

OBSCORE: un punteggio di rischio data-driven per la prioritizzazione delle terapie per l'obesità, oltre il BMI

Demircan K, Carrasco-Zanini J, Williamson A, et al. — Queen Mary University of London, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Helmholtz Zentrum München, in collaborazione con Eli Lilly and Company

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04353-2>

I nuovi farmaci per l'obesità, dagli agonisti del GLP-1 ai duplici agonisti GLP-1/GIP, hanno dimostrato un'efficacia importante nei trial registrativi. Resta però irrisolto un problema cruciale per la pratica clinica quotidiana: chi trattare per primo, quando le risorse (economiche, di accesso ai farmaci, di tempo clinico) sono limitate. Il criterio attualmente più utilizzato per stabilire l'eleggibilità al trattamento resta il BMI, nonostante sia sempre più evidente che si tratti di una misura incompleta, e in alcuni casi persino fuorviante, del rischio clinico reale di un paziente. Questo studio, pubblicato su Nature Medicine, propone un approccio alternativo, data-driven: OBSCORE, un punteggio di rischio derivato con tecniche di *machine learning* capace di predire l'insorgenza di 18 complicanze dell'obesità, integrando informazioni oltre il BMI.

Gli autori hanno analizzato circa 197.000 partecipanti della UK Biobank con BMI ≥ 27 kg/m², selezionati con criteri di inclusione sovrapponibili a quelli del trial SURMOUNT-1, partendo da un pool iniziale di ben 2.390 potenziali predittori: dati anagrafici e socioeconomici, anamnesi patologica e farmacologica, esami ematochimici, parametri cardiopolmonari, composizione corporea, metabolomica plasmatica e punteggi poligenici. Con un algoritmo a due fasi (selezione LASSO e successiva modellizzazione di Cox), per ciascuna delle 18 complicanze indagate (cardiovascolari, metaboliche e meccaniche) a 10 anni sono stati selezionati i 20 predittori più informativi, poi condensati in un unico modello condiviso, clinicamente applicabile in un contesto ambulatoriale: OBSCORE. Il modello è stato validato esternamente nelle coorti EPIC-Norfolk e Genes & Health, e applicato retrospettivamente ai partecipanti del trial SURMOUNT-1 trattati con tirzepatide.

I risultati mostrano innanzitutto che gran parte del potere predittivo deriva da informazioni già disponibili in cartella clinica, come anamnesi, terapie in corso, esami ematochimici di routine; l'aggiunta di parametri più sofisticati (composizione corporea, metabolomica, punteggi poligenici) apporta un guadagno marginale. Il modello finale, OBSCORE, si basa su 20 parametri facilmente reperibili: età, sesso, alcuni esami di laboratorio comuni (HbA1c, colesterolo totale e HDL, creatinina, cistatina C, urato, transaminasi, γ GT), rapporto vita/altezza, presenza di ipertensione, storia familiare di cardiopatia, patologie croniche di lunga durata, abitudine tabagica, stato di salute percepito e alcuni sintomi (dolore addominale, articolare, toracico non specifico). Con questi soli 20 parametri, OBSCORE raggiunge una performance predittiva comparabile ai modelli estesi che includono tutte le variabili disponibili, e **supera**

sistematicamente sia un modello basato solo su età, sesso e BMI, sia altri score di rischio consolidati come SCORE2 e ASCVD, con differenze particolarmente marcate per esiti non cardiovascolari, come il diabete tipo 2.

L'aspetto più rilevante dal punto di vista clinico riguarda, però, la capacità di **stratificazione del rischio**: per 12 delle 18 complicanze studiate, il rapporto tra il rischio del quinto di popolazione a più alto rischio e quello del quinto a più basso rischio è di ben oltre **10 volte** (fino a 89 volte per la malattia renale cronica, 47 per la mortalità cardiovascolare, 42 per il diabete tipo 2); e questo avviene confrontando esclusivamente persone già classificate come in sovrappeso o con obesità, quindi tutte già potenzialmente eleggibili al trattamento secondo i criteri attuali. Ancora più significativo: **a parità di categoria di BMI, il rischio stimato da OBSCORE varia enormemente da persona a persona**, e nel decile di popolazione a rischio più elevato per molte complicanze una quota rilevante di soggetti (in media il 40%, fino al 45%) presentava soltanto sovrappeso (BMI 27-30 kg/m²) e non obesità conclamata. In altre parole, due persone con lo stesso BMI possono avere profili di rischio radicalmente diversi, e **talvolta è proprio chi ha un BMI più basso, ma altri fattori di rischio, a necessitare di un trattamento prioritario** rispetto a chi ha un BMI più alto ma un profilo altrimenti favorevole.

