

Linee guida AACE/ACE

LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA DELL'AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS e AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY: TRATTAMENTO MEDICO DEI PAZIENTI CON OBESITÀ

W. Timothy Garvey, MD, FACE¹; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU²;
Elise M. Brett, MD, FACE, CNSC, ECNU³; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE⁴;
Daniel L. Hurley, MD, FACE⁵; Ania M. Jastreboff, MD, PhD⁶; Karl Nadolsky, DO⁷;
Rachel Pessah-Pollack, MD⁸; Raymond Plodkowski, MD⁹;
e i revisori delle linee guida di pratica clinica AACE/ACE sull'obesità*

Le linee guida per la pratica clinica dell'American Association of Clinical Endocrinologists sono dichiarazioni sviluppate sistematicamente per aiutare i professionisti in ambito sanitario nel processo decisionale medico in situazioni cliniche specifiche. La maggior parte del contenuto si basa sulla revisione sistematica della letteratura scientifica basata sulle evidenze. Nelle aree di incertezza è stato applicato il giudizio clinico.

Queste linee guida sono un documento operativo che riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione. Visti i rapidi progressi attesi nel campo, saranno inevitabili revisioni periodiche. Invitiamo i professionisti medici a usare queste informazioni insieme al miglior giudizio clinico. Le raccomandazioni presentate potrebbero non essere adeguate in tutte le situazioni. Qualunque decisione del clinico sull'applicazione di queste linee guida deve essere presa alla luce delle risorse localmente disponibili e delle circostanze del singolo paziente.

¹Professor and Chair, Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Director, UAB Diabetes Research Center, GRECC Investigator & Staff Physician, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, Alabama; ²Director, Metabolic Support, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ³Associate Clinical Professor, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ⁴Professor, Departments of Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁵Assistant Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁶Assistant Professor, Yale University School of Medicine, Internal Medicine, Endocrinology, Pediatrics, Pediatric Endocrinology, New Haven, Connecticut; ⁷Walter Reed National Military Medical Center, Diabetes Obesity & Metabolic Institute, Bethesda, Maryland; ⁸Assistant Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, NY, ProHealth Care Associates, Division of Endocrinology, Lake Success, New York; ⁹Center for Weight Management, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Scripps Clinic, San Diego, California.

Copyright © 2016 AACE.

*La lista completa dei Revisori si trova nei Ringraziamenti.

This material is protected by US copyright law. To purchase commercial reprints of this article, visit www.aace.com/reprints. For permission to reuse material, please access www.copyright.com or contact the Copyright Clearance Center, Inc. (CCC).

Traduzione e adattamento italiano 2020 delle raccomandazioni a cura di Italian AACE Chapter con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi



Alla fine delle raccomandazioni operative AACE, sono elencate per ogni quesito clinico le eventuali integrazioni/raccomandazioni di AACE Chapter Italia.

Alla contestualizzazione italiana a cura di Italian AACE Chapter hanno collaborato:

- Roberto Attanasio, Ambulatorio di Endocrinologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Giorgio Borretta, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo
- Marco Chianelli, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Carla Micaela Cuttica, SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova
- Giovanni De Pergola, Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi Aldo Moro di Bari
- Simonetta Marucci, ASL1 Perugia, Residenza DCA Todi
- Enrico Papini, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

RIASSUNTO

Obiettivo. Queste linee guida sono state sviluppate su mandato dei Consigli Direttivi dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e dell'American College of Endocrinology (ACE) e sono conformi ai protocolli AACE per la produzione standardizzata di linee guida per la pratica clinica.

Metodi. Le raccomandazioni sono basate su un'accurata revisione delle evidenze cliniche, inglobando in modo trasparente la loro valutazione soggettiva.

Risultati. Il piano di cura integrato dell'obesità è stato costruito per affrontare 9 ampi argomenti clinici, su cui sono state formulate 123 raccomandazioni, articolate in 160 asserzioni specifiche: 85 forti (grado A, 53.1%), 48 intermedie (grado B, 30.0%), 11 deboli (grado C, 6.9%), 16 basate su opinione di esperti (grado D, 10.0%). Centotrentatré raccomandazioni (83.1%) si basano su evidenze scientifiche forti (79 pari al 49.4%, con miglior livello di evidenza [MLE] 1) o intermedie (54 pari al 33.7%, con MLE 2). Trentaquattro raccomandazioni (23.6%) con evidenza di grado A-C sono state modificate sulla base di fattori soggettivi. Delle 1790 voci bibliografiche citate in questa LG, 524 (29.3%) si riferiscono a studi scientifici con livello di evidenza (LE) forte (LE 1), 605 (33.8%) intermedio (LE 2), 308 (17.2%) debole (LE 3), mentre 353 (19.7%) sono revisioni e opinioni (LE 4).

Conclusione. Le raccomandazioni finali riconoscono che l'obesità è una malattia cronica complessa, dipendente dall'adiposità. Il trattamento deve avere come obiettivo sia l'adiposità sia le complicanze dipendenti dall'eccesso ponderale, per migliorare la salute complessiva e la qualità di vita del paziente. Le raccomandazioni dettagliate e basate sull'evidenza consentono decisioni cliniche individualizzate per affrontare la gestione dei pazienti obesi nel mondo reale, dallo screening alla diagnosi, dalla valutazione degli obiettivi terapeutici alla terapia individualizzata. L'obiettivo è arrivare a un trattamento integrato di alto livello per i pazienti obesi, fornendo un approccio scientifico razionale per ottimizzare risultati e sicurezza (*Endocr Pract* 2016, 22 suppl 3: 1-205).

Abbreviazioni

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; **ACE** = American College of Endocrinology; **AHA** = American Heart Association; **AMA** = American Medical Association; **BED** = disordine da iperalimentazione non controllata; **BMI** = indice di massa corporea; **COR-I** = Contrave Obesity Research I; **CV** = cardio-vascolare; **CVD** = malattia cardio-vascolare; **DASH** = Dietary Approaches to Stop Hypertension; **DCA** = disturbo del comportamento alimentare; **DEXA** = dual-energy X-ray absorptiometry; **DMT2** = diabete mellito di tipo 2; **DPP** = dipeptidil-peptidasi; **FDA** = Food and Drug Administration; **GABA** = acido gamma-aminobutirrico; **GERD** = malattia da reflusso gastro-esofageo; **GLP-1** = glucagon-like peptide 1; **HbA1c** = emoglobina glicata; **HDL-C** = lipoproteina del

colesterolo ad alta-densità; **IFG** = alterata glicemia a digiuno; **IGT** = alterata tolleranza al glucosio; **LDL-C** = lipoproteina del colesterolo a bassa-densità; **LE** = livello di evidenza; **LG** = linea guida di pratica clinica; **MAO-in** = inibitore delle monoamino-ossidasi; **MLE** = miglior livello di evidenza; **MMG** = medico di medicina generale; **NAFLD** = steatosi epatica non alcolica; **NASH** = steato-epatite non alcolica; **NHANES** = National Health and Nutrition Examination Surveys; **NHLBI** = National Heart, Lung, and Blood Institute; **NICE** = National Institute for Health and Care Excellence; **OGTT** = test di tolleranza orale al glucosio; **OSA** = apnea ostruttiva del sonno; **PCOS** = sindrome dell'ovaio policistico; **RCT** = studio randomizzato controllato; **RM** = risonanza magnetica; **RP** = rilascio prolungato; **SHBG** = globulina di trasporto degli ormoni sessuali; **SNRI** = inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina-noradrenalina; **SSRI** = inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina; **WHO** = Organizzazione Mondiale della Sanità; **XENDOS** = XEnical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects

“La corpulenza non è solo una malattia di per sé, ma l'araldo di altre malattie.” Ippocrate

I. INTRODUZIONE E RAZIONALE

La prevalenza dell'obesità ha avuto una brusca impennata negli ultimi 30 anni, con un forte impatto sulla salute pubblica. Stime globali indicano che 500 milioni di adulti nel mondo sono obesi, con prevalenza in aumento nei bambini e negli adolescenti. Dati del NHANES mostrano che circa 2 adulti su 3 negli USA sono sovrappeso o obesi e 1 su 3 è obeso. L'obesità ha un importante impatto su morbidità, mortalità e costi sanitari. L'obesità e le sue complicanze rappresentano un carico importante per le sofferenze dei pazienti e per i costi sociali: si stima che, rispetto ai non obesi, l'obesità aumenti di 3559 dollari/anno le spese mediche per paziente (dati parametrati sui costi del 2012): 1372 \$ per i ricoveri, 1057 \$ per le prestazioni ambulatoriali e 1130 \$ per i farmaci.

Negli ultimi anni ci sono stati progressi spettacolari riguardanti tutte le modalità utilizzate nel trattamento dell'obesità: interventi sullo stile di vita, terapia farmacologica e procedure per il calo ponderale, compresa la chirurgia bariatrica. Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia degli interventi comportamentali e sullo stile di vita; inoltre, l'FDA ha approvato 5 farmaci per il trattamento cronico dell'obesità. Sono state sviluppate e rifinite le procedure di chirurgia bariatrica, con miglioramento degli esiti determinato dal miglioramento degli standard di cura pre- e post-operatori. L'FDA ha recentemente approvato dispositivi per il trattamento dell'obesità: stimolatori elettrici e palloncini intra-gastrici. Oltre all'aumento delle opzioni terapeutiche, si è registrato un progresso nelle conoscenze sulla fisiopatologia dell'obesità, oggi ritenuta una malattia cronica complessa in cui interagiscono componenti genetiche, ambientali e comportamentali, che determinano gravi complicanze. Il tessuto adiposo è un organo

endocrino, che può diventare disfunzionale nell'obesità, contribuendo così a patologie metaboliche sistemiche. Per prevenire e trattare le patologie metaboliche si può usare il calo ponderale che ottiene un miglioramento funzionale del tessuto adiposo. Questi progressi scientifici richiedono lo sviluppo di modelli di trattamento razionali, basati sulle evidenze, con l'obiettivo di migliorare il benessere del paziente, riconoscendo che ogni paziente ha un fenotipo unico all'interno di un ambiente unico.

Nel 2012, l'AACE ha pubblicato un position statement, che riconosceva l'obesità come malattia, fornendo il razionale per quel riconoscimento. In seguito, altre organizzazioni professionali si sono associate ad AACE nell'inviare all'American Medical Association (AMA) la richiesta di riconoscere l'obesità come malattia. Nel giugno 2013, l'AMA ha accettato il riconoscimento dell'obesità come malattia cronica. Questi sviluppi hanno indotto un'accelerazione degli studi scientifici sulla fisiopatologia multi-dimensionale dell'obesità per indurre il nostro sistema sanitario a erogare misure efficaci di prevenzione e trattamento.

Nel maggio 2014, AACE e ACE hanno organizzato la loro prima Consensus Conference sull'Obesità a Washington, per ricavare le evidenze da usare nello sviluppo di un progetto integrato per combattere l'obesità. Alla conferenza è intervenuta una vasta platea nazionale di soggetti con un interesse riconosciuto per l'obesità (i "pilastri"). Per organizzare un efficace piano d'azione complessivo, è stata necessaria la partecipazione coordinata di differenti soggetti: organizzazioni professionali sanitarie, agenzie governative, imprenditori, assicurazioni sanitarie, rappresentanti delle industrie farmaceutiche, organizzazioni di ricerca, organizzazioni dei pazienti e educatori sanitari. Un concetto chiave emerso dalla conferenza è stato il bisogno di una definizione di obesità più operativa e significativa dal punto di vista medico. È diventato chiaro che una diagnosi basata solo sull'indice di massa corporea (BMI) non contiene tutte le informazioni necessarie per l'interazione efficace fra i vari soggetti e per una politica coordinata e costituisce una barriera per lo sviluppo di approcci accettabili e razionali alla cura. Si è concordato che, per migliorare il processo diagnostico dell'obesità, oltre al BMI è necessario includere l'indicazione del grado con cui l'eccesso di adiposità influenza negativamente lo stato di salute dell'individuo.

In risposta a questo concetto emergente, AACE ha proposto un "Inquadramento avanzato per una nuova diagnosi di obesità." Questo documento include una componente antropometrica, che è la misura dell'adiposità (cioè il BMI), e una componente clinica, che descrive la presenza e la gravità delle complicanze correlate al peso. Visti i molteplici significati associati al termine "obesità" nella nostra società, è stato anche proposto di utilizzare come termine diagnostico medico alternativo "malattia cronica dipendente dall'adiposità".

Il paradigma per la cura dell'obesità proposto dal National Heart, Lung, and Blood Institute e le

informazioni prescrittive di FDA per l'uso dei farmaci per l'obesità si basano in gran parte sul BMI (approccio BMI-centrico). All'interno delle linee guida (LG) AACE per lo sviluppo di un piano di cura integrato per il diabete mellito è stato proposto un algoritmo per il trattamento dell'obesità, in cui presenza e gravità delle complicanze correlate al peso rappresentano i determinanti principali per la scelta della modalità e dell'intensità delle terapie mirate al calo ponderale. In questo nuovo approccio centrato sulle complicanze, l'obiettivo terapeutico primario è il miglioramento delle complicanze correlate all'adiposità, piuttosto che una diminuzione predefinita del peso corporeo. L'obiettivo principale della terapia è, quindi, il miglioramento misurabile della salute e della qualità di vita del paziente. Anche altre organizzazioni, come l'American Heart Association, l'American College of Cardiology, la Obesity Society, la Obesity Medical Association e l'Endocrine Society hanno sviluppato LG per la cura dell'obesità e algoritmi che includono un approccio centrato sulle complicanze.

Questa LG AACE/ACE è strutturata intorno a una serie di quesiti rilevanti, intuitivi e pragmatici, riguardanti aspetti centrali e pertinenti nella cura dell'obesità: screening, diagnosi, valutazione clinica, opzioni terapeutiche, selezione della terapia e obiettivi del trattamento. Nel complesso questi quesiti servono a inquadrare l'obesità come malattia cronica e delineano di conseguenza un progetto di cura integrata, per assistere il clinico che si occupa di questi pazienti. Questo approccio può essere differente da quello di altre LG. Nello specifico, in altre LG prima viene esaminata l'evidenza scientifica e poi vengono formulate domande solo dove esista un'evidenza scientifica forte (p.e. studi controllati randomizzati [RCT]), oppure si scelgono solo alcuni elementi del trattamento (p.e. la farmacoterapia) per una LG focalizzata (ma non esauriente). Nessuno di questi approcci tratta la totalità, molteplicità e complessità degli aspetti necessari per affrontare nel mondo reale il trattamento dell'obesità in modo efficace e integrato. Inoltre, le sfumature della cura dell'obesità all'interno di un ambiente obesogeno, che talvolta costituisce un carico socio-economico schiacciante, richiedono un'analisi diligente del peso complessivo delle evidenze esistenti. A questo scopo, questa LG affronta aspetti molteplici della cura del paziente, che possono essere rilevanti nell'incontro con qualunque singolo individuo affetto, valuta le evidenze disponibili e fornisce raccomandazioni specifiche. La forza di ogni raccomandazione è proporzionale alla forza delle evidenze. In questo modo, questa LG impiega le migliori evidenze disponibili per affrontare le questioni chiave e le decisioni che il clinico deve affrontare nella gestione pratica del paziente obeso nel mondo reale. Questa metodologia è trasparente e sottolineata ripetutamente nei protocolli AACE/ACE per la produzione di LG.

L'implementazione di questa LG faciliterà una cura di alto livello per i pazienti obesi e darà un approccio scientifico razionale al trattamento, ottimizzando efficacia e sicurezza. Sarà quindi utile a tutti i professionisti della sanità che si occupano della

cura dei pazienti con (o a rischio di) obesità e complicanze correlate all'adiposità.

II. MANDATO

Nel 2015, il Consiglio Direttivo di AACE ha commissionato lo sviluppo di una LG per l'obesità, allo scopo di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la cura integrata dei pazienti con sovrappeso o obesità, con l'obiettivo finale di ottimizzare gli esiti di salute. Il Presidente AACE, in accordo con il Consiglio Direttivo, ha scelto il coordinatore, gli estensori e i revisori. Il mandato era di sviluppare una LG basata sull'evidenza, in stretta aderenza al processo standardizzato di produzione di questo tipo di documenti stabilito nel 2004 e aggiornato nel 2010 e 2014. Lo sviluppo di questa LG si affianca ad altre attività di AACE/ACE nella gestione medica dell'obesità, in particolare il nuovo inquadramento centrato sulle complicanze per la diagnosi e il trattamento di sovrappeso e obesità, la LG sulla chirurgia bariatrica, la LG sull'alimentazione sana, la LG per il trattamento integrato del diabete, i position statement su obesità e nutrizione e altri programmi educazionali e libri bianchi (14 [LE 4; NE]).

III. METODI

Questo capitolo è identico a quello delle altre LG prodotte da AACE e non è quindi stato riportato.

Riassunto

Questa LG comprende un riassunto operativo, organizzato in 123 raccomandazioni per la pratica clinica con 160 affermazioni specifiche, per rispondere a 9 ampi quesiti, che coprono l'intero spettro del trattamento dell'obesità. Obiettivo di questa LG è fornire una risorsa basata sull'evidenza che tratti gli approcci razionali alla cura dei pazienti con obesità e una risorsa educazionale per lo sviluppo di un piano di cura integrato per gli endocrinologi clinici e gli altri professionisti nel campo della sanità, che si occupano della cura dei pazienti con obesità. A questo scopo, queste raccomandazioni danno risposte concise e accurate a ogni quesito, con un'appendice dettagliata e riccamente documentata per fornire l'evidenza a sostegno di ogni raccomandazione. Questo formato non prevede la presentazione enciclopedica delle citazioni di tutti i lavori primari pertinenti, ma la presentazione di lavori chiave sufficienti a dare il MLE per ogni raccomandazione. Anche se sono citati molti studi con il massimo livello di evidenza (cioè RCT e meta-analisi di questi [LE 1]), per amor di concisione sono anche citate molte revisioni (LE 4), in cui sono riportate le evidenze primarie (LE 1, LE 2 e LE 3). Inoltre, per trattare aspetti particolari sono state adottate, dopo rigorosa revisione, LG di altre organizzazioni, come le LG sull'attività fisica dell'American Academy of Sports Medicine e dell'American Heart Association e American College

of Cardiology, la LG sull'alimentazione sana di AACE e Obesity Society e la LG sulla gestione perioperatoria della chirurgia bariatrica di AACE, Obesity Society, e American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Questa LG, quindi, non è stata progettata come un trattato sull'obesità, ma come complemento ad altri testi già esistenti, altre LG e documenti AACE già pubblicati.

IV. RACCOMANDAZIONI OPERATIVE

A. QUESITI

Le raccomandazioni basate sull'evidenza di questa LG sono state organizzate per rispondere ai successivi quesiti, che sono stati la base per la revisione delle evidenze. I lettori sono invitati a consultare l'Appendice per trovare la revisione dettagliata delle evidenze e la bibliografia a supporto delle raccomandazioni, corredata di punteggio sul livello di evidenza. Nelle 123 raccomandazioni numerate, ci sono 160 affermazioni, di cui 85 (53.1%) sono di grado A, 48 (30.0%) di grado B, 11 (6.9%) di grado C, e 16 (10.0%) di grado D. Ci sono 133 (83.1%) affermazioni di grado A o B, a indicare un livello forte o intermedio di supporto scientifico. Trentaquattro (23.6%) raccomandazioni sono state variate di grado in relazione a fattori soggettivi: 19 (55.9%) per la rilevanza clinica e 15 (44.1%) per carenza di evidenze.

Quesito post-hoc: dalla valutazione induttiva di tutte le evidenze, quali sono le raccomandazioni chiave per la cura medica dei pazienti con obesità?

