TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ RESISTENTI

AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE NEGLI ADOLESCENTI (12-18 anni)

Edizione 2026

Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti (12-18 anni)

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 17 luglio 2026

LG prodotta da:

- Associazione Medici Endocrinologi (AME)
- Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)
- Associazione Medici Diabetologi (AMD)
- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
- Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)
- Società Italiana dell'Obesità (SIO)
- Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare (SISDCA)

in collaborazione con:

- Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)
- Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)
- Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)
- Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)
- Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA)
- Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE)
- Società Italiana di Pediatria (SIP)
- Associazione dei Pazienti con Obesità (Amici Oltre il Peso)

LINEA GUIDA SULLA TERAPIA DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ

RESISTENTI AL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE NEGLI ADOLESCENTI (12-18 anni)

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)

Associazione Medici Diabetologi (AMD)

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Società Italiana dell'Obesità (SIO)

Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare (SISDCA)

in collaborazione con:

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)

Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)

Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)

Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA)

Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE)

Società Italiana di Pediatria (SIP)

Associazione dei Pazienti con Obesità (Amici Oltre il Peso)

INDICE DEL DOCUMENTO

LISTA ABBREVIAZIONI, ACRONIMI E TERMINI 7

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA 14

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI 22

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE 25

1.1. Definizione, classificazione, epidemiologia 25

1.2. Cause 27

1.3. Complicanze 29

1.3.1. Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA) 29

1.3.2. Ansia, depressione e qualità della vita 30

1.3.3. Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete mellito tipo 2) 31

1.3.4. Alterazioni lipidiche 32

1.3.5. Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) 36

1.3.6. Ipertensione arteriosa 37

1.3.7. Sindrome delle apnee notturne 38

1.3.8. Alterazioni dello sviluppo puberale e ipogonadismo 39

1.3.9. Sindrome dell'ovaio policistico 41

1.3.10. Complicanze muscolo-scheletriche 42

1.3.11. Ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) 43

1.4. Inquadramento del paziente e diagnostica 46

1.4.1. Come definire il grado di obesità 46

1.4.2. Genetica: cosa, a chi, quando 48

1.4.3. Screening e stadiazione delle complicanze 49

1.5. Prevenzione 62

1.6. Trattamento 66

1.6.1. Dietetico 66

1.6.2. Attività fisica strutturata 69

1.6.3. Intervento comportamentale/psicologico strutturato 70

1.6.4. Interventi strutturati a livello ospedaliero 73

1.6.5. Terapia farmacologica *73*

1.6.5.1. Ruolo della terapia farmacologica *73*

1.6.5.2. Farmaci attuali oggetto di questa LG *74*

1.6.5.3. Farmaci attuali, non oggetto di questa LG *77*

1.6.5.4. Farmaci in fase avanzata di sviluppo *84*

1.6.5.5. Conclusioni *86*

1.6.6. Chirurgia metabolica e bariatrica *86*

1.6.6.1. Interventi temporanei: palloncino intragastrico *86*

1.6.6.2. Interventi permanenti laparoscopici/robotici *87*

1.6.6.3. Interventi permanenti endoscopici *89*

1.6.6.4. Nuovi sviluppi *89*

1.6.6.5. La preparazione del paziente e il follow-up post-operatorio (210) *90*

1.7. Strategia terapeutica integrata, *follow-up* e transizione 91

1.8. Bibliografia 93

2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDER*..... 112

2.1. Obiettivi generali 112

2.2. Quesiti sanitari 112

2.3. Popolazione *target* 112

2.4. Preferenze dei pazienti 113

2.5. Destinatari della linea guida 113

3. METODI 114

3.1. Sviluppo del quesito clinico 114

3.2. Prioritizzazione degli esiti 114

3.3. Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione 115

3.4. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura 124

3.5. Selezione degli studi ed estrazione dei dati 124

3.6. Analisi statistica dei dati 125

3.7. Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove 125

3.8. Considerazioni relative alle differenze di sesso e genere 126

3.9. Sviluppo delle raccomandazioni 127
3.10. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica 128
3.11. Salute planetaria 129
3.12. Bibliografia 130

4. RISULTATI DELLA RICERCA 133

4.1. PICO 1a e 1b (diete chetogeniche) 133
4.2. PICO 2a e 2b (intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non) 133
4.3. PICO 3a e 3b (liraglutide) 134
4.4. PICO 4a e 4b (semaglutide) 134
4.5. PICO 5a e 5b (interventi di chirurgia metabolica e bariatrica transitori) 135
4.6. PICO 6a e 6b (interventi di chirurgia metabolica e bariatrica permanenti) 135

5. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA 136

6. REVISIONE ESTERNA 148

7. APPLICABILITÀ 149

7.1. Implementazione 149
7.2. Fattori facilitanti e possibili ostacoli 151
7.3. Monitoraggio 151

8. AGGIORNAMENTO DELLA LG 152

9. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI 153

9.1. Finanziamenti 153
9.2. *Policy* per la gestione del conflitto di interessi (CdI) 153
9.3. Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA 154

10. ALLEGATI 159

10.1. Appendice 1 - Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi 159
10.2. Appendice 2. Studi esclusi e motivi di esclusione 185
10.3. Appendice 3. Referenze studi inclusi 203
10.4. Appendice 4. Caratteristiche degli studi inclusi 209
10.5. Appendice 5. *Evidence to decision (ETD) framework* 220

10.5.1. PICO 1a e 1b: utilizzo delle diete chetogeniche nel paziente senza complicanze (1a) o con complicanze (1b) correlate all'obesità 220
10.5.2. PICO 2a e 2b: utilizzo di intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non nel paziente senza complicanze (2a) o con complicanze (2b) correlate all'obesità 257
10.5.3. PICO 3a e 3b: utilizzo di liraglutide nel paziente nel paziente senza complicanze (3a) o con complicanze (3b) correlate all'obesità 286
10.5.4. PICO 4a e 4b: utilizzo di semaglutide nel paziente nel paziente senza complicanze (4a) o con complicanze (4b) correlate all'obesità 310
10.5.5. PICO 5a e 5b: utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica con interventi transitori nel paziente senza complicanze (5a) o con complicanze (5b) correlate all'obesità 344
10.5.6. PICO 6a e 6b: utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica con interventi permanenti nel paziente senza complicanze (6a) o con complicanze (6b) correlate all'obesità 362
10.6. Appendice 6. Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (*checklist* AMSTAR 2) 400
10.7. Appendice 7. Valutazione rischio di *bias* degli RCT inclusi nella metanalisi (*Cochrane risk of bias assessment*) 402
10.8. Appendice 8. *Forest plot* delle metanalisi effettuate per esito 405
10.9. Appendice 9. *Report* di valutazione economica 424
Glossario di farmacoeconomia *424*
10.9.1. PICO 1a e 1b (diete chetogeniche) *424*
10.9.2. PICO 2a e 2b (intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non) *455*
10.9.3. PICO 3,4a e 3,4b (farmaci) *459*
10.9.4. PICO 5,6a e 5,6b (chirurgia metabolica e bariatrica) *484*
10.10. Appendice 10. Altra documentazione 520
10.9.5. Votazione *520*
10.9.6. Dichiarazioni *520*
10.9.7. Conflitti di interesse *521*
10.9.8. Richieste dei revisori *525*
10.9.9. AGREE Reporting Checklist *527*

LISTA ABBREVIAZIONI, ACRONIMI E TERMINI

ACRONIMI

AAP: *American Academy of Pediatrics*

ABC: *Activity Based Costing*

ABPM: *ambulatory blood pressure monitoring* (monitoraggio pressorio ambulatoriale)

ACT: *Acceptance and Commitment Therapy* (terapia di accettazione e impegno)

ACTH: adrenocorticotropina

ADA: *American Diabetes Association*

ADI: Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

ADO-BED: *Adolescent Binge-Eating Disorder Questionnaire*

AGB: *adjustable gastric banding* (bendaggio gastrico)

AGREE*: Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ALT/GPT: alanina amino-transferasi

AMD: Associazione Medici Diabetologi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ANIED: Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia

AO: azienda ospedaliera

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni

ARFID: *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*

ASL: azienda sanitaria locale

ASST: azienda socio-sanitaria territoriale

AST/GOT: aspartato amino-transferasi

ATS: agenzia di tutela della salute

BAQ: *Body Attitude Test*

BDI-II: *Beck Depression Inventory*-II

BDNF: *brain derived neurotrophic factor* **(**fattore neurotrofico cerebrale)

BED: *Binge Eating Disorder*

BES: *Binge Eating Scale*

BIA: bio-impedenziometria

BMI: *body mass index* (indice di massa corporea)

BPD: *biliopancreatic diversion* (diversione biliopancreatica)

BUT: *Body Uneasiness Test*

CAD: *coronary artery disease* (coronaropatia)

CAP: *controlled attenuation parameter* (parametro di attenuazione controllata)

CAPE: Comitato Associazioni Pazienti Endocrini

CART: *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript*

CBBEQ: *Children's Brief Binge-Eating Questionnaire*

CBCL: *Child Behavior Checklist*

CBT: *cognitive behavioural therapy* (terapia cognitivo-comportamentale)

CCN: classe C non negoziata

CdI: conflitto di interesse

CDI: *Children Depression Inventory*

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

CFNS: *Child Food Neophobia Scale*

CGH: *Comparative Genomic Hybridization* (ibridazione genomica comparativa)

ChEAT: *Children's Eating Attitude Test*

ChEDE-Q: *Children's Eating Disorder Examination Questionnaires*

CINHAL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove

CO_2e: equivalenti di anidride carbonica

COSI: *Childhood Obesity Surveillance Initiative*

COVID: *COronaVIrus Disease*

Cp: compresse

CPAP: *continuous positive airway pressure* (ventilazione a pressione positiva continua)

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CV: cardiovascolare

DALY: *disability-adjusted life years* (anno di vita aggiustato per disabilità)

DBT: *dialectical behavior therapy* (terapia comportamentale dialettica)

DEBQ: *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*

DHEA-S: deidroepiandrosterone solfato

DM: diabete mellito

DNA: disturbi dell'alimentazione e nutrizione

DPP-4: dipeptidilpeptidasi 4

DS: deviazione standard

DXA: *dual X-ray absorptiometry*

EAH-C: *Eating in the Absence of Hunger Questionnaire for children and adolescents*

EASO: *European Association for the Study of Obesity*

EAT-26: *Eating Attitudes Test*

ECG: elettrocardiogramma

ECM: educazione continua in medicina

EDE-Q: *The Eating Disorder Examination Questionnaire*

EDI-3: *Eating Disorders Inventory*

EDQ-C: *Eating Disorder Questionnaire in Childhood*

EDQoL: *Eating Disorder Quality of Life*

EDY-Q: *Eating Disturbances in Youth Questionnaire*

EES-C: *Emotional Eating Scale for children and adolescent*

EMA: *European Medicines Agency* (Agenzia Europea del Farmaco)

ERAS: *Enhanced recovery after surgery* (miglior recupero post-chirurgico)

ERT: *Evidence Review Team* (gruppo di revisione sistematica)

ESH: *European Society for Hypertension*

ETD: *evidence to decision*

FADOI: Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti

FAI: *Free Androgen Index* (indice di androgeno libero)

FBT: *Family-Based* Treatment (trattamento psicoterapico familiare)

FH: *familial hypercholesterolemia* (ipercolesterolemia familiare)

Fl: fiale

FLI: *Fatty Liver Index*

FRS*: Figure Rating Scale*

FSH: *follicle-stimulating hormone* (ormone follicolo-stimolante)

FT4: tiroxina libera

FTO: *Fat mass and Obesity Associated Gene*

GABA: acido gamma-aminobutirrico

GAD: *glutamic acid decarboxylase*

GammaGT: gamma-glutamil transpeptidasi

GIMBE: Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

GLP-1: *glucagon like peptide*-1

GGT: gamma-glutamil transferasi

GnRH: *gonadotropin-releasing hormone* (gonadorelina)

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HbA1c: emoglobina glicata

HBV: virus dell'epatite B

HCV: virus dell'epatite C

HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteine ad alta densità)

HR: *hazard ratio* (esprime il rapporto tra rischi nelle analisi di sopravvivenza)

HRQoL: *health related* QoL (QoL correlata alla salute)

IA: ipertensione arteriosa

IC: intervallo di confidenza

ICER*: incremental cost-efficacy ratio* (rapporto costo-efficacia incrementale)

IFG: *impaired fasting glucose* (alterata glicemia a digiuno)

IFSO: *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*

IGT: *impaired glucose tolerance* (ridotta tolleranza al glucosio)

IL-6: interleuchina 6

IOTF: *International Obesity Task Force*

IPT: *Interpersonal psychotherapy* (psicoterapia interpersonale)

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ISTAT: Istituto nazionale di statistica

ITT: *Intention To Treat* (intenzione di trattamento)

LAGB: *laparoscopic* AGB

LCA: *life cycle analysis* (analisi del ciclo vitale)

LCD: *low calorie diet* (dieta ipocalorica)

LDL: *low density lipoprotein* (lipoproteine a bassa densità)

LEA: livelli essenziali di assistenza

LEP: leptina

LG: linea guida

LGA: *large for gestational age* (grosso per età gestazionale)

LH: *luteinizing hormone* (ormone luteinizzante)

LRYGB: *laparoscopic* RYGB

LSG: *laparoscopic sleeve gastrectomy*

MASC-2: *Multidimensional Anxiety Scale for Children*

MASLD: *metabolic associated steatotic liver disease* (malattia epatica associata a disfunzione metabolica)

MBS: *metabolic bariatric surgery* (chirurgia metabolica bariatrica)

MC4-R: recettori della melacortina di tipo 4

MD: *Mean difference* (differenza media)

MESH: *Medical Subject Headings*

MMG: medico di medicina generale

MODY: *maturity onset diabetes of the young*

MSH: *Melanocyte Stimulating Hormone* (ormone melanotropo)

MTC: *medullary thyroid carcinoma* **(**carcinoma midollare della tiroide)

MUFA: *mono-unsaturated fatty acids* (acidi grassi mono-insaturi)

N/A: non appropriato

NAFL: *Non-Alcoholic Fatty Liver* (steatosi non alcolica)

NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

NASH: *Non-Alcoholic SteatoHepatitis* (steatoepatite non alcolica)

ND: non disponibile

NGS: *next generation sequencing*

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHBPEP: *National High Blood Pressure Education Program*

NIAS: *Nine Item ARFID Screen*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

NNT: *number needed to treat* (numero da trattare per ottenere un risultato)

OAGB: *One Anastomosis Gastric Bypass* (*bypass* gastrico con singola anastomosi)

OGTT: *oral glucose tolerance test* (test di tolleranza orale al glucosio)

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

OR: *odds ratio*

ORYGB: *open* RYGB

OSA-18: *Obstructive Sleep Apnoea-18*

OSAS: *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (sindrome delle apnee ostruttive del sonno)

OSFED: *other specified feeding or eating disorder* (disturbi alimentari con altra specificazione)

OSS: operatore socio-sanitario

PC 1/3: convertasi proteica 1/3

PCOS/PMOS: *polycystic ovary syndrome* (sindrome dell'ovaio policistico)

PCR: proteina C-reattiva

PDTA: percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, *Outcome* (esito)

PMID: *PubMed unique IDentifier*

PMOS: *polyendocrine metabolic ovary syndrome* (sindrome metabolica ovarica poliendocrina)

POMC: proopiomelanocortina

PSQ-SRBD: *Paediatric Sleep questionnaire-sleep-related breathing disorders*

PTH: *parathyroid hormone* **(**paratormone)

QA *team*: *Quality Assurance team* (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)

QALY*: quality-adjusted life year* (anno di vita aggiustato per qualità)

QEWP-A: *Questionnaire of Eating and Weight Patterns—adolescent version*

QoL: *quality of life* (qualità della vita)

RAAS: *renin-angiotensin-aldosterone system* (sistema renina-angiotensina-aldosterone)

RCT: *Randomized Controlled Trial* (studio clinico randomizzato controllato)

Rep (eat)-Q: *Repetitive Eating Questionnaire*

RR: Rischio relativo

RS: Revisioni sistematiche

RYGBP: *Roux-en-Y gastric bypass* (*bypass* gastrico Roux-en-Y)

SADI: *Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass* (*bypass* duodeno-ileale con singola anastomosi)

SARS-COV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2*

SC: struttura complessa

SDS: *standard deviation score*

SF-36: *Short Form*-36

SG: *Sleeve gastrectomy*

SGA: *small for gestational age* (piccolo per età gestazionale)

SHBG: *sex hormone-binding globulin* (proteina legante gli steroidi sessuali)

SICOB: Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche

SIE: Società Italiana di Endocrinologia

SIEDP: Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

SIGENP: Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

SIMA: Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza

SIO: Società Italiana dell'Obesità

SINUPE: Società Italiana di Nutrizione Pediatrica

SIP: Società Italiana di Pediatria

SISDCA: Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare

SMD: *Standardized mean difference* (differenza media standardizzata)

SNLG: sistema nazionale delle linee guida

SNP: *single nucleotide polymorphism* **(**polimorfismo a singolo nucleotide)

SoF: *Summary of Findings* (riepilogo dei risultati)

SPPS: *solid phase peptide synthesis* (sintesi peptidica in fase solida)

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TNF: *tumor necrosis factor* (fattore di necrosi tumorale)

UFED: *unspecified feeding or eating disorder* (disturbi della nutrizione e dell'alimentazione non specificati)

ULSS: unità locale sociosanitaria

UOC: unità operativa complessa

UOS: unità operativa semplice

UOSD: unità operativa semplice dipartimentale

VLCD: *very low-calorie diet*

VLEKD: *very low-energie ketogenic diet*

$VO_{2\ max}$: volume massimo di ossigeno consumato nell'unità di tempo

VPN: valore predittivo negativo

VPP: valore predittivo positivo

WBIS-M: *Modified Weight Bias Internalisation Scale*

WC: *waist circumference* (circonferenza vita)

WES: *whole exome sequencing* (sequenziamento dell'esoma)

WGS: *whole genome sequencing* (sequenziamento dell'intero genoma)

WHO: *World Health Organization* (Organizzazione Mondiale della Sanità)

WHR: *waist-hip ratio* (rapporto vita/fianchi)

WOF: *World Obesity Federation*

WTP: *Willingness to pay*

YEDE-Q: *Youth Eating Disorder Examination Questionnaires*

YSR: *Youth Self-Report*

TERMINI

***Allocation concealment*:** mascheramento della sequenza di randomizzazione

Attrition bias: descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al *follow-up* o usciti dallo studio

***Blinding*:** cecità

***Incomplete outcome data*:** *Incompletezza* dei dati sugli esiti

Other bias: altre distorsioni

Performance bias: non tutti i pazienti ricevono la stessa assistenza o vengono sottoposti agli stessi controlli

Selection bias: l'assegnazione dei soggetti al trattamento non è completamente casuale, ma è scelta dagli interessati o è vincolata ad altri fattori non controllati che possono influenzare l'esito dello studio

***Selective reporting bias*:** pubblicazione selettiva degli esiti di uno studio sperimentale

***Sequence generation*:** generazione sequenza di randomizzazione

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il Comitato Tecnico-Scientifico della Linea Guida (LG) si è insediato il 20 marzo 2024 e il *Panel* di Sviluppo, costituito secondo criteri di multiprofessionalità e multidisciplinarietà, nella prima riunione del 29 luglio 2024 ha sviluppato il quesito secondo PICO, in collaborazione con l'*Evidence Review Team* (ERT) dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano e con i farmacoeconomisti dell'Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Società Proponente: Associazione Medici Endocrinologi (AME).

