linea guida per la diagnosi e il trattamento della obesità.

2. Mandato

La presente Linea Guida rientra nel programma prioritario stabilito dal Comitato Strategico del Sistema Nazionale Linee guida (SNLG) e sarà sviluppata dal Centro Nazionale di Eccellenza Clinica Qualità e Sicurezza delle Cure (CNEC) nel rispetto degli standard metodologici e di processo definiti da questo Istituto.

3. Obiettivi

L'obiettivo della presente linea guida è valutare l'efficacia e la sicurezza clinica, nonché il rapporto costo-efficacia delle diverse metodiche per la diagnosi e il trattamento della obesità al fine di sviluppare raccomandazioni per la pratica clinica. Lo scopo è fornire la migliore valutazione, assistenza e trattamento alle persone con obesità.

4. Quesiti clinici e razionali

Quesito clinico 1

Per la diagnosi di obesità negli adulti di ambo i sessi con BMI > 25 e < 35 si dovrebbe utilizzare la misurazione della circonferenza della vita (WC) rispetto alla sola determinazione dell'indice di massa corporea (BMI)?

Razionale quesito clinico 1

Sebbene il BMI rappresenti l'indicatore più utilizzato per la diagnosi di obesità, esso non predice sempre soddisfacentemente il rischio di sviluppo di complicanze perché non dà informazione né dell'entità della massa grassa né della sua distribuzione. Quest'ultima informazione diviene rilevante considerando le differenze biologiche tra tessuto adiposo sottocutaneo (specie gluteo-femorale) e tessuto adiposo visceroadominale.

È noto come l'obesità addominale si associ più dell'adiposità generale (BMI) al rischio di malattia (specie cardiovascolare) (1-9) e morte (10). Diverse linee guida raccomandano di misurare, oltre al BMI, la circonferenza della vita (WC) negli individui con BMI tra 25 e 35 (11-15). Esse propongono come soglie per definire l'obesità addominale 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne (11).

Nonostante l'incremento di rischio associato al BMI tenda ad essere collineare al WC, tale collinearità tende a perdersi per valori più bassi di BMI, dove il discriminare, in termini di rischio per la salute, diviene più significativo (10).

Pertanto, l'obiettivo è garantire un maggior livello di accuratezza diagnostica con i due indicatori BMI e WC che predicano in modo differente il rischio di associazione con diabete tipo 2, steatosi (NAFLD) e steatoepatite (NASH), infarto non fatale, ictus non fatale, mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per tutte le cause.

L'analisi dei sottogruppi (BMI tra 25 e 30 e tra 30 e 35) consentirà di identificare fasce di BMI nelle quali raccomandare l'effettuazione della misurazione associata della WC con un maggior discriminare nei confronti dell'obesità e delle sue complicanze.

Bibliografia

1. WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-209.
2. Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-67.
3. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-63.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640-9.
5. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1730-5.
6. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Berglund G. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmö Diet and Cancer Study. *Obes Res* 2002;10: 361-9.
7. Bigaard J, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TI. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res* 2003;11:895-903.
8. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CDA, et al . Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:1298-302.<https://www.nature.com/articles/ejcn2013203> - supplementaryinformation10.1038/ejcn.2013.20324149442
9. Iliodromiti et al, The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *European Heart Journal* (2018) 39, 1514–1520 doi:10.1093/eurheartj/ehy057
10. Pischon T et al, General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med*, 359(20): 2105-2120, 2008
11. Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-67.
12. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. Clinical guideline. Published: 27 November 2014. www.nice.org.uk/guidance/cg189.
13. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402–424.
14. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R and Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203.
15. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, Divalentino D, Forhan M, Freedhoff Y, Gagner M, Glazer S, Grand C, Green M, Hahn M, Hawa R, Henderson R, Hong D, Hung P, Janssen I, Jacklin K, Johnson-Stoklossa C, Kemp BKin A, Kirk S, Kuk J, Langlois M-F, Lear S, McInnes A, Macklin D, Naji L,

Manjoo P, Morin M-P, Nerenberg K, Patton I, Pedersen S, Pereira L, Piccinini-Vallis H, Poddar M, Poirier P, Prud'homme D, Ramos Salas X, Rueda-Clausen C, Russell-Mayhew S, Shiao J, Sherifali D, Sievenpiper J, Sockalingam S, Taylor V, Toth E, Twells L, Tytus R, Walji S, Walker L, Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E875-91.

Quesito clinico 2

Negli adulti di ambo i sessi con BMI > 25 fare diagnosi di prediabete è più efficace nel prevenire gli eventi cardio-cerebrovascolari rispetto a non farla?

Razionale quesito clinico 2

Il diabete tipo 2 è in larga parte causato da sovrappeso e obesità ed ha un enorme costo clinico, sociale ed economico. I criteri diagnostici del diabete tipo 2 sono il risultato della loro correlazione con l'incremento del rischio di sviluppare le complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia); tuttavia è ormai chiaro che nel lento e progressivo deterioramento dell'omeostasi glicemica che conduce al diabete conclamato e che caratterizza i pazienti a rischio (prevalentemente in sovrappeso o obesi), vi è una fascia di alterazioni prediabetiche (WHO, ref. 1: glicemia a digiuno 100-125 mg/dl; glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl; HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) che incide profondamente nel processo aterogenetico e che quindi aumenta il rischio CV.