L'obesità e le 3 fasi di prevenzione e trattamento della malattia cronica

- ***Q1. Alla malattia obesità si possono applicare le 3 fasi di prevenzione e trattamento delle malattie croniche (cioè primaria, secondaria e terziaria)?***

La componente antropometrica della diagnosi di obesità

- ***Q2. Come misurare il grado di adiposità nella pratica clinica?***
 - *Q2.1. Qual è il modo migliore per eseguire uno screening o una ricerca mirata aggressiva di sovrappeso e obesità?*
 - *Q2.2. Quali sono i migliori criteri antropometrici per definire l'eccesso di adiposità nella diagnosi di sovrappeso e obesità nella pratica clinica?*
 - *Q2.3. La misura della circonferenza vita fornisce informazioni aggiuntive rispetto al BMI nell'indicare il rischio di adiposità?*
 - *Q2.4. Quanto sono accurati BMI e circonferenza vita per rilevare il rischio di adiposità, secondo etnia, sesso, età e livello di BMI?*

La componente clinica della diagnosi di obesità

- **Q3. Quali complicanze correlate al peso sono causate o accentuate dall'eccesso di adiposità?**
 - Q3.1. Rischio di diabete, sindrome metabolica e pre-diabete (IFG, IGT)
 - Q3.2. Diabete di tipo 2
 - Q3.3. Dislipidemia
 - Q3.4. Ipertensione
 - Q3.5. Malattia cardiovascolare (CVD) e mortalità ad essa correlata
 - Q3.6. Steatosi epatica (NAFLD) e steato-epatite (NASH) non alcool-correlate
 - Q3.7. Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
 - Q3.8. Infertilità femminile
 - Q3.9. Ipogonadismo maschile
 - Q3.10. Apnea ostruttiva del sonno (OSA)
 - Q3.11. Asma/iper-reattività bronchiale
 - Q3.12. Artrosi
 - Q3.13. Incontinenza urinaria da sforzo
 - Q3.14. Malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)
 - Q3.15. Depressione
- **Q4. Il BMI o altre misure di adiposità sono sufficientemente adeguati per valutare l'impatto dell'eccesso ponderale sulla salute del paziente?**

Benefici terapeutici del calo ponderale nei pazienti con sovrappeso o obesità

- **Q5. Il beneficio del calo ponderale è maggiore nei pazienti con eccesso di adiposità e complicanze correlate rispetto ai pazienti senza complicanze? E in tal caso, di che entità è il calo ponderale richiesto?**
 - Q5.1. Il calo ponderale è efficace per trattare il rischio di diabete (cioè pre-diabete, sindrome metabolica) e per prevenire la progressione a diabete di tipo 2? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
 - Q5.2. Il calo ponderale è efficace per il diabete di tipo 2? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
 - Q5.3. Il calo ponderale è efficace per trattare la dislipidemia? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
 - Q5.4. Il calo ponderale è efficace per trattare l'ipertensione? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
 - Q5.5. Il calo ponderale è efficace per trattare o prevenire la malattia cardio-vascolare (CVD)? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
 - Q5.5.1. Il calo ponderale previene gli eventi o la mortalità correlati alla CVD?
 - Q5.5.2. Il calo ponderale previene gli eventi o la mortalità correlati alla CVD nel diabete?
 - Q5.5.3. Il calo ponderale migliora lo scompenso cardiaco congestizio?
 - Q5.6. Il calo ponderale è efficace per trattare la steatosi epatica e la steato-epatite non alcool-correlate? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?

- Q5.7. Il calo ponderale è efficace per trattare la PCOS? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.8. Il calo ponderale è efficace per trattare l'infertilità femminile? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.9. Il calo ponderale è efficace per trattare l'ipogonadismo maschile? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.10. Il calo ponderale è efficace per trattare l'apnea ostruttiva del sonno? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.11. Il calo ponderale è efficace per trattare l'asma/iper-reattività bronchiale? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.12. Il calo ponderale è efficace per trattare l'artrosi? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.13. Il calo ponderale è efficace per trattare l'incontinenza urinaria da sforzo? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.14. Il calo ponderale è efficace per trattare la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- Q5.15. Il calo ponderale è efficace per migliorare i sintomi della depressione? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?

Terapia comportamentale e modifiche dello stile di vita per sovrappeso e obesità

- **Q6. La terapia comportamentale e le modifiche dello stile di vita sono efficaci per trattare sovrappeso e obesità? E quali componenti delle modifiche dello stile di vita sono efficaci?**
 - Q6.1. Pianificazione dei pasti e proporzione dei macro-nutrienti
 - Q6.2. Attività fisica
 - Q6.3. Interventi comportamentali

Terapia farmacologica per sovrappeso e obesità

- **Q7. La terapia farmacologica è efficace per trattare sovrappeso e obesità?**
 - Q7.1. È necessaria la terapia farmacologica in associazione alle modifiche dello stile di vita?
 - Q7.2. L'aggiunta della terapia farmacologica induce un calo ponderale maggiore e più duraturo rispetto alle sole modifiche dello stile di vita?
 - Q7.3. La terapia farmacologica deve essere usata solo a breve termine per aiutare a ottenere il calo ponderale o deve essere impiegata cronicamente nella terapia dell'obesità?
 - Q7.4. Ci sono differenze di efficacia e sicurezza fra i diversi farmaci?
 - Q7.5. I farmaci possono essere usati in combinazioni non approvate da FDA?

Individualizzazione della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità

- **Q8. Esiste un ordine gerarchico per l'uso dei farmaci nei pazienti con specifiche patologie o condizioni:**
 - Q8.1. Nefropatia cronica
 - Q8.2. Nefrolitiasi
 - Q8.3. Insufficienza epatica
 - Q8.4. Ipertensione
 - Q8.5. CVD e aritmie
 - Q8.6. Depressione con o senza uso di SSRI
 - Q8.7. Ansia
 - Q8.8. Disturbi psicotici con o senza trattamento (litio, anti-psicotici atipici, MAO-inibitori)
 - Q8.9. Disturbi del comportamento alimentare, compreso il BED
 - Q8.10. Glaucoma
 - Q8.11. Sindromi convulsive
 - Q8.12. Pancreatite
 - Q8.13. Uso di oppiacei
 - Q8.14. Donne in età fertile
 - Q8.15. Anziani ultra65enni
 - Q8.16. Alcolisti/tossico-dipendenti
 - Q8.17. Periodo post-chirurgia bariatrica.

Chirurgia bariatrica

- **Q9. La chirurgia bariatrica è efficace per trattare l'obesità?**
 - Q9.1. La chirurgia bariatrica è efficace per trattare l'obesità e le complicanze correlate all'eccesso ponderale?
 - Q9.2. Quando impiegare la chirurgia bariatrica per trattare l'obesità e le complicanze correlate all'eccesso ponderale?

RACCOMANDAZIONI**PREMESSA ALLE RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA**

Se si considera la scarsa conoscenza tra la gente comune delle cause, delle possibili complicanze e delle strategie terapeutiche concernenti l'obesità, si comprende come questa patologia richieda un'importante operazione di natura culturale. È, infatti, opinione comune che il peso corporeo sia prevalentemente espressione del numero delle calorie alimentari introdotte, mentre è il risultato di un bilancio tra fattori genetici, quantità e qualità del cibo, livello di attività fisica, equilibrio dello stato psicologico, composizione del microbiota intestinale, ecc. Se il modello di vita delle società industrializzate ha reso la nostra esistenza più comoda, esso ha violato la genetica e la fisiologia che ci caratterizza e, pertanto, andrebbe recuperato il rispetto per tale patrimonio. Peraltro, l'inquinamento ambientale, la scarsa integrazione sociale e le alterazioni del ritmo del sonno, che caratterizzano la società moderna, hanno contribuito a favorire l'obesità e le sue complicanze.

Anche se la LG AACE è indirizzata alla terapia, è corretto ricordare l'opportunità di valutare la presenza di alcune endocrinopatie con gli esami appropriati in relazione al contesto clinico (1).

Infine è opportuno ricordare che i pazienti con obesità hanno spesso deficit nutrizionali per inadeguata introduzione di micronutrienti, quali ferro, calcio, magnesio, zinco, rame, acido folico, vitamina A e B12. Queste carenze nutrizionali possono peraltro favorire lo sviluppo di alcune complicanze dell'obesità, come per esempio il diabete tipo 2 (2).

1. Pasquali R, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline: endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020, 182: G1-32.
2. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obesity* 2019, 43: 219-32.

Quesito post-hoc: dalla valutazione induttiva di tutte le evidenze, quali sono le raccomandazioni chiave per la terapia medica dei pazienti con obesità?

- **R1.A.** Il trattamento dell'obesità deve essere mirato principalmente al miglioramento della salute del paziente: il calo ponderale non deve essere utilizzato come fine ma come mezzo per prevenire o trattare le complicanze correlate al peso (**Grado D**).
- **R1.B.** La valutazione del paziente, in relazione a rischio e quantificazione delle complicanze legate all'eccesso ponderale, è parte critica del processo di cura, da considerare nelle decisioni cliniche e nella scelta del piano di trattamento per ottenere il calo ponderale (**Grado D**).

L'obesità e le 3 fasi di prevenzione e trattamento della malattia cronica

- **Q1. Alla malattia obesità si possono applicare le 3 fasi di prevenzione e trattamento delle malattie croniche (cioè primaria, secondaria e terziaria)? (tabella 1)**
- **R2.** Modalità e intensità degli interventi per l'obesità si devono basare sulle fasi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria della malattia; questo schema in tre fasi, ideato per le malattie croniche, si applica perfettamente alla fisiopatologia e storia naturale dell'obesità, fornendo un inquadramento razionale per il trattamento appropriato in ogni fase di prevenzione (Grado C; MLE 4, innalzato di categoria per l'alta rilevanza della storia naturale della malattia).

Tabella 1
Definizioni, obiettivi e metodi per le fasi di prevenzione nelle malattie croniche:
pratiche generali per le malattie croniche e pratiche specifiche per l'obesità

Fase di intervento	Definizioni e obiettivi	Metodi di prevenzione
Prevenzione primaria	GENERALE: prevenire la comparsa di una malattia	GENERALE: eliminare i fattori di rischio, rimuovere le cause o aumentare la resistenza a una malattia
	OBESITÀ: prevenire lo sviluppo di sovrappeso e obesità	OBESITÀ: - educare il pubblico - creare un ambiente idoneo - promuovere alimentazione sana e attività fisica regolare
Prevenzione secondaria	GENERALE: - arrestare la progressione di malattia dallo stadio precoce prima delle complicanze a uno stadio più avanzato - arrestare il progresso della malattia per prevenire complicanze o sequele	GENERALE: fare una diagnosi basata su test di screening e follow-up, seguita da trattamento
	OBESITÀ: prevenire il futuro incremento ponderale e lo sviluppo di complicanze correlate al peso nei pazienti con sovrappeso o obesità	OBESITÀ: - usare il BMI per lo screening - porre diagnosi con il BMI e valutare le complicanze - trattare con modifiche dello stile di vita, interventi comportamentali ± terapia farmacologica
Prevenzione terziaria	GENERALE: usare azioni cliniche per ridurre le complicanze e l'ulteriore deterioramento	GENERALE: usare strategie di trattamento che limitino le conseguenze avverse di una malattia sulla salute
	OBESITÀ: terapia per eliminare o migliorare le complicanze correlate al peso e prevenire la progressione di malattia	OBESITÀ: - trattare con modifiche dello stile di vita, interventi comportamentali più terapia farmacologica - considerare la chirurgia bariatrica

Q 1. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 1. Poiché l'obesità è una malattia cronica, i pazienti obesi devono essere informati che la gestione del peso dovrà continuare per tutta la vita (1). La normativa italiana non prevede, però, un'esenzione dalla partecipazione alla spesa, se non quando le complicanze portano all'invalidità.

1. Yumuk V, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts* 2015, 8: 402-24.
2. Durrer Schutz D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019, 12: 40-66.
3. Pasquali R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020, 182: G1-32.
4. Bray GA, et al. The science of obesity management: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2018, 39: 79-132.

R 2. Raccomandiamo che la formazione del personale dedicato (Medici, Dietisti, Biologi Nutrizionisti) avvenga su protocolli orientati verso obiettivi di salute e non di peso.

Raccomandiamo di estendere la prevenzione dell'obesità infantile all'epoca pre-natale e proseguire con interventi di politica sanitaria nelle scuole e nei posti di lavoro (distributori automatici, mense aziendali, spazi per attività fisica).

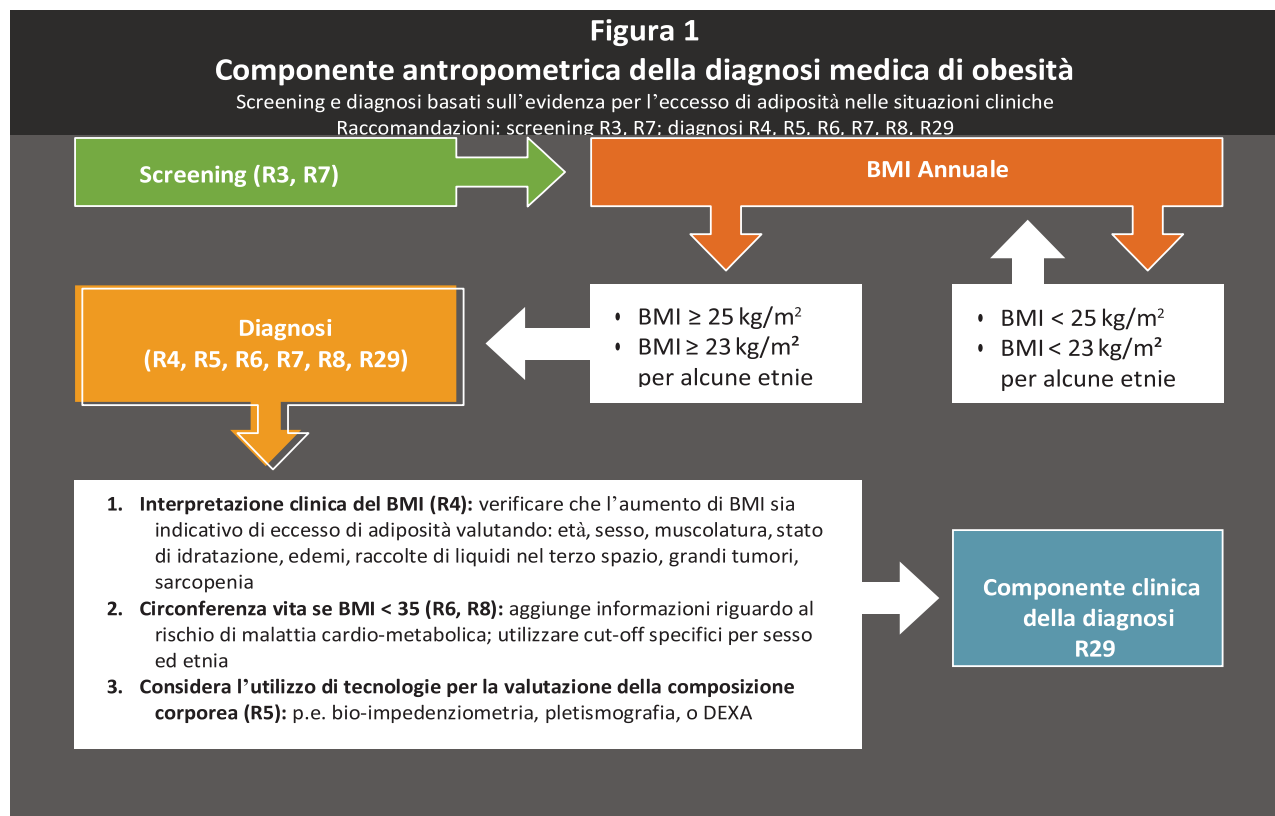
Per la prevenzione dell'obesità pediatrica (1-3), raccomandiamo:

- l'allattamento al seno;
- lo svezzamento con cibi solidi non prima dei 4 mesi e non oltre i 6 mesi;
- un contenuto dietetico di proteine < 15% nei primi 2 anni;
- il consumo dei pasti in famiglia con 5 porzioni di frutta e verdura;
- l'igiene del sonno;
- di evitare le bevande dolci;
- di svolgere almeno 60 min/die di attività fisica se normopeso;
- di evitare televisione e videogiochi se < 2 anni di età;
- di porre particolare attenzione nelle famiglie con fattori di rischio o nei bambini con alto/basso peso alla nascita.

1. SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017.
2. SIP-SIEDP. Consensus su diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente. 2017.
3. Obesity guidance on the prevention,

identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children.

NICE clinical guideline 43. 2006.



La componente antropometrica della diagnosi di obesità

- **Q2. Come misurare il grado di adiposità nella pratica clinica? (figura 1)**
 - **Q2.1. Qual è il modo ottimale per eseguire lo screening o una ricerca mirata aggressiva di sovrappeso e obesità?**
 - **R3.** In tutti gli adulti deve essere eseguito uno screening annuale con la misura del BMI: nella maggior parte delle etnie il valore di 25 kg/m^2 deve essere utilizzato come cut-off per far partire ulteriori valutazioni relative a sovrappeso o obesità (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).
 - **Q2.2. Quali sono i migliori criteri antropometrici per definire l'eccesso di adiposità nella diagnosi di sovrappeso e obesità nella pratica clinica? (tabella 2)**
 - **R4.** Usare il BMI per confermare l'eccessivo grado di adiposità e per classificare gli individui come in sovrappeso (BMI $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) o obesi (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), tenendo conto di età, sesso, etnia, ritenzione idrica e muscolatura. È necessario il giudizio clinico nell'impiego del BMI come indicatore antropometrico di eccessiva adiposità, in particolare negli atleti e nei soggetti sarcopenici (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per**

l'alta rilevanza).

- **R5.** Nel caso la misurazione del BMI e l'esame obiettivo dessero risultati equivoci o meritevoli di ulteriori valutazioni, si possono considerare, secondo giudizio clinico, altri metodi di misurazione dell'adiposità: per esempio, la bioimpedenziometria, la pletismografia o la DEXA (**Grado C, MLE 2, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**). L'utilità clinica di queste misure è però limitata da disponibilità, costi e mancanza di dati validati sui cut-off (**Grado B; MLE 2**).
- **Q2.3. La misura della circonferenza vita fornisce dati aggiuntivi rispetto al BMI nell'indicare il rischio di adiposità (tabella 3)?**
- **R6.** Nella valutazione del rischio di malattia correlato all'adiposità, in tutti i pazienti con BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ si deve misurare la circonferenza vita (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per la rilevanza**). I cut-off di circonferenza vita da considerare a rischio e indicativi di obesità addominale per molte etnie sono 94 cm nei maschi e 80 cm nelle donne; i cut-off indicativi di aumentato rischio negli USA e in Canada sono 102 cm nei maschi e 88 cm nelle donne (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per la rilevanza**).

Tabella 2
Classificazione di sovrappeso e obesità con BMI e circonferenza vita

Classificazione	BMI		Circonferenza vita	
	BMI (kg/m ²)	Rischio di comorbidità	Circonferenza vita e rischio di comorbidità	
			M ≤ 102 cm F ≤ 88 cm	M > 102 cm F > 88 cm
Sottopeso	< 18.5	Basso (ma esistono altri problemi)		
Peso normale	18.5-24.9	Medio		
Sovrappeso	25-29.9	Aumentato	Aumentato	Alto
Obesità di grado I	30-34.9	Moderato	Alto	Molto alto
Obesità di grado II	35-39.9	Grave	Molto alto	Molto alto
Obesità di grado III	≥ 40	Molto grave	Estremamente alto	Estremamente alto

Tabella 3
Soglie della circonferenza vita (in cm) per l'obesità addominale

POPOLAZIONE	ORGANIZZAZIONE	UOMINI	DONNE
Europa	IDF	≥ 94	≥ 80
Caucasica	WHO	≥ 94 (rischio ↑↑) ≥ 102 (rischio ↑↑↑)	≥ 80 (rischio ↑↑) ≥ 88 (rischio ↑↑↑)
Stati Uniti	AHA/NHLBI (ATPIII)	≥ 102	≥ 88
Canada	Health Canada	≥ 102	≥ 88
Europa	Società Cardio-vascolari Europee	≥ 102	≥ 88
Asia (giapponesi inclusi)	IDF	≥ 90	≥ 80
Asia	WHO	≥ 90	≥ 80
Giappone	Società Giapponese dell'Obesità	≥ 85	≥ 90
Cina	Gruppo di studio cooperativo	≥ 85	≥ 80
Medio-oriente mediterraneo	IDF	≥ 94	≥ 80
Africa sub-sahariana	IDF	≥ 94	≥ 80
Etnia centro e sudamericana	IDF	≥ 90	≥ 80

AHA = American Heart Association; ATPIII = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation; WHO = World Health Organization

- Q2.4. Quanto sono accurati BMI e circonferenza vita per rilevare il rischio di adiposità, secondo etnia, sesso, età e livello di BMI?
- **R7.** Negli adulti provenienti da Asia meridionale, orientale e sudorientale il cut-off di BMI da impiegare per screening e conferma dell'eccesso di adiposità è 23 kg/m² (**Grado B; MLE2**).
- **R8.** Come misura dell'adiposità addominale e del rischio di malattia bisogna usare cut-off di circonferenza vita specifici per zona geografica ed etnia: negli adulti provenienti da Asia meridionale, orientale e sudorientale, un valore ≥ 85 cm nei maschi e ≥ 74-80 cm nelle donne deve essere considerato a rischio e compatibile con obesità addominale (**Grado B; MLE 2**).