Società Produttrici: Associazione Medici Endocrinologi (AME), Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), Società Italiana dell'Obesità (SIO), Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare (SISDCA).

Società collaboranti: Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED), Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE), Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB), Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA), Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE), Società Italiana di Pediatria (SIP).

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico		
Nome	**Società rappresentata**	**Affiliazione**
Marco Cappa	AME	Unità di Ricerca per le Terapie Innovative per le Endocrinopatie, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Federica Ferrari	FADOI	UOC Medicina Interna, Ospedale S. Andrea, Massa Marittima (GR).
Annunziata Lapolla	AMD	Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

Claudio Maffeis	SIEDP	Professore Ordinario di Pediatria, Università di Verona. Direttore UOC Pediatria B, Azienda Ospedaliera Integrata Verona.
Melania Manco	SIO	Unità di Ricerca Medicina Preventiva e Predittiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Barbara Paolini	ADI	Presidente ADI. Direttore UO Dietetica e Nutrizione Clinica, Policlinico Universitario Santa Maria alle Scotte, Siena.
Flavia Prodam	SIE	Professore Associato di Nutrizione Clinica, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara.
Giovanni Spera	SISDCA	Ex presidente SISDCA, libero professionista, Roma.

***Panel* degli estensori della Linea Guida**		
Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**
Edoardo Accomazzi	Paziente	
Tiziana Marcella Attardo	Internista, endocrinologa	Direttrice SC Medicina, Ospedale di Luino, ASST Sette Laghi di Varese.
Carmela Bagnato	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	UO Dipartimentale Nutrizione Clinica e Dietologia, Ospedale Madonna della Grazie, Matera.
Emanuela Bianciardi	Psichiatra	Psichiatria, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".
Carla Bizzarri	Endocrinologa	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Maria Grazia Carbonelli	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	UO Dietologia e Nutrizione Clinica, AO San Camillo-Forlanini, Roma. Vice segretario nazionale ADI.
Maurizio De Luca	Chirurgo	Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale di Rovigo.
Antonella Diamanti	Gastroenterologa	Reparto di Gastroenterologia, Ospedale Pediatrico

		Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Silvana Gaetani	Farmacologa	Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer", Università di Roma Sapienza.
Alessandra Gambineri	Endocrinologa	Unità di Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, IRCCS Policlinico di S. Orsola, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna.
Graziano Grugni	Endocrinologo	Divisione di Auxologia, IRCCS Ospedale S. Giuseppe, Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo di Oggebbio (VB).
Maria Rosaria Licenziati	Pediatra	UOSD Malattie Neuroendocrine, Centro Obesità, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli.
Chiara Mameli	Pediatra	Professore Associato in Pediatria, Università degli Studi di Milano; Struttura Semplice MAC e DH Pediatrico, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano.
Enzo Nisoli	Farmacologo	Professore ordinario di Farmacologia dell'Università degli Studi di Milano. Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità. Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale.
Antonia Parmeggiani	Neuropsichiatra infantile	Professore Associato in Neuropsichiatria Infantile, Responsabile del Centro Regionale per i Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione in età evolutiva, UOC di Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze

		Neurologiche di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna.
Roberta Ricotti	Pediatra	Pediatra di libera scelta, Novara.
Elisabetta Torlone	Diabetologa	SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO S. Maria della Misericordia, Perugia.
Giuliana Valerio	Pediatra	Professore Ordinario di Pediatria, Dipartimento delle Scienze Mediche, Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope.
Valentina Vanzi	Infermiera	Assegnista di ricerca, Centro Interdipartimentale per la Ricerca e la Formazione (CIFAPPS), Università degli Studi di Roma Tor Vergata.
Elvira Verduci	Pediatra	Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano. Struttura Complessa di Pediatria, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. *Chair of ESPGHAN Childhood Obesity SIG.* Presidente della Società Italiana di Nutrizione Pediatrica.
Roberto Vettor	Endocrinologo	Direttore Scientifico e coordinamento clinico del Centro per le malattie metaboliche e della nutrizione, IRCCS Istituto Clinico Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI).
Mikiko Watanabe	Endocrinologa	Ricercatore *tenure track*, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma.

Gruppo metodologico	
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano. *Network* GRADE Italiano.
Marien Gonzalez Lorenzo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano. *Network* GRADE Italiano.
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.
Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano. *Network* GRADE Italiano.
Camilla Parrino	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano. *Network* GRADE Italiano.
Bernardo Sousa Pinto	*RISE-Health, Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine*, *University of Porto, Portugal*.
Ilaria Valentini	Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Rafael José Vieira	*RISE-Health, Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine*, *University of Porto, Portugal.*

Revisori esterni		
Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**
Donatella Ballardini	Pediatra, Specialista in Scienza dell'Alimentazione	Direttore Medico e Sanitario del Centro Gruber, Centro Accreditato di Scienza dell'Alimentazione, Servizio di Diagnosi e Terapia dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Bologna.
Rocco Barazzoni	Endocrinologo	Presidente SIO, SC Clinica Medica, ASU Giuliano-Isontina,

		Trieste.
Luca Busetto	Internista	Centro per lo studio e il trattamento integrato dell'obesità, Università di Padova.
Margherita Caroli	Pediatra, specialista in Scienze dell'Alimentazione a Indirizzo Dietetico	Ricercatrice indipendente. Già Responsabile dell'UOS Dipartimentale di Igiene della Nutrizione, Dipartimento di Prevenzione, ASL Brindisi.
Valentino Cherubini	Endocrinologo	*Past President* SIEDP. Unità di Diabetologia Pediatrica presso l'Azienda Ospedaliera – Dipartimento di Salute Materno-Infantile. Università delle Marche di Ancona.
Annamaria Colao	Endocrinologa	Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II di Napoli.
Cristina Fatone	Endocrinologa	Specialista Ambulatoriale Endocrinologia e Diabetologia USL Umbria 1.
Diego Ferone	Endocrinologo	Presidente della Società Italiana di Endocrinologia. Professore Ordinario di Endocrinologia, Direttore Clinica Endocrinologica, Dipartimento di Medicina Interna & Specialità Mediche (DiMI), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università di Genova.
Andrea Frasoldati	Endocrinologo	Presidente AME. Direttore UOC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia.
Piernicola Garofalo	Endocrinologo	Centro di Endocrinologia Clinica " Marco Attard", Palermo.
Giovanni Gravina	Endocrinologo	Casa di Cura San Rossore – Pisa. Direttore Sanitario e Dirigente Reparto Medicina -Responsabile Centro Disturbi Alimentari, Università di Pisa - Corso di Laurea Magistrale in Scienze della

		Nutrizione Umana.
Ada Maffettone	Internista	Direttore UOC Medicina Generale, PO S. Luca, Vallo della Lucania (SA).
Annalisa Maghetti	Specialista in Scienza dell'Alimentazione	Centro Matrik, Bologna.
Barbara Martinelli	dietista	Policlinico Universitario Santa Maria alle Scotte, Siena.
Giuseppe Navarra	Chirurgo	Direttore DU di Patologia Umana, AOU Gaetano Martino, Università degli Studi di Messina.
Basilio Pintaudi	Diabetologo	Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano
Laura Reali	Pediatra	Già pediatra di libera scelta, Roma. Ex presidente della confederazione europea dei pediatri delle cure primarie. Presidente della sezione regionale del Lazio di ISDE (*International Society of Doctors for the Environment*).
Roberto Risicato	Internista	Direttore UOC Medicina Interna, PO Umberto I, ASP Siracusa.
Claudio Romano	Gastroenterologo	Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica dell'AOU Gaetano Martino di Messina.
Mariacarolina Salerno	Pediatra	Direttore UOC Pediatria Specialistica, DAI Materno-Infantile, AOU Federico II. Professore Ordinario di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II.
Maria Rita Spreghini	Biologo nutrizionista e pedagogista	UOC Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Patrizia Todisco	Internista, psichiatra,	Presidente SISDCA. Libero professionista presso Psiconutrizione Verona-Vicenza e

	psicoterapeuta	AST Papa Giovanni di Bergamo.
Dario Tuccinardi	Endocrinologo	Unità di Ricerca in Endocrinologia e Diabete, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Biomedico, Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma.
Malgorzata Wasniewska	Pediatra	Professore Ordinario di Pediatria. Presidente SIEDP. Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina.
Iris Zani	Rappresentante pazienti	Presidente di Amici oltre il Peso, ETS.

***Developer Team* (Commissione AME linee guida)**	
Roberto Attanasio	Commissione Scientifica AME, Milano.
Emilia Biamonte	Ospedale S. Biagio, Alessandria.
Roberto Novizio	Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma.
Agostino Paoletta	Endocrinologia, USL Euganea, Padova.
Agnese Persichetti	Ministero dell'Interno, Dipartimento dei Vigili del Fuoco, Protezione Civile, Roma. Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita, Università San Raffaele, Roma; Commissione Scientifica AME, Roma.
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara.
Alessandro Scoppola	UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Roma.

Segreteria organizzativa	
Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Premesse:

1. si specifica che ogniqualvolta si riportano percentili di BMI il riferimento è il CDC*;*
2. non esiste in letteratura una definizione di obesità resistente. In base alle evidenze derivate dalla letteratura sulla risposta clinicamente significativa al trattamento dell'obesità pediatrica, relativamente ai fattori di rischio cardiovascolari e metabolici ([1]), abbiamo definito l'adolescente resistente all'intervento sullo stile di vita se dopo almeno 6 mesi di intervento intensivo multicomponente (dieta e attività fisica correttamente prescritti) non ha ottenuto una riduzione (e il mantenimento) clinicamente significativa del BMI z-*score*: almeno 0.2 DS, equivalente a ~5% di calo ponderale (USPSTF 2017[2]), oppure almeno 0.25 DS secondo SIP-SIEDP ([3]). Nei pazienti con obesità severa, in cui lo z-*score* è poco discriminante, la risposta si valuta tramite la variazione della percentuale del 95° percentile o uno z-*score* aggiustato ([4]).

Quesito clinico 1. La dieta chetogenica è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 1**	**Forza della raccomandazione**
Molto bassa	Il *panel* ritiene di non avere dati sufficienti per poter formulare una raccomandazione relativamente alla dieta chetogenica.	

[1] Deng Y, Manninen M, Hwang Y, et al. Efficacy of lifestyle interventions to treat pediatric obesity: a systematic review and multivariate meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2024, 25: e13817. DOI: 10.1111/obr.13817).
[2] US Preventive Services Task Force. Screening for obesity in children and adolescents. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2017, 317: 2417-2426. DOI: 10.1001/jama.2017.6803.
[3] Valerio G, Maffeis C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr 2018, 44: 88. DOI: 10.1186/s13052-018-0525-6.
[4] Freedman DS, Berenson GS. Tracking of BMI z scores for severe obesity. Pediatrics 2017, 140: e20171072. DOI: 10.1542/peds.2017-1072. Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR. Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. Pediatrics 2012, 130: 1136-1140. DOI: 10.1542/peds.2012-0596.

Quesito clinico 2. Un intervento strutturato multidisciplinare, che comprenda modifiche dello stile di vita e psicocomportamentali, è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 2**	**Forza della raccomandazione**
Molto bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità o sovrappeso con complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce un intervento strutturato multidisciplinare che comprenda modifiche dello stile di vita e psicocomportamentali, con presa in carico continuativa e modalità individualizzate in relazione alla situazione socioculturale.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 3. La liraglutide è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 3**	**Forza della raccomandazione**
Bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità con o senza complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce l'utilizzo di liraglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 4. La semaglutide è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 4**	**Forza della raccomandazione**
Moderata	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità con o senza complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 5. Un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 5**	**Forza della raccomandazione**
Bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni con BMI > 40 kg/m^2 o con BMI > 35 kg/m^2 (99° percentile) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce di prendere in considerazione un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica in aggiunta alle modifiche dello stile di vita dopo fallimento degli altri tentativi (per le specifiche del trattamento vedi indicazioni di buona pratica clinica).	Condizionata a favore dell'intervento

A complemento delle raccomandazioni, è stata formulata e condivisa una serie di indicazioni per la buona pratica clinica (vedi capitolo 5).

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

La valutazione del migliore approccio terapeutico sul piano costi e rischi-benefici è stata condotta sulla base delle migliori evidenze disponibili e validate in letteratura, valutate e sintetizzate secondo il metodo GRADE.

1.1. Definizione, classificazione, epidemiologia

L'obesità è una malattia cronica progressiva e recidivante che può iniziare nei primi anni di vita e rappresenta un problema importante per il sistema sanitario, considerando anche tutte le complicanze che riguardano la salute fisica e mentale e la minore aspettativa di vita. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) **definisce** il sovrappeso e l'obesità come una condizione caratterizzata da eccessiva adiposità. L'adiposità localizzata è una condizione caratterizzata dall'accumulo di tessuto adiposo in regioni specifiche del corpo.

Il sovrappeso è valutato dall'**indice di massa corporea** (BMI), che è un marcatore non specifico dell'adiposità, calcolato come peso/altezza² (con il peso espresso in chilogrammi e l'altezza in metri). Le categorie di BMI per definire il sovrappeso negli adolescenti variano in base all'età e al sesso. Rispetto alla mediana di riferimento della crescita dell'OMS, si definiscono (1):

- **sovrappeso** come BMI per età e sesso > 85° centile (> 1 deviazione *standard* - DS);
- **obesità** come BMI per età e sesso > 95° centile (> 2 DS).

Per questa LG è stato deciso di utilizzare il *cut-off* indicato da *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ovvero BMI > 95° centile, al fine di includere nell'analisi della letteratura tutti gli studi riguardanti pazienti affetti da obesità, oppure con BMI > 30 kg/m^2.

Il BMI non è un indice ottimale per valutare i rischi per la salute causati dall'eccesso di peso, perché non stima l'accumulo di tessuto adiposo in eccesso (in particolare la quantità di tessuto adiposo viscerale, che è un predittore importante di malattia cardiovascolare - CV) e le soglie per definire il sovrappeso e l'obesità sono state oggetto di dibattito in relazione alle differenti etnie; attualmente l'OMS raccomanda soglie diverse in etnie diverse (2).

Per quanto concerne l'**epidemiologia**, l'aumento della condizione di obesità in Europa è fonte di sempre maggiore preoccupazione per la salute pubblica e minaccia il progresso sociale ed economico su scala globale. La sezione europea dell'OMS ha documentato che in età scolare un bambino su tre vive con sovrappeso o obesità (in forma grave in un quarto dei casi) e in adolescenza uno su quattro. Con l'avanzare dell'età, aumenta

il rischio di sviluppare obesità grave e gli adolescenti hanno una prevalenza di obesità grave superiore rispetto ai bambini (3). Fermare l'epidemia di obesità è uno degli Obiettivi Nutrizionali Globali 2025 (per i bambini sotto i 5 anni) e uno degli Obiettivi di Riduzione delle Malattie Non Trasmissibili per adolescenti e adulti, inclusi tra gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile definiti dall'OMS. L'obesità ha un impatto significativo sul benessere e sulla qualità della vita (QoL) ed è un importante fattore di rischio per molte altre malattie non trasmissibili, tra cui diabete mellito tipo 2 (DM2), malattie CV e cancro (4).