Il prediabete, quindi, non è solo una condizione con alto rischio di progressione verso il diabete tipo 2, ma è anche un importante fattore di rischio cardiovascolare (2-7).

La US Preventive Services Task Force (8) raccomanda lo screening di prediabete e diabete negli adulti (35-70 aa) in sovrappeso o obesi, al fine di identificare le forme nascoste ed avviarle agli opportuni interventi di prevenzione e trattamento.

Il prediabete deve essere sempre valutato nel paziente sovrappeso/obeso misurando almeno uno dei 3 indicatori (glicemia a digiuno, HbA1c, glicemia alla 2° ora di un OGTT).

Il prediabete dovrebbe essere considerato una comorbidità al pari del diabete tipo 2 nello stabilire i livelli di intervento terapeutico.

Bibliografia

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization; 1999.
2. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 May;6(5):392-403. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30027-5.
3. *BMJ* 2020;370:m2297, doi: 10.1136/bmj.m2297
4. *Lancet diabetes-endocrinology* November 15, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7)
5. *Atherosclerosis* 278 (2018) 1–6 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.004>,
6. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 March ; 47(1): 33–50. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001; Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies.
7. *Diabetologia*, 2021 <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05592-3>
8. *JAMA*, 2021;326(8):736-743. doi:10.1001/jama.2021.12531

Quesito clinico 3

Negli adulti con BMI > 25, la terapia farmacologica in combinazione con strategie terapeutiche non farmacologiche è efficace nel garantire il mantenimento del calo ponderale oltre 12 mesi rispetto alle sole strategie terapeutiche non farmacologiche?

Razionale quesito clinico 3

Sebbene le modifiche dello stile di vita siano alla base degli interventi di prevenzione e trattamento delle malattie metaboliche (1), è ormai chiaro che la loro applicabilità ha molteplici limiti.

In particolare, i loro effetti sul peso sono transitori (2-6).

La terapia dell'obesità dovrebbe tenere conto del fatto che tutti gli approcci basati sul cambiamento dello stile di vita risultano fallimentari nel breve-medio periodo, e che quindi ad esso vanno precocemente associati trattamenti che possano essere proseguiti cronicamente (come accade per tutte le malattie croniche: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito).

Si intende quindi testare l'ipotesi che dopo 12 mesi dall'inizio di un intervento per la perdita del peso, la terapia farmacologica (in add-on alla dietoterapia + attività fisica) sia significativamente più efficace nel mantenimento del calo ponderale rispetto alle sole strategie terapeutiche non farmacologiche (7-9).

Bibliografia

1. NICE: Ensure weight management programmes include behaviour change strategies (see recommendations 1.5.1 to 1.5.3) to increase people's physical activity levels or decrease inactivity, improve eating behaviour and the quality of the person's diet, and reduce energy intake.
2. DPP, Knowler et al. Lancet 2009;374:1677-86 doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4
3. The Look AHEAD Research Group, New Engl J Med, 2013 doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Epub 2013 Jun 24.
4. Wadden et al. Ann Intern Med 1993;119:688-93 doi: 10.7326/0003-4819-119-7_part_2-199310011-00012.
5. Mann et al. Am Psychol 2007 doi: 10.1037/0003-066X.62.3.220.
6. Purcell et al. Lancet 2014;2:954-62 doi: 10.1016/S2213-8587(14)70200-1.
7. Xendos, Diabetes Care 2004 Jan;27(1):155-61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
8. SCALE Obesity & prediabetes, Lancet 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
9. STEP 5 (semaglutide 2.4 mg 3 yrs), not yet published

5. Metodi

- Quesiti clinici strutturati secondo l'acronimo PICO (population, intervention, comparator, outcome) adattato per quesiti di intervento, diagnosi ecc.
- Applicazione della metodologia GRADE, come delineato nel Manuale Metodologico ISS-CNEC di produzione di Linee Guida¹.

6. Setting

SSN; cure primarie e secondarie.

¹ Iannone P, Coclite D, Napoletano A, Fauci AJ. Manuale metodologico per la produzione delle linee guida di pratica clinica: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità. 2018 Disponibile al seguente indirizzo: http://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf. Ultimo accesso 22.03.2022

7. Outcome

Di seguito sono riportati i principali esiti che saranno considerati nella Linea Guida come potenzialmente rilevanti per la definizione della qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni.

Quesito clinico 1

- a. Diabete tipo 2
- b. Steatosi (NAFLD)/steatoepatite (NASH)
- c. Infarto non fatale
- d. Ictus non fatale
- e. Mortalità per cause cardiovascolari
- f. Mortalità per tutte le cause.

Quesito clinico 2

- a. Infarto non fatale
- b. Ictus non fatale
- c. Mortalità per cause cardiovascolari
- d. Mortalità per tutte le cause.

Quesito clinico 3

- a. Mantenimento del calo ponderale oltre i 12 mesi
- b. Mortalità per tutte le cause
- c. Eventi avversi
- d. Drop outs/Aderenza al trattamento
- e. Qualità della vita correlata alla salute.

Prospettiva economica:

- a. analisi costo efficacia/costo utilità (se disponibili)
- b. prospettiva public payer SSN.

8. Professionalità coinvolte

Endocrinologi, internisti, geriatri, psichiatri, medici di medicina generale, nutrizionisti, psicologi, infermieri, rappresentanti dei pazienti ed eventuali altre figure che verranno coinvolte per specifici futuri PICO oggetto della LG.