Q 2. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 4. Raccomandiamo di utilizzare questi criteri per l'obesità in età pediatrica (1,2):

- fino a 24 mesi misurare il rapporto peso/lunghezza: viene considerato a rischio sopra l'85° centile, sovrappeso sopra il 97°, obeso sopra il 99°;
- dai 24 mesi usare il BMI;
- sopra i 5 anni misurare il rapporto circonferenza vita/statura: se > 0.5, aumenta il rischio CV indipendentemente da BMI;
- individuare obesità secondarie (curva di crescita/ritardi cognitivi).

1. SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017.
2. SIP-SIEDP. Consensus su diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente. 2017.

R 5. Sugeriamo la valutazione della composizione corporea, che può essere di aiuto per valutare l'andamento del trattamento, risultare motivante per la prosecuzione del trattamento e il cambiamento degli stili di vita ed evidenziare l'obesità sarcopenica (1-5).

- BMI tra 25 e 35 kg/m²: possono essere utilizzate la bioimpedenziometria e la DEXA.
- BMI > 35 kg/m² è indicata la DEXA.

1. Yumuk V, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts* 2015, 8: 402-24.
2. Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract* 2019, 25: 1346-59.
3. SICOB. Linee guida di chirurgia dell'obesità, edizione 2016.
4. Wan CS, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC Pediatr* 2014, 14: 249.
5. Thomson R, et al. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. *Clin Nutr* 2007, 26: 771-7.

R 6. Considerare anche la misurazione della circonferenza del collo (indicativa del rischio di apnee notturne), usando questi cut-off: nel maschio 43 cm e nella donna 41 cm.

La componente clinica della diagnosi di obesità

- **Q3.** Quali complicanze correlate al peso sono causate o accentuate dall'eccesso di adiposità? (figura 2 e tabella 4)
 - **Q3.1.** Rischio di diabete, sindrome metabolica e pre-diabete (IFG, IGT)
 - **R9.** I pazienti con sovrappeso o obesità e quelli con incremento ponderale progressivo devono essere sottoposti a screening per pre-diabete e diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e per sindrome metabolica, con valutazione di circonferenza vita, glicemia a digiuno, HbA1c, pressione arteriosa e quadro lipidico, compresi trigliceridi e HDL-C (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza clinica**).

- **R10.** Vista la variabilità del rischio di sviluppare DMT2 in futuro, nei pazienti con sovrappeso o obesità tale rischio deve essere valutato con l'utilizzo di indici o sistemi di stadiazione a partire da dati clinici, test di tolleranza al glucosio e presenza di componenti della sindrome metabolica (**Grado B; MLE 2**).

Q3.2. Diabete di tipo 2

- **R11.** Nei pazienti con DMT2 bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

Q3.3. Dislipidemia

- **R12.** Tutti i pazienti con sovrappeso o obesità e gli individui con incremento ponderale progressivo devono essere sottoposti a screening per dislipidemia, con l'esecuzione di un pannello lipidico che comprenda il dosaggio di colesterolo totale, trigliceridi, HDL-C, LDL-C calcolato, e colesterolo non-HDL; in tutti i pazienti con dislipidemia bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

Q3.4. Ipertensione

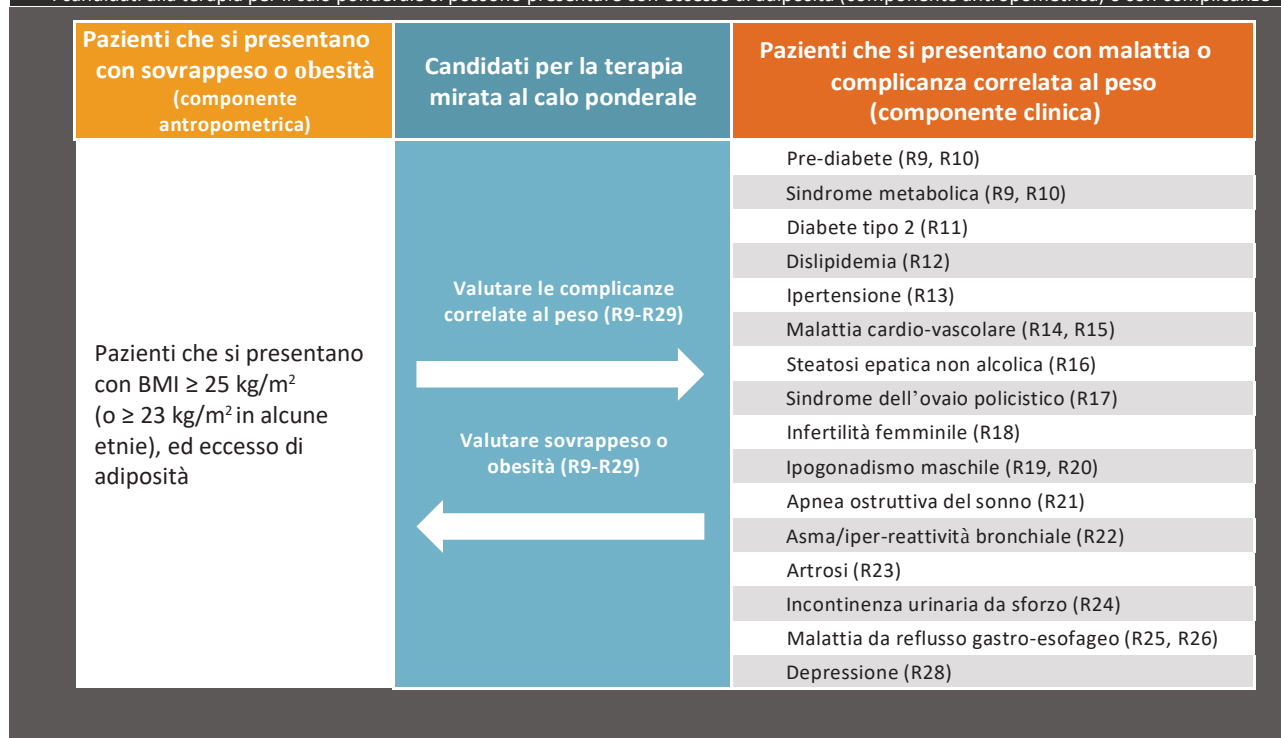
- **R13.** In tutti i pazienti con sovrappeso o obesità bisogna misurare la pressione arteriosa come screening per la presenza di ipertensione o pre-ipertensione; in tutti i pazienti ipertesi bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

Q3.5. Malattia cardio-vascolare e mortalità ad essa correlata

- **R14.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità devono essere valutati i fattori di rischio per CVD (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).
- **R15.** I pazienti con sovrappeso o obesità devono essere sottoposti a screening per CVD, con anamnesi, esame obiettivo e test ulteriori o inviati in consulenza, in relazione allo stato di rischio per CVD (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

Figura 2
Componente clinica della diagnosi medica di obesità

I candidati alla terapia per il calo ponderale si possono presentare con eccesso di adiposità (componente antropometrica) o con complicanze



- Q.3.6. *Steatosi epatica (NAFLD) e steatoepatite (NASH) non alcool-correlate*

- **R16.** Tutti i pazienti con sovrappeso o obesità, DMT2, o sindrome metabolica devono essere sottoposti a screening per NAFLD, con l'esecuzione di esami di funzionalità epatica. In caso di aumento delle transaminasi, devono essere sottoposti a ecografia o altre modalità di diagnostica per immagini. In tutti i pazienti con NAFLD bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.7. *Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)*

- **R17.** Le donne in pre-menopausa con sovrappeso o obesità e/o sindrome metabolica devono essere sottoposte a screening per PCOS con anamnesi ed esame obiettivo; in tutte le pazienti con PCOS bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.8. *Infertilità femminile*

- **R18.** Alle donne con sovrappeso o obesità deve essere fornita consulenza, se appropriata, sull'aumentato rischio di infertilità e, se intendono avviare un percorso di riproduzione assistita, devono essere informate dell'aumentato rischio di insuccesso nell'ottenere il concepimento e nel portare a

termine la gravidanza (**Grado B; MLE 2**). In tutte le donne con infertilità bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.9. *Ipogonadismo maschile*

- **R19.** In tutti gli uomini con circonferenza vita aumentata o con obesità bisogna valutare la presenza di ipogonadismo dal punto di vista anamnestico e obiettivo e bisogna eseguire un dosaggio di testosterone se indicato; in tutti gli uomini con ipogonadismo bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

- **R20.** In tutti gli uomini con DMT2 bisogna escludere il deficit di testosterone (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.10. *Apnea ostruttiva del sonno (OSA)*

- **R21.** In tutti i pazienti con sovrappeso o obesità si deve valutare la presenza di OSA dal punto di vista anamnestico e obiettivo, vista la forte associazione fra le due condizioni (**Grado B; MLE 2**). Nei pazienti considerati ad alto rischio di OSA a causa della presentazione clinica, della sintomatologia e dell'eccesso di grasso corporeo, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di polisonnografia o altri metodi

per lo studio del sonno, domiciliari o in un laboratorio dedicato (**Grado D**). In tutti i

pazienti con OSA bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

Tabella 4 Elenco delle complicanze correlate all'eccesso ponderale: Screening e diagnosi nei pazienti con sovrappeso/obesità		
Complicanza correlata al peso	Base per screening e/o diagnosi	Test di secondo livello suggerito per confermare la diagnosi, stadiare la gravità, o guidare la terapia
Pre-diabete	Glicemia a digiuno, HbA1c, glicemia a 2-h dopo OGTT	Se la glicemia a digiuno è 100-125 mg/dL, la conferma di valori elevati convalida la diagnosi di IFG; però, bisogna anche dosare glicemia a 2-h dopo OGTT per escludere diabete e IGT. Se l'iniziale glicemia a digiuno è normale, con HbA1c aumentata o nei pazienti ad alto rischio (sulla base dell'anamnesi familiare o della presenza di sindrome metabolica), bisogna eseguire glicemia a digiuno e 2-h dopo OGTT.
Sindrome metabolica	Circonferenza vita, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, trigliceridi, HDL-C	La valutazione iniziale conferma la diagnosi; usa OGTT per verificare IGT o diabete.
Diabete di tipo 2	Glicemia a digiuno, HbA1c, glicemia a 2-h dopo OGTT; sintomi di iperglicemia	Livelli glicemici nettamente aumentati (cioè ≥ 200 mg/dL) o glicemia a digiuno ripetutamente ≥ 126 mg/dL confermano la diagnosi. Se glicemia a digiuno e/o HbA1c sono compatibili con pre-diabete, bisogna fare glicemia a 2-h dopo OGTT per verificare la presenza di diabete. I valori di HbA1c guidano la terapia.
Dislipidemia	Pannello lipidico (colesterolo totale, HDL-C, trigliceridi, LDL-C, colesterolo non-HDL)	Il pannello lipidico conferma la diagnosi; la determinazione delle sottoclassi di lipoproteine e le apoB100 possono ulteriormente definire il rischio.
Iipertensione	Pressione arteriosa da seduto	Le misure pressorie confermano la diagnosi; la valutazione domiciliare della pressione o il monitoraggio pressorio ambulatoriale possono aiutare a confermare la diagnosi.
Malattia CV	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi; anamnesi e documentazione medica	Ulteriori test in base a rilievi e valutazione del rischio (p.e., indice caviglia-braccio, test da stress, punteggio del calcio coronarico e calcolatore MESA del punteggio di rischio, arteriografia, ecodoppler carotideo).
NAFLD e NASH	Esame obiettivo; esami di funzionalità epatica	Per arrivare alla diagnosi, sono necessari diagnostica per immagini (p.e., ecografia, RM, elastografia) e/o biopsia epatica.
PCOS e infertilità femminile	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi; anamnesi mestruale e riproduttiva	Per arrivare alla diagnosi, possono essere necessari diagnostica ormonale (p.e., androgeni, SHBG, LH/FSH, estradiolo), test di ovulazione, diagnostica per immagini a livello ovarico.
Ipogonadismo maschile	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi, valutazioni ormonali se necessarie (testosterone totale e libero, SHBG, LH/FSH, PRL).
OSA	Esame obiettivo, circonferenza del collo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi, polisonnografia.
Asma/Iper-reattività bronchiale	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi possono essere necessari radiografia del torace e spirometria.
Artrosi	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi possono essere necessarie radiografie.
Incontinenza urinaria da sforzo	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi possono essere necessari urinocultura e prove urodinamiche.
GERD	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Per arrivare alla diagnosi possono essere necessari endoscopia e studio della motilità esofagea.
Depressione, ansia, BED, stigmatizzazione	Anamnesi; rivalutazione dei sintomi	Valutazione diagnostica di screening o questionari basati sui criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; invio a psicologo clinico o psichiatra.
Disabilità	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	Possono essere utili test funzionali.
Valutazione aggiuntiva rilevante per la diagnosi differenziale dell'obesità		
Interpretazione del BMI	Esame obiettivo per accertarsi che il BMI sia indicativo di eccesso di adiposità	Valutare muscolatura, edemi, volemia, gravidanza, accumulo di liquidi nel terzo spazio, sarcopenia, tumori voluminosi, lipodistrofia, ecc. Possono essere presi in considerazione bioimpedenziometria, pletismografia, o DEXA.
Obesità secondaria a endocrinopatie	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi	TSH nel sospetto di ipotiroidismo; cortisolo (salivare/plasmatico/urinario) per ipercortisolismo se sono presenti sintomi o segni clinici.
Obesità iatrogena	Rivaluta anamnesi farmacologica	Per arrivare alla diagnosi, sospendere i farmaci sospetti, sostituendoli con altri che non causano incremento ponderale. Per arrivare alla diagnosi può essere necessario il follow-up.
Sindrome genetica	Esame obiettivo; rivalutazione dei sintomi; anamnesi familiare	Se i dati clinici sono suggestivi, test genetico del paziente e forse della famiglia. Per arrivare alla diagnosi può essere necessaria la valutazione dei componenti della famiglia.

- Q.3.11. *Asma/ipер-reattività bronchiale*
- **R22.** In tutti i pazienti con sovrappeso o obesità bisogna valutare la presenza di asma e iper-reattività bronchiale, vista la forte associazione fra le due condizioni (**Grado B; MLE 2**). Tutti i pazienti considerati ad alto rischio di asma e iper-reattività bronchiale, devono essere valutati dal punto di vista anamnestico e obiettivo, prendendo in considerazione l'esecuzione di spirometria e altri test di funzionalità polmonare (**Grado D**). In tutti i pazienti con asma bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado D**).

- Q.3.12. *Artrosi*

- **R23.** Tutti i pazienti con sovrappeso o obesità devono essere sottoposti a screening per artrosi del ginocchio e di altre articolazioni sottoposte a carico, attraverso la valutazione dei sintomi e l'esame obiettivo (**Grado B; MLE 2**). In tutti i pazienti con artrosi bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado D**).

Q.3.13. *Incontinenza urinaria da sforzo*

- **R24.** Tutte le donne con sovrappeso o obesità devono essere sottoposte a screening per incontinenza urinaria attraverso la valutazione della sintomatologia, vista la forte associazione fra le due condizioni; in tutte le pazienti con incontinenza urinaria da sforzo bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.14. *Malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)*

- **R25.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità o con aumento della circonferenza vita si devono valutare i sintomi di GERD (**Grado B; MLE 2**); in tutti i pazienti con GERD bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado C; MLE 3**).
- **R26.** I pazienti con obesità e sintomi da GERD devono essere sottoposti a endoscopia, se il trattamento farmacologico non riesce a controllare i sintomi (**Grado B; MLE 2**).

- **R27.** Nei pazienti con obesità e sintomi da GERD bisogna considerare l'endoscopia prima della chirurgia bariatrica (**Grado B; MLE 2**).

- Q.3.15. *Depressione*

- **R28.** I pazienti con sovrappeso o obesità devono essere sottoposti a screening per la depressione; in tutti i pazienti con depressione bisogna valutare la presenza di sovrappeso o obesità (**Grado B; MLE 2**).

Q 3. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

Oltre alle patologie elencate, ricordiamo che l'obesità si associa ad aumentato rischio di insorgenza di neoplasia, in particolare a carico di apparato gastro-enterico, genito-urinario, riproduttivo (1). Raccomandiamo che il paziente obeso sia informato di questo rischio, sia per la prevenzione primaria sia secondaria.

1. SICOB. Linee guida di chirurgia dell'obesità, edizione 2016.

R 28. Sugeriamo uno screening anche per DCA-BED attraverso test psico-diagnostici in pazienti con sospetto diagnostico..

- American Psychiatric Association DSM 5 2013.

- **Q4. Il BMI o altre misure di adiposità sono sufficientemente adeguati per valutare l'impatto dell'eccesso ponderale sulla salute del paziente?**

- **R29.** Tutti i pazienti con sovrappeso o obesità devono essere sottoposti a valutazione clinica per le complicanze correlate al peso, perché il solo BMI non è sufficiente a quantificare l'impatto dell'eccesso di adiposità sullo stato di salute. Il processo diagnostico dei pazienti con obesità deve quindi comprendere sia la valutazione antropometrica dell'adiposità che la valutazione clinica delle complicanze correlate al peso (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**). Nei pazienti con sovrappeso o obesità bisogna rivalutare periodicamente le variazioni nel tempo dell'adiposità e delle complicanze correlate (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

Tabella 5 Obiettivi di trattamento basati sulla diagnosi nel trattamento medico dei pazienti con obesità					
	DIAGNOSI		OBIETTIVI DI TRATTAMENTO		
	Componente antropometrica	Componente clinica	Intervento/Obiettivo per il calo ponderale	Obiettivo clinico	Q & R
PREVENZIONE PRIMARIA					
Prevenzione primordiale	BMI ≤ 25 (≤ 23 in alcune etnie)	Ambiente obesogeno	- Educazione pubblica - Costruzione dell'ambiente - Accesso a cibi sani	Diminuita incidenza di sovrappeso/obesità nella popolazione	Q1, R2
Prevenzione primaria	BMI ≤ 25 (≤ 23 in alcune etnie)	Individui o sottogruppi ad alto rischio in relazione a comportamenti individuali o culturali, etnia, anamnesi familiari, biomarcatori, o genetica	- Screening annuale di BMI - Programma di pasti sani - Aumento dell'attività fisica	Diminuita incidenza di sovrappeso/obesità negli individui ad alto rischio o in sottogruppi identificabili	Q1, R2 Q2, R3
PREVENZIONE SECONDARIA					
Sovrappeso	BMI 25–29.9	Nessuna complicanza correlata al peso clinicamente significativa o rilevabile	- Prevenzione di incremento ponderale progressivo o - Calo ponderale	- Prevenire la progressione a obesità - Prevenire lo sviluppo di complicanze correlate al peso	Q1, R2 Q4, R29
Obesità	BMI ≥ 30 (≥ 25 in alcune etnie)	Nessuna complicanza correlata al peso clinicamente significativa o rilevabile	- Calo ponderale o - Prevenzione di incremento ponderale progressivo	Prevenire lo sviluppo di complicanze correlate al peso	Q1, R2 Q4, R29
PREVENZIONE TERZIARIA					
Sovrappeso o obesità	BMI ≥ 25 (≥ 23 in alcune etnie)	Sindrome metabolica	10%	Prevenzione del DMT2	Q3.1, R9, R10 Q5.1, R30, R31
		Pre-diabete	10%	Prevenzione del DMT2	Q3.1, R9, R10 Q5.1, R30, R31
		DMT2	5-15%	- Riduzione di HbA1c - Riduzione di numero e/o dosi di ipoglicemizzanti	Q3.2, R11 Q5.2, R33, R34
		Dislipidemia	5-15%	- Riduzione dei trigliceridi - Aumento di HDL-C - Riduzione del colesterolo non-HDL	Q3.3, R12 Q5.3, R37, R38
		Iperensione	5-15%	- Riduzione della pressione sistolica e diastolica - Riduzione di numero e/o dosi di anti-ipertensivi	Q3.4, R13 Q5.4, R39, R40
		Epatopatia grassa non alcolica	NAFLD	Riduzione dei lipidi intra-epatocitari	Q3.6, R16 Q5.6, R45, R46
			NASH	Riduzione di infiammazione e fibrosi	Q3.6, R16 Q5.6, R45, R46
		Sindrome dell'ovaio policistico	5-15%	- Ovulazione - Regolarizzazione mestruale - Riduzione dell'irsutismo - Aumento della sensibilità insulinica - Riduzione dei livelli plasmatici di androgeni	Q3.7, R17 Q5.7, R48, R49
		Infertilità femminile	$\geq 10\%$	- Ovulazione - Gravidanza	Q3.8, R18 Q5.8, R51
		Ipogonadismo maschile	5-10%	Aumento dei livelli plasmatici di testosterone	Q3.9, R19, R20 Q5.9, R52
		Apnea ostruttiva del sonno	7-11%	- Miglioramento della sintomatologia - Riduzione dell'indice di apnea-ipopnea	Q3.10, R21 Q5.10, R55
		Asma/Iper-reattività bronchiale	7-8%	- Miglioramento del volume espiratorio forzato in 1 secondo - Miglioramento della sintomatologia	Q3.11, R22 Q5.11, R56
		Artrosi	$\geq 10\%$ 5-10% in combinazione con esercizio	- Miglioramento della sintomatologia - Miglioramento della funzione	Q3.12, R23 Q5.12, R57, R58
		Incontinenza urinaria da sforzo	5-10%	Riduzione di frequenza degli episodi di incontinenza	Q3.13, R24 Q5.13, R59
		Malattia da reflusso gastro-esofageo	$\geq 10\%$	Riduzione di frequenza e gravità dei sintomi	Q3.14, R25 Q15.5, R60
		Depressione	Incerto	- Riduzione della sintomatologia depressiva - Miglioramento dei punteggi depressivi	Q3.15, R28 Q5.15, R63

Benefici terapeutici del calo ponderale nei pazienti con sovrappeso o obesità

- **Q5. Il beneficio del calo ponderale è maggiore nei pazienti con eccesso di adiposità e complicanze correlate rispetto ai pazienti senza complicanze? Il calo ponderale può essere usato per trattare le complicanze correlate al peso, e in tal caso di che entità è il calo ponderale richiesto? (tabella 5)**

Nota: alcuni farmaci vengono nominati o raccomandati in ambiti specifici sulla base delle evidenze disponibili di efficacia e sicurezza. Non si possono rilasciare raccomandazioni esplicite in assenza di dati sull'utilizzo in ambiti specifici, anche se il calo ponderale associato al loro uso può portare a benefici clinici.