Si prevede che la prevalenza di sovrappeso e obesità (definita negli adulti come BMI $\geq$ 25 kg/m^2) aumenterà dal 38% (circa 2.6 miliardi di persone) nel 2020 fino al 50% (circa 4 miliardi di persone) entro il 2035, escludendo i bambini sotto i 5 anni (5). Inoltre, si stima che nel 2035 il sovrappeso e l'obesità avranno un costo per l'economia globale di oltre 4000 miliardi di dollari di reddito potenziale, pari a quasi il 3% dell'attuale prodotto interno lordo globale, includendo sia i costi sanitari per il trattamento dell'obesità e delle sue conseguenze, sia l'impatto negativo dell'alto BMI sulla produttività economica (5).

In tutti i paesi i tassi di obesità sono aumentati, con gli incrementi più elevati nei paesi a basso reddito (5). Nella Regione Europea dell'OMS, il sovrappeso e l'obesità hanno raggiunto proporzioni epidemiche, colpendo quasi il 60% degli adulti, con maggiore prevalenza tra le donne e con livelli più elevati nei paesi del Mediterraneo e dell'Europa orientale (3).

Per quanto riguarda la **popolazione pediatrica**, il più recente rapporto sulla sesta fase di raccolta dati (2022-2024) dell'iniziativa europea di sorveglianza dell'obesità infantile COSI (WHO *European Childhood Obesity Surveillance Initiative*), istituita nel 2007, che ha coinvolto circa 470 000 bambini di età compresa tra 6 e 9 anni in 37 paesi, ha rivelato che il sovrappeso e l'obesità sono un problema comune, in quanto colpiscono 4.4 milioni di bambini sotto i 5 anni nella Regione Europea dell'OMS (pari al 7.9% dei bambini in questa fascia d'età) (6). La prevalenza di sovrappeso e obesità è particolarmente allarmante nella fascia d'età 5-9 anni, che presenta i tassi più elevati dell'intera popolazione pediatrica: attualmente, un bambino su otto (11.6%) tra i 5 e i 9 anni vive con obesità e quasi uno su tre (29.5%) con sovrappeso (inclusa l'obesità); questi valori scendono, rispettivamente, al 7.1% e al 24.9% nella fascia di età 10-19 anni (3). Il rapporto COSI segnala una grande differenza tra i paesi valutati, rilevando una prevalenza del sovrappeso variabile dal 9% al 42% e dell'obesità dal 3% al 20%. In alcuni paesi, tra cui l'Italia, è segnalato che la prevalenza di sovrappeso e obesità tra i bambini in età scolare sembra essersi stabilizzata (seppur su livelli elevati). Recentemente l'obesità

dell'infanzia e dell'adolescenza è aumentata anche nei paesi a basso e medio reddito (7). La *World Obesity Federation* nel 2019 ha stimato una allarmante crescita numerica, con 254 milioni di bambini e ragazzi che saranno affetti da obesità nel 2030 (8).

La pandemia di COVID-19 ha aggravato l'epidemia di obesità, in particolare nelle fasce d'età pediatriche. Le restrizioni estese e i "*lockdown*" imposti in molti paesi sembrano aver aumentato il rischio di eccesso ponderale, limitando gli spostamenti fuori casa, aggravando comportamenti alimentari e sedentari associati all'aumento di peso e riducendo significativamente l'accesso alle cure (5).

In questo scenario, se non si verificheranno inversioni di tendenze, nessuno degli Stati membri della regione dell'Unione Europea riuscirà a raggiungere l'obiettivo di arrestare l'aumento dell'obesità entro il 2035.

1.2. Cause

L'obesità è una patologia multifattoriale, le cui cause principali sono comportamentali, genetiche, epigenetiche e secondarie (9).

Negli ultimi decenni l'aumento della prevalenza dell'obesità, anche nei bambini e negli adolescenti (10), è stato profondamente influenzato da **cambiamenti obesogeni nell'ambiente**. Questi riguardano la famiglia (ad esempio, modelli familiari di attività fisica, abitudini alimentari, sonno, uso dei dispositivi elettronici), la comunità locale (ad esempio, asili nido e scuole, parchi, spazi verdi, trasporti pubblici e punti vendita di cibo) e l'ambiente sociopolitico (ad esempio, politiche governative, industria alimentare, *marketing* alimentare, sistemi di trasporto, politiche agricole e sussidi) (7).

I **fattori dietetici** che contribuiscono al rischio di obesità nei bambini e negli adolescenti includono il consumo eccessivo di cibi ad alto contenuto energetico, poveri di micronutrienti e ultraprocessati, e l'elevata assunzione di bevande zuccherate. Inoltre, non si può escludere il ruolo di specifici modelli alimentari (ad esempio, saltare la prima colazione, assumere un eccesso di calorie al di fuori delle regole alimentari corrette, non mangiare insieme in famiglia, mantenere un intervallo di tempo eccessivo tra il primo e l'ultimo pasto giornaliero), delle dimensioni delle porzioni, della velocità nel mangiare, dell'assunzione di macronutrienti e del carico glicemico (11).

Numerosi studi hanno documentato il legame tra **tempo trascorso davanti ai dispositivi elettronici** (televisione, computer, *tablet*, cellulare, ecc) e obesità nell'infanzia e nell'adolescenza. L'esposizione allo

schermo influenza il rischio di obesità nei bambini e negli adolescenti attraverso la maggiore esposizione al *marketing* alimentare, l'aumento dell'introduzione di alimenti mentre si guardano lo schermo, il rafforzamento dei comportamenti sedentari a sfavore dell'attività fisica e la riduzione e frammentazione del sonno (7,12).

I livelli di **attività fisica** dei bambini diminuiscono intorno all'età di 6 anni e di nuovo all'età di 13 anni, con cali più marcati nelle ragazze rispetto ai ragazzi. Nel complesso, i bambini con obesità tendono a impegnarsi in livelli inferiori di attività moderata-vigorosa rispetto ai coetanei senza eccesso di peso (7).

Le **cause genetiche** vengono classificate in monogeniche e poligeniche (9). L'obesità **monogenica** è rara, causata dalla mutazione o dalla delezione cromosomica di un singolo gene. I pazienti affetti presentano obesità grave già in età infantile, associata a iperfagia e alterazioni endocrine. Fra i numerosi geni identificati, si segnalano le mutazioni del gene codificante la leptina (*LEP*), il recettore 4 della melanocortina (*MC4-R*), la convertasi proteica 1/3 (*PC 1/3*) e il fattore neurotrofico cerebrale (*BDNF*).

L'obesità **poligenica** è causata dall'interazione di fattori comportamentali/ambientali con una serie di geni (ad ora ne sono stati identificati 127) coinvolti nella regolazione dell'adipogenesi, nello sviluppo della massa grassa e nell'infiammazione: MC4-R, interleuchina 6 (IL-6), RNA *long non-coding* (LncOb), fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa. Inoltre, il gene *FTO* (*fat mass and obesity associated*) è associato alla predisposizione genetica all'obesità.

Contribuiscono in maniera importante al determinismo dell'obesità nel bambino e nell'adolescente **modificazioni epigenetiche** determinate dall'ipernutrizione, dall'obesità e dal diabete materno, quali la metilazione dell'acido desossiribonucleico e le modificazioni post-traslazionali degli istoni, in particolare quelle che avvengono durante la vita fetale e i primi due anni di vita post-natale (9).

Cause secondarie di obesità sono quelle associate ad altre patologie, quali l'ipercortisolismo endogeno (sindrome di Cushing), l'ipotiroidismo, lo pseudoipoparatiroidismo, e quelle iatrogene determinate da terapie croniche con cortisonici, anti-depressivi, anti-psicotici.

1.3. Complicanze

1.3.1. Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA)

L'associazione tra sovrappeso, obesità e disturbi alimentari è un problema conosciuto e studiato nella letteratura scientifica internazionale.

Obesità e DNA rappresentano condizioni strettamente interconnesse lungo un *continuum* psicopatologico e metabolico, superando la visione dicotomica tradizionale. In età evolutiva, tale relazione si configura come bidirezionale: l'obesità può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di comportamenti alimentari disfunzionali (quali restrizione, *binge eating* o diete estreme), mentre i DNA possono contribuire all'aumento ponderale e a esiti metabolici sfavorevoli. Entrambe le condizioni condividono, infatti, molteplici fattori di vulnerabilità comuni, tra cui variabili psicologiche (es. bassa autostima, insoddisfazione corporea), dinamiche familiari e influenze socioculturali (13,14,15). In questo contesto, emerge la necessità di modelli clinici integrati e non stigmatizzanti, in grado di affrontare simultaneamente le dimensioni mediche, nutrizionali e psicologiche.

La pandemia SARS-COV-2 ha contribuito all'incremento dei disturbi alimentari nella popolazione generale, favorito da alcuni fattori, quali l'inattività, lo *stress*, le modificazioni della dieta, l'insicurezza verso il cibo e l'isolamento con uso eccessivo di dispositivi elettronici, sia per scopi ludici che didattici (didattica a distanza).

L'eziopatogenesi dei disturbi alimentari è multifattoriale e complessa. Caratteristiche comportamentali, psicologiche, culturali, l'insoddisfazione per l'immagine corporea e il confronto tra pari incidono, in maniera specifica e differente a seconda dell'età, nel facilitare lo sviluppo di un disturbo alimentare nei ragazzi con sovrappeso e obesità rispetto ai normopeso.

I dati della letteratura sono ancora limitati per l'età evolutiva e nella caratterizzazione di disturbi alimentari che non siano il *Binge Eating Disorder* (BED), disturbo da alimentazione incontrollata (11). Altri disturbi dell'alimentazione, attualmente denominati "Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione (DNA)" secondo il manuale di classificazione dei disturbi psichiatrici DSM-5 TR (14), che possono essere associati al sovrappeso sono la Bulimia Nervosa, le nuove forme descritte come OSFED (disturbi alimentari con altra specificazione) e gli UFED (disturbi della nutrizione e dell'alimentazione non specificati).

Circa il 3% della popolazione in età scolare è affetto da un DNA, con percentuali variabili per le diverse forme, ma comunque con una netta prevalenza femminile. Il BED tende ad esordire nella tarda adolescenza o nella

prima età adulta, con un rapporto femmine-maschi tra 2:1 e 6:1. Nelle persone giovani, la prevalenza del BED nel corso della vita varia dallo 0.6 al 6.1% nelle femmine e dallo 0.3 allo 0.7% nei maschi (15). In Italia, la prevalenza di BED nel corso della vita è dello 0.7% (15).

Il comportamento di alimentazione incontrollata nei bambini e negli adolescenti è associato all'aumento del rischio di depressione, disturbi d'ansia, disturbo esplosivo intermittente, disturbo da *deficit* di attenzione/iperattività, uso di sostanze e aumento di peso. Inoltre, il BED peggiora il rischio di complicanze dell'obesità, indipendentemente dal livello del BMI (16,17).

La diagnosi precoce in età evolutiva è molto importante e richiede una conoscenza approfondita del problema. Per esempio, è stato descritto che "il mangiare di nascosto" nei ragazzi con sovrappeso o obesità associato a psicopatologia può favorire la comparsa di un disturbo alimentare (18).

Un altro aspetto rilevante è costituito dalla comparsa o slatentizzazione di un disturbo alimentare quando un individuo è affetto da sovrappeso/obesità e segue un trattamento specifico per il suo problema. È noto che il trattamento per l'obesità può slatentizzare problemi alimentari, sia durante sia al termine della presa in carico (7).

È quindi necessario valutare i rischi del trattamento e riconoscere le frequenti comorbilità psicopatologiche, come ansia e depressione, utilizzando appositi strumenti psicodiagnostici (19). Le persone che vivono con disturbi della nutrizione e dell'alimentazione soffrono di vergogna e stigma, che possono ostacolare la richiesta di aiuto. Inoltre, i ragazzi con disturbi alimentari sono spesso focalizzati sul peso corporeo, sottovalutando o abbandonando prematuramente la psicoterapia quando non perdono peso.

1.3.2. Ansia, depressione e qualità della vita

Il sovrappeso e l'obesità non solo portano a complicanze legate alla salute fisica, ma hanno anche un importante impatto psicologico. Sesso maschile, età più avanzata e grado di obesità più severo si associano più frequentemente a comorbilità psichiche (20).

I bambini e gli adolescenti in sovrappeso soffrono spesso di sintomi di depressione e ansia, scarsa autostima e stigma sociale. Questi aspetti psichici complicano l'assistenza e influenzano la QoL.

Gli adolescenti con obesità hanno un rischio aumentato di disagio psichico rispetto ai coetanei e di depressione rispetto agli adulti (21). La salute mentale e l'obesità hanno una relazione reciproca e possono essere l'una la

causa e/o la conseguenza dell'altra. I meccanismi metabolici dell'aumento di peso, come l'aumento degli ormoni dello *stress* e dei processi infiammatori, tendono a rafforzare i cicli disadattivi che regolano la fame e lo *stress* cronico e quindi rafforzano il legame tra obesità e salute mentale. Altri possibili meccanismi includono stili di vita disfunzionali e determinanti sociali di malattia comuni negli anni a venire (22).

I disturbi d'ansia e i disturbi depressivi sono i disturbi mentali più frequenti negli adolescenti che soffrono di obesità. Tali disturbi tendono inoltre a essere sottodiagnosticati a causa dello stigma del peso da parte degli operatori sanitari e degli stessi ragazzi, che scoraggia la ricerca di aiuto negli adolescenti e nelle loro famiglie. Inoltre, la depressione e l'ansia durante i periodi sensibili dello sviluppo, come l'adolescenza, possono avere conseguenze sul funzionamento sociale, familiare e sulla QoL in età adulta (23).

Essere in sovrappeso è un fattore di rischio per molestie, bullismo, stigma ed esclusione dal gruppo dei pari, insoddisfazione per l'immagine corporea, con conseguenze negative durature sulla QoL. Le dimensioni sociali e fisiche della QoL sono le più colpite (24).

Gli operatori sanitari che si prendono cura di giovani in sovrappeso o con obesità devono essere consapevoli dei possibili disturbi mentali in comorbilità e devono programmare visite di controllo regolari con psicologi o neuropsichiatri infantili/psichiatri dedicati.

1.3.3. Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete mellito tipo 2)

Negli adolescenti è stata documentata la **sindrome metabolica,** caratterizzata da insulino-resistenza, DM2, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS/PMOS), dislipidemia e ipertensione arteriosa (IA) (25), che si associa ad aumentato rischio di sviluppare malattie CV in età adulta (26). In un ampio campione di adolescenti americani, la sindrome metabolica è risultata presente nel 6.8% degli adolescenti con BMI > 85° percentile (sovrappeso) e nel 28.7% di quelli con BMI > 95° percentile (obesità) (26). L'89% degli adolescenti in sovrappeso presentava almeno un indicatore metabolico alterato tra dislipidemia, DM2, PCOS/PMOS e IA (26).

Il **diabete** è una delle patologie più frequenti nel mondo; infatti, l'*International Diabetes Federation* (IDF) stima che nel 2021 537 milioni di persone fossero affette da questa patologia, con una proiezione stimata sino a 784 milioni nel 2045 (27).

Negli adolescenti la forma più comune è il diabete tipo 1 (DM1), diagnosticato precocemente, mentre negli ultimi anni si è osservato anche un aumento della frequenza nel bambino e nell'adolescente di diabete tipo 2 (DM2), correlato soprattutto all'aumentata prevalenza di obesità insorta in età pediatrico-adolescenziale.

Uno studio recente (28) ha evidenziato che nel 2021 3.4 milioni di adolescenti erano affetti da DM1 e 14.6 milioni da DM2. La frequenza maggiore di DM2 è stata riscontrata in Oceania e nei paesi a basso livello socioeconomico, con frequenza maggiore nelle femmine. La valutazione della curva di progressione dal 1990 al 2021 ha evidenziato un incremento del 10% del DM1 e del 200% del DM2; tali andamenti sono destinati ad aumentare nei prossimi anni. L'obesità è risultato il più importante determinante del DM2, seguito dal basso livello socioeconomico.

Tutti i bambini e gli adolescenti con DM devono essere seguiti da un *team* multidisciplinare di specialisti fin dal momento della diagnosi.

Nei bambini in cui i valori di glicemia non sono diagnostici di DM, ma indicano intolleranza ai carboidrati, è necessario seguire uno schema alimentare equilibrato, associato ad attività fisica, al fine di ridurre il rischio di sviluppare DM.

L'**approccio terapeutico** nel bambino con DM1 è basato sulla prescrizione di terapia insulinica intensiva e di uno schema nutrizionale equilibrato associato ad attività fisica, oltre all'educazione all'automonitoraggio della glicemia e della terapia insulinica. Nel bambino affetto da DM2, se le modifiche dello stile di vita (nutrizione equilibrata ed attività fisica) non sono sufficienti a ottimizzare il controllo glicemico, è indicato associare metformina. Nel caso in cui la metformina non risulti efficace, è possibile utilizzare gli analoghi del GLP-1. Per le specifiche nutrizionali e terapeutiche relative al DM si rimanda alle LG di patologia (29,30).

1.3.4. Alterazioni lipidiche

La coronaropatia (CAD) è comunemente ritenuta una malattia dell'età adulta, ma l'aterosclerosi può avere origine nell'infanzia e nell'adolescenza (31).

Sebbene vi sia scarsità di studi clinici randomizzati controllati riguardanti la dislipidemia nella popolazione più giovane, è stato dimostrato che fattori genetici, ambientali (come l'inquinamento) e l'obesità sono associati a livelli lipidici aumentati e CAD precoce tra bambini e adolescenti (32). Si stima che il 13% degli adolescenti abbia elevati valori di colesterolemia (33).