Questo dato conferma, con una casistica molto ampia e una metodologia rigorosa, quanto la comunità obesiologica sta sempre più riconoscendo: il BMI, da solo, è una misura **incompleta e talvolta fuorviante** del rischio clinico legato all'eccesso ponderale. Non è un concetto nuovo: la Lancet Commission del 2025 sulla definizione di obesità clinica ha già proposto di superare la logica del BMI come unico criterio diagnostico e prognostico, e le stesse linee guida SIO-ISS 2025 riconoscono l'insufficienza del BMI come unico strumento diagnostico nelle persone con BMI 25-34,9 kg/m², raccomandando di affiancarvi misure antropometriche come la circonferenza vita o il rapporto vita/altezza. OBSCORE porta questo principio un passo oltre, dimostrando che anche la prioritizzazione terapeutica dovrebbe basarsi su **un profilo di rischio individuale multiparametrico**, e non su una soglia di BMI. Le ricadute pratiche non sono astratte: criteri di rimborso come quelli adottati da Medicare negli Stati Uniti limitano oggi l'accesso ai farmaci per l'obesità a persone con BMI elevato e storia di eventi cardiovascolari, escludendo di fatto pazienti in sovrappeso con un profilo di rischio elevato che, secondo questi dati, potrebbero beneficiare del trattamento quanto o più di altri.

Il modello ha mostrato una **buona generalizzabilità** in popolazioni indipendenti di ascendenza europea (EPIC-Norfolk) e non europea (Genes & Health, popolazione sud-asiatica ad alto rischio di diabete). Applicato ai dati individuali del trial SURMOUNT-1, OBSCORE ha inoltre mostrato di poter identificare pazienti a rischio elevato che rispondono al trattamento con tirzepatide in modo comparabile ai pazienti a rischio più basso, e il punteggio di rischio predetto si è ridotto in modo significativo dopo 72 settimane di terapia rispetto al placebo: un'ulteriore conferma della sua validità anche come strumento di monitoraggio, oltre che di selezione.

Restano tuttavia alcuni limiti da tenere presente: la popolazione UK Biobank è di età medio-avanzata e mediamente più sana della popolazione generale; **non sono**

ancora stati definiti cut-off di rischio assoluto validati per la decisione clinica quotidiana; il disegno resta **osservazionale** e non consente inferenze causali sui singoli predittori; infine, per alcune complicanze molto frequenti ma meno “metaboliche”, come l'artropatia o il reflusso gastroesofageo, la performance predittiva resta modesta.

In conclusione, questo lavoro rappresenta un contributo importante al superamento del paradigma basato esclusivamente sul BMI per la gestione dell'obesità: lo strumento di predizione del rischio non è un sostituto della classificazione per BMI, ma un mezzo complementare, costruito su dati clinici di routine e potenzialmente integrabile nei sistemi informativi sanitari, utile ad affinare l'identificazione dei pazienti con il maggior beneficio atteso dal trattamento, anche a fini farmacoeconomici di miglior allocamento delle risorse per il trattamento mirato di sottogruppi più a rischio.

Questo è un ulteriore tassello, insieme alle recenti linee guida SIO-ISS (2025) e alla proposta di ridefinizione dell'obesità clinica (Rubino et al, Lancet, 2025), verso un approccio alla malattia realmente centrato sul rischio individuale, e non solo sul numero riportato dalla bilancia.

OBSCORE risk calculator: <https://omicscience.org/apps/obscore/obscore.app.php>