- **Q5.1. Il calo ponderale è efficace per trattare il rischio di diabete (cioè pre-diabete, sindrome metabolica) e per prevenire la progressione a diabete di tipo 2? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?**
- **R30.** Ai pazienti con sovrappeso o obesità e in quelli con sindrome metabolica o pre-diabete, o ad alto rischio di DMT2 sulla base di valutazioni del rischio con metodiche validate, devono essere indicate modificazioni dello stile di vita per prevenire la progressione a diabete: pasti sani a ridotto contenuto calorico e attività fisica che comprenda esercizi aerobici e di resistenza (**Grado A; MLE 1**). Bisogna puntare a un calo ponderale di almeno il 10% (**Grado B; MLE 2**).
- **R31.** Nei pazienti a rischio futuro di DMT2 deve essere preso in considerazione l'utilizzo di farmaci per favorire il calo ponderale (fentermina/topiramato RP, liraglutide 3 mg o orlistat), che devono essere usati, se necessario, in aggiunta alle modifiche dello stile di vita per ottenere un calo ponderale del 10% (**Grado A; MLE 1**).
- **R32.** In pazienti selezionati ad alto rischio con pre-diabete, in cui le modifiche dello stile di vita e i farmaci per il calo ponderale non hanno avuto successo e in cui persiste l'intolleranza al glucosio, si può prendere in considerazione l'impiego di farmaci anti-diabetici: metformina, acarbiosio e tiazolidinedioni (**Grado A; MLE 1**).
- **Q5.2. Il calo ponderale è efficace per trattare il diabete di tipo 2? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?**
- **R33.** I pazienti con sovrappeso o obesità e DMT2 devono essere trattati con modifiche dello stile di vita per ottenere un calo ponderale del 5-15% (o maggiore se necessario) per

arrivare all'obiettivo prefissato di HbA1c (**Grado A; MLE 1**). La terapia per ottenere il calo ponderale deve essere presa in considerazione indipendentemente dalla durata o dalla gravità del DMT2, sia nei pazienti di nuova diagnosi sia in quelli con malattia di lunga durata in poli-terapia anti-diabetica (**Grado A; MLE 1**).

- **R34.** In tutti i pazienti con DMT2 l'utilizzo di farmaci per il calo ponderale deve essere considerato complementare alle modifiche dello stile di vita, per migliorare il controllo glicemico, lipidico e pressorio (**Grado A; MLE 1**).
- **R35.** Nei pazienti con obesità ($BMI \geq 30$ kg/m²) e diabete, che non sono riusciti a raggiungere gli obiettivi con le modifiche dello stile di vita e i farmaci per il calo ponderale, si può prendere in considerazione la chirurgia bariatrica, preferibilmente il by-pass gastrico Roux-en-Y, la sleeve gastrectomy o la diversione bilio-pancreatica (vedi anche la raccomandazione 121) (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).
- **R36.** Nei pazienti con obesità e DMT2, è preferibile utilizzare farmaci che favoriscono il calo ponderale o con azione neutrale sul peso, ricorrendo eventualmente a quelli che potrebbero incrementare il peso (insulina o altri) nel caso in cui il loro uso sia utile per raggiungere gli obiettivi di HbA1c (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).
- **Q5.3. Il calo ponderale è efficace per trattare la dislipidemia? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?**
- **R37.** I pazienti con sovrappeso o obesità e dislipidemia (ipertrigliceridemia e riduzione di HDL-C) devono essere trattati con modifiche dello stile di vita per ottenere un calo ponderale del 5-10% (o maggiore se necessario) e arrivare agli obiettivi terapeutici (**Grado A; MLE 1**). L'intervento sullo stile di vita deve comprendere un programma di attività fisica e un piano di pasti sani ipocalorici, che minimizzi gli zuccheri e i carboidrati raffinati, eviti i grassi trans, limiti l'uso di alcool e aumenti l'utilizzo di fibre (**Grado B; MLE 1, diminuito di categoria per mancanza di evidenze**).
- **R38.** Per ottenere un sufficiente miglioramento del quadro lipidico (cioè ipertrigliceridemia e riduzione di HDL-C), nei pazienti con sovrappeso o obesità e dislipidemia bisogna considerare il trattamento con farmaci per il calo ponderale combinati con modifiche dello

stile di vita, se necessario (**Grado A; MLE 1**).

- *Q5.4. Il calo ponderale è efficace per trattare l'ipertensione? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R39.** Per arrivare all'obiettivo prefissato di riduzione dei valori pressori, nei pazienti con sovrappeso o obesità e ipertensione bisogna implementare le modifiche dello stile di vita per ottenere un calo ponderale del 5-15% (o maggiore se necessario), con un programma che comprenda la restrizione calorica e una regolare attività fisica (**Grado A; MLE 1**).
- **R40.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità e ipertensione per arrivare alla riduzione della pressione arteriosa bisogna considerare il trattamento con farmaci per il calo ponderale combinati con le modifiche dello stile di vita, se necessario, per ottenere un sufficiente calo ponderale (**Grado A; MLE 1**).
- **R41.** Nei pazienti con ipertensione in cui si valuti la chirurgia bariatrica, bisogna raccomandare il by-pass gastrico Roux-en-Y o la sleeve gastrectomy, se non controindicati, perché questi interventi ottengono una miglior riduzione del peso a lungo termine e una miglior remissione dell'ipertensione rispetto al bendaggio gastrico laparoscopico regolabile (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).
- *Q5.5. Il calo ponderale è efficace per trattare o prevenire la malattia cardio-vascolare (CVD)? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
 - *Q5.5.1. Il calo ponderale previene gli eventi o la mortalità correlati alla CVD?*
 - **R42.** Sulla base dei dati disponibili, non si raccomanda il calo ponderale all'unico scopo di prevenire gli eventi CVD o di prolungare la vita, sebbene l'evidenza suggerisca che il grado di calo ponderale ottenuto con la chirurgia bariatrica possa ridurre la mortalità (**Grado B; MLE 2**). Sono attualmente in corso o in via di pianificazione studi per confermare l'efficacia del calo ponderale assistito sugli esiti CV.
 - *Q5.5.2. Il calo ponderale previene gli eventi o la mortalità correlati alla CVD nel diabete?*
 - **R43.** Sulla base dei dati disponibili, non si raccomanda il calo ponderale all'unico scopo di prevenire gli eventi CVD o di prolungare la vita nei pazienti diabetici

(**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**). Sono attualmente in corso o in via di pianificazione studi per confermare l'efficacia del calo ponderale assistito sugli esiti CV.

- *Q5.5.3. Il calo ponderale migliora lo scompenso cardiaco congestizio e ne previene gli eventi CV o la mortalità?*
- **R44.** Sulla base dei dati disponibili, non si raccomanda il calo ponderale all'unico scopo di prevenire gli eventi CV o di prolungare la vita nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, sebbene l'evidenza suggerisca che il calo ponderale possa migliorarne a breve termine la sintomatologia e la funzione miocardica (**Grado B; MLE 2**).
- *Q5.6. Il calo ponderale è efficace per trattare la NAFLD e la NASH? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R45.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità e NAFLD bisogna soprattutto intervenire sullo stile di vita, attraverso la restrizione calorica e l'attività fisica moderata-intensa, con l'obiettivo di ottenere un calo ponderale del 4-10% (in questo intervallo c'è un effetto benefico dose-dipendente sulla NAFLD) (**Grado A; MLE 1**).
- **R46.** Per diminuire l'infiammazione epatica, il danno epato-cellulare e la fibrosi, può essere necessario un calo ponderale dell'ordine del 10-40% (**Grado A, MLE 1**). In questo ambito può essere efficace l'ausilio di orlistat (**Grado B; MLE 2**), liraglutide (**Grado A; MLE 1**) e chirurgia bariatrica (**Grado B; MLE 2**).
- **R47.** La dieta mediterranea o un piano dietetico con schemi simili possono avere un effetto benefico sulla NAFLD, indipendentemente dal calo ponderale (**Grado A; MLE 1**).
- *Q5.7. Il calo ponderale è efficace per trattare la PCOS? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R48.** Nelle donne con sovrappeso o obesità e PCOS bisogna intervenire con modifiche dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un calo ponderale del 5-15% o anche maggiore, per migliorare iperandrogenismo, oligomenorrea, anovulazione, insulino-resistenza e dislipidemia; l'efficacia clinica può essere variabile nelle diverse pazienti (**Grado A; MLE 1**).

- **R49.** Nelle donne con sovrappeso o obesità e PCOS bisogna considerare il trattamento con orlistat, metformina, o liraglutide, in monoterapia o in combinazione, perché questi farmaci possono essere efficaci nel diminuire il peso o nel migliorare le manifestazioni di PCOS, comprese insulino-resistenza, intolleranza al glucosio, dislipidemia, iperandrogenismo, oligomenorrea e anovulazione (**Grado A; MLE 1**).
- **R50.** In pazienti selezionati con obesità e PCOS si può prendere in considerazione il by-pass gastrico laparoscopico Roux-en-Y per migliorare la sintomatologia, compresi il ripristino dei cicli e l'ovulazione (**Grado B; MLE 2**).
- *Q5.8. Il calo ponderale è efficace per trattare l'infertilità nelle donne con sovrappeso e obesità? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R51.** Il calo ponderale è efficace per trattare l'infertilità nelle donne con sovrappeso e obesità e deve essere considerato parte del trattamento iniziale per migliorare la fertilità; bisogna mirare a un calo ponderale > 10% per aumentare la probabilità di concepimento e di portare a termine una gravidanza (**Grado A; MLE 1**).
- *Q5.9. Il calo ponderale è efficace per trattare l'ipogonadismo maschile? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R52.** Il trattamento dell'ipogonadismo negli uomini con obesità o aumento della circonferenza vita deve comprendere il calo ponderale (**Grado B; MLE 2**). Per migliorare in modo significativo i livelli di testosterone circolante, è necessaria una diminuzione di peso > 5-10% (**Grado D**).
- **R53.** Bisogna considerare la chirurgia bariatrica come approccio che migliora l'ipogonadismo nella maggior parte dei pazienti con obesità, compresi quelli con obesità grave (BMI > 50 kg/m²) e DMT2 (**Grado A; MLE 1**).
- **R54.** Negli uomini con ipogonadismo vero e obesità che non hanno desiderio attuale di fertilità, oltre all'intervento sullo stile di vita si deve considerare la terapia con testosterone, che in questi pazienti fa diminuire il peso e la circonferenza vita e migliora i parametri metabolici (glicemia, HbA1c, lipidi e pressione arteriosa) (**Grado A; MLE 1**).
- *Q5.10. Il calo ponderale è efficace per trattare l'OSA? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R55.** I pazienti con sovrappeso o obesità e OSA devono perdere peso, attraverso interventi sullo stile di vita e ulteriori provvedimenti secondo necessità, compresi fentermina/topiramato RP o chirurgia bariatrica; bisogna puntare a un calo ponderale almeno del 7-11% (**Grado A; MLE 1**).
- *Q5.11. Il calo ponderale è efficace per trattare l'asma/ipер-reattività bronchiale? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R56.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità e asma bisogna ottenere un calo ponderale con l'intervento sullo stile di vita, prendendo in considerazione, secondo necessità, altre modalità di intervento, compresa la chirurgia bariatrica; bisogna puntare a un calo ponderale almeno del 7-8% (**Grado A; MLE 1**).
- *Q5.12. Il calo ponderale è efficace per trattare l'artrosi? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R57.** I pazienti con sovrappeso o obesità e artrosi che coinvolge le articolazioni sottoposte a carico, in particolare le ginocchia, devono diminuire di peso per ottenere un miglioramento sintomatico e funzionale e la riduzione del carico durante la deambulazione; bisogna puntare a un calo ponderale ≥ 10% (**Grado A; MLE 1**). A questo scopo deve anche essere raccomandato un programma di attività fisica, perché la combinazione di attività fisica e calo ponderale del 5-10% è efficace nel migliorare sintomi e funzionalità (**Grado A; MLE 1**).
- **R58.** I pazienti con sovrappeso o obesità e artrosi devono dimagrire prima e dopo l'intervento di artro-protesi del ginocchio (**Grado C; MLE 2, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).
- *Q5.13. Il calo ponderale è efficace per trattare l'incontinenza urinaria da sforzo? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?*
- **R59.** Le donne con sovrappeso o obesità e incontinenza urinaria da sforzo devono perdere peso, puntando a un calo ponderale almeno del 5-10% (**Grado A; MLE 1**).

- Q5.14. Il calo ponderale è efficace per trattare la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- **R60.** I pazienti con sovrappeso o obesità e GERD devono perdere peso, puntando a un calo ponderale almeno del 10% (**Grado A; MLE 1**).
- **R61.** I pazienti con sovrappeso o obesità e GERD persistente durante le terapie mirate a ottenere il calo ponderale devono essere trattati con inibitori di pompa protonica (**Grado A; MLE 1**).
- **R62.** Il by-pass gastrico Roux-en-Y deve essere considerato la procedura chirurgica bariatrica di scelta nei pazienti con obesità e sintomi da GERD moderato-severi, ernia iatale, esofagite o esofago di Barrett (**Grado B; MLE 2**). In questi pazienti non deve essere utilizzato il palloncino intra-gastrico, perché può aumentare i sintomi da GERD (**Grado A; MLE 1**).
- Q5.15. Il calo ponderale è efficace per migliorare i sintomi della depressione? Qual è il calo ponderale richiesto per ottenere l'obiettivo?
- **R63.** Ai pazienti con sovrappeso o obesità e depressione interessati a perdere peso deve essere proposto un intervento strutturato sulle modifiche dello stile di vita (**Grado A; MLE 1**).

Q 5. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

Suggeriamo che l'obiettivo ideale per il calo ponderale sia differenziato secondo il BMI di partenza (1).

L'obesità infantile è un fattore di rischio per DCA, poiché induce insoddisfazione per il corpo.

Per l'obesità in età pediatrica raccomandiamo la presa in carico della famiglia, evitando diete ipocaloriche restrittive (che rappresentano un fattore di rischio per DCA) ma indicando attività fisica quotidiana/gioco attivo, con riduzione di TV/PC ecc. Gli obiettivi sono (2):

- < 5 anni: mantenimento del peso;
- 5-11 anni: mantenimento del peso se sovrappeso, riduzione 0.5 kg/settimana se obesità (z score ≥ 0.5);
- > 11anni: mantenimento del peso se sovrappeso, riduzione 1 kg/settimana se obesità.

I genitori in eccesso ponderale devono essere incoraggiati a perdere peso insieme ai bambini (3).

1. SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017.
2. SIP-SIEDP. Consensus su diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e

dell'adolescente. 2017.

3. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. 2006.

R 35. È opportuno segnalare che qui si intende diabete di tipo 2.

R 39. Raccomandiamo la terapia con farmaci anti-ipertensivi, ove necessario, nell'attesa del calo ponderale.

R 50. Dopo un intervento di chirurgia bariatrica raccomandiamo di non iniziare una gravidanza prima di 12-18 mesi (1,2).

1. Busetto L, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obesity Facts* 2017, 10: 597-632.
2. SICOB. Linee guida di chirurgia dell'obesità, edizione 2016.

Intervento sullo stile di vita e terapia comportamentale per sovrappeso e obesità

- **Q6.** La terapia comportamentale e le modifiche dello stile di vita sono efficaci per trattare sovrappeso e obesità? E quali componenti delle modifiche dello stile di vita sono efficaci? (tabella 6)
- **R64.** Per ottenere il calo ponderale nei pazienti in trattamento per sovrappeso o obesità deve essere disponibile un programma strutturato di intervento sullo stile di vita, che deve comprendere un piano di alimentazione sana, attività fisica e interventi comportamentali (**Grado A; MLE 1**).
- Q6.1. Pianificazione dei pasti e proporzione dei macro-nutrienti (tabella 7)
- **R65.** Il punto chiave di qualunque intervento mirato al calo ponderale deve essere la riduzione dell'apporto energetico (calorico) (**Grado A; MLE 1**).
- **R66.** Anche se nella maggior parte dei pazienti la composizione dei pasti in termini di macro-nutrienti ha impatto minore sul calo ponderale rispetto all'aderenza alla dieta, in alcuni pazienti la composizione dei macro-nutrienti può essere modificata per ottimizzare l'aderenza, i modelli alimentari, il calo ponderale, il profilo metabolico, la riduzione dei fattori di rischio e/o l'esito clinico (**Grado A; MLE 1**).