L'ipercolesterolemia familiare (FH) e la dislipidemia multifattoriale sono due condizioni caratterizzate da elevati valori lipidici, che possono portare a eventi CV prematuri (infarto miocardico e *ictus*) e aumentata mortalità in età adulta (34).

L'**ipercolesterolemia familiare** è un disturbo genetico del metabolismo del colesterolo, caratterizzato da livelli molto elevati di colesterolo-LDL (LDL-C) già nei primi anni di vita. La prevalenza di FH nei bambini e negli adolescenti statunitensi varia dallo 0.2% allo 0.4% (1 ogni 250-500). La dislipidemia multifattoriale è molto più comune della FH, con prevalenza nei bambini e negli adolescenti che varia dal 7.1% al 9.4% (34). La diagnosi di FH è definita in modo variabile, ma generalmente include livelli lipidici elevati e/o una mutazione monogenica. Esistono diverse varianti che possono portare al fenotipo FH (34). L'FH è generalmente asintomatica nell'infanzia e nell'adolescenza ed è raramente associata a eventi CV nei primi due decenni di vita. Tuttavia, può causare morbilità e mortalità CV precoce in età adulta, a causa dell'esposizione cumulativa a livelli elevati di LDL-C e lesioni aterosclerotiche a partire dall'età di 8 anni. Solide evidenze mostrano che la diagnosi di FH aumenta sostanzialmente il rischio di eventi CV in età adulta. Una meta-analisi di 68 565 adulti da 6 coorti statunitensi ha rilevato che il fenotipo FH (definito da un livello di LDL-C ≥ 190 mg/dL), era associato con un *hazard ratio* (HR) aggiustato di 4.1 (IC 95% 1.2-13.4) per eventi di malattie CV in 30 anni di *follow-up*, rispetto a un gruppo di riferimento definito da un livello di LDL-C < 130 mg/dL, con anticipo del rischio di CAD di 10-20 anni negli uomini e di 20-30 anni nelle donne (35). La prognosi della FH è migliorata sostanzialmente con l'avvento del trattamento con statine (36,37). Il disturbo genetico che causa FH, comunque, non è correlato all'obesità (34).

La **dislipidemia multifattoriale** è, invece, caratterizzata da livelli elevati di lipidi principalmente associati a fattori ambientali, come l'assunzione eccessiva di grassi saturi, stile di vita sedentario e obesità; anche varianti poligeniche possono contribuire alla condizione con piccoli effetti additivi.

L'aumento dell'obesità pediatrica negli ultimi decenni ha determinato un incremento significativo della prevalenza dell'iperlipidemia nei soggetti in età adolescenziale e pediatrica. Questo fenomeno è attribuibile a una complessa interazione tra fattori genetici, ambientali e comportamentali. L'eccesso di tessuto adiposo induce una disregolazione del metabolismo lipidico, che si manifesta con ipercolesterolemia (in particolare aumento delle lipoproteine a bassa densità, LDL), ipertrigliceridemia e riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) (31,38,39,40).

I valori lipidici anomali associati alla dislipidemia multifattoriale sono generalmente inferiori a quelli associati alla FH (34). La dislipidemia multifattoriale in età adulta è ampiamente riconosciuta come fattore di rischio per le malattie CV (41). Collegare livelli elevati di lipidi nei bambini e negli adolescenti a eventi CV in età adulta richiede un lungo *follow-up*. È stato suggerito che livelli elevati di lipidi dai 3 ai 19 anni siano associati a eventi CV fatali in età adulta con 35 anni di *follow-up*; tuttavia, il dato è condizionato dalla copresenza di altri fattori di rischio (42). Un BMI più elevato è sicuramente un fattore di rischio per la dislipidemia multifattoriale (43,44,45).

Il **trattamento** dell'ipercolesterolemia in età adolescenziale prevede come primo passo la modifica dello stile di vita, indicata in tutti i pazienti con LDL-C ≥ 130 mg/dL, per almeno 3–6 mesi prima di considerare la terapia farmacologica.

La **dieta** ipolipidica è il fattore più importante; quella iniziale è la CHILD-1, che prevede una quantità di grassi totali pari al 25–30% delle kcal, grassi saturi < 10%, colesterolo < 300 mg/die, eliminazione di grassi trans, riduzione di zuccheri semplici. Se dopo 3 mesi i valori di LDL-C permangono ≥ 130 mg/dL, si deve optare per la dieta CHILD-2-LDL, che prevede grassi saturi < 7%, colesterolo < 200 mg/die, steroli/stanoli vegetali 1.5–2 g/die, fibre solubili 6–12 g/die. La revisione della letteratura e dei principali documenti di consenso evidenzia che l'introduzione di alimenti ricchi di fibra, come frutta, verdura, legumi e cereali integrali, rappresenta una strategia sicura ed efficace nel trattamento dietetico della dislipidemia in età pediatrica. Tuttavia, mancano studi clinici su larga scala condotti specificamente in popolazioni pediatriche e adolescenziali. È fondamentale un approccio individualizzato, che tenga conto delle esigenze nutrizionali specifiche per età e condizione clinica, e che preveda l'educazione nutrizionale della famiglia (46).

Deve essere aumentata l'**attività fisica** e diminuita la sedentarietà.

Se dopo 6 mesi l'LDL-C resta elevato, si valuta la **terapia farmacologica** con statine. Le indicazioni alla terapia sono la presenza di LDL-C:

- senza altri fattori di rischio ≥ 190 mg/dL;
- con almeno 2 fattori di rischio o storia familiare positiva per malattia CV precoce ≥ 160 mg/dL;
- in presenza di diabete, nefropatia cronica o rischio CV molto elevato ≥ 130 mg/dL.

L'età minima per iniziare le statine è 8 anni (10 anni per alcune molecole come simvastatina e pravastatina). Le statine approvate in età pediatrica includono pravastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina,

lovastatina e fluvastatina. L'obiettivo della terapia è la riduzione di LDL-C di almeno il 30–50%, con obiettivo assoluto < 130 mg/dL o < 100 mg/dL nei casi ad alto rischio. Dopo l'inizio della statina si ripete il pannello lipidico a 4–8 settimane, si monitorano transaminasi e CPK, e si verifica l'aderenza, l'eventuale comparsa di effetti avversi e l'impatto sulla crescita e sviluppo puberale. In caso di risposta insufficiente o intolleranza, possono essere considerati ezetimibe o resine (es. colestiramina), anche se quest'ultime hanno bassa *compliance* per sapore e tollerabilità. Gli omega-3 possono essere impiegati in caso di ipertrigliceridemia (43,47,48,49,50,51).

La tabella 1 riassume le principali indicazioni terapeutiche per il trattamento delle dislipidemie (52).

Tabella 1

Farmaci ipolipemizzanti in età pediatrica

Farmaco	**Dose (mg/die)**	**Età approvata**	**Meccanismo d'azione**	**Effetti**	**Effetti collaterali/ controindicazioni**
Pravastatina	10–40	≥ 8 anni	Inibizione HMG-CoA reduttasi (↓ sintesi colesterolo)	↓ LDL 25–50%↑ HDL modesto	Mialgie, ↑ transaminasi, ↑ CPK; gravidanza, malattie epatiche attive
Atorvastatina	10–40	≥ 10 anni			
Simvastatina	10–40	≥ 10 anni			
Rosuvastatina	5–20	≥ 10 anni			
Lovastatina	10–40	≥ 10 anni			
Ezetimibe	10	*Add-on* statine	Inibisce assorbimento intestinale del colesterolo	↓ LDL 15–20% addizionale	Ben tollerato; monitorare transaminasi e uricemia
Sequestranti acidi biliari (es. colestiramina)	Variabile	*Add-on* statine	Sequestro sali biliari – ↓ riassorbimento colesterolo	↓ LDL 10–20%	Flatulenza, stipsi; interferenza con vitamine liposolubili

Fibrati	Variabile	NA*	Attività PPAR-α	↓ TG, ↑ HDL	Non approvati per uso pediatrico routinario
Niacina (acido nicotinico)	Variabile	Raramente usata	↑ HDL	↑ HDL	*Flushing*, prurito, epatotossicità; scarsa tollerabilità
Inibitori PCSK-9 (Evolocumab, Alirocumab) (53)		*Off-label* (HoFH)	Inibizione PCSK-9 → ↑ recettori LDL	↓ LDL fino al 60%	Iniezioni sottocute; buona tollerabilità
Altri (lomitapide, inclisiran, evinacumab) (54,55,56)	-	*Off-label* (HoFH)	Varie – interferenza con LDL	↓ LDL significativi in HoFH	Solo in centri specialistici; monitoraggio intensivo
*Solo per ipertrigliceridemia					

1.3.5. Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)

La *metabolic dysfunction associated steatotic liver disease* (MASLD), precedentemente nota come *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), è caratterizzata dall'accumulo eccessivo di grasso nel fegato in assenza di altre cause note di malattia epatica. Un recente *consensus statement* ha definito una nuova nomenclatura e nuovi criteri diagnostici, anche per l'età pediatrica, ampiamente supportati e non stigmatizzanti, che possono migliorare la consapevolezza e l'identificazione dei pazienti (57). Questa patologia comprende un ampio spettro di gravità, dalla steatosi isolata nella sua forma più lieve, fino alla steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), che può progredire verso complicanze epatiche più gravi, come la cirrosi e il carcinoma epatocellulare (58).

La **prevalenza** mondiale di MASLD nei bambini e ragazzi sotto i 18 anni è del 13% nella popolazione generale e del 47% in coloro già affetti da obesità. Le analisi dei dati NHANES suggeriscono che la MASLD colpisce

il 18-20% di tutti gli adolescenti statunitensi e fino al 70% di quelli con obesità (59,60).

Le **cause** della MASLD sono multifattoriali. La MASLD è da considerarsi comunemente la conseguenza di una disfunzione metabolica sistemica associata all'obesità; tuttavia, il suo sviluppo è multifattoriale e definito da fattori genetici ed epigenetici, nonché da una varietà di interferenze nutrizionali, immunologiche, microbiche e ambientali. In generale la MASLD riflette un disturbo fondamentale del metabolismo lipidico epatico, guidato prevalentemente dall'insulino-resistenza; fattori legati allo stile di vita (bassi livelli di attività fisica e la sarcopenia che ne deriva, un eccessivo apporto energetico) promuovono l'insulino-resistenza periferica, con espansione del tessuto adiposo e sua disfunzione, determinando un aumento della lipolisi e il rilascio di acidi grassi non esterificati, che rappresentano quasi il 60% dell'accumulo di lipidi epatici nella MASLD. Gli studi più recenti dimostrano che fino al 50% della variabilità della MASLD pediatrica è correlata a fattori genetici. L'obesità materna pre-gravidica, il diabete peri-gestazionale, lo stile alimentare e la MASLD materna sono stati collegati ad aumento del rischio di MASLD infantile (61,62,63). La gravità della condizione è evidenziata dal fatto che fino al 70% dei pazienti pediatrici con steatosi epatica sottoposti a biopsia presenta un certo grado di fibrosi epatica al momento della diagnosi, con il 16-31% che mostra fibrosi avanzata. In bambini e adolescenti sono stati riportati casi di insufficienza epatica richiedenti trapianto e casi di carcinoma epatocellulare (58).

La diagnosi precoce e l'intervento tempestivo sono cruciali (per le modalità di *screening* vedi oltre).

Il **trattamento** della MASLD negli adolescenti con obesità si concentra principalmente su interventi mirati alla riduzione del peso, all'aumento dell'attività fisica e al miglioramento delle abitudini alimentari. Possono inoltre essere considerati approcci farmacologici e interventi di chirurgia metabolica e bariatrica (58).

1.3.6. Ipertensione arteriosa

L'IA negli adolescenti è una condizione la cui **prevalenza** è in aumento in tutto il mondo, attribuibile a vari fattori di rischio, tra cui l'aumento dell'obesità e del sovrappeso (64). È motivo di preoccupazione che l'IA adolescenziale e l'obesità si protraggano fino all'età adulta e contribuiscano alla morbilità CV (65).

È stato dimostrato che negli adolescenti il sovrappeso aumenta il rischio di IA da 2 a 3.7 volte (66,67). Una recente revisione sistematica e metanalisi di 26 studi negli adolescenti con obesità ha evidenziato un tasso aggregato di IA del 28.0% (IC 95% 20.2-36.6) (68).

Una revisione sistematica (64 studi, 187 990 bambini) ha rilevato che la prevalenza dell'IA nei bambini e adolescenti indiani con obesità era quadruplicata rispetto a quella osservata con BMI normale (69).

Sono stati proposti molteplici **meccanismi fisiopatologici** per spiegare la genesi dell'IA nell'obesità in età adolescenziale. Gli adipociti disfunzionali rilasciano adipochine, come leptina, resistina e interleuchina-6 che aumentano l'attività del sistema nervoso simpatico, e vari fattori stimolanti gli ormoni del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), che portano ad aumento pressorio (65,69). L'obesità è associata a incremento dello *stress* ossidativo, che aumenta la pressione arteriosa, e del rilascio di norepinefrina a livello renale, con incremento dell'attività del RAAS. Si ipotizza che l'incapsulamento dei reni nel tessuto adiposo eccessivo aumenti la pressione interstiziale e riduca il flusso tubulare, favorendo così il riassorbimento di sodio e, quindi, l'IA (65).

Attualmente coesistono due diversi sistemi per lo *screening* e la diagnosi dell'IA nei bambini e adolescenti: le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) (70) del 2017 e quelle dell'*European Society for Hypertension* (ESH) del 2016 (71) (*vedi oltre*).

L'IA non è né rara né priva di effetti a lungo termine durante l'adolescenza, in particolare nei soggetti affetti da sovrappeso o obesità. Contribuisce all'aggregazione dei fattori di rischio CV nei soggetti affetti da sovrappeso o obesità e merita cambiamenti nello stile di vita ed eventuale farmacoterapia, mirati al controllo della pressione arteriosa e alla riduzione del peso corporeo (72). È stato dimostrato che l'associazione tra obesità e IA è bidirezionale (73). È, quindi, fondamentale come nella gestione dell'obesità adolescenziale le due comorbilità siano valutate e trattate insieme, per prevenire la progressione di entrambe.

Per l'**approccio terapeutico**, il primo intervento consiste nelle modifiche dello stile di vita: dieta equilibrata, attività fisica, riduzione del sale e del peso. I farmaci anti-ipertensivi vanno utilizzati solo nei casi di IA di II grado, danno d'organo, presenza di complicanze (diabete, nefropatia, ecc.).

1.3.7. Sindrome delle apnee notturne

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è caratterizzata da ostruzione delle vie aeree superiori, che può essere intermittente completa o parziale (apnea ostruttiva o ipopnea), parziale prolungata o prolungata e intermittente. Tali ostruzioni disturbano la normale ventilazione durante il sonno e/o il normale andamento del sonno.

La **prevalenza** dell'OSAS nei bambini e adolescenti con obesità è notevolmente più alta rispetto alla popolazione pediatrica generale, con stime che vanno dal 13% al 59%, a seconda della gravità dell'obesità (74).

La **fisiopatologia** dell'OSAS nei bambini e adolescenti con obesità è multifattoriale, coinvolgendo fattori sia anatomici che funzionali. L'eccesso di tessuto adiposo nel collo e nella regione faringea può portare al restringimento delle vie aeree superiori, potenzialmente esacerbato dalle frequenti infiammazioni delle vie aeree. Anche la ridotta *compliance* toracica è fondamentale, in parte dovuta all'accumulo di grasso nei tessuti, in parte alla maggiore resistenza respiratoria e in parte alla ridotta efficienza muscolare, in particolare del diaframma, le cui fibre sono sovradistese dai depositi di grasso addominale (75).

La **presentazione clinica** può essere complessa e può sovrapporsi ad altre complicanze legate all'obesità. I sintomi includono russamento, episodi di apnea verificati da testimoni, sonno agitato, eccessiva sonnolenza diurna, cefalea mattutina, difficoltà di concentrazione e problemi comportamentali. Possono essere presenti anche sindrome metabolica, complicanze CV e malattia epatica associata a disfunzione metabolica. La diagnosi precoce è cruciale per prevenire complicazioni a lungo termine (75).

Il cardine del **trattamento** è la perdita di peso: anche una modesta perdita di peso può portare a miglioramenti significativi nella gravità dell'OSAS. Inoltre, specialmente nei casi moderati e gravi, è spesso necessaria la terapia con pressione positiva delle vie aeree (CPAP). Richiede un *follow-up* e un supporto attento perché l'aderenza può essere impegnativa. Nei casi di concomitante ipertrofia adenotonsillare può essere considerata l'adenotonsillectomia, ma è meno efficace come intervento singolo nei bambini con obesità rispetto ai coetanei normopeso, mentre in alcuni casi come terapie aggiuntive possono essere utilizzati i corticosteroidi intra-nasali o gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni (75).

1.3.8. Alterazioni dello sviluppo puberale e ipogonadismo

L'obesità infantile è un fattore di rischio ben noto per sviluppo puberale precoce nelle femmine (76,77), mentre solo pochi studi epidemiologici hanno esplorato la relazione tra obesità e sviluppo puberale maschile, con risultati in generale meno coerenti. Alcuni autori hanno riportato che i ragazzi con BMI più elevato entrano prima in pubertà rispetto a quelli con BMI più basso (78,79), mentre altri non hanno confermato una relazione tra BMI e tempistica puberale maschile (80), o hanno riportato che i ragazzi con BMI elevato entrano più tardi

in pubertà (81). Nella maggior parte dei casi si tratta di studi trasversali, con il comune limite di non poter stabilire una relazione causale tra inizio precoce della pubertà e obesità, e spesso mancanti di dati clinici essenziali (stadiazione puberale secondo il metodo di Tanner).

Alcuni studi longitudinali prospettici hanno successivamente fornito prove più solide sull'associazione tra obesità e tempistica della pubertà. Una prima revisione sistematica e metanalisi, comprendente 11 di questi studi, ha riportato che il numero di bambine con inizio puberale precoce era significativamente più alto nel gruppo con obesità, anche se l'età del menarca non era significativamente diversa nei due gruppi. Non c'erano invece risultati consistenti in merito alla relazione tra obesità e tempistica dell'inizio della pubertà nei maschi (82).

Più recentemente, un'ulteriore revisione sistematica e metanalisi, che include 14 studi di coorte (83), ha definito che, rispetto ai ragazzi normopeso, l'età di raggiungimento dello stadio 2 di Tanner (stadio iniziale della pubertà) risulta più precoce nei ragazzi sovrappeso e una simile tendenza è osservabile anche nei ragazzi con franca obesità.

Uno studio longitudinale prospettico su popolazione italiana ha riportato che sia i ragazzi che le ragazze con obesità iniziano la pubertà e raggiungono gli stadi puberali più avanzati prima dei controlli normopeso. In entrambi i sessi il BMI pre-puberale (espresso in SDS) è inversamente associato sia all'età all'inizio della pubertà che all'età al completamento della pubertà. Sia i ragazzi che le ragazze con obesità hanno un'età minore all'inizio dello *spurt* puberale, mentre il valore del picco delle velocità di crescita (espresso in cm/anno) è mediamente più basso, e quindi con un incremento totale in cm che risulta inferiore nella popolazione affetta da obesità rispetto ai controlli. A seguito di questo andamento, l'altezza (espressa in SDS) diminuisce progressivamente durante il periodo puberale nel gruppo con obesità, mentre non varia significativamente nei controlli normopeso (84).

Per quanto riguarda i **meccanismi**, fattori metabolici, nutrizionali, ormonali e ambientali possono spiegare il precoce esordio e il rapido avanzamento della pubertà nei bambini con obesità (85,86). Le riserve di grasso corporeo influenzano la tempistica della pubertà con diversi meccanismi. Il tessuto adiposo esercita un'attività aromatasica, che aumenta la conversione degli androgeni in estrogeni. Inoltre, il tessuto adiposo influisce sulla resistenza all'insulina, che riduce i livelli di SHBG, aumentando la quota di steroidi gonadici attivi. Un altro meccanismo si basa sull'azione della leptina, le cui concentrazioni raggiungono un picco subito prima

dell'inizio della pubertà. La leptina agisce attivando la *kiss*-peptina, che a sua volta induce la secrezione di GnRH. La leptina è attualmente considerata un fattore permissivo nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed è stata ormai abbandonata l'ipotesi secondo cui esista una soglia critica di peso corporeo e livelli di leptina al di sopra dei quali inizia la pubertà (87).

Un nuovo campo di interesse riguarda il ruolo degli **interferenti endocrini** nella regolazione del metabolismo energetico, dell'adipogenesi e della pubertà, con possibile azione sugli adipociti o direttamente sui tessuti sensibili alla stimolazione ormonale (86,88).

Infine, la relazione tra obesità e pubertà può anche essere inversa. È infatti ben noto che l'estradiolo aumenta la massa grassa corporea (89), mentre il testosterone favorisce l'acquisizione della massa muscolare (90), il che porta in entrambi i sessi ad aumento del peso corporeo.

1.3.9. Sindrome dell'ovaio policistico

La PCOS (la nomenclatura è stata appena cambiata in PMOS) è una malattia a **genesi** multifattoriale, con una base genetica/epigenetica e fattori scatenanti, tra i quali un ruolo chiave è rappresentato dall'aumento dell'adiposità, in particolare addomino-viscerale (91). L'eccesso di tessuto adiposo in adolescenza può influenzare l'esordio e/o il peggioramento della PCOS/PMOS attraverso vari meccanismi, tra i quali ricordiamo l'insulino-resistenza, l'iperandrogenemia, lo *stress* ossidativo, la flogosi di basso grado e la lipotossicità ovarica e uterina (92). D'altra parte, l'esordio della PCOS/PMOS in adolescenza può favorire l'aumento ponderale e la deposizione addomino-viscerale del tessuto adiposo, principalmente attraverso l'insulino-resistenza e l'iperandrogenismo (92). Frequentemente le adolescenti con PCOS/PMOS presentano una storia di incremento ponderale eccessivo nel periodo peri-puberale e una resistenza alla comune terapia dietetico-comportamentale. Intercettare precocemente le ragazze con PCOS/PMOS potrebbe essere estremamente utile per avviare tempestivamente strategie terapeutiche mirate a correggere le alterazioni endocrino-metaboliche e quindi modificare favorevolmente la storia clinica. Infatti, se non adeguatamente riconosciuta e trattata, la PCOS/PMOS compromette la salute psicofisica e riproduttiva, configurandosi come una delle cause più frequenti di oligoamenorrea, ipofertilità e rischio di insorgenza del carcinoma endometriale nella donna adulta, oltre che aumentare significativamente il rischio di complicanze metaboliche (DM2, dislipidemia, IA).

Purtroppo, la **diagnosi** di PCOS/PMOS in adolescenza è estremamente complessa e ancora dibattuta, in quanto

quest'età può essere caratterizzata fisiologicamente e transitoriamente da fenomeni tipici dello spettro PCOS/PMOS, come l'acne, le irregolarità mestruali (espressione dell'oligoanovulatorietà) e l'aspetto ecografico multicistico dell'ovaio (93). L'accordo internazionale è che in adolescenza la PCOS/PMOS può essere diagnosticata (vedi oltre per i dettagli) in presenza di iperandrogenismo clinico e/o biochimico in associazione a irregolarità mestruali (condizione stimabile solo a partire dal secondo anno dal menarca), previa esclusione delle forme secondarie di PCOS/PMOS (quali principalmente iperplasia surrenalica congenita, assunzione di farmaci o sostanze anabolizzanti, tumori ovarici o surrenalici secernenti androgeni, sindrome di Cushing, sindromi con grave insulino-resistenza) (94,95).

Il cardine del **trattamento** delle ragazze con PCOS/PMOS, sia normopeso sia sovrappeso/obese, è rappresentato dalle modifiche dello stile di vita, comprendenti intervento dietetico, incremento dell'esercizio fisico aerobico e riduzione della sedentarietà (95). Purtroppo, molti studi documentano come la ragazza con PCOS/PMOS presenti uno stile di vita peggiore in termini quali-quantitativi nutrizionali e di attività fisica rispetto alle coetanee non PCOS/PMOS e come la PCOS/PMOS associata a sovrappeso e obesità sia spesso resistente alla riduzione ponderale in risposta alle strategie dietetico-comportamentali *standard* (95).

1.3.10. Complicanze muscolo-scheletriche

La gravità dell'eccesso ponderale, associata all'elevata sedentarietà, influenza negativamente la morfologia delle strutture osteocartilaginee e soprattutto la cartilagine di accrescimento, con conseguenze ortopediche anche gravi.

Le principali complicanze osteoarticolari sono: il ginocchio valgo, il piede piatto flessibile, l'epifisiolisi e la tibia vara (malattia di Blount). Esse vanno sospettate in presenza di dolore muscolo-scheletrico e limitazione dell'escursione articolare a livello degli arti inferiori.

Il **valgismo del ginocchio** consiste nella deviazione dell'allineamento coscia-gamba. Il femore si pone all'interno, la tibia devia verso l'esterno, le ginocchia si toccano mentre si ha una distanza inter-malleolare dei due piedi variabile sopra i 5 cm. L'età più colpita è quella dopo gli 8 anni. L'obesità è un importante fattore di rischio: il valgismo del ginocchio è stato descritto nel 17.7% di adolescenti sovrappeso e nel 28.8% di quelli con obesità (96,97). Segno di sospetto è la deformità dell'angolo femoro-tibiale in valgismo; spesso si associano altre deformità degli arti inferiori, come deviazioni in rotazione della tibia.

Il **piede piatto flessibile** consiste nella riduzione della volta plantare, con eventuale valgismo del retropiede. Poiché la struttura del piede risente dell'eccesso di peso in un periodo di rapidi cambiamenti fisici, quali quelli che avvengono in età adolescenziale, le modifiche a carico dell'osso navicolare e cuneiforme del tarso determinano riduzione dell'arco plantare, che spiega la maggiore prevalenza del piede piatto negli adolescenti con obesità, soprattutto nei maschi rispetto alle femmine (rispettivamente, 24.2%, di cui 8% di forme severe, e 16.3%, di cui 4.7% di forme severe). In particolare, rispetto agli adolescenti normopeso, il rischio relativo (*Odds Ratio*) di piede piatto in presenza di obesità è 1.765 nel maschio e 1.549 nella femmina (98,99). Sintomi di sospetto sono facile stancabilità, dolore e fascite plantare ricorrente. Il dolore è localizzato nella porzione mediale del piede e agli arti inferiori, specialmente dopo lunghe camminate o esercizio fisico intenso.

L'**epifisiolisi** è lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale rispetto al collo femorale. Può interessare una o entrambe le anche e più del 50% dei pazienti colpiti sono affetti da obesità. L'età media di insorgenza è in corrispondenza del picco di crescita puberale. I sintomi sono dolore alla deambulazione, dolore alla coscia o al ginocchio, zoppia riferiti nelle ultime 2-3 settimane o da alcuni mesi nelle forme croniche. Vi è riduzione della motilità dell'anca affetta nella rotazione interna, abduzione e flessione (100).

La **tibia vara** (morbo di Blount) è causata dal ritardo di crescita della porzione mediale dell'epifisi prossimale tibiale, che comporta la deformità in varismo della gamba. L'obesità è presente nel 30-60% dei pazienti affetti dalle forme a esordio precoce (prima dei 10 anni) e nel 90% di coloro che hanno esordio tardivo (dopo i 10 anni) (101). Segno di sospetto è l'instabilità del ginocchio durante il cammino, con movimento laterale che simula una zoppia.

I problemi muscolo-scheletrici e il dolore associato sono fattori che limitano la partecipazione all'attività motoria e possono, a loro volta, esacerbare l'obesità e ostacolare i tentativi per ottenere una riduzione del peso. Per evitare questo circolo vizioso, è quindi necessario intervenire precocemente mediante una corretta diagnosi in tutti i pazienti che presentano iniziali segni delle problematiche sopra descritte.

1.3.11. Ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*)

L'ipertensione intracranica idiopatica (IIH) o benigna, nota anche come *pseudotumor cerebri*, è una malattia rara a **eziologia sconosciuta**, caratterizzata da aumento della pressione endocranica, in assenza di un'eziologia organica sottostante (es. idrocefalo, lesione occupante spazio) (102).

La **prevalenza** stimata di tale condizione nella popolazione generale è di circa 0.5–1.0/100mila. Una simile prevalenza è stata anche riscontrata nella popolazione pediatrica in studi condotti sia in Europa che negli USA. Studi recenti documentano un progressivo aumento della prevalenza negli anni, in parallelo con l'aumento dei tassi di sovrappeso e obesità: oltre il 70% dei bambini e adolescenti con IIH sono affetti da sovrappeso o obesità, con maggior prevalenza nel sesso femminile a partire dall'epoca post-puberale (102,103). Infatti, la prevalenza nella fascia d'età 12-17 anni è pari a circa il doppio rispetto alla fascia d'età 2-12 anni (102).

I **meccanismi** alla base dell'associazione tra IIH e obesità sono ancora poco chiari. Sebbene non siano stati trovati loci genetici legati all'IIH, sono stati riportati rari casi familiari (104). È stato ipotizzato che l'aumento delle pressioni intra-addominali e/o intra-toraciche possa determinare aumento delle pressioni venose cerebrali, con conseguente anomalia del gradiente pressorio del liquido cefalo-rachidiano e riduzione del flusso attraverso i villi aracnoidei (104). Sebbene sia frequente il riscontro di anomalie anatomiche del seno venoso, la maggior parte delle evidenze suggerisce che queste siano la conseguenza piuttosto che la causa dell'IIH (103). Inoltre, sono stati proposti come fattori chiave nella patogenesi dell'IIH fattori endocrino-metabolici, quali insulino-resistenza, resistenza alla leptina e iperandrogenismo (103), che contribuiscono alla maggior prevalenza in età adolescenziale, nel sesso femminile e nelle pazienti con PCOS/PMOS. Infine, è stata riscontrata un'associazione tra OSAS e IIH, probabilmente dovuta a vasodilatazione indotta da ipercapnia (102).

I **sintomi** di IIH sono variabili in relazione all'età del bambino e includono cefalea (62-91% dei casi), nausea, vomito, perdita transitoria della vista, alterazione del campo visivo, fosfeni, diplopia e dolore retro-orbitario (103). Altri sintomi più rari includono tinnito sincronizzato al polso e dolore al collo (103).

All'**esame obiettivo** è possibile riscontrare papilledema, paresi del VI nervo cranico, diminuzione dell'acuità visiva e alterazioni del campo visivo (103). I sintomi possono essere asimmetrici nel 7-10% dei casi o francamente unilaterali.

Sebbene sia stata definita in passato "benigna" (per distinguerla da quella secondaria a neoplasie), fino al 30% dei pazienti con IIH può presentare perdita della vista o paralisi permanente del 6° o 7° nervo cranico (103). Sono a maggior rischio di perdita della vista i pazienti con papilledema più severo e che si presentano senza cefalea.

La classificazione della **diagnosi** prevede tre livelli di certezza (104):

- definitiva quando si riscontra papilledema e/o paralisi del VI nervo cranico, in associazione a pressione liquorale oggettivamente aumentata (pressione > 25 cm H_2O alla rachicentesi);
- probabile se è presente il papilledema, ma la pressione liquorale risulta normale;
- suggestiva se, pur non essendoci né papilledema né paralisi del 6° nervo cranico, le indagini neuroradiologiche, come la RM, rivelano almeno tre marcatori specifici indicativi di alta pressione endocranica: *empty* sella, appiattimento della parte posteriore del globo oculare, dilatazione dello spazio subaracnoideo che circonda il nervo ottico (con o senza tortuosità del nervo stesso) e stenosi del seno venoso trasverso. Questi elementi neuroradiologici sono quindi cruciali per porre il sospetto diagnostico in assenza dei segni clinici più evidenti (104).

La perdita di peso è l'unica **terapia** in grado di modificare la malattia (105), anche se non sono stati chiariti né l'approccio ottimale per ottenere e mantenere il calo ponderale, né l'entità necessaria per ottenere la remissione di malattia. Al fine di proteggere la funzionalità visiva, è possibile in acuto ricorrere a puntura lombare evacuativa, oppure a procedure chirurgiche quali tecniche di diversione del liquido cefalorachidiano o fenestrazione della guaina del nervo ottico (105). Inoltre, in pazienti sintomatici viene comunemente prescritta l'acetazolamide (inibitore dell'anidrasi carbonica), nonostante i modesti benefici e l'elevata incidenza di effetti collaterali. Un ruolo terapeutico è stato proposto anche per il topiramato, anti-epilettico dotato anche di effetti anoressizzanti e anti-emicranici (105).

1.4. Inquadramento del paziente e diagnostica

1.4.1. Come definire il grado di obesità

La definizione di sovrappeso/obesità si basa sull'uso dei percentili del rapporto peso/lunghezza da 0 a 24 mesi o sull'uso del BMI dai 24 mesi in poi, a seconda del sesso e dell'età. Il BMI è calcolato come rapporto tra il peso (espresso in kg) ed il quadrato dell'altezza (espressa in metri) (kg/m^2).

Bambino da 0 a 24 mesi

Le tabelle di riferimento sono quelle internazionali, pubblicate dall'OMS nel 2006 (106,107). La tabella 2 riporta i valori di *cut-off* del **rapporto peso/lunghezza**.

Tabella 2

Età 0-24 mesi

Rischio sovrappeso	> 85° percentile	1 DS
Sovrappeso	> 97° percentile	2 DS
Obesità	> 99° percentile	3 DS

Bambino > 24 mesi fino a 18 anni

La diagnosi di obesità si basa sul **BMI**. Per la valutazione, le tabelle di riferimento sono quelle del WHO 2006 per l'età 2-5 anni (106,107), quelle del WHO 2007 (108) per l'età 5-18 anni o quelle della SIEDP 2006 (109) per l'età 2-18 anni. I valori di *cut-off* del BMI cambiano a seconda delle curve di riferimento utilizzate (tabella 3).

Tabella 3

Età 5-18 anni

	CDC	**OMS 2007**	**SIEDP 2006**
Sovrappeso	> 85° percentile	> 85° percentile	> 75° percentile
Obesità	> 95° percentile	> 97° percentile	> 95° percentile

Per ridurre l'effetto del fisiologico incremento di BMI legato all'età e allo sviluppo puberale, è possibile utilizzare il BMI z-*score*, che riesce a normalizzare tale fenomeno (z-*score*: deviazioni *standard* - DS - dalla mediana) (tabella 4).