Tabella 6
Modifiche dello stile di vita

Le modifiche dello stile di vita basate sull'evidenza nel trattamento dell'obesità devono riguardare tre componenti (raccomandazioni R64-R75)

PASTI (R64, R65, R66)	ATTIVITÀ FISICA (R64, R67, R68, R69, R70, R71)	COMPORTAMENTI (R64, R72, R73, R74, R75)
- Pasti sani a ridotto contenuto calorico - Deficit di ~500–750 kcal/die - Contenuto personalizzato in base a preferenze personali e culturali - La dieta può essere: mediterranea, DASH, ipoglicidica, ipolipidica, a bassa densità energetica, iperproteica (in %), vegetariana - Pasti sostitutivi - In pazienti selezionati può essere utilizzata sotto supervisione medica la dieta a contenuto calorico molto basso Membri o esperti del team: dietista, educatore sanitario	- Attività fisica aerobica volontaria fino a > 150 minuti/settimana, svolta in 3–5 giorni diversi per settimana - Esercizi di resistenza: ripetizioni di esercizi singoli, che coinvolgano i gruppi muscolari maggiori, per 2–3 volte alla settimana - Riduzione dei comportamenti sedentari - Programma individualizzato basato sulle preferenze, che tenga conto dei limiti fisici Membri o esperti del team: preparatore atletico, allenatore, fisioterapista	Pacchetto di interventi che ne includa qualcuno dei seguenti: - Auto-monitoraggio (di apporto di cibo, esercizio, peso) - Stabilire l'obiettivo - Educazione (incontri individuali, sessioni di gruppo, tecnologie di controllo a distanza) - Strategie di risoluzione dei problemi - Controllo degli stimoli - Contratto comportamentale - Riduzione dello stress - Valutazione psicologica, counseling e trattamento al bisogno - Ristrutturazione cognitiva - Intervista motivazionale - Mobilizzazione delle strutture di sostegno sociale Membri o esperti del team: educatore sanitario, comportamentista, psicologo clinico, psichiatra

Tabella 7
Associazione di modello di alimentazione e composizione in macro-nutrienti sull'efficacia del calo ponderale

Modello alimentare o variazione dei macro-nutrienti	Effetto
Basso indice/carico glicemico	↑ della funzione endoteliale ↓ della variabilità glicemica - Effetti sulla spesa energetica - Diminuzione del diametro degli adipociti Nessun effetto additivo sul calo ponderale ¹
Basso contenuto di carboidrati	- Miglioramento dello stato glicemico e dei lipidi - Miglioramento di altri fattori di rischio cardio-metabolico - Miglioramento della funzione renale Nessun effetto additivo sul calo ponderale (alcuni studi dimostrano maggior calo ponderale a breve termine) ²
Alto contenuto di proteine	- Beneficio più prolungato su circonferenza vita e % grassi - Miglioramento dei fattori di rischio cardio-metabolico - Diminuzione del diametro degli adipociti - Proteine animali (non vegetali) associate a marcatori di infiammazione - Minor perdita relativa di massa muscolare Nessun effetto additivo sul calo ponderale a parità di introito calorico
Contenuto moderato di carboidrati e proteine	Miglioramento della composizione corporea, dei lipidi, della risposta insulinica post-prandiale Nessun effetto additivo sul calo ponderale a parità di introito calorico
Basso contenuto di grassi	- Effetto benefico sui lipidi - Beneficio sui lipidi rimpiazzandoli con grassi non saturi Nessun effetto additivo sul calo ponderale a parità di introito calorico
Alto contenuto di grassi	Durante l'allattamento: se contenuto ipocalorico, maggior calo ponderale in confronto a dieta ipocalorica ipoglicidica
Dieta mediterranea	- Diminuito rischio di alcuni tumori - Supplementazione con olio extra-vergine di oliva: nessun effetto sul peso - Riduzione dei fattori di rischio cardio-metabolico e della sindrome metabolica - Riduzione dei marcatori di infiammazione - Miglioramento della steatosi epatica e della sensibilità insulinica - Miglioramento della funzione renale Nessun effetto additivo sul calo ponderale a parità di introito calorico

¹ Non esiste o è trascurabile l'effetto incrementale in confronto a dieta di controllo isocalorica

² Breve termine è < 1 anno

• **Q6.2. Attività fisica**

- **R67.** Nei pazienti con sovrappeso o obesità deve essere indicata attività fisica aerobica come parte integrante dell'intervento sullo stile di vita; la prescrizione deve prevedere un

aumento graduale progressivo di quantità e intensità degli esercizi, fino ad arrivare all'obiettivo di almeno 150 min/settimana di esercizio moderato, svolto in 3-5 sessioni giornaliere per settimana (**Grado A; MLE 1**).

- **R68.** Ai pazienti con sovrappeso o obesità devono essere indicati esercizi di resistenza, per indurre perdita di massa grassa preservando la massa magra; l'obiettivo deve essere lo svolgimento per 2-3 volte per settimana di esercizi di resistenza che coinvolgano i maggiori gruppi muscolari (**Grado A; MLE 1**).
- **R69.** Tutti i pazienti con sovrappeso o obesità devono essere incoraggiati a ridurre i comportamenti sedentari e aumentare l'attività fisica nel tempo libero, anche al di fuori delle sedute di esercizi (**Grado A; MLE 1**).
- **R70.** La prescrizione di attività fisica deve essere individualizzata, per includere tipi di attività ed esercizio che rientrino nelle capacità e preferenze del singolo, tenendo conto delle limitazioni dovute a problemi fisici e di salute (**Grado C; MLE 4, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).
- **R71.** Nell'individualizzazione della prescrizione di attività fisica, per migliorare i risultati si deve prendere in considerazione la possibilità di coinvolgere un fisioterapista o un allenatore certificato (**Grado A; MLE 1**).
- **Q6.3. Interventi comportamentali**
- **R72.** Le modifiche dello stile di vita nei pazienti con sovrappeso o obesità devono includere interventi comportamentali che migliorino l'aderenza alle prescrizioni dietetiche e di incremento dell'attività fisica. Gli interventi comportamentali possono includere (**Grado A; MLE 1**):
 - auto-monitoraggio del peso, dell'introito di cibo e dell'attività fisica;
 - definizione di obiettivi chiari e ragionevoli;
 - educazione riguardante obesità, nutrizione e attività fisica;
 - incontri individuali e di gruppo;
 - controllo degli stimoli;
 - approccio sistematico alla risoluzione dei problemi;
 - riduzione dello stress;
 - terapia comportamentale cognitiva e colloqui motivazionali;
 - contrattazione comportamentale;
 - counseling psicologico e mobilitazione delle strutture di sostegno sociale.
- **R73.** Il pacchetto di interventi comportamentali è efficace se implementato da un team multi-disciplinare, che comprenda dietista, infermiere, educatore, allenatore o fisioterapista e psicologo clinico (**Grado C; MLE 4, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**). Psicologi e/o psichiatri devono partecipare al trattamento di disturbi del comportamento alimentare, depressione, ansia, psicosi e altri problemi psicologici che possano inficiare

l'efficacia degli interventi sullo stile di vita (**Grado B; MLE 2**).

- **R74.** L'intervento e il sostegno per le modifiche dello stile di vita devono essere intensificati se il paziente non ottiene un calo ponderale del 2.5% nel primo mese di trattamento, dato che la precoce riduzione del peso è un predittore fondamentale del successo a lungo termine del calo ponderale (**Grado A; MLE 1**). Un approccio comportamentale a tappe è di ausilio nell'imparare a risolvere i problemi e a valutare i risultati (**Grado A; MLE 1**).
- **R75.** L'intervento comportamentale sullo stile di vita deve essere individualizzato in relazione all'estrazione etnica, culturale e socio-economica del paziente (**Grado B; MLE 2**).

Q 6. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 66. Uno studio suggerisce che un maggiore introito calorico al mattino e un minore consumo calorico di sera si associano a un BMI più basso e che la distribuzione temporale dei carboidrati e delle proteine può condizionare l'insorgenza della obesità.

- Xiao Q, et al. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obesity* 2019, 43: 1701-11.

R 67. Si sottolinea che il livello di attività fisica consigliato migliora lo stato di salute generale e la qualità di vita, riducendo il rischio metabolico e CV. Si raccomanda di utilizzare l'attività fisica in associazione alla dieta per migliorare la qualità del calo ponderale (con perdita preferenziale di massa grassa). Sugeriamo 150-250 min/settimana nella prevenzione primaria e nel mantenimento del peso perduto, e 250-400 min/settimana come attività fisica efficace per una significativa riduzione del peso (1). Sugeriamo di personalizzare il tipo di attività fisica (aerobica e anaerobica) secondo le caratteristiche del paziente (2).

1. SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017.
2. Turk Y, et al. High intensity training in obesity: a meta-analysis. *Obes Sci Pract* 2017, 3: 258-71.

R 72-73. Raccomandiamo di dedicare durante le visite un tempo adeguato alla motivazione al cambiamento, che è un predittore dell'esito delle terapie ed è in relazione con l'aderenza (1). Nella realtà italiana, al team multi-disciplinare partecipa il biologo nutrizionista o il dietista, mentre non esiste la figura ufficiale dell'educatore sanitario.

Raccomandiamo che il paziente sia seguito a lungo termine.

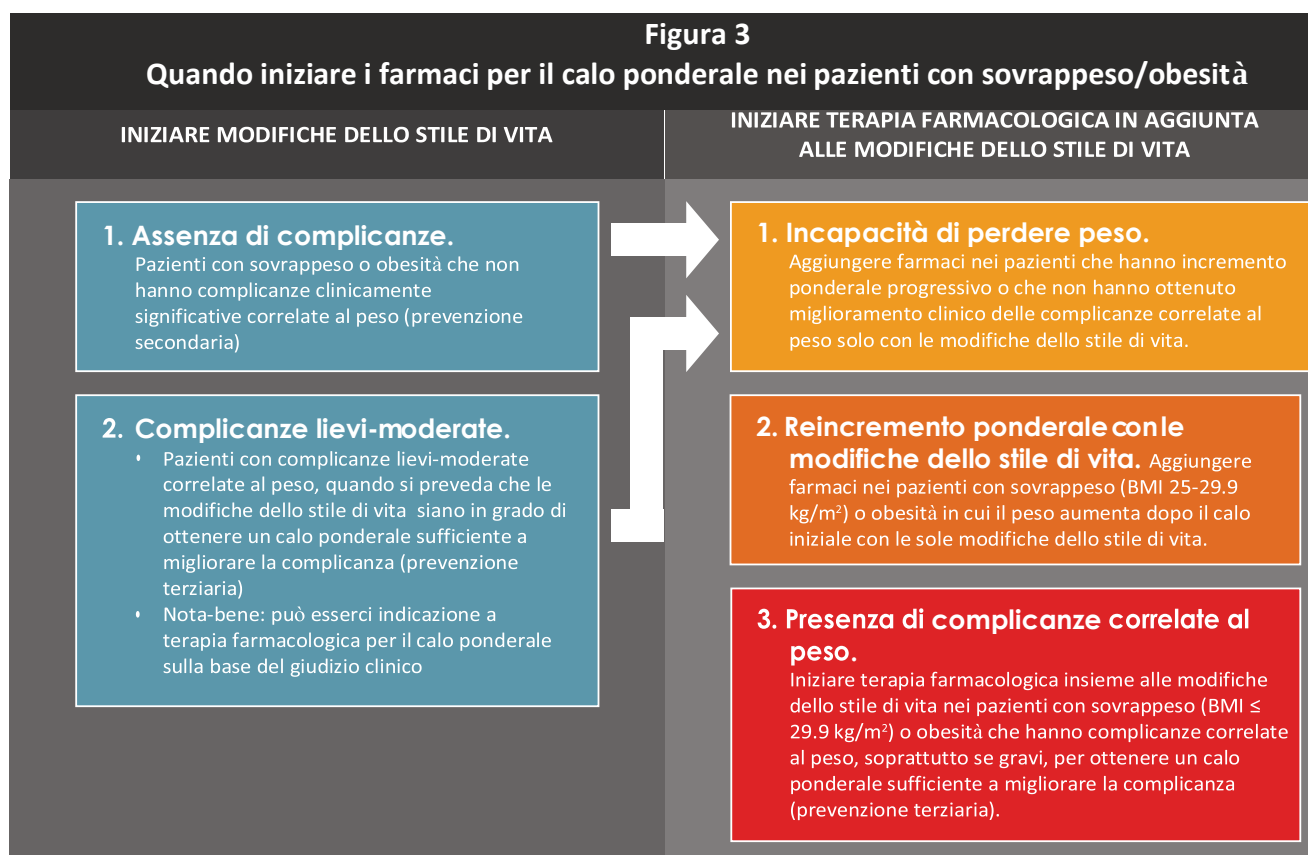
1. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione. Quaderni del Ministero della Salute 2017, 29.

Terapia farmacologica per sovrappeso e obesità

- Q.7. La terapia farmacologica è efficace per trattare sovrappeso e obesità?

Q7.1. È necessaria la terapia farmacologica oltre alle modifiche dello stile di vita?

R76. La terapia farmacologica per sovrappeso e obesità non dovrebbe essere usata da sola, ma come complemento alle modifiche dello stile di vita (**Grado A; MLE 1**) (figura 3).



Q7.2. L'aggiunta della terapia farmacologica ottiene un calo ponderale maggiore e più duraturo rispetto alle sole modifiche dello stile di vita?

R77. L'aggiunta della terapia farmacologica produce maggior calo ponderale e mantenimento nel tempo della perdita di peso rispetto alle sole modifiche dello stile di vita (**Grado A; MLE 1**).

R78. Nei pazienti con complicanze correlate al peso, che possono essere migliorate dal calo ponderale, bisogna considerare contemporaneamente modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica (**Grado A; MLE 1**).

Q7.3. La terapia farmacologica deve essere usata solo a breve termine per aiutare a ottenere il calo ponderale o deve essere impiegata cronicamente nella terapia dell'obesità?

R79. La terapia farmacologica deve essere proposta ai pazienti obesi per il trattamento cronico se i potenziali benefici sono superiori ai rischi (**Grado A; MLE 1**). Non è stato dimostrato che il trattamento farmacologico a breve termine (3-6 mesi) produca benefici a lungo termine e quindi in base all'evidenza scientifica non può essere raccomandato routinariamente (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

Q7.4. Ci sono differenze di efficacia e sicurezza fra i diversi farmaci? (tabelle 8 e 9)

R80. Nella scelta del farmaco migliore per ogni paziente, il clinico deve considerare anamnesi, presenza di complicanze correlate al peso e differenze di efficacia, effetti collaterali, precauzioni e segnalazioni dei farmaci approvati per il trattamento cronico dell'obesità. Questi fattori sono alla base dell'individualizzazione della

terapia farmacologica. Non è ad oggi scientificamente fondato un algoritmo che preveda una gerarchia per la scelta del farmaco applicabile a tutti i pazienti (**Grado A; MLE 1**).

R81. Per un'individualizzazione appropriata ed efficace della terapia farmacologica, i clinici e i loro pazienti con obesità devono avere accesso a tutti i farmaci approvati (**Grado D**).

Tabella 8

Farmaci per il calo ponderale: studi clinici chiave, caratteristiche basali ed efficacia sul calo ponderale

Nome farmacologico	Naltrexone RP/ bupropione RP		Liraglutide 3 mg		Lorcaserina		Orlistat		Fentermina/topiramato RP		
Nome commerciale	Contrave (in Italia Mysimba)		Saxenda		Belviq		Xenical		Qsymia		
Frequenza	Orale, biquotidiana		Sottocute, quotidiana		Orale, biquotidiana		Orale, triquotidiana		Orale, quotidiana		
Dose quotidiana (mg)	32/360		3		20		360		7.5/46	15/92	
	Farmaco	Controllo	Farmaco	Controllo	Farmaco	Controllo	Farmaco	Controllo	Farmaco	Farmaco	Controllo
Età	44.4	43.7	45.2	45.0	43.8	43.7	43.2	41.6	51.0	51.0	51.2
Sesso (%F)	85	85	78.7	78.1	80.5	78	79	78	70	70	70
Peso basale (kg)	99.7	99.5	106.2	106.2	100.3	100.5	100.5	101.8	102.6	103.0	103.3
Circonferenza vita basale (cm)	108.8	110.0	115.0	114.5	108.9	110.2	NA	NA	112.6	113.2	113.4
BMI basale	36.1	36.2	38.3	38.3	36.0	35.9	36.0	36.1	36.2	36.6	36.7
Calo ponderale (%) in chi ha terminato il trattamento	-8.1	-1.8	-9.2	-3.5	-7.9	-4.0	-8.78	-4.26	-9.6	-12.4	-1.6
Calo ponderale (%) ITT LOCF	-6.1	-1.3	-8.0	-2.6	-5.8	-2.8	-7.94	-4.14	-7.8	-9.8	-1.2
Calo ponderale del 5% (ITT LOCF)	48%	16%	63.2%	27.1%	47.2%	25.0%	50.5%	30.7%	62%	70%	21%
Calo ponderale del 10% (ITT LOCF)	25%	7%	33.1%	10.6%	22.6%	9.7%	28.6%	11.3%	37%	48%	7%

*Mancano studi clinici di confronto diretto fra i farmaci approvati per la gestione cronica del peso. I dati di questa tabella derivano dagli RCT maggiori rappresentativi per ogni farmaco. Ogni studio è durato almeno 1 anno, ha arruolato soggetti con un peso basale di circa 100 kg e un BMI medio nell'ambito dell'obesità di classe II (BMI 35-39.9 kg/m²) e ha incluso dati ottenuti in soggetti che assumevano le dosi raccomandate di farmaco. Per ogni studio era necessario che ci fossero dati sulla percentuale di calo ponderale in chi aveva concluso lo studio, su tale dato ottenuto all'ultima osservazione disponibile e la percentuale di soggetti che a tale data avevano ottenuto il 5% e il 10% di calo ponderale rispetto al basale.

Abbreviazioni: NA: dato non disponibile; ITT = intenzione di trattamento; LOCF = ultima osservazione disponibile

Q7.5. I farmaci possono essere usati in combinazioni non approvate da FDA?

R82. Le combinazioni di farmaci per il calo ponderale approvati da FDA devono essere utilizzate solo nel modo approvato da FDA (**Grado A; MLE 1**), quando siano disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia da garantire un giudizio informato su un rapporto rischio/beneficio favorevole (**Grado D**).

Q 7. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 76. La terapia farmacologica migliora l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e l'accesso all'attività fisica, determinando un calo ponderale maggiore rispetto alle sole modifiche dello stile di vita, in una percentuale maggiore di pazienti (1,2). In Italia può essere utilizzata in persone di età > 18 anni con BMI > 30 o con BMI > 27 in presenza di comorbidità (1,3).

1. Società Italiana dell'Obesità (SIO) Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017.
2. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 342-62.

3. Yumuk V, et al, 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: 402–24.

R 77. Nel paziente con obesità, soprattutto se affetto da diabete o con sindrome metabolica, dopo il calo ponderale si verificano modifiche che promuovono il recupero ponderale; in particolare, si verifica aumento degli ormoni oressizzanti e riduzione della spesa energetica in misura maggiore rispetto a quella attesa per il calo ponderale ottenuto. La terapia cronica contrasta gli effetti metabolici negativi che si osservano dopo il calo ponderale, contribuendo a ostacolare il recupero ponderale. Raccomandiamo di considerare il mantenimento del peso come un obiettivo terapeutico (1,2).

1. Società Italiana dell'Obesità (SIO) Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017.
2. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 342-62.

R 78. Ricordiamo che la terapia farmacologica è una strategia utile per aumentare il numero di pazienti che ottiene il calo ponderale e raggiungere percentuali di riduzione del peso capaci di avere un effetto migliorativo sulle comorbidità (1).

1. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 342-62.

R 79. In passato si è ritenuto che l'uso per brevi periodi dei farmaci per la cura dell'obesità potesse facilitare le modifiche dello stile di vita, in grado di favorire la sostenibilità della riduzione del peso. Gli studi ad oggi condotti, tuttavia, non hanno confermato questa ipotesi. I farmaci attualmente disponibili per il controllo del peso non correggono in modo permanente le alterazioni fisiopatologiche alla base dell'obesità e il loro effetto sul peso viene perso alla sospensione. Pertanto, suggeriamo di utilizzare in modo cronico un farmaco per la riduzione del peso, che sia efficace (riduzione > 5% in 3 mesi) e ben tollerato. In Italia la liraglutide, in base al risultato dello studio SCALE (1), può essere utilizzata fino a tre anni consecutivi con provata efficacia e sicurezza. Anche l'orlistat e il naltrexone/bupropione possono essere utilizzati cronicamente.

Considerare la terapia a cicli come possibile alternativa all'uso cronico: si esegue prima un ciclo di terapia per verificare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco, seguito da un periodo di sospensione; in caso di recupero ponderale, si può iniziare un nuovo ciclo di terapia con le stesse modalità (2).

1. Le Roux CW, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017, 389: 1399-409.
2. Società Italiana dell'Obesità (SIO) Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017.

R 80. Sebbene non siano previsti algoritmi per la scelta del farmaco, nel paziente diabetico obeso suggeriamo come farmaco di prima scelta un analogo del GLP-1, con particolare riferimento a semaglutide, che ha dimostrato un'efficacia superiore alle altre molecole della classe (1,2).

In una recente metanalisi (3) liraglutide ha mostrato efficacia superiore a naltrexone/bupropione e orlistat in termini di riduzione ponderale (rispettivamente -5.25 kg, -4.39 kg, -3.07 kg) in pazienti obesi con o senza DM2.

In alternativa, possono essere considerati gli inibitori del SGLT-2 che, pur non essendo farmaci per la cura dell'obesità, determinano glicosuria che favorisce perdita di calorie, modifiche del metabolismo ed effetto diuretico, promuovendo riduzione del peso. Questo avviene indipendentemente dalla modifica delle abitudini di vita e può essere addizionale rispetto al calo ponderale ottenuto con farmaci che agiscono con altri meccanismi d'azione. L'effetto sul peso di questi farmaci è in parte proporzionale alla quantità di glucosio perso nelle urine; pertanto, sarà massimo in pazienti scompensati con funzione renale normale e minimo nei pazienti in buon compenso con funzione renale ridotta (per eGFR < 45 mL/min il loro utilizzo non è consigliato).

È possibile considerare l'associazione di analoghi del GLP-1 con inibitori di SGLT-2 per ottenere un effetto sinergico sul controllo metabolico e sul peso. Al momento l'utilizzo associato di inibitori di SGLT-2 con analoghi del GLP-1 non è rimborsato dal SSN, ma è autorizzato per dulaglutide ed exenatide LAR per i quali sono stati eseguiti studi di associazione (4,5). La liraglutide, sebbene non sia controindicata in associazione con inibitori di SGLT-2, non ha studi di associazione.

Attualmente è rimborsabile dal SSN solo l'associazione exenatide LAR-dapagliflozin.

Suggeriamo di valutare l'efficacia del trattamento dopo 3 mesi, continuandolo solo nei casi in cui il calo ponderale sia stato di almeno il 5% del peso iniziale (3% nei diabetici) (6,7).

In pazienti che per condizioni socio-economiche, controindicazioni o intolleranza non possano utilizzare farmaci specifici, può essere considerato l'uso di nutraceutici (6): per esempio, Epigallocatechina EG, Citrus Aurantium, Capsaicina, Cissus quadrangularis, Fibre, Aminoacidi, Glucomannano.

1. O'Neil PM, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-

blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018, 392: 637-49.

2. Pratley RE, et al; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, 6: 275-86.
3. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020, 13: 53-64.
4. Ludvik B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, 6: 370-81.
5. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018, 41: 2136-46.
6. SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'obesità. 2016-2017.
7. Yumuk V, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts* 2015, 8: 402-24.

R 81. I farmaci disponibili per la cura dell'obesità agiscono con meccanismi molto diversi. Hanno profili di sicurezza, costi, efficacia ed effetti collaterali diversi con indicazioni diverse, con cui il medico deve avere familiarità per poter scegliere la terapia giusta per il singolo paziente (1-3).

In Italia sono approvati e prescrivibili, ma non rimborsabili dal SSN:

- Orlistat: inibitore della lipasi pancreatica, determina eliminazione fecale di circa il 30% dei trigliceridi ingeriti con il pasto; somministrazione orale, 1 cp 120 mg, x 3 volte al giorno, prima dei pasti principali; prescrivibile se età ≥ 12 anni;
- Liraglutide: anticipa il senso di sazietà, riduce la sensazione di fame e il desiderio di consumo del cibo; somministrazione sottocutanea alla dose massima di 3 mg/die;
- Naltrexone/Bupropione: riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico; somministrazione orale alla dose massima di 32/360 mg/die.

Non sono in vendita in Italia (autorizzazione rifiutata da EMA):

- lorcaserina (aumenta il senso di sazietà), appena ritirata anche da FDA per aumento del rischio oncologico;
- combinazione fentermina/topiramato (sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico).

1. Società Italiana dell'Obesità (SIO) Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017.
2. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice

Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 342-62.

3. Yumuk V, et al, 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: 402-24.

R 82. L'impiego dei farmaci per la cura dell'obesità in Italia è regolato dall'AIFA. Possono essere impiegate, quindi, solo le associazioni autorizzate dall'AIFA. L'unica associazione utilizzabile, pertanto, è naltrexone/ bupropione.

Individualizzazione della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità

- **Q8.** Esiste un ordine gerarchico per l'uso dei farmaci nei pazienti con particolari condizioni? (tabella 10)

Nota: nel seguito alcuni farmaci vengono nominati o raccomandati per l'uso in ambiti specifici, in relazione a efficacia, effetti collaterali, controindicazioni e avvertenze, accumulo negli organi, meccanismo d'azione e dati disponibili per l'uso di quello specifico farmaco in specifiche condizioni. Non si possono rilasciare raccomandazioni esplicite in assenza di dati sull'utilizzo in ambiti specifici, anche se il calo ponderale associato al loro uso può portare a benefici clinici.

Q8.1. Nefropatia cronica

R83. Nel paziente con insufficienza renale terminale non devono essere impiegati farmaci per il calo ponderale, con l'eccezione di orlistat e liraglutide 3 mg, che in casi selezionati possono essere utilizzati con grande cautela (**Grado B; MLE 2**).

R84. In caso di grave insufficienza renale (< 30 mL/min) non è raccomandato l'uso di naltrexone RP/bupropione RP, lorcaserina e fentermina/topiramato RP (**Grado B; MLE 2**).

R85. Nei pazienti con insufficienza renale lieve (50-79 mL/min) e moderata (30-49 mL/min) possono essere usati con cautela tutti i farmaci per il calo ponderale, ma nell'insufficienza renale moderata non devono essere superate le dosi di 8 mg/90 mg x 2/die per naltrexone RP/bupropione RP e di 7.5 mg/46 mg/die per fentermina/topiramato RP (**Grado B; MLE 2**).

R86. Nei pazienti con (o a rischio di) nefropatia da ossalati non si deve impiegare orlistat (**Grado C; MLE 3**). Nei pazienti che sviluppano deplezione di volume, dovuta ad esempio a nausea, vomito o

diarrea, si deve sospendere liraglutide 3 mg (**Grado B; MLE 2**).

Q8.2. Nefrolitiasi

R87. Nei pazienti con anamnesi (o a rischio) di nefrolitiasi i farmaci di scelta per il calo ponderale sono naltrexone RP/bupropione RP, lorcaserina e liraglutide 3 mg (**Grado D**). In questi pazienti bisogna fare attenzione all'uso di fentermina/topiramato RP e orlistat (**Grado A; MLE 1**).

Q8.3. Insufficienza epatica

R88. Nei pazienti con insufficienza epatica tutti i farmaci per il calo ponderale devono essere usati con cautela, ed evitati se l'insufficienza è severa (punteggio Child-Pugh > 9) (**Grado C; MLE 3**).

R89. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata è necessario un aggiustamento della dose per alcuni farmaci: in particolare, la dose massima raccomandata di naltrexone RP/bupropione RP è 1 compressa (8 mg/90 mg) al mattino, quella di fentermina/topiramato RP è 7.5 mg/46 mg/die (**Grado D**).

R90. Nei pazienti in qualsiasi trattamento per il calo ponderale è necessaria la massima allerta per la colelitiasi. Nei pazienti ad alto rischio, usare con cautela liraglutide 3 mg. Misure preventive efficaci comprendono un ritmo più lento nel calo ponderale, l'evitare un'eccessiva restrizione dei grassi nella dieta, o la somministrazione di acido ursodesossicolico (**Grado A; MLE 1**).

Q8.4. Ipertensione

R91. Negli ipertesi i farmaci di scelta sono orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato RP e liraglutide 3 mg (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**). Nei pazienti in trattamento con liraglutide 3 mg e fentermina/topiramato RP bisogna monitorare accuratamente la frequenza cardiaca (**Grado A; MLE 1**). Se possono essere utilizzati altri farmaci per il calo ponderale, è meglio evitare naltrexone RP/bupropione RP, che non riduce la pressione arteriosa ed è controindicato nell'ipertensione non controllata (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

R92. Nei pazienti con obesità la prima linea di trattamento dell'ipertensione arteriosa è l'inibizione del sistema renina-angiotensina (con sartani o ACE-inibitori) (**Grado A; MLE 1**).

R93. Una seconda linea di trattamento è rappresentata dall'aggiunta di calcio-antagonisti (**Grado A; MLE 1**). In alcuni pazienti si può anche pensare all'impiego di β -bloccanti e diuretici tiazidici, che possono avere effetti metabolici avversi; i β -bloccanti e gli alfa-bloccanti possono portare a incremento ponderale (**Grado A; MLE 1**).

Q8.5. Malattia CV e aritmie

R94. Nei pazienti con malattia CV aterosclerotica i farmaci di scelta per il calo ponderale sono orlistat e lorcaserina (**Grado A; MLE 1**). Si possono usare con cautela liraglutide 3 mg, fentermina/topiramato RP e naltrexone RP/bupropione RP, da continuare se si ottengono gli obiettivi di calo ponderale, con attento monitoraggio di frequenza cardiaca e pressione arteriosa (**Grado A; MLE 1**). Sono in corso o in progetto studi sui risultati CV di tutti i farmaci per il calo ponderale (eccetto orlistat).

R95. Nei pazienti con anamnesi di aritmia i farmaci di scelta per il calo ponderale sono orlistat e lorcaserina (**Grado B; MLE 1, ridotto di categoria per mancanza di evidenze**). Naltrexone RP/bupropione RP, liraglutide 3 mg, e fentermina/topiramato RP non sono controindicati, ma devono essere usati con cautela, monitorando frequenza e ritmo cardiaco (**Grado A; MLE 1**).

Q8.6. Depressione con o senza uso di inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina

R96. Tutti i pazienti sottoposti a terapia per il calo ponderale devono essere monitorati per disturbi dell'umore, depressione e ideazione suicidaria (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

R97. Nei pazienti con obesità e depressione si possono prendere in considerazione orlistat, liraglutide 3 mg o fentermina/topiramato RP a dosi di 3.75 mg/23 mg fino a 7.5 mg/46 mg (**Grado A; MLE 1**).

R98. Nei pazienti con obesità e depressione, lorcaserina e naltrexone RP/bupropione RP devono essere usati con cautela o evitati in corso di terapia anti-depressiva (**Grado A; MLE 1**).

Q8.7. Ansia

R99. Nei pazienti con obesità e disturbi d'ansia devono essere usate con cautela le dosi massimali di fentermina/topiramato RP (15 mg/92 mg) (**Grado A; MLE 1**).

Q8.8. Disordini psicotici con o senza trattamento (litio, anti-psicotici atipici, inibitori di monoamino-ossidasi)

R100. I pazienti con disordini psicotici in trattamento con anti-psicotici devono essere trattati con un intervento strutturato sullo stile di vita per promuovere il calo ponderale o prevenire l'aumento di peso (**Grado A; MLE 1**).

R101. Nei pazienti con disordini psicotici in trattamento con anti-psicotici, può essere utile il trattamento con metformina, per promuovere un modesto calo ponderale e un miglioramento metabolico (**Grado A; MLE 1**).

R102. Nei pazienti con obesità e disordini psicotici, bisogna usare cautela nell'uso di qualunque farmaco per promuovere il calo ponderale, per la mancanza di evidenze su sicurezza ed efficacia (**Grado D**).

Q8.9. Disturbi del comportamento alimentare, compreso BED

R103. I pazienti con sovrappeso o obesità in cui si sta valutando il trattamento per il calo ponderale, devono essere sottoposti a screening per BED e iperalimentazione notturna (**Grado B; MLE 3, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

R104. I pazienti con sovrappeso o obesità e BED devono essere trattati con un intervento strutturato sullo stile di vita, associato a terapia cognitivo-comportamentale o altri interventi psicologici (**Grado A; MLE 1**).

R105. Nei pazienti con sovrappeso o obesità e BED, in aggiunta alle modifiche strutturate dello stile di vita e alla terapia cognitivo-comportamentale (o altri interventi psicologici), si può prendere in considerazione il trattamento con orlistat o farmaci approvati che contengano topiramato o bupropione (**Grado A; MLE 1**).

R106. In pazienti con obesità e iperalimentazione notturna si possono prendere in considerazione modifiche strutturate dello stile di vita e/o trattamento con SSRI (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

Q8.10. Glaucoma

R107. Nei pazienti con anamnesi (o a rischio) di glaucoma, i farmaci di scelta per il calo ponderale sono liraglutide 3 mg, orlistat e lorcaserina (**Grado B; MLE 2**). In questi pazienti evitare fentermina/topiramato RP e usare con cautela naltrexone RP/bupropione RP (**Grado C; MLE 2, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

Q8.11. Sindromi convulsive

R108. Nei pazienti con anamnesi (o a rischio) di convulsioni/epilessia, i farmaci di scelta per il calo ponderale sono fentermina/topiramato, lorcaserina, liraglutide e orlistat (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**). In questi pazienti bisogna evitare l'uso di naltrexone RP/bupropione RP.

Q8.12. Pancreatite

R109. Tutti i pazienti con obesità devono essere monitorati per i sintomi tipici di pancreatite (dolore addominale o disturbi gastro-intestinali), vista la dimostrata associazione fra le due malattie (**Grado A; MLE 1**).

R110. I pazienti in terapia con orlistat o incretine (agonisti del recettore GLP-1 o inibitori di DPP-4) devono essere monitorati per lo sviluppo di pancreatite (**Grado C; MLE 3**). In caso di pancreatite pregressa o in corso, bisogna sospendere orlistat e incretine; non ci sono peraltro dati sufficienti per raccomandare la sospensione di orlistat per il calo ponderale, o incretine per il solo rischio di pancreatite (**Grado D**).

Q8.13. Uso di oppiacei

R111. Nei pazienti in terapia cronica con oppiacei, i farmaci di scelta per il calo ponderale sono fentermina/topiramato RP, lorcaserina, liraglutide 3 mg e orlistat, mentre non deve essere usato naltrexone RP/bupropione RP (**Grado B; MLE 1, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

Q8.14. Donne in età fertile

R112. Non si devono usare farmaci per il calo ponderale in gravidanza (**Grado A; MLE 2, innalzato di categoria per l'alta rilevanza**).

R113. Nelle donne in età fertile, tutti i farmaci per il calo ponderale devono essere impiegati in associazione con una contraccezione adeguata (**Grado A; MLE 1**).

R114. Nelle donne che allattano non si devono impiegare farmaci per il calo ponderale (**Grado D**).

Q8.15. Anziani ultra65enni

R115. La terapia per il calo ponderale negli ultra65enni deve prevedere un intervento strutturato sullo stile di vita, che comprenda pasti ipocalorici ed esercizio fisico, avendo in mente chiari obiettivi di salute: la prevenzione del DMT2 nei pazienti ad alto rischio con pre-diabete, l'abbassamento della pressione arteriosa e il

miglioramento dell'artrosi, della mobilità e dell'autonomia funzionale (**Grado A; MLE 1**).

R116. Nei pazienti anziani con sovrappeso o obesità, in valutazione per il calo ponderale, bisogna valutare osteopenia e sarcopenia (**Grado B; MLE 2**).

R117. Nei pazienti anziani con sovrappeso o obesità, i farmaci per il calo ponderale devono essere usati con cautela (**Grado A; MLE 1**); sono necessari ulteriori studi per valutarne efficacia e sicurezza nella popolazione anziana.

Q8.16. Alcolisti/tossico-dipendenti

R118. Nei pazienti con obesità e alcolismo o altre dipendenze, considerare l'uso di orlistat o liraglutide 3 mg (**Grado A; MLE 1**). Negli alcolisti bisogna evitare lorcaserina (potenziale d'abuso per l'euforia a dosi sovra-farmacologiche) e naltrexone RP/ bupropione RP (abbassa la soglia convulsiva). Naltrexone RP/bupropione RP è controindicato durante l'astinenza da alcool (**Grado A; MLE 1**).

Q8.17. Dopo chirurgia bariatrica

R119. Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica bisogna continuare un intervento intensivo sullo stile di vita (**Grado A; MLE 1**). Nei pazienti che hanno recuperato peso ($\geq 25\%$ del peso perso), non hanno risposto all'intervento intensivo sullo stile di vita e non sono candidati a reintervento, si può prendere in considerazione il trattamento con liraglutide (1.8-3.0 mg) o fentermina/ topiramato RP; in questa tipologia di pazienti non sono state valutate sicurezza ed efficacia di altri farmaci per il calo ponderale (**Grado D; MLE 3, abbassato di categoria per mancanza di evidenze**).

Q.8. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

Aggiungiamo le seguenti note.

R 83. La liraglutide in Italia è autorizzata solo se eGFR > 15 mL/min/1.73 m².

R 94. Visti i risultati dello studio LEADER (che ha impiegato liraglutide 1.8 mg), la liraglutide deve essere considerata di prima scelta.

- Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375: 311-22.

R 96. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio anche per DCA compulsivi.

R 119. Un recente studio ha dimostrato efficacia della liraglutide (3 mg/die) nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica con recupero ponderale; la liraglutide veniva iniziata 8 anni dopo e l'efficacia veniva osservata indipendentemente dal tipo di intervento. Nei pazienti che hanno recuperato peso, escludere DCA-BED.

- Wharton S, et al. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obesity* 2019, 9: e13323.

Tabella 9
Farmaci approvati da FDA per il trattamento a lungo termine dell'obesità

Farmaco anti-obesità (nome commerciale) Anno di approvazione FDA	Meccanismo d'azione, nome dello studio, durata dello studio, % calo ponderale maggiore del placebo	Dose	Effetti collaterali comuni	Controindicazioni, precauzioni e problemi di sicurezza □ Controindicazioni • Allerta e problemi di sicurezza	Monitoraggio e commenti
Orlistat Xenical® Alli® (da banco) 1999	Inibitore di lipasi XENDOS 1 anno: 4.0% 4 anni: 2.6%	120 mg x 3/die per bocca (prima dei pasti) Da banco: 60 mg x 3/die per bocca (prima dei pasti)	• Steatorrea • Urgenza fecale • Incontinenza • Flatulenza • Perdite oleose • Alvo frequente • Dolore addominale • Cefalea	☐ Gravidanza e allattamento ☐ Malassorbimento cronico ☐ Colestasi ☐ Nefrolitiasi da ossalati • Rara epato-tossicità grave • Colelitiasi • Malassorbimento di vitamine lipo-solubili • Interazione con altri farmaci: • warfarin (aumento) • anti-epilettici (diminuzione) • levotiroxina (diminuzione) • ciclosporina (diminuzione)	Attenzione a: • colelitiasi • nefrolitiasi • raccomanda multivitaminici standard (che comprendano vitamine A, D, E, e K) al momento di andare a letto o 2 ore dopo orlistat • l'ingestione di > 30% kcal da grassi porta a maggiori effetti collaterali gastro-enterici • approvato dopo i 12 anni • somministra levotiroxina a 4 ore di distanza
Lorcaserina Belviq® 2012	Agonista serotoninergico (5HT2c) BLOSSOM, BLOOM 1 anno: 3-3.6% 2 anni: 3.1%	10 mg x 2/die per bocca	• Cefalea • Nausea • Vertigini • Affaticamento • Xerostomia • Xeroftalmia • Stipsi • Diarrea • Dorsalgia • Rinofaringite • Iperprolattinemia	☐ Gravidanza e allattamento ☐ Sindrome serotoninergica o neurolettica maligna • Mancano dati di sicurezza nei pazienti con depressione • Il rischio di sviluppare sindrome serotoninergica può essere aumentato dall'uso contemporaneo di SSRI, SNRI, MAO-in, bupropione, erba di S. Giovanni • Distimia non controllata • Decadimento cognitivo • Evitare nei pazienti con grave insufficienza epatica o renale • Attenzione nei pazienti con bradicardia, blocco cardiaco, o insufficienza cardiaca • Potenziale tossicità valvolare non dimostrata • Leucopenia	Attenzione a: • sintomi di cardiopatia valvolare • bradicardia • sindrome serotoninergica • sindrome neurolettica maligna • depressione • gravi alterazioni dell'umore, euforia, stato dissociativo • confusione/sonnolenza • priapismo • leucopenia • euforia ad alte dosi può portare ad abuso • ipoglicemia in pazienti con DMT2 trattati con insulina e/o sulfaniluree
Fentermina/Topiramato RP Qsymia® 2012	Fentermina libera noradrenalina Topiramato modula il recettore GABAergico EQUIP, CONQUER, SEQUEL 1 anno: 8.6-9.3% ad alte dosi; 6.6% a dosi terapeutiche 2 anni: 8.7% ad alte dosi; 7.5% a dosi terapeutiche	Dose di partenza: 3.75/23 mg x 4/die per bocca per 2 settimane Dose raccomandata: 7.5/46 mg x 4/die per bocca Dose intensificata: 11.25/69 mg x 4/die per bocca Dose massima: 15/92 mg x 4/die per bocca	• Cefalea • Parestesie • Insonnia • Diminuzione dei bicarbonati • Xerostomia • Stipsi • Rinofaringite • Ansia • Depressione • Decadimento cognitivo (concentrazione e memoria) • Vertigini • Nausea • Disgeusia	☐ Gravidanza e allattamento (teratogenicità topiramato) ☐ Iperitroidismo ☐ Chiusura del glaucoma ad angolo acuto ☐ Uso contemporaneo di MAO-in (entro 14 giorni) • Tachiaritmia • Decadimento cognitivo • Disordini convulsivi • Ansia e attacchi di panico • Nefrolitiasi • Acidosi metabolica ipercloremica • Aggiustamento della dose con insufficienza epatica o renale • Potenziale d'abuso • L'uso combinato con alcool o farmaci depressivi può peggiorare il decadimento cognitivo	Attenzione a: • aumento frequenza cardiaca • sintomatologia depressiva o peggioramento della depressione, specialmente con dosi massimali • ipokalemia (specialmente con idroclorotiazide o furosemide) • miopia acuta e/o dolore oculare • formazione acuta di calcoli renali • ipoglicemia in pazienti con DMT2 trattati con insulina e/o sulfaniluree • potenziale sviluppo di acidosi lattica (ipercloremica senza gap anionico) in combinazione con metformina • MAO-in (almeno 14 giorni di intervallo) • la dose di 15 mg/92 mg non deve essere sospesa improvvisamente (aumentato rischio di convulsioni): scalare nel giro di almeno 1 settimana • controllare ßhCG prima di iniziare, e ripetere il test a domicilio tutti i mesi • controllare elettroliti e creatinina prima e durante trattamento • possibile spotting nelle donne che assumono contraccettivi orali, per l'alterato metabolismo di estrogeni e progestinici