Tabella 4			
z-score **(percentile)**	**Lunghezza/altezza per età**	**Peso per età**	**BMI per età**
> 3 (99°)	Potrebbe essere anomalo	Potrebbe essere anomalo (usare BMI)	Obesità
> 2 (97°)	Normale	Usare BMI	Sovrappeso
> 1 (85°)	Normale	Usare BMI	Rischio di sovrappeso
0 (50°)	Normale	Usare BMI	Normale
< -1 (15°)	Normale	Normale	Normale
< -2 (3°)	Inferiore	Sottopeso	Malnutrizione
< -3 (1°)	Gravemente inferiore	Grave sottopeso	Grave malnutrizione

Per uso clinico e per confronti internazionali è anche possibile utilizzare a partire dai 2 anni di età i *cut-off* proposti dall'*International Obesity Task Force* (IOTF) per età e sesso (110) (tabella 2):

Va sottolineato che il 75° e il 95° percentile di BMI delle curve SIEDP corrispondono in buona misura ai *cut-off* di BMI 25 e 30 delle curve IOTF.

Le recenti linee guida NICE del 2024 (111) considerano l'utilizzo del **rapporto circonferenza vita/altezza** per valutare e prevedere i rischi per la salute associati all'adiposità centrale (tabella 5).

Tabella 5	
Rapporto circonferenza vita/altezza	**Grado di adiposità centrale**
0.4-0.49	Normale (soggetto sano)
0.5-0.59	Aumentato: indica un aumento del rischio per la salute
≥ 0.6	Elevato: ulteriore aumento del rischio per la salute

Queste classificazioni possono essere utilizzate per bambini e adolescenti di entrambi i sessi e di tutte le etnie.

I rischi di salute associati a livelli più elevati di adiposità centrale includono il DM2, l'IA e le malattie CV,

come descritto dalle linee guida NICE del 2024 (111).

1.4.2. Genetica: cosa, a chi, quando

Le **forme poligeniche** di obesità, definite anche come obesità comune, si contraddistinguono per una complessa interazione tra l'ambiente, i fattori dietetici, l'attività motoria, il genere e diversi polimorfismi a singolo nucleotide, di cui FTO (*fat mass and obesity associated gene*) rappresenta la regione genetica con la più forte associazione con lo sviluppo di obesità (112).

Non tutte le forme di obesità sono però di origine multifattoriale: in età pediatrica bisogna sempre escludere le più rare obesità secondarie, tra cui il gruppo delle **obesità genetiche, sindromiche e monogeniche**. Sebbene rappresentino nel loro insieme meno del 2-3% di tutti i casi, queste patologie sembrano infatti responsabili di circa il 10% delle obesità gravi nell'intera popolazione (113). Occorre quindi tenerle attentamente in considerazione nella diagnosi differenziale del bambino e dell'adolescente affetto da obesità, in particolare nelle forme resistenti alla comune terapia dietetico-comportamentale, in quanto giungere a una precoce definizione nosologica può modificare favorevolmente la storia clinica e la prognosi a medio-lungo termine degli individui interessati, soprattutto per quelle forme per cui si dispone oggi di terapie efficaci (114).

Il **sospetto diagnostico** insorge dopo un'attenta valutazione anamnestica, antropometrica e clinica, in quanto l'eccesso ponderale si accompagna generalmente a una molteplicità di manifestazioni sintomatologiche che nel loro insieme configurano quadri fenotipici complessi.

È anzitutto da considerare la precocità d'esordio dell'obesità, già in età prescolare, causata da una disregolazione del circuito fame-sazietà, che si accompagna a un ampio spettro di disturbi del comportamento alimentare, dall'iperfagia alla compulsione verso il cibo fino al *binge eating*. Altre condizioni suggestive di obesità genetica sono, da sole o in associazione, il ritardo dello sviluppo psicomotorio associato o meno a ipotonia muscolare, le turbe neuropsichiatriche, la bassa statura, le anomalie dello sviluppo puberale, l'ipotiroidismo, i dismorfismi scheletrici, le nefropatie e i disturbi degli organi di senso (115).

L'***iter* diagnostico** per il sospetto di obesità genetica, in presenza di un ritardo psicomotorio, si indirizzerà verso una forma sindromica, inizialmente attraverso l'esecuzione di indagini mirate ai disordini dell'*imprinting* (metilazione del cromosoma 15) e alle delezioni (*array*-CGH) e successivamente utilizzando tecniche per l'individuazione di difetti di singoli geni, attraverso tecnologia *Next Generation Sequences* (NGS).

Quest'ultima dovrebbe invece rappresentare la prima tappa nei casi con ritardo psicomotorio, alla ricerca di geni implicati nelle forme di obesità monogenica. In casi selezionati, negativi all'NGS, ma con forte sospetto per obesità monogenica, potrà essere utile l'analisi dell'esoma (*exome sequencing*, WES) o il sequenziamento dell'intero genoma (*whole genome sequencing*, *WGS*) (116).

1.4.3. *Screening* e stadiazione delle complicanze

Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione

La comorbilità tra obesità e DNA comporta un carico di malattia aumentato e si ripercuote negativamente sulla QoL. Il ritardo diagnostico comporta un aumento del tempo che intercorre tra l'esordio di tali disturbi e il trattamento appropriato, con la durata del disturbo non trattato che predispone a rischio di ricaduta e risposta subottimale. Valutare la gravità della malattia e la durata di malattia non trattata nei DNA è compito difficile, a causa della possibile tendenza del bambino-adolescente a nascondere i sintomi per vergogna, alla percezione dei comportamenti come egosintonici e della potenziale collusione familiare finché il disturbo non raggiunge uno stadio critico. Altri limiti sono la scarsità di unità cliniche specializzate territoriali e le possibili difficoltà economiche familiari. In Italia, il tempo medio tra esordio e accesso a unità specialistiche è di oltre due anni (117).

Il modello di stadiazione dei DNA è indispensabile per comprendere il decorso clinico, l'efficacia del trattamento e le possibili complicanze dei disturbi, come gli effetti negativi sulle funzioni cognitive e sul funzionamento sociale (118).

Il **coinvolgimento dei genitori** è essenziale nella fase di valutazione dei bambini e degli adolescenti. Nell'**anamnesi familiare** bisogna indagare la storia familiare di disturbi alimentari, psichiatrici e gli atteggiamenti della famiglia rispetto ad alimentazione, immagine corporea, esercizio fisico.

La valutazione deve essere effettuata da una *équipe*, psicologo e neuropsichiatra infantile o psichiatra, specializzata in DNA, all'interno di un gruppo multidisciplinare formato da specialista in scienza dell'alimentazione, dietologo, dietista, infermiere, operatore sociosanitario (OSS) e altri specialisti per le complicanze internistiche eventualmente presenti. L'**inquadramento diagnostico** comprende un colloquio clinico, effettuato da neuropsichiatra/psicologo con esperienza nei DNA, e la somministrazione di test

psicometrici. La valutazione e il trattamento dei DNA devono essere effettuati da un'*équipe* multidisciplinare composta da professionisti con formazione specifica in DNA, organizzata secondo un modello di integrazione strutturata delle competenze (14,117,118,119,120,121). In accordo con le indicazioni del Ministero della Salute (122), l'*équipe* terapeutica dovrebbe includere:

- un'area medico internistica/pediatrica, dedicata alla diagnosi e al monitoraggio delle condizioni cliniche, alla gestione e alla prevenzione delle complicanze organiche associate al disturbo;
- un'area nutrizionale, costituita da medici con competenze in nutrizione clinica e dietisti, finalizzata alla riabilitazione nutrizionale e al ripristino di un rapporto funzionale con il cibo;
- un'area psicologica e psicoterapeutica, composta da psicologi e psicoterapeuti con competenze specifiche nei DNA, responsabili della valutazione clinica, del trattamento psicologico e del sostegno al cambiamento;
- un'area medico-psichiatrica, rappresentata da neuropsichiatri infantili responsabili dell'inquadramento diagnostico psicopatologico, della valutazione delle eventuali comorbilità psichiatriche e dell'eventuale impostazione psicofarmacologica;
- il coinvolgimento dei MMG e dei PLS, con un ruolo di raccordo territoriale e monitoraggio nel lungo termine.

Nel caso di pazienti in età evolutiva, è necessario prevedere un ampliamento dell'*équipe*, con il coinvolgimento sistematico del pediatra e del neuropsichiatra infantile, al fine di garantire un adeguato monitoraggio della crescita, dello sviluppo e delle eventuali comorbilità neuropsichiatriche. È utile coinvolgere anche altre figure professionali della riabilitazione e dell'assistenza, tra cui infermieri, fisioterapisti, educatori professionali e tecnici della riabilitazione, con funzioni di supporto alla gestione quotidiana, al recupero funzionale e alla continuità della presa in carico.

La stabilità dell'*équipe* e l'adozione di modalità di comunicazione interdisciplinare strutturate e continuative rappresentano condizioni imprescindibili per garantire coerenza, appropriatezza e continuità del percorso terapeutico. Ciascun professionista contribuisce con competenze specifiche, ma è l'integrazione delle diverse prospettive a consentire la formulazione di un piano di cura realmente biopsicosociale.

Il colloquio è finalizzato a inquadrare il comportamento alimentare attuale, gli aspetti cognitivi e affettivi rispetto alla sfera cibo-peso-corpo, l'esercizio fisico e le altre possibili condotte compensatorie, come l'uso di

diuretici e lassativi, sia con il paziente che con i *care-giver*, per avere una verifica da più fonti in relazione al fatto che la percezione del disturbo potrebbe essere deficitaria, mascherata o negata da parte del paziente. L'anamnesi va condotta con rispetto, senza stigmatizzare il paziente, per creare fin da subito un'alleanza terapeutica.

Alcuni **segnali** potrebbero essere **indicativi** di disturbo alimentare nel paziente con sovrappeso/obesità, come per esempio (19):

- fluttuazioni del peso;
- diete restrittive;
- esercizio fisico eccessivo;
- allenamento intenso per incrementare la massa muscolare;
- presenza di ansia, depressione, abuso di sostanze, insoddisfazione per la propria immagine corporea;
- perdita del ciclo mestruale.

È necessario valutare le condizioni psichiatriche, incluso il rischio suicidario (123), l'abuso di alcool e sostanze, le dipendenze comportamentali e le malattie fisiche concomitanti.

È importante effettuare l'esame obiettivo e registrare i parametri antropometrici. In collaborazione con il dietista, può essere utile richiedere anche la compilazione di un diario alimentare di 3-7 giorni.

I **test psicometrici** più utilizzati per esplorare il comportamento alimentare in età evolutiva sono:

- ADO-BED: *Adolescent Binge-Eating Disorder Questionnaire*;
- BES: *Binge Eating Scale* (124);
- BUT (*Body Uneasiness Test*) e BAQ (*Body Attitude Test*) per l'immagine corporea.
- CBBEQ: *Children's Brief Binge-Eating Questionnaire*;
- ChEAT: *Children's Eating Attitude Test*;
- ChEDE-Q e YEDE-Q: *Children's and Youth Eating Disorder Examination Questionnaires*;
- DEBQ: *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*;
- EAH-C: *Eating in the Absence of Hunger Questionnaire for children and adolescents*;
- EAT-26: *Eating Attitudes Test*;
- EDE-Q: *The Eating Disorder Examination Questionnaire* (124);

- EDI-3: *Eating Disorders Inventory, 3rd version*;
- EDQ-C (*Eating Disorder Questionnaire in Childhood*): sotto i 12 anni di età;
- EDQoL (*Eating Disorder Quality of Life*): per la qualità della vita;
- EDY-Q; *Eating Disturbances in Youth Questionnaire*;
- EES-C: *Emotional Eating Scale for children and adolescents*;
- NIAS (*Nine Item ARFID Screen*) e CFNS (*Child Food Neophobia Scale*) nel caso di sospetto ARFID (125,126);
- QEWP-A: *Questionnaire of Eating and Weight Patterns—adolescent* version;
- Rep (eat)-Q: *Repetitive Eating Questionnaire*;
- WBIS-M: *Modified Weight Bias Internalisation Scale*, per lo stigma del peso;
- per le comorbilità psichiatriche: BDI-II (*Beck Depression Inventory*-II) o CDI (*Children Depression Inventory*) e MASC-2 (*Multidimensional Anxiety Scale for Children*).

Sulla base della diagnosi del disturbo alimentare, delle eventuali comorbilità psicologiche e mediche e delle condizioni generali del paziente, si deciderà come procedere per una presa in carico ambulatoriale o più intensiva per il monitoraggio clinico in *equipe* multidisciplinare.

Ansia, depressione e qualità della vita

La presenza di depressione o ansia nel paziente con obesità/sovrappeso e DNA in età evolutiva necessita di un'alleanza terapeutica con il paziente stesso e con la famiglia, evitando atteggiamenti stigmatizzanti.

Dal punto di vista anamnestico l'inquadramento diagnostico richiede di indagare nella storia familiare se vi sono problematiche psicopatologiche già presenti negli ascendenti e nei collaterali.

Il colloquio con il paziente, molto importante, è finalizzato a inquadrare gli aspetti cognitivi e affettivi, compresi pensieri anti-conservativi o atti di autolesionismo. È opportuno eseguire un colloquio disgiunto con i *care-giver* e con il paziente, per valutare oggettivamente quanto riferito e percepito, anche per la qualità della vita.

Per le comorbilità psichiatriche è indicato l'utilizzo di questi test: BDI-II (Beck *Depression Inventory*-II), CDI (*Children Depression Inventory*); MASC-2 (*Multidimensional Anxiety Scale for Children*); CBCL (*Child*

Behavior Checklist) e YSR (*Youth Self-Report*); per la qualità della vita l'EDQoL (*Eating Disorder Quality of Life*).

Sulla base della diagnosi del disturbo psichiatrico, si deciderà come procedere per un'opportuna presa in carico psicoterapeutica (per il paziente e la famiglia) ed eventualmente farmacologica.

Alterazioni glucidiche (pre-diabete e diabete mellito tipo 2)

I dati epidemiologici enfatizzano l'importanza di diagnosticare il diabete nel bambino e nell'adolescente, seguendo le indicazioni dell'*American Diabetes Association* che qui brevemente riportiamo (127).

Lo *screening* per il diabete e il pre-diabete dovrebbe essere preso in considerazione dopo l'inizio della pubertà o dopo i 10 anni, nei bambini e negli adolescenti con sovrappeso (BMI > 85° percentile) o obesità (BMI > 95° percentile) anche asintomatici e che hanno uno o più fattori di rischio (tabella 6). Esistono segnalazioni di DM2 prima dei 10 anni di età e questo può essere preso in considerazione se presenti numerosi fattori di rischio.

Tabella 6 **Fattori di rischio per DM2 o pre-diabete in bambini e adolescenti**
Anamnesi materna positiva per diabete o diabete gestazionale
Anamnesi familiare di DM2 in parenti di primo o secondo grado
Etnia ad alto rischio di diabete
Segni di resistenza all'insulina o condizioni associate alla resistenza all'insulina (*acanthosis nigricans*, IA, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, nati grossi (LGA) o piccoli (SGA) per età gestazionale

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di DM è posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale ≥ 200 mg/dL.

In assenza dei sintomi tipici della malattia, la diagnosi di DM deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL;
- oppure di glicemia ≥ 200 mg/dL due ore dopo carico orale di glucosio (OGTT);

- oppure di HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5%).

Il riscontro di glicemia a digiuno 100-125 mg/dL (alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose*, IFG), o di glicemia a due ore dopo OGTT 140-199 mg/dL (ridotta tolleranza al glucosio o *impaired glucose tolerance*, IGT) o di un valore di HbA1c 42-48 mmol/mol (6.00-6.49%) identifica soggetti meritevoli di considerazione perché a rischio di DM e patologie CV.

Dislipidemia

Negli adolescenti, la diagnosi di ipercolesterolemia si basa principalmente sui valori ottenuti da un profilo lipidico a digiuno. In particolare, le linee guida (LG) pediatriche suggeriscono che:

- colesterolo totale ≥ 200 mg/dL è indicativo di ipercolesterolemia;
- colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL è da considerarsi elevato e rappresenta un criterio chiave per la diagnosi.

La tabella 7 riassume i valori di riferimento per i lipidi nei soggetti pediatrici, applicabile anche agli adolescenti (38,47).

Tabella 7

Valori lipidici di riferimento

Parametro (mg/dL)	Accettabile	*Borderline*	Alto
Colesterolo totale	< 170	170–199	≥ 200
Colesterolo LDL	< 110	110–129	≥ 130
Trigliceridi	< 90	90-129	≥ 130

Questi *cut-off*, stabiliti per identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare malattie CV in età adulta, sono supportati da evidenze scientifiche che evidenziano come un profilo lipidico alterato in età pediatrica possa costituire un importante fattore di rischio per l'aterosclerosi (38,47).

Malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)

Lo *screening* per MASLD è raccomandato per tutti i bambini con obesità e con sovrappeso se presentano ulteriori

fattori di rischio cardio-metabolico (intolleranza al glucosio, DM2, dislipidemia, OSAS) o storia familiare per MASLD (128).

Questo può essere effettuato mediante ecografia epatica, *fibroscan* con parametro di attenuazione controllata (CAP) e *liver stiffness* o dosaggio sierico delle transaminasi. In particolare, valori di alanina-aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati oltre due volte il limite superiore della norma (< 26 U/L nei maschi e < 22 U/L nelle femmine, sostanzialmente inferiori a quelli solitamente riportati da molti laboratori) è considerata suggestiva di MASLD (129).