Farmaco anti-obesità (nome commerciale) Anno di approvazione FDA	Meccanismo d'azione, nome dello studio, durata dello studio, % calo ponderale maggiore del placebo	Dose	Effetti collaterali comuni	Controindicazioni, precauzioni e problemi di sicurezza ☐ Controindicazioni • Allerta e problemi di sicurezza	Monitoraggio e commenti
Naltrexone ER/ Bupropione ER Contrave® (in Italia Mysimba) 2014	Antagonista oppioide (naltrexone) Inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina (bupropione) COR-I, COR-II, COR-BMOD 1 anno: 4.2-5.2%	Titolare la dose: 1° settimana: 1 cp (8/90 mg) per bocca al mattino 2° settimana: 1 cp (8/90 mg) x 2/die per bocca 3° settimana: 2 cp (totale 16/180 mg) per bocca al mattino e 1 cp (8/90 mg) per bocca al momento di andare a letto 4° settimana: 2 cp per bocca al mattino e 2 cp al momento di andare a letto (totale 32/360 mg)	• Nausea • Cefalea • Insonnia • Vomito • Stipsi • Diarrea • Vertigini • Ansia • Xerostomia	☐ Gravidanza e allattamento ☐ Ipertensione non controllata ☐ Disordini convulsivi ☐ Anoressia nervosa ☐ Bulimia nervosa ☐ Depressione grave ☐ Astinenza da farmaci o alcool ☐ Uso contemporaneo di MAO-in (entro 14 giorni) ☐ Uso cronico di oppiacei • Aritmia cardiaca • Aggiustare la dose per insufficienza epatica o renale • Glaucoma ad angolo acuto • Emicrania non controllata • Disordine generalizzato d'ansia • Disordine bipolare • Mancano dati di sicurezza nei pazienti con depressione • Convulsioni (bupropione abbassa la soglia convulsiva)	Attenzione a: • aumento frequenza cardiaca e pressione arteriosa • peggioramento depressione o pensieri suicidi • peggioramento emicrania • danno epatico (naltrexone) • ipoglicemia in pazienti con DMT2 trattati con insulina e/o sulfaniluree • convulsioni (bupropione abbassa la soglia convulsiva) • MAO-in (almeno 14 giorni dalla sospensione) • aggiustare la dose per insufficienza epatica o renale • evitare l'assunzione con pasti ricchi di grassi • può dare falsi positivi all'esame urine per anfetamine • bupropione inibisce CYP2D6
Liraglutide 3 mg Saxenda® 2014	Analogo GLP-1 SCALE Obesity & Prediabetes 1 anno: 5.6%	Titolare la dose di 0.6 mg a intervalli settimanali in relazione alla tolleranza (effetti collaterali): • 0.6 mg/die sc → • 1.2 mg/die sc → • 1.8 mg/die sc → • 2.4 mg/die sc → • 3.0 mg/die sc	• Nausea • Vomito • Diarrea • Stipsi • Cefalea • Dispepsia • Tachicardia	☐ Gravidanza e allattamento ☐ Anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o MEN-2 ☐ Pancreatite ☐ Colecistite acuta • Gastroparesi • Vomito e disidratazione possono portare a insufficienza renale grave • Attenzione nei pazienti con anamnesi di pancreatite • Attenzione nei pazienti con colelitiasi • Idee e comportamenti suicidi • Reazioni locali nel sito di iniezione	Attenzione a: • pancreatite • colelitiasi e colecistite • ipoglicemia in pazienti con DMT2 trattati con insulina e/o sulfaniluree • tachicardia • disidratazione da nausea/vomito • Reazioni locali nel sito di iniezione • Titolare la dose in relazione alla tollerabilità (nausea ed effetti collaterali gastrointestinali)
Abbreviazioni: MAO-in = inibitori delle mono-amino-ossidasi. Indicazioni FDA per tutti i farmaci: BMI > 30 kg/m ² o BMI ≥ 27 kg/m ² con comorbidità significative. Dopo 3-4 mesi di trattamento: • Naltrexone ER/bupropione ER e lorcaserina: sospendere il farmaco se il paziente non ha perso almeno il 5% del peso di partenza dopo 12 settimane con la dose di mantenimento. • Fentermina/topiramato ER: continuare se il paziente ha perso almeno il 5% del peso di partenza dopo 12 settimane con la dose raccomandata (7.5 mg/42mg); se il paziente non ha perso almeno il 3% del peso di partenza dopo 12 settimane con la dose raccomandata, il farmaco deve essere sospeso, oppure bisogna aumentare il dosaggio al massimo (15 mg/92 mg); se il paziente non ha perso almeno il 5% del peso di partenza dopo altre 12 settimane con la dose massima, il farmaco deve essere sospeso. • Liraglutide 3 mg: sospendere il farmaco se il paziente non ha perso almeno il 4% del peso di partenza dopo 16 settimane.					

Tabella 10
Farmaci preferiti per il calo ponderale: individualizzazione della terapia

LEGENDA: FARMACO DA PREFERIRE USARE CON CAUTELA EVITARE						
CARATTERISTICHE CLINICHE O MALATTIE CONCOMITANTI		FARMACI PER IL TRATTAMENTO CRONICO DEL PESO				
		Orlistat	Lorcaserina	Fentermina/topiramato RP	Naltrexone RP/bupropione RP	Liraglutide 3 mg
Prevenzione del diabete (sindrome metabolica, pre-diabete)			Dati insufficienti		Dati insufficienti	
Diabete mellito tipo 2						
Ipertensione				Controlla la frequenza cardiaca	Controlla pressione e frequenza cardiaca	Controlla la frequenza cardiaca
					Controindicato nell'ipertensione non controllata	
Malattia CV	Coronaropatia			Controlla la frequenza cardiaca	Controlla pressione e frequenza cardiaca	Controlla la frequenza cardiaca
	Aritmia			Controlla ritmo e frequenza cardiaca	Controlla ritmo, pressione e frequenza cardiaca	Controlla ritmo e frequenza cardiaca
	Scompenso	Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti
Nefropatia cronica	Lieve (50–79 mL/min)					
	Moderata (30–49 mL/min)			Non superare 7.5 mg/46 mg/die	Non superare 8 mg/90 mg x 2/die	
	Severa (< 30 mL/min)	Controlla nefropatia da ossalati	Clearance urinaria dei metaboliti del farmaco	Clearance urinaria del farmaco	Clearance urinaria del farmaco	Evitare vomito e deplezione di volume
Nefrolitiasi		Calcoli di ossalato di calcio		Calcoli di fosfato di calcio		
Insufficienza epatica	Lieve-moderata (Child-Pugh 5–9)	Controlla colelitiasi	Metabolismo epatico del farmaco	Non superare 7.5 mg/46 mg/die	Non superare 8 mg/90 mg al mattino	Controlla colelitiasi
	Severa (Child-Pugh > 9)	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Depressione			Insufficienti dati di sicurezza	Evitare la dose massima: 15 mg/92 mg/die	Insufficienti dati di sicurezza	
			Evitare combinazione con farmaci serotoninergici		Evitare negli adolescenti e giovani adulti	
Ansia				Evitare la dose massima: 15 mg/92 mg/die		
Psicosi		Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati insufficienti
Disordine da alimentazione compulsiva			Dati insufficienti; però, possibile beneficio basato su riduzione della brama di cibo	Dati insufficienti; però, possibile beneficio basato su studi con topiramato	Dati insufficienti; però, possibile beneficio basato su studi con bupropione	Dati insufficienti
					Evitare nei pazienti con abuso di lassativi o bulimia nervosa	
Glaucoma				Controindicato, può scatenare la chiusura dell'angolo	Può scatenare la chiusura dell'angolo	
Disordini convulsivi				In caso di sospensione, scalare lentamente	Bupropione abbassa la soglia convulsiva	
Pancreatite		Controlla i sintomi				Controlla i sintomi
						Evita se malattia pregressa o in atto
Use di oppiacei					Azione antagonista di oppioidi e oppiacei	
Donne in età fertile	Gravidanza	Usare contraccettivi e sospendere in caso di gravidanza	Usare contraccettivi e sospendere in caso di gravidanza	Usare contraccettivi e sospendere in caso di gravidanza (test di gravidanza mensile per rilievo precoce; rischio di labio-palatoschisi)	Usare contraccettivi e sospendere in caso di gravidanza	Usare contraccettivi e sospendere in caso di gravidanza
	Allattamento	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Età ≥ 65 anni *		Dati limitati	Dati insufficienti	Dati limitati	Dati insufficienti	Dati limitati
Alcolismo/Tossico-dipendenza			Può avere potenziale d'abuso dato da euforia ad alte dosi	Dati insufficienti, anche se topiramato può dare benefici terapeutici	Evitare per il rischio convulsivo e l'abbassamento della soglia convulsiva del bupropione	
Post-chirurgia bariatrica		Dati insufficienti	Dati insufficienti	Dati limitati	Dati insufficienti	Dati disponibili con 1.8 – 3.0 mg/die

* Usare farmaci solo avendo in mente chiari obiettivi di salute; valutare il paziente per osteoporosi e sarcopenia

Chirurgia bariatrica

- **Q9. La chirurgia bariatrica è efficace per trattare l'obesità?**

Nota: non è stata fatta una nuova revisione dei quesiti relativi alla chirurgia bariatrica. Sono state aggiornate le "Linee guida per il trattamento peri-operatorio, nutrizionale, metabolico e non chirurgico del paziente sottoposto a chirurgia bariatrica, aggiornamento 2019" edite da AACE, ACE, Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association e American Society of Anesthesiologists. Trascriviamo qui le raccomandazioni chiave di quelle LG rilevanti per i quesiti qui espressi.

Q9.1. La chirurgia bariatrica è efficace per trattare l'obesità e le complicanze correlate all'eccesso ponderale?

R120. Devono essere candidati a chirurgia bariatrica pazienti con BMI ≥ 40 kg/m² senza problemi medici coesistenti, in cui la procedura non sia associata a rischio eccessivo (**Grado A; MLE 1**). Dalla pubblicazione delle precedenti LG del 2013, il ruolo della chirurgia metabolica nel trattamento del DM2 ha avuto una crescita rilevante. È stato dimostrato che la chirurgia bariatrica/metabolica ottiene un controllo migliore del metabolismo glicemico nei pazienti con obesità e DM2 rispetto ad altri interventi comportamentali e farmacologici, con un sostanziale taglio dei costi. Nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica è stato riportato miglioramento degli esiti CV e della QoL (questa frase è stata aggiunta a integrazione).

Q9.2. Quando impiegare la chirurgia bariatrica per trattare l'obesità e le complicanze correlate all'eccesso ponderale?

R121. Possono essere valutati per la chirurgia bariatrica pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² e una o più delle complicanze più gravi correlate all'obesità: DMT2, ipertensione, OSA, sindrome obesità-ipoventilazione, sindrome di Pickwick, NAFLD o NASH, pseudo-tumor cerebrali, GERD, asma, malattia da stasi venosa, incontinenza urinaria grave, artrosi invalidante, o grave compromissione della qualità di vita. Possono essere valutati per una procedura bariatrica anche pazienti con BMI 30-34.9 kg/m² con diabete o sindrome metabolica, anche se le evidenze sono ancora limitate per il piccolo numero di pazienti studiati e la mancanza di dati a lungo termine sul beneficio netto:

- BMI ≥ 35 kg/m² e obiettivo terapeutico di controllo del peso e miglioramento dei marcatori biochimici di rischio CVD (**Grado A; MLE 1**).
- BMI ≥ 30 kg/m² e obiettivo terapeutico di controllo del peso e miglioramento dei marcatori biochimici di rischio CVD (**Grado B; MLE 2**).
- BMI ≥ 30 kg/m² e obiettivo terapeutico di controllo glicemico nel DM2 e miglioramento

dei marcatori biochimici di rischio CVD (**Grado C; MLE 3**).

R122. Al di là del criterio di BMI, non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare una procedura bariatrica al solo scopo di controllare i valori glicemici, o abbassare i livelli lipidici, o ridurre il rischio CVD (**Grado D**).

R123. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione pre-operatoria delle complicanze correlate al peso e delle cause di obesità, con attenzione particolare a quei fattori che influiscono sull'indicazione all'intervento o possono essere migliorati dal calo ponderale conseguente alla procedura (**Grado A; MLE 1**).

Q 9. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 119. La liraglutide (1.8 mg) si è dimostrata efficace nel trattamento del DM2 persistente o recidivante dopo chirurgia bariatrica.

- Miras AD, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7: 549-59.

R 120-123. L'aggiornamento 2019 delle LG AACE specifica i valori di BMI in relazione all'etnia: nella popolazione di origine asiatica il valore normale è 18.5-22.9 kg/m², quello indicativo di sovrappeso 23-24.9 kg/m², e quello indicativo di obesità è ≥ 25 kg/m² (1). AACE e ADA (1,2) concordano nell'indicare questi cut-off per l'accesso alla chirurgia metabolica:

- chirurgia raccomandata dopo adeguato screening se BMI ≥ 40 kg/m² (37.5 negli asiatici);
- in pazienti con BMI 35-39.9 (32.5-37.4 negli asiatici) la chirurgia è da considerare in adulti con una o più complicanze correlate all'obesità se gli obiettivi (riduzione ponderale duratura e miglioramento delle comorbidità) non sono stati raggiunti con metodi non chirurgici;
- da considerare in adulti con DM2 e BMI 30-34.9 (27.5-32.4 negli asiatici) se gli obiettivi (riduzione ponderale duratura e miglioramento delle comorbidità, iperglicemia compresa) non sono stati raggiunti con metodi non chirurgici di dimostrata efficacia.

In Italia l'età di accesso alla chirurgia bariatrica è previsto all'età di 18-65 anni, salvo eccezioni valutate presso centri specializzati. Controindicazioni assolute (3):

- disturbi psichiatrici: schizofrenia non stabilizzata, disturbo bipolare non stabilizzato;
- oligofrenia grave;
- deficit cognitivi acquisiti;
- dipendenza da alcool e/o da sostanze stupefacenti;
- pregresso tentativo di suicidio;

- insufficiente comprensione della procedura chirurgica;
- storia documentata di scarsa aderenza ai piani terapeutici.

Controindicazioni relative (3):

- disturbi d'ansia e/o depressione, disturbi dell'umore (da rivalutare dopo terapia adeguata);
- BED, in cui si può valutare l'opportunità di un intervento, purché il paziente venga seguito in un servizio specialistico per DCA.

Nell'adolescente la chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione (4) con BMI > 35 kg/m² in presenza di comorbidità grave (DMT2, OSA moderata-severa, pseudo-tumor cerebri, grave NASH) o > 40 kg/m² in presenza di altra comorbidità. Devono comunque essere soddisfatti tutti questi criteri:

- stadio di Tanner IV o V;
- maturità scheletrica completata almeno al 95%;
- adeguata capacità di comprensione e maturità di giudizio;
- adeguata terapia psichiatrica se indicata;
- adeguato supporto sociale e adeguata motivazione del paziente e dei familiari e capacità di aderire alle indicazioni.

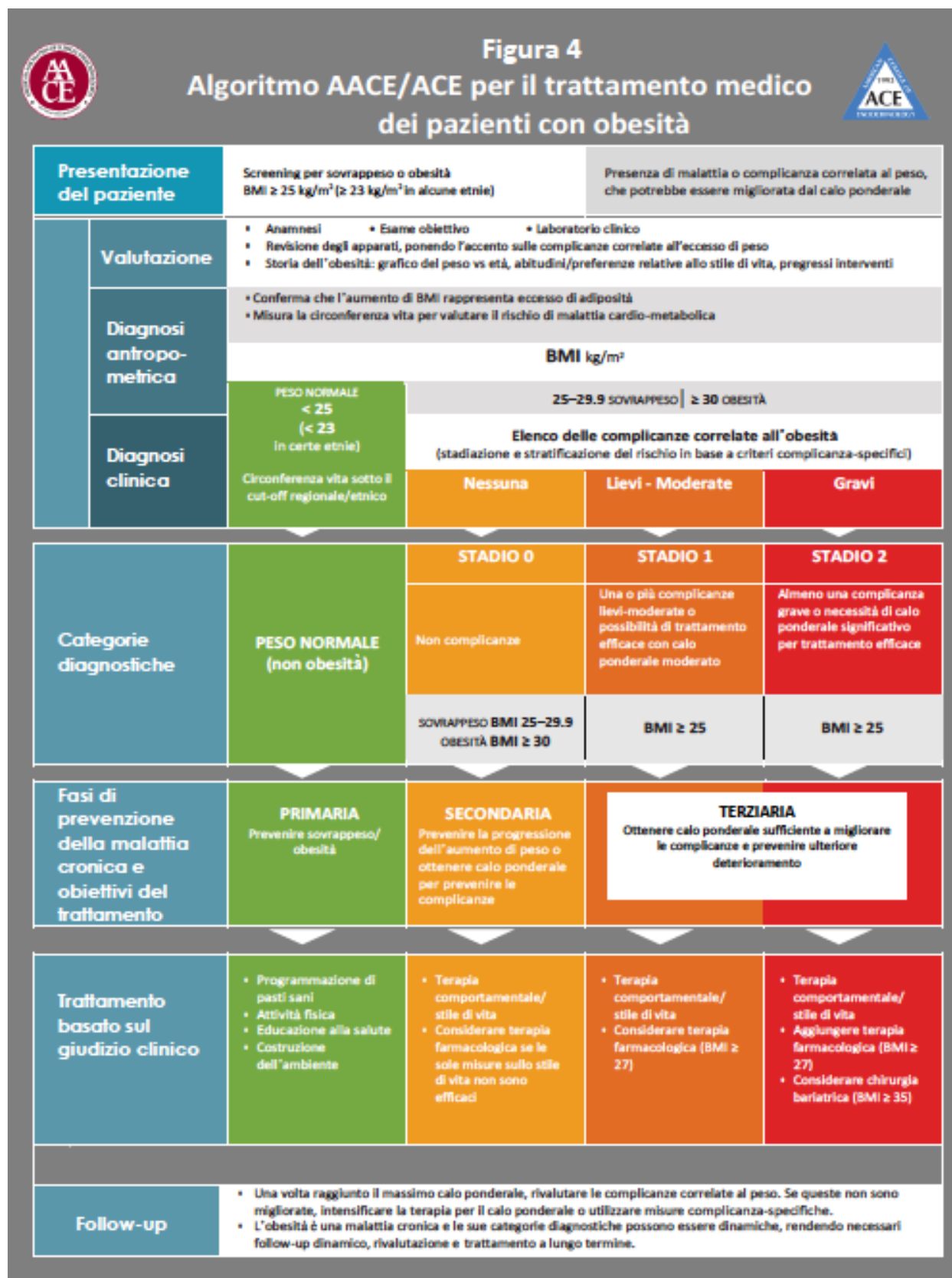
Studi recenti hanno dimostrato che la chirurgia bariatrica si associa a calo ponderale sostanziale e persistente nella maggior parte dei casi, con diminuzione di mortalità, miglioramento dei fattori di rischio CV, riduzione del tasso di incidenza di alcuni tumori, prevenzione del DM2, miglioramento della funzione polmonare, della mobilità e della QoL (1).

Particolare attenzione va mantenuta anche nella fase post-chirurgia bariatrica, non solo per gli eventuali rischi nutrizionali, ma anche per il rischio di eventuale

ripresa di peso e re-insorgenza di obesità e diabete (5,6).

1. Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract* 2019, 25: 1346-59.
2. ADA. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020, 43 suppl 1: S89-97.
3. SICOB. Linee guida di chirurgia dell'obesità, edizione 2016.
4. Sbraccia P, et al. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità SIO-ADI 2016-2017.
5. Busetto L, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017, 10: 597-632.
6. Busetto L, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released "Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management". *Obes Surg* 2018, 28: 2117-21.