È fondamentale escludere altre possibili cause di steatosi epatica, come epatite virale (B e C), malattie epatiche autoimmuni e malattie metaboliche ereditarie.

Infine, sebbene sia considerata il *gold standard* per la diagnosi e la stadiazione della MASLD, la **biopsia epatica** viene generalmente riservata a casi selezionati, data la sua natura invasiva (58).

Ipertensione arteriosa

Le LG dell'*European Society of Hypertension* (ESH) del 2016 (tabelle 8 e 9) enfatizzano l'uso di percentili piuttosto che valori fissi negli adolescenti e promuovono l'uso del monitoraggio ambulatoriale (ABPM) per migliorare l'accuratezza diagnostica.

Tabella 8

Criteri diagnostici dell'IA in età pediatrica e adolescenziale (fino a 18 anni)

(la diagnosi si basa su percentili di pressione arteriosa, calcolati per età, sesso e altezza) (71,130)

Categoria	Definizione
Normale	< 90° percentile
Pressione elevata	90°-95° percentile
IA di I grado	≥ 95° percentile e < 99° percentile + 5 mm Hg
IA di II grado	≥ 99° percentile + 5 mm Hg
IA dai 16 anni	Si applicano gli stessi valori soglia degli adulti (≥ 140/90 mm Hg)

Tabella 9 **Principali raccomandazioni delle LG ESH 2016** (71)	
1. Misurazione accurata della pressione arteriosa	Usare strumenti validati per l'età pediatrica. Eseguire almeno 3 misurazioni separate prima di confermare la diagnosi di ipertensione. Preferire la misurazione automatica rispetto a quella manuale.
2. Uso del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM)	Indicato per confermare l'IA e distinguere tra IA da camice bianco e IA mascherata. *Cut-off* ABPM per ipertensione: 1. media diurna ≥ 95° percentile 2. media notturna ≥ 95° percentile
3. Valutazione del danno d'organo	Misurare **spessore medio-intimale carotideo e massa ventricolare sinistra** nei bambini con IA persistente.

Le LG dell'*American Academy of Pediatrics* (**AAP) del 2017** (70) rappresentano l'aggiornamento più recente per lo ***screening*** **e la gestione dell'IA nei bambini e negli adolescenti**, con l'introduzione di modifiche significative rispetto alla precedente versione del 2004, al fine di migliorare l'identificazione precoce e la gestione dell'IA in età pediatrica e adolescenziale, con particolare attenzione ai giovani con obesità, che presentano un rischio CV elevato anche in assenza di IA secondo le LG ESH (71). Queste le principali modifiche:

- **sostituzione del termine "pre-ipertensione" con "pressione arteriosa elevata"** per descrivere i livelli pressori che, pur non rientrando nei criteri di ipertensione, richiedono attenzione e monitoraggio;
- **nuove tabelle normative della pressione arteriosa**, basate su dati di bambini normopeso, al fine di fornire riferimenti più accurati per la popolazione pediatrica;
- **allineamento della classificazione della pressione arteriosa negli adolescenti con le LG per adulti**, semplificando la categorizzazione e facilitando la transizione nella gestione clinica tra età pediatrica e adulta. Per gli adolescenti di età ≥ 13 anni, infatti, la classificazione della pressione arteriosa è stata

allineata alle LG per adulti dell'*American Heart Association* e dell'*American College of Cardiology*.

L'ABPM è più strettamente correlato al danno d'organo rispetto alla pressione arteriosa clinica e rileva in modo affidabile l'IA nei bambini e nei giovani con obesità (70).

Le due LG (ESH e AAP) differiscono nei *cut-off* (tabella 10).

Tabella 10

Differenze tra le LG ESH 2016 e le LG AAP 2017

	ESH 2016 (71)	**AAP 2017** (70)
Metodo di classificazione	Percentili (in base a età, sesso e altezza)*	Percentili fino ai 13 anni, poi valori fissi come negli adulti
Definizione di pressione elevata	-	90°-95° percentile o tra 120/80 e 129/80 mmHg negli adolescenti
Definizione di pre-ipertensione	90°-95° percentile	-
Definizione di IA di I grado	95°-99° percentile + 5 mmHg	≥ 95° o - < 95° percentile o > 95 mm Hg + 12 mm Hg o tra 130/80 mm Hg e 139/89 mm Hg negli adolescenti
Definizione di IA di II grado	≥ 99° percentile + 5 mmHg	≥ 95° + 12 mm Hg o ≥ 140/90 mm Hg negli adolescenti
Uso di ABPM	Raccomandato per conferma diagnosi	Fortemente raccomandato per evitare diagnosi errate

*Esempio indicativo: maschio, 10 anni, altezza al 50° percentile:

- < 90° percentile (normale): < 113/74 mm Hg;
- 90-95° percentile (pre-ipertensione): 113-117/74-77 mm Hg;
- 95-99° percentile + 5 mmHg (IA di I grado): 117-123/77-82 mm Hg;
- > 99° percentile + 5 mmHg (IA di II grado): > 123/82 mm Hg.

Uno studio ha evidenziato che le LG AAP identificano un numero maggiore di giovani con obesità a rischio CV elevato rispetto alle LG ESH (131). L'adozione delle LG AAP può portare a diagnosi più precoce e interventi tempestivi nei giovani con obesità e pressione arteriosa elevata, potenzialmente riducendo il rischio di sviluppare complicanze CV a lungo termine. Un altro studio, tramite un'analisi retrospettiva, ha dimostrato che le LG AAP 2017 identificano un numero maggiore di soggetti con pressione elevata o IA rispetto alle LG del *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) del 2004 ed ESH del 2016 (132). L'applicazione delle LG AAP può portare a un'identificazione più precoce e più frequente dell'IA pediatrica e adolescenziale, in particolare nei soggetti con eccesso ponderale. Questo approccio potrebbe migliorare la prevenzione delle malattie CV in età adulta, ma richiede un'attenta valutazione per evitare diagnosi e trattamenti eccessivi.

Di contro, gli autori di una recente metanalisi (133) hanno concluso che le nuove soglie non migliorano la valutazione del rischio CV in termini di ipertrofia ventricolare sinistra, rendendo necessarie ulteriori valutazioni (134).

OSAS

In tutti i bambini e adolescenti con obesità è raccomandato lo *screening* per l'OSAS, indipendentemente dai sintomi. Per questo possono essere utilizzati **questionari** validati, come l'*Obstructive Sleep Apnoea-18* (OSA-18) e il *Paediatric Sleep questionnaire-sleep-related breathing disorders* (PSQ-SRBD) (75).

Per la diagnosi non sono sufficienti i questionari, ma è necessario documentare la presenza di russamento, o respirazione faticosa/paradossale/ostruita durante il sonno, o sonnolenza, iperattività, problemi comportamentali/di apprendimento/altri problemi cognitivi. È quindi necessaria la **polisonnografia notturna**, che quantifica la frequenza e la gravità degli eventi respiratori, le desaturazioni di ossigeno e le interruzioni del sonno. La polisonnografia deve dimostrare una o più apnee, apnee miste o ipopnee per ora di sonno, o un *pattern* di ipoventilazione ostruttiva, definito come almeno il 25% del tempo totale di sonno con ipercapnia ($PaCO_2$ > 50 mm Hg) in associazione con uno o più dei seguenti aspetti: russamento, appiattimento della forma d'onda della pressione nasale inspiratoria, o movimento toraco-addominale paradosso. Infine, i sintomi non devono essere meglio spiegati da altro disturbo del sonno attuale, disturbo medico, uso di farmaci o sostanze

(75).

Alterazioni dello sviluppo puberale

Durante la pubertà si assiste all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. L'aumento conseguente degli ormoni gonadici provoca lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, l'incremento della velocità di crescita (*pubertal spurt*) e l'acquisizione della capacità riproduttiva.

Nel sospetto di alterazione dello sviluppo puberale, dopo un'accurata anamnesi, è necessario sottoporre l'adolescente a un esame obiettivo completo, mirato alla ricerca di segni suggestivi di una sindrome e/o una malattia sistemica, alla misurazione di altezza, peso e velocità di crescita valutate con curve di riferimento popolazione-specifiche (109), oltre alla valutazione dello sviluppo puberale e della sua progressione.

La valutazione dello sviluppo puberale in entrambi i sessi si avvale del metodo di Tanner di stadiazione della pubertà (135). Per valutare lo stadio puberale nel maschio è indispensabile la valutazione del volume testicolare mediante l'orchidometro di Prader, che altro non è che una serie di calibri di riferimento per il volume testicolare (136). L'inizio della pubertà è indicato da un volume testicolare ≥ 4 mL, il primo segno di pubertà nella femmina è la comparsa del bottone mammario (telarca). In entrambi i sessi, la comparsa di peluria terminale pubica (pubarca) o ascellare (ircarca) con odore acre del sudore sono segni di accompagnamento non primariamente indicativi di pubertà, in quanto dipendenti dagli androgeni secreti dalla ghiandola surrenalica.

Nelle femmine, è considerato normale l'inizio dei fenomeni puberali tra gli 8 e i 13 anni, mentre nei maschi tra i 9 e i 14 anni, con un andamento che nell'ultimo secolo, grazie al miglioramento delle condizioni socioeconomiche, è andato verso una progressiva anticipazione. La durata del processo puberale è in generale più breve nelle femmine (2-3 anni) e più prolungata nel maschio (2-5 anni), ma c'è una notevole variabilità inter-individuale in entrambi i sessi. Ovviamente, questi limiti traggono origine da studi epidemiologici, ma il *timing* dello sviluppo puberale è sotto il controllo di molteplici fattori, sia ambientali che genetici, e può variare nei diversi gruppi etnici. Nella popolazione europea la pubertà inizia attualmente in media poco dopo i 10 anni nelle femmine e poco dopo gli 11 anni nei maschi.

Lo scatto di crescita legato alla pubertà porta a un guadagno staturale complessivo pari a 20-25 centimetri nelle femmine e 25-30 centimetri nei maschi. Nelle femmine lo scatto di crescita avviene durante le fasi precoci

dello sviluppo puberale (stadio II-III di Tanner), mentre nei maschi avviene più tardivamente (stadio III-IV di Tanner, con volume testicolare > 8-10 mL). Alcuni ragazzi presentano nel periodo puberale aumento di volume della ghiandola mammaria (ginecomastia puberale), che è privo di significato patologico e generalmente scompare spontaneamente entro pochi anni.

Si definisce pubertà precoce la comparsa dei primi segni di sviluppo puberale a un'età < 8 anni nella femmina e < 9 anni nel maschio. La pubertà precoce nel sesso femminile è molto più frequente ed è idiopatica nella stragrande maggioranza dei casi. Al contrario, la pubertà precoce è più rara nel maschio e più frequentemente associata a patologie organiche del sistema nervoso centrale, in particolare lesioni della zona ipotalamo/ipofisaria.

Il ritardo puberale nella femmina è definito come assenza del bottone mammario dopo l'età di 13 anni o la mancata comparsa del primo ciclo mestruale (menarca) dopo cinque anni dalla comparsa del bottone mammario o dopo l'età di 16 anni. Nel maschio, il ritardo puberale è definito come il mancato aumento del volume testicolare (> 4 mL) all'età di 14 anni, oppure il mancato raggiungimento del completo sviluppo genitale dopo cinque anni dall'avvio della pubertà.

Il ritardo puberale è più comune nel sesso maschile. La causa più frequente è il ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP). Si tratta di una condizione non patologica, di solito familiare, caratterizzata da rallentamento della velocità di crescita in epoca peri-puberale, con sviluppo puberale e maturazione ossea ritardati rispetto ai coetanei. La diagnosi viene formulata escludendo cause patologiche di ritardo puberale, quali le patologie croniche d'organo (insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, ecc), condizioni genetiche, alterazioni nutrizionali e psicologiche.

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS/PMOS)

Il parametro clinico di iperandrogenismo più attendibile in adolescenza è l'**irsutismo,** da valutare mediante il punteggio modificato di Ferriman-Gallwey e con *cut-off* di normalità diversi a seconda dell'etnia (etnia caucasica < 6, etnia asiatica e nord europea < 4) (94,95).

L'**iperandrogenismo biochimico** viene definito da un rialzo di testosterone e/o *Free Androgen Index* (FAI), in accordo ai *cut-off* di riferimento per fasce di età del laboratorio del centro di valutazione; in caso di normalità del testosterone, viene data indicazione a valutare l'aumento dell'androstenedione e/o del

deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) (94,95).

Vengono infine definite **irregolarità mestruali** la presenza di una di queste condizioni (94,95):

- amenorrea primaria (considerabile solo a completamento della pubertà);
- amenorrea secondaria (assenza di cicli mestruali per più di 3 mesi);
- oligomenorrea (cicli mestruali di durata > 45 giorni tra il 1° e il 3° anno post-menarca e > 35 giorni dal 3° anno post-menarca);
- polimenorrea (cicli mestruali di durata < 21 giorni).

Nel caso di dubbio diagnostico per PCOS/PMOS, le LG consigliano di seguire l'adolescente nel tempo e rimandare la diagnosi di patologia appena i criteri diagnostici utilizzabili diventano attendibili (94,95).

Complicanze muscolo-scheletriche

Ginocchio valgo. Per lo *screening* e per il *follow-up* è utile la misurazione della distanza inter-malleolare in posizione supina, considerata patologica se > 5 cm. L'indagine diagnostica strumentale è la radiografia del ginocchio in ortostatismo in proiezione antero-posteriore e latero-laterale per la valutazione dell'asse meccanico e anatomico dell'intero arto inferiore, che permette l'individuazione dell'angolo definito di Cartier e la posizione della rotula. A tale scopo può essere utile anche la valutazione mediante ecografia o RM.

Piede piatto flessibile. In presenza di facile stancabilità, dolore al piede e agli arti inferiori o segni di fascite plantare ricorrente, le indagini diagnostiche strumentali sono la radiografia del piede in ortostatismo in proiezione antero-posteriore e latero-laterale e la valutazione su podoscopio; anche la TC può essere utile e l'ecografia quando si associano lesioni tendinee. La baropodometria statica è in grado di analizzare i carichi anomali sulla pianta dei piedi.

Epifisiolisi. In presenza di dolore riferito alla coscia o al ginocchio durante la deambulazione, zoppia o limitazione della motilità dell'anca, l'indagine diagnostica strumentale è la radiografia del bacino nella proiezione antero-posteriore e "*frog leg*".

Tibia vara. In presenza di deformità tibiale con ginocchio varo, l'indagine diagnostica strumentale è la radiografia del ginocchio in ortostatismo in proiezione antero-posteriore e latero-laterale. Anche in questo caso la baropodometria diventa utile per evidenziare l'anomalia di carico sulla pianta dei piedi.

Ipertensione endocranica idiopatica

L'IIH è una diagnosi di esclusione. Pertanto, è necessario in tutti i casi escludere mediante RM con mezzo di contrasto la presenza di lesioni cerebrali strutturali o vascolari oppure patologie sistemiche (76,104). In accordo con un recente documento di consenso, i bambini per i quali si sospetta un aumento della pressione endocranica dovrebbero essere sottoposti a esame neuroradiologico entro 24 ore (idealmente la RM, ma può essere eseguita una TC qualora la RM non fosse disponibile) (104).

1.5. Prevenzione

La prevenzione dell'obesità in età adolescenziale rappresenta un importante obiettivo di salute pubblica per le conseguenze fisiche e psicosociali che provoca nel giovane adulto e per la difficoltà a trattare poi l'obesità, soprattutto se di grado severo.

Gli interventi di prevenzione si basano su azioni che mirano a **mantenere un equilibrio energetico adeguato alla crescita e allo sviluppo**, facendo sì che le calorie assunte con la dieta siano adeguate a quelle spese per il fabbisogno energetico basale (massa e composizione corporea) e per l'attività fisica. Questo obiettivo deve essere sostenuto nel tempo. L'adolescenza è però un momento difficile per promuovere le modifiche dei comportamenti legati alla salute, sia per le difficoltà che gli adolescenti mostrano a comprendere le conseguenze a lungo termine delle proprie scelte di vita, sia per la particolare sensibilità alle influenze emotive e sociali. I mezzi di comunicazione sociale e la pressione del gruppo dei coetanei giocano un ruolo importante nel plasmare i comportamenti legati al controllo del peso in questa fascia di età. Considerando il bisogno di autonomia peculiare di questa fascia di età, un approccio promettente sembra il trasferimento di conoscenze diretto all'adolescente (piuttosto che mediato dai genitori o dagli insegnanti, come avviene invece nei bambini), volto ad aumentare la motivazione intrinseca (137).

Una recente revisione Cochrane ha preso in esame una serie di **interventi dietetici** come potenziali strategie per l'obesità in adolescenti tra 12 e 18 anni (138). Gli studi considerati valutavano l'effetto dell'intervento dietetico sul breve termine (< 9 mesi), medio termine (9-15 mesi) e lungo termine (> 15 mesi). Gli esiti erano rappresentati dai valori di BMI (assoluti o espressi in z-*score*). Due studi riportavano strategie di tipo educazionale (139,140), con la sperimentazione di un gioco da tavolo (un caleidoscopio) in cui i giocatori

apprendevano a stimare l'apporto calorico derivato dagli alimenti, a cui sottrarre la spesa energetica legata all'attività fisica e al proprio metabolismo basale. Il primo (139) dimostrava che l'impiego di tale strumento educazionale determinava soltanto un significativo incremento del consumo di frutta e verdura sul breve termine, senza significativi effetti sulla riduzione del BMI. Nel secondo studio (140), che includeva un numero maggiore di adolescenti, il BMI z-*score* mostrava una modesta riduzione nei soggetti trattati rispetto ai controlli sul breve termine, mentre la significatività statistica veniva persa sul lungo termine. In un terzo studio (141) 191 studenti di età compresa tra 12 e 13 anni venivano specificamente addestrati nel riconoscere l'apporto calorico derivato dagli alimenti, gli alimenti e le attività salutari e infine gli indici antropometrici. Nel medio termine (12 mesi) tale intervento portava a una significativa riduzione del BMI dei trattati rispetto ai controlli. Tra le strategie di intervento nutrizionale basate sulla riduzione dell'uso di bevande zuccherate, uno studio non ha dimostrato differenze in termini di BMI al termine dei 5 mesi di osservazione (142). Un'ulteriore modalità consisteva nella pianificazione, con il supporto psicologico, della sostituzione di alimenti a elevata densità calorica con frutta e verdura, approccio che non determinava effetti significativi sulla riduzione del BMI dopo 14 mesi di *follow-up* (143).

Nel complesso possiamo concludere che le strategie educazionali rivolte direttamente agli adolescenti possono esercitare un modesto impatto in termine di prevenzione, mentre le strategie volte a modificare le abitudini alimentari risultano scarsamente efficaci, probabilmente perché difficilmente realizzabili sul lungo termine.

L'**attività fisica** è una componente essenziale di uno stile di vita salutare. Gli studi confermano che gli adolescenti dovrebbero svolgere almeno 60 minuti al giorno di attività fisica moderata/intensa e ridurre le ore di sedentarietà. L'aumento dei livelli di attività fisica si può ottenere promuovendo uno stile di vita attivo tutti i giorni (camminare a piedi, evitare l'uso dell'ascensore, andare in bicicletta, ecc), associato alla pratica regolare di esercizio fisico o di un'attività sportiva, tali da stimolare la componente aerobica, la resistenza muscolare e la flessibilità, con una frequenza di 2/3 volte a settimana. Sia l'attività fisica totale che quella moderata/intensa sono state associate a minore adiposità (144). Gli interventi maggiormente utilizzati a scopo preventivo negli studi analizzati nella revisione Cochrane miravano ad aumentare le opportunità di attività fisica in ambito scolastico o educavano gli adolescenti e le loro famiglie ad aumentare i livelli di attività fisica. I risultati indicano che non è stata ottenuta una modifica del BMI o del BMI z–*score* nel breve, medio o lungo termine rispetto al gruppo di controllo. Analoghi risultati sono stati riportati negli studi che prevedevano la

combinazione di dieta e attività fisica (138), a differenza dei risultati più promettenti ottenuti nei bambini (145).

Per la prevenzione dell'obesità nella tarda infanzia e adolescenza particolare attenzione deve essere data a una finestra particolarmente sensibile rappresentata dai **primi 1000 giorni di vita**, conteggiati dal concepimento fino all'età di 24 mesi. Uno studio longitudinale condotto su 1038 adolescenti (146) ha dimostrato che l'esposizione precoce a uno o più fattori di rischio (come fumo, incremento ponderale e consumo di bevande zuccherate in gravidanza), la durata dell'allattamento, la tempistica dello svezzamento e la durata del sonno si associavano significativamente allo sviluppo di sovrappeso/obesità e rischio cardiometabolico in età adolescenziale. In particolare, ciascun fattore di rischio contribuiva di per sé allo sviluppo di sovrappeso/obesità nonché della sindrome metabolica in età adolescenziale, con una probabilità compresa tra il 10% e il 18%. Inoltre l'associazione di 5 o più fattori di rischio conferiva una probabilità di sviluppo di sovrappeso/obesità e sindrome metabolica di circa 2.5 volte superiore ai relativi controlli senza fattori di rischio.

Una prevenzione efficace deve mirare alla modifica di credenze, vissuti e comportamenti che rappresentano fattori di rischio. Fra questi, in età adolescenziale, bisogna ricordare l'interiorizzazione dell'ideale estetico di magrezza e lo stigma per il peso corporeo. Il sovrappeso è gravato da un diffuso pregiudizio negativo e da un pervasivo e potente **stigma sociale** (147,148), anche in età infantile e adolescenziale (149). Numerosi studi dimostrano che lo stigma per il peso non facilita scelte adeguate riguardo all'alimentazione e all'attività fisica, ma favorisce senso di inadeguatezza, vergogna e frustrazione, rinforzate da fattori psicologici e socioculturali, scoraggiando l'adozione di stili di vita più sani e ostacolando l'efficacia delle cure e degli interventi di prevenzione (150). Prove convincenti indicano che lo stigma per il peso corporeo, molto diffuso anche in ambito sanitario, è fattore di rischio determinante per l'obesità e causa di incremento ponderale anche in età giovanile (151). Per questo sono necessari la formazione degli operatori sanitari per modalità comunicative "neutre" rispetto allo stigma per il peso corporeo (152). Oltre agli interventi basati su dieta e attività fisica, è utile ricordare quanto riportato in letteratura rispetto ad interventi di prevenzione mirati alla riduzione dello stigma (153), all'adozione di sani stili di vita basati sull'equilibrio energetico (154,155) e interventi integrati anche per la prevenzione di disordini alimentari che intercettando i fattori di rischio attivi (bassa autostima, insoddisfazione corporea, regolazione emotiva, alfabetizzazione mediatica) ne modifichino i comportamenti

conseguenti (156).

In conclusione, una delle principali limitazioni dei programmi di prevenzione in età adolescenziale è rappresentata dal fatto che gli interventi si basano prevalentemente sulla modifica dei comportamenti individuali. È invece riconosciuto che **il contrasto all'obesità richiede un approccio sistemico e iniziative multisettoriali**. Inoltre, il **contesto socioeconomico** ha un impatto significativo sull'adozione dei comportamenti salutari, influenzando l'alimentazione e i livelli di attività fisica con il conseguente rischio di obesità (157): vivere in quartieri con aree pedonali o ciclabili, avere parchi e disponibilità di strutture sportive e ricreative costituiscono fattori associati a livelli più elevati di attività fisica e minori probabilità di essere affetti da sovrappeso o obesità (158). Pertanto, i decisori politici dovrebbero attuare provvedimenti legislativi tali da creare condizioni ambientali che facilitino le scelte salutari (favorire l'accesso a cibi sani, scoraggiare il consumo di cibi ipercalorici e di scarso valore nutrizionale, dare maggiori opportunità di essere fisicamente attivi) e privilegiare politiche economiche e sociali volte a ridurre le disuguaglianze, considerate oggi il principale ostacolo alla promozione della salute. È inoltre importante, come sottolineato dall'OMS, sviluppare approcci multisettoriali e multicomportamentali che prevedano interventi fin dalle prime fasi della vita, per una più efficace e contemporanea gestione di più fattori di rischio modificabili con elevato impatto in età adolescenziale (162).

L'Italia ha recepito come alcuni determinanti di salute siano al di fuori del diretto controllo del settore sanitario e si sta impegnando per creare alleanze e attuare progettualità, volte alla prevenzione dell'obesità in età infantile-adolescenziale; un investimento che nel lungo periodo consentirà di ridurre il peso delle malattie croniche sul sistema sanitario e sulla società, ma anche un modo per agire direttamente sulle condizioni di vita dei singoli cittadini attraverso la promozione di stili di vita sani. Il nostro Paese sostiene il programma nazionale "Guadagnare Salute. Rendere facili le scelte salutari" (159), che a livello internazionale rientra nella cornice della strategia europea per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche "*Gaining in health*" promossa dall'OMS nell'autunno del 2006 (160). Il progetto ha l'obiettivo primario di agire sui principali fattori di rischio modificabili (fumo, alcool, scorretta alimentazione e inattività fisica) per le patologie non trasmissibili più comuni, responsabili da sole del 60% della perdita di anni di vita in buona salute in Europa e in Italia. Un altro progetto "OKkio alla salute", attivato dal 2007, è un sistema di sorveglianza nazionale, nato per monitorare l'evoluzione dell'obesità infantile e valutare gli interventi di promozione della salute avviati (161). Con una

metodologia standardizzata su tutto il territorio nazionale, sta raccogliendo informazioni sugli stili di vita dei bambini della scuola primaria, sul loro stato ponderale e sulle iniziative scolastiche che favoriscono la sana nutrizione e il movimento e produce indicatori utili per il Piano Nazionale della Prevenzione e assicura la partecipazione dell'Italia all'iniziativa della regione europea dell'OMS denominata COSI-*Childhood Obesity Surveillance Initiative* (6).

1.6. Trattamento

1.6.1. Dietetico

L' approccio nutrizionale negli adolescenti affetti da obesità deve tener conto di molti fattori, per avviare il soggetto a percorsi virtuosi che scongiurino l'insorgenza di problematiche di vario tipo, dalle carenze nutrizionali molto frequenti con l'utilizzo di regimi fortemente ipocalorici, rischiosi in questa fascia di età, alla possibile insorgenza di disturbi dall'alimentazione successivi a trattamenti dietetici non idonei. Nello scegliere la dietoterapia più adeguata va inoltre considerato l'ambiente familiare con le sue abitudini alimentari, le preferenze o avversioni alimentari, l'uso dei condimenti, dei metodi di cottura e di presentazione dei cibi, nonché la vita sociale e di relazione fondamentale a questa età.

Obiettivo importante in un percorso di riabilitazione nutrizionale è l'**educazione alimentare**, sia del paziente che dei familiari, che permette di prendere coscienza delle scelte salutari e di mantenere a lungo termine i risultati ottenuti. La dietoterapia classica basata unicamente sulla prescrizione di una dieta ipocalorica non risulta efficace nel medio/lungo termine, con ricadute e insuccessi, aumento del rischio di abbandono e progressione verso forme più complicate (163). La modifica dell'assunzione dietetica, sia in termini di quantità che di qualità del cibo, è routinariamente incorporata negli interventi comportamentali. L'obiettivo di tali sforzi è ridurre l'assunzione di energia, migliorando al contempo la qualità nutrizionale degli alimenti consumati.

In quest'ottica risulta vincente la scelta di uno **stile di vita "mediterraneo"**. Una revisione del 2023 ha evidenziato che gli interventi basati sulla dieta mediterranea risultano più efficaci nei partecipanti affetti da obesità o sovrappeso nella fascia di età 3-18 anni, determinando significativi effetti sulla riduzione di BMI, circonferenza vita e rapporto vita/altezza (164). Di contro, pur essendo efficaci i programmi per la perdita di peso con regimi dietetici a bassissimo contenuto calorico, non è possibile trarre conclusioni sulla loro sicurezza

(165).

Rispettando i canoni della dieta mediterranea, la **dieta del semaforo** è un metodo adatto alle famiglie, per categorizzare gli alimenti in base ai colori del semaforo:

- gli alimenti verdi, o "cibi quasi in qualsiasi momento", sono ipocalorici e ricchi di nutrienti e includono frutta e verdura;
- gli alimenti gialli, o "cibi a volte", sono ricchi di nutrienti, ma anche di calorie;
- gli alimenti rossi, o "cibi occasionali", includono alimenti ultraelaborati, come *dessert*, bevande zuccherate e cibi fritti.

Se è necessaria una dieta ipocalorica, questa deve soddisfare i **livelli di assunzione di energia e nutrienti raccomandati** a livello nazionale, in base a sesso, età e peso ideale per la statura (166):

- proteine 1 g/kg (peso desiderabile)/die;
- carboidrati 45-60% delle calorie totali;
- zuccheri semplici < 10-15% delle calorie totali;
- lipidi 20-35% delle calorie totali a partire dai 4 anni di età;
- acidi grassi saturi < 10% delle calorie totali.

Una recente revisione ha inoltre evidenziato che i numerosi componenti funzionali anti-infiammatori e anti-ossidanti contenuti nella dieta mediterranea contribuiscono al controllo del peso, ma anche al miglioramento del profilo lipidico, della sensibilità insulinica e della funzione endoteliale e riducono il rischio di sindrome metabolica nei bambini e negli adolescenti con obesità (167).

Da varie LG di diverse società scientifiche viene inoltre confermato, con sempre maggiore evidenza, che la strategia più efficace per prevenire o trattare l'obesità infantile e adolescenziale consiste nella promozione di corretti stili di vita e sane abitudini alimentari: viene rinforzato in tal senso l'importanza del *counselling* motivazionale e di un eventuale supporto psicologico rispetto a schemi *standard* di dieta e attività motoria, da considerarsi ormai un mero retaggio del passato (168).

Un approccio dietetico che ha suscitato crescente interesse negli ultimi anni è la **dieta chetogenica**. Si definisce chetogenico qualsiasi schema alimentare che induca uno stato di chetosi nutrizionale, condizione fisiologica in cui la produzione epatica di corpi chetonici aumenta in risposta a un apporto molto basso di carboidrati

(generalmente < 50 g/die). Questo effetto può essere ottenuto attraverso diverse formulazioni dietetiche, che variano per contenuto calorico, proporzione dei macronutrienti e modalità di somministrazione.

Nel contesto internazionale, la dieta chetogenica viene spesso prescritta come *very low carbohydrate dietary pattern*, uno schema potenzialmente *ad libitum* e tendenzialmente ad alto contenuto di grassi, anche se l'elevato potere saziante del regime consente in molti casi una riduzione spontanea dell'introito calorico, senza necessità di restrizioni esplicite (169).

In Italia è più diffusa nell'adulto la formulazione *very low-energy ketogenic diet* (VLEKD), in cui il regime chetogenico viene realizzato attraverso l'uso controllato di pasti sostitutivi normoproteici e ipoglucidici, con apporto calorico giornaliero molto ridotto (< 800 kcal/die), nell'ambito di un protocollo strutturato e medicalmente supervisionato (170).

Tabella 11

Confronto sinottico diete

Tipo di dieta	Apporto calorico giornaliero	Caratteristiche principali
Ipocalorica equilibrata (*standard*)	Apporto calorico ridotto secondo sesso/età/livello di attività fisica	*Deficit* moderato (350-500 kcal/die). Ripartizione classica (es. Mediterranea).
***Low Carb* (basso contenuto di carboidrati)**	Variabile (ipocalorica)	Carboidrati ridotti (spesso < 100-130 g/die). Predilige proteine e grassi.
Chetogenica (VLEKD)	< 800 kcal	Bassissimo contenuto di carboidrati (< 50 g/die) per indurre la chetosi.

Chetogenica *ad libitum*	Tipicamente circa 1500 kcal (per sazietà indotta dal regime dietetico)	Bassissimo contenuto di carboidrati (< 50 g/die) per indurre la chetosi.
Dieta del semaforo	Variabile; generalmente ipocalorico se inserito in programma strutturato	Categorizzazione cromatica degli alimenti (verde, giallo, rosso) secondo densità energetica; promuove alimenti a bassa densità calorica e limita ultraprocessati. Approccio educativo-comportamentale.
Dieta per ipercolesterolemia	CHILD 1	Grassi totali 25-30%, grassi saturi < 10 %, colesterolo < 300 mg/die, eliminazione grassi trans, riduzione carboidrati.
	CHILD 2	Colesterolo < 200 mg/die, steroli vegetali 1.5-2 g, fibre solubili 6-12 g/die.

1.6.2. Attività fisica strutturata

L'esercizio fisico praticato con continuità riveste un ruolo importante nella regolazione del dispendio energetico e della composizione corporea; inoltre, migliora alcune componenti dell'efficienza fisica, quali resistenza aerobica e forza muscolare, che sono predittori di un profilo CV e metabolico più sano (171,172,173).

L'eccessivo peso, associato alle ridotte esperienze motorie e all'elevata sedentarietà, comporta una compromissione delle capacità fisiche (coordinazione, equilibrio, velocità, agilità) e dolore muscolo-scheletrico, che di fatto limitano l'attività motoria, riducendo la resistenza aerobica e la forza muscolare (174). Ciò non solo contribuisce ad aumentare il rischio cardiometabolico associato all'obesità (175), ma comporta

difficoltà nella modifica dello stile di vita e nell'adesione ai programmi di esercizio fisico. La scarsa fiducia nelle proprie capacità fisiche e lo stigma nei confronti delle persone con obesità contribuiscono a peggiorare la percezione delle difficoltà al cambiamento delle abitudini motorie (149).

Pertanto, per ottenere risultati efficaci nella terapia dell'obesità, le raccomandazioni su tipo, frequenza e durata dell'esercizio fisico dovrebbero considerare l'impatto della gravità dell'obesità sul sistema muscolo-scheletrico, sull'efficienza fisica e sulla qualità della vita. In particolare, nei casi di obesità di grado severo, vanno proposte attività anti-gravitarie, a basso impatto sul sistema muscolo-scheletrico. I programmi dovrebbero inoltre promuovere l'aumento del tempo trascorso in attività motorie non strutturate (camminare, andare in bicicletta) e parallelamente ridurre la sedentarietà.

L'**obiettivo** di un programma di esercizio fisico di tipo aerobico e/o di resistenza muscolare non è tanto quello di ridurre il tessuto adiposo, obiettivo a cui concorre soprattutto la riduzione dell'apporto calorico, ma la modifica del rapporto tra massa magra e massa grassa, **preservando la massa magra** (il più forte predittore della