MODELLO DI TRATTAMENTO CRONICO DELL'OBESITÀ DI AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS e AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY



L'obesità è una malattia cronica con carico ingravescente di sofferenze per il paziente e costi per la società a livello mondiale. L'idea che l'obesità sia

la scelta di uno stile di vita e soprattutto un problema cosmetico, non soltanto è smentita dall'evidenza scientifica, ma ha rovinato i nostri pazienti e le nostre

società. Con l'aumentata efficacia e la maggiore disponibilità di opzioni di trattamento, è d'obbligo che gli sforzi complessivi del nostro modello di cura medica cronica vengano focalizzati su prevenzione e trattamento dell'obesità. Questo spostamento di paradigma può avere successo solo attraverso l'attivazione dei sistemi sanitari, nonché l'implementazione di provvedimenti legislativi che assicurino ai pazienti l'accesso a terapie di efficacia dimostrata. Le LG integrate dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e dell'American College of Endocrinology (ACE) per il trattamento medico dei pazienti con obesità rappresentano un modello di cura medica cronica basato sull'evidenza, che pone l'accento sulle terapie per il calo ponderale mirate alla prevenzione e trattamento delle complicanze correlate all'obesità. Questa LG affronta l'obesità come una malattia cronica causa di morbidità, mortalità e compromissione della qualità di vita. La LG indica la necessità di un trattamento più aggressivo nei pazienti con complicanze correlate al peso che possono trarre maggior beneficio dal calo ponderale, in modo da ottimizzare i rapporti rischio/beneficio e costo-efficacia (cioè l'approccio centrato sulle complicanze). Il modello di cura medica cronica propugnato da questa LG non è isolato ma inserito nel contesto dei nostri sistemi sanitari, di comunità, di governo e di società. Per questo motivo, un modello di cura medica cronica per l'obesità deve diventare una componente operativa integrata nel sistema sanitario ed essere condivisa dall'intera società, per ottimizzare i benefici per i pazienti e in generale per la salute pubblica.

Il concetto generale di modello di cura medica cronica per la gestione delle malattie è stato introdotto negli anni '90 nell'ambito delle cure primarie e ad esso è stato attribuito il miglioramento degli esiti clinici. Il nucleo centrale è un modello di paziente pro-attivo e partecipe, nell'ambito di un sistema sanitario preparato e pro-attivo. In generale, ci sono 3 ambiti correlati per il modello di cura medica cronica: la comunità, il sistema sanitario e l'organizzazione dei fornitori (libera professione, centri di salute, sistemi integrati, ecc.). Le 6 componenti integrate del modello di cura medica cronica AACE/ACE per l'obesità sono:

- 1° componente: **costruzione dell'ambiente** (contestualizzazione; risorse, leggi e politiche di comunità; spazi pubblici sicuri per svolgere attività fisica, educazione allo stile di vita, auto-aiuto e socializzazione; minimizzazione delle spinte obesogene; comprende domicilio e luogo di lavoro);
- 2° componente: **sistema sanitario** (riconoscimento prioritario della promozione della salute e della prevenzione dell'obesità, con un modello economico favorevole [riforma dei costi] che coinvolga i professionisti sanitari [MMG e specialisti] e i pazienti, per far sì che la cura dell'obesità sia integrata, basata sull'evidenza, economicamente sostenibile e accessibile);
- 3° componente: **supporto decisionale** (creazione

e implementazione elettronica di LG basate sull'evidenza per la cura integrata dell'obesità, centrata sulle complicanze);

- 4° componente: **progetto di implementazione del sistema** (creazione e coordinamento di un team di cura per l'obesità, disponibile per incontri di routine con i pazienti e orientato alla gestione di problemi acuti e cronici; comprende stile di vita, terapia farmacologica e procedure bariatriche);
- 5° componente: **sistemi di informazione clinica** (cura routinaria del paziente, LG, feed-back interattivi, registri);
- 6° componente: **aiuti per l'auto-gestione** (educazione, medicina comportamentale, follow-up e feed-back riguardanti la cura dell'obesità; riconoscimento da parte del paziente della necessità di prevenzione e cura dell'obesità).

L'integrazione efficace delle componenti di questo modello di cura medica cronica è cruciale per il successo dell'implementazione e la realizzazione dei migliori esiti clinici di una cura integrata dell'obesità centrata sulle complicanze. I processi specifici per il modello di cura medica cronica sono stati descritti come tessere di un puzzle e sono descritti qui nel contesto del modello di cura medica cronica AACE e ACE per l'obesità:

- 1° tessera: **leadership dedicata** (orientamento verso una cura pro-attiva, focalizzata su promozione della salute, prevenzione dell'obesità, e gestione integrata dell'obesità, centrata sulle complicanze, per migliorare la salute del paziente);
- 2° tessera: **miglioramento basato sui dati** (interventi e misure basati sull'evidenza; uso di registri; studi clinici disegnati in modo appropriato);
- 3° tessera: **creazione di una rete** (creare un legame del paziente e del MMG con un team di cura dell'obesità; base per la misurazione delle prestazioni);
- 4° tessera: **cura di gruppo** (con un team composto da elementi di guida [MMG, endocrinologo, o altro specialista nella cura dell'obesità e professionisti con esperienza avanzata] e di sostegno [infermiere, dietista, comportamentista, psicologo, farmacista, allenatore, assistente sociale, ecc.]);
- 5° tessera: **collaborazione fra paziente e team** (paziente attivato e autonomo, con un gruppo pro-attivo empatico di sostegno; medico che promuove comportamenti personali salutari; colloqui motivazionali, decisioni condivise, relazioni di fiducia);
- 6° tessera: **attenzione a livello di popolazione** (promozione routinaria della salute e pratica di servizi preventivi; uso di equipe specializzate per i pazienti con complicanze specifiche correlate al peso; interventi sulle famiglie che affrontino l'obesità infantile; identificazione di parametri rilevanti [p.e. peso, BMI, circonferenza vita, controllo di pressione arteriosa, lipidi, funzione renale ed epatica, alleviazione dei sintomi, prestazioni, riduzione degli eventi avversi

cardiaci maggiori]);

- 7° tessera: **continuità delle cure** (è necessaria per un modello di cura medica cronica efficace ed è legata a tutte le tessere; richiede una riforma del sistema di pagamento);
- 8° tessera: **miglioramento dell'accesso alle cure** (compresi notti e week-end, aumento della capacità di far fronte alle richieste; consulenze elettroniche e telefoniche, visite di gruppo, telemedicina, uso efficiente dei membri del team di cura dell'obesità, riforma del sistema di pagamento);
- 9° tessera: **cure coordinate e integrate** (cure primarie, calo ponderale, complicanze correlate al peso, altre cure specialistiche; responsabilità da parte del MMG; comprende pazienti ambulatoriali, ricoverati e lungo-degenti; infrastrutture logistiche, trasporti, spiegazioni e

traduzioni, comfort e sicurezza, accesso a dispositivi elettronici, condivisione delle informazioni);

- 10° tessera: **metodi alternativi** (riforma dei pagamenti per guidare e facilitare modalità innovative per ciascuna delle tessere precedenti, per ottimizzare la cura dell'obesità).

In conclusione, il modello AACE/ACE aggiornato di cura medica cronica per l'obesità si focalizza su un approccio controcorrente (3), che promuove la salute generale e previene l'obesità come stato di malattia, ma allo stesso tempo fornisce una gestione integrata della malattia, centrata sulle complicanze. Il modello di cura medica cronica usa LG per il trattamento dell'obesità basate sull'evidenza, per definire un approccio coordinato, necessario per bloccare le sofferenze e i costi sociali crescenti di questa malattia.

Tabella 11

Inquadramento diagnostico per sovrappeso/obesità compatibile con le fasi di prevenzione della malattia cronica

Inquadramento diagnostico per sovrappeso, obesità complicata con le fasi di prevenzione della malattia cronica			
DIAGNOSI	COMPONENTE ANTROPOMETRICA	COMPONENTE CLINICA *	FASI DI PREVENZIONE/ TRATTAMENTO
Normale	BMI 25 kg/m ²		Primaria
Sovrappeso stadio 0	BMI 25-29.9 kg/m ²	Non complicanze dell'obesità	Secondaria
Obesità stadio 0	BMI ≥ 30 kg/m ²		
Obesità stadio 1	BMI ≥ 25 kg/m ²	Presenza di 1 o più complicanze lievi-moderate correlate all'obesità	Terziaria
Obesità stadio 2	BMI ≥ 25 kg/m ²	Presenza di 1 o più complicanze gravi correlate all'obesità	
* La stadiazione delle complicanze come lievi-moderate (stadio 1) o gravi (stadio 2) si basa su criteri complicità-specifici			

Tabella 12
Diagnosi e terapia medica dell'obesità

DIAGNOSI		STADIAZIONE E TRATTAMENTO COMPLICANZA-SPECIFICO		
Componente antropometrica (BMI kg/m ²)	Componente clinica	Stadio di malattia	Fase di prevenzione della malattia cronica	Terapia suggerita (basata sul giudizio clinico)
< 25 < 23 in alcune etnie circonferenza vita sotto i limiti regionali/etnici		Peso normale (non obesità)	Primaria	Stile di vita sano: programmazione di pasti sani/ attività fisica
25–29.9 23–24.9 in alcune etnie	Valuta la presenza o assenza di complicanze correlate all'adiposità e la loro gravità: • sindrome metabolica • pre-diabete • DMT2 • dislipidemia • ipertensione • malattia CV • NAFLD e NASH • PCOS • infertilità femminile • ipogonadismo maschile • OSA • asma/ipер-reattività bronchiale • artrosi • incontinenza urinaria da sforzo • GERD • depressione	Sovrappeso stadio 0 (non complicanze)	Secondaria	Modifiche dello stile di vita: programmazione di pasti sani a ridotto contenuto calorico/ attività fisica / interventi comportamentali
≥ 30 ≥ 25 in alcune etnie		Obesità stadio 0 (non complicanze)	Secondaria	Modifiche dello stile di vita: programmazione di pasti sani a ridotto contenuto calorico/ attività fisica / interventi comportamentali Farmaci per il calo ponderale: da considerare se le modifiche dello stile di vita non riescono a prevenire il progressivo incremento ponderale (BMI ≥ 27)
≥ 25 ≥ 23 in alcune etnie		Obesità stadio 1 (≥ 1 complicanze lievi-moderate)	Terziaria	• Modifiche dello stile di vita: programmazione di pasti sani a ridotto contenuto calorico/ attività fisica / interventi comportamentali • Farmaci per il calo ponderale: da prendere in considerazione se le modifiche dello stile di vita non riescono a raggiungere l'obiettivo terapeutico o da iniziare insieme (BMI ≥ 27)
≥ 25 ≥ 23 in alcune etnie		Obesità stadio 2 (almeno 1 complicanza severa)	Terziaria	• Modifiche dello stile di vita: programmazione di pasti sani a ridotto contenuto calorico/ attività fisica / interventi comportamentali • Aggiungere farmaci per il calo ponderale: da iniziare insieme con le modifiche dello stile di vita (BMI ≥ 27) • Considerare chirurgia bariatrica: (BMI ≥ 35)

- Tutti i pazienti con BMI ≥ 25 hanno sovrappeso o obesità stadio 0 o maggiore, in relazione alla valutazione clinica iniziale per la presenza e gravità delle complicanze. Questi pazienti dovrebbero essere seguiti nel tempo e valutati per le modifiche delle componenti diagnostiche antropometriche e cliniche. Le diagnosi di sovrappeso/obesità stadio 0, obesità stadio 1, e obesità stadio 2 non sono statiche, e la progressione di malattia può obbligare a utilizzare in futuro una terapia più aggressiva per ottenere il calo ponderale. Bisogna confermare clinicamente che valori di BMI ≥ 25 rappresentano un eccesso di adiposità, valutando muscolatura, edemi, sarcopenia, ecc.
- Gli stadi sono determinati usando criteri specifici per ciascuna complicanza correlata all'obesità: stadio 0 = assenza di complicanza; stadio 1 = lieve-moderata; stadio 2 = severa.
- I piani di trattamento devono essere individualizzati; gli interventi suggeriti sono appropriati al fine di ottenere il grado sufficiente di calo ponderale generalmente richiesto per trattare la complicanza correlata all'obesità a quello stadio definito di gravità.
- Un BMI ≥ 27 è compatibile con le raccomandazioni definite da FDA per i farmaci per il calo ponderale.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Caitlin Rothermel per il lavoro editoriale e la formattazione della bibliografia, il personale AACE e AACE per il contributo dato alla pubblicazione di questa LG, e i revisori i cui commenti assennati hanno rinforzato il livello del documento.

Revisori critici

Fida Bacha, MD, Associate Professor Pediatrics-Nutrition, Baylor College of Medicine, Associate Professor Pediatrics, Pediatric Endocrinology and Diabetes, Texas Children's Hospital, Houston, TX.

Nancy Bohannon, MD, FACP, FACE, Private Practice Monteagle Medical Center, St. Luke's Hospital, San Francisco, CA.

George A. Bray, MD, MACP, MACE, Boyd Professor and Professor of Medicine, Pennington Center, Louisiana State University, Baton Rouge, LA

Michael A. Bush, MD, Clinical Chief, Division of Endocrinology, Cedars-Sinai Medical Center, Associate Clinical Professor, Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA.

Felice Caldarella, MD, FACP, CDE, FACE, Center for Endocrine Health, Clinton, NJ.

Rhoda Cobin, MD, MACE, ECNU, Clinical Professor of Medicine, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY.

Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE, Medical Director, Scripps Whittier Diabetes Institute, Clinical Professor of Medicine, University of California, San Diego, President of Diabetes and Endocrine Associates, La Jolla, CA.

Ken Fujioka, MD, Department of Diabetes and Endocrinology, Scripps Clinic, La Jolla, CA.

J. Michael Gonzalez-Campoy, MD, PhD, FACE, Medical Director and CEO, Minnesota Center for Obesity, Metabolism and Endocrinology, PA (MNCOME), Eagan, MN.

Yehuda Handelsman MD, FACP, FNLA, FACE, Medical Director and Principal Investigator, Metabolic Institute of America, Tarzana, CA.

Robert R. Henry, MD, Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California San Diego, Chief, Section of Diabetes, Endocrinology & Metabolism, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California.

Janet B. McGill, MD, FACE, Professor of Medicine, Director, Fellowship in Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

Travis McKenzie, MD, Endocrine and Metabolic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Etie S. Moghissi, MD, FACP, FACE, Clinical Associate Professor, University of California Los Angeles, Marina del Rey, CA.

Domenica M. Rubino, MD, Director, Washington Center for Weight Management and Research, Arlington, VA.

Donna H. Ryan, MD, FACP, FTOS, Professor Emerita and Consultant, Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA.

Sunil Wimalawansa, MD, PhD, MBA, FCCP, FACP, FRCP, DSc, FACE, Cardio Metabolic Institute, Somerset, NJ.

Farhad Zangeneh, MD, FACP, FACE, Consultant in Endocrinology |Medical Director, Endocrine, Diabetes & Osteoporosis Clinic, Sterling, VA.

Revisore esterno speciale

Donna Ryan, MD, Professor Emerita, Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA.

CONFLITTI DI INTERESSE

Membri della Task Force

Dr. W. Timothy Garvey riferisce di essere consulente per AstraZeneca, Vivus, LipoScience, Daiichi Sankyo, Janssen, Eisai, Takeda, Boehringer Ingelheim e Novo Nordisk. È azionista di Ionis, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Merck e Eli Lilly. Ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Merck, Weight Watchers, Sanofi, Eisai, AstraZeneca, Lexicon, Pfizer, Novo Nordisk, e Elcelyx.

Dr. Jeffrey I. Mechanick riferisce di essere consulente per Abbott Nutrition International.

Dr. Elise M. Brett riferisce che il coniuge è dipendente di Novo Nordisk.

Dr. Alan J. Garber riferisce di essere consulente per Novo Nordisk, Janssen e Merck.

Dr. Daniel L. Hurley riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.

Dr. Ania M. Jastreboff riferisce di aver ricevuto sostegno alla ricerca da National Institutes of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, the Patterson Trust Award in Clinical Research, e una borsa di studio da Endocrine Fellows Foundation.

Dr. Karl Nadolsky riferisce di essere azionista di Leaner Living, Arena, Orexigen, e Vivus.

Dr. Raymond Plodkowski riferisce di essere stato oratore per Takeda, Novo Nordisk, e Janssen.

Dr. Rachel Pessah-Pollack riferisce di essere stato oratore per Boehringer Ingelheim.

Revisori critici della LG

Dr. Fida Bacha riferisce di aver ricevuto sostegno alla ricerca da Janssen.

Dr. Nancy Bohannon riferisce di essere consulente per IR2Dx, Merck, AstraZeneca, iXensor, e Sanofi. È stata oratore per Merck, AstraZeneca, Sanofi, Novo Nordisk, e Boehringer Ingelheim/Lilly. È azionista di Eli Lilly, Novo Nordisk, Halozyne, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Vivus, Pfizer, Medtronic, Merck, Novartis, MannKind, e Teva.

Dr. George A. Bray riferisce di essere stato oratore per Herbalife International of America, Novo Nordisk, e Takeda. È consulente per Medifast.

Dr. Michael A. Bush riferisce di essere membro del comitato consultivo di Janssen e Eli Lilly. È stato oratore per Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, e Boehringer Ingelheim.

Dr. Felice Caldarella riferisce di essere stato oratore per Novo Nordisk e Takeda.

Dr. Rhoda Cobin riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.

Dr. Daniel Einhorn riferisce di essere azionista di Halozyme. È consulente e ricercatore clinico per Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca, Takeda, Merck, Janssen, Freedom Meditech, e GlySens.

Dr. Ken Fujioka riferisce di essere consulente per Novo Nordisk, Takeda, Eisai, Zafgen, e Gelesis. È stato oratore per Takeda, Novo Nordisk, Eisai, AbbVie, e Shire.

Dr. J. Michael Gonzalez-Campoy riferisce di essere consulente per Novo Nordisk e ValenTx. È stato oratore per Janssen, Eisai, Vivus, AstraZeneca, Takeda, GSK, e Novo Nordisk. Ha ricevuto sostegno alla ricerca da Novo Nordisk, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Eisai, e Ipsen.

Dr. Yehuda Handelsman riferisce che ha ricevuto supporto alla ricerca e onorari come consulente e oratore da Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eisai, Esperion, Grifols, GSK, Hanmi, Intarcia, Janssen, Lexicon, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Takeda, e Vivus.

Dr. Robert R. Henry riferisce di essere consulente per Alere, Intarcia, Ionis, Johnson & Johnson/Janssen, e Sanofi. È membro del comitato consultivo di AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Elcelyx, Intarcia, Johnson & Johnson/Janssen, Novo Nordisk, e Sanofi. Ha ricevuto sostegno alla ricerca da Hitachi, Eli Lilly, e ViaCyte. È azionista di Intarcia.

Dr. Janet B. McGill riferisce che ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Novartis, Intarcia, Novo Nordisk, Pfizer, e Dexcom. È consulente per Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen, Merck, e Novo Nordisk.

Dr. Travis J. McKenzie riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.

Dr. Etie S. Moghissi riferisce di essere consulente per Novo Nordisk, AstraZeneca, Takeda, Merck, Janssen, e Sanofi. È stata oratore per Novo Nordisk, Janssen, Takeda, Merck, Lilly, Boehringer Ingelheim, e AstraZeneca. È azionista di Novo Nordisk e Janssen.

Dr. Domenica M. Rubino è membro del comitato di monitoraggio attraverso AXIO per Takeda e Zafgen. È stata oratore per Eisai e consulente e oratore per Novo Nordisk.

Dr. Sunil Wimalawansa riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.

Dr. Farhad Zangeneh riferisce di essere consulente per Eisai, Eli Lilly, Janssen, e Vivus. È stato oratore per Takeda, AbbVie, GSK, Lilly, Janssen, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Arbor, Takeda, Eisai, Amgen, e Endo. È azionista di Novo Nordisk, Sanofi, Johnson & Johnson, Janssen, Merck, Amgen, Regeneron, Celgene, Allergan, e Biogen.

Revisore esterno speciale

Dr. Donna H. Ryan riferisce di essere membro del comitato consultivo e oratore per Novo Nordisk e Takeda. È membro del comitato consultivo di Pfizer, Janssen, Real Appeal, e Gila Therapeutics. È consulente per Amgen e Scientific Intake ed è stata oratore per Eisai.

Collaboratori alla traduzione e contestualizzazione italiana. Negli ultimi 2 anni:

- **Roberto Attanasio:** iscrizione a congressi da IBSA, Pfizer e Novartis
- **Giorgio Borretta:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Enrico Papini:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Marco Chianelli:** iscrizione a congressi da AstraZeneca, Eli-Lilly, Menarini, Novo Nordisk
- **Carla Micaela Cuttica:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Giovanni De Pergola:** compensi come relatore da Bruno Farmaceutici, Guidotti, MSD, Servier; consulente per Novo Nordisk
- **Simonetta Marucci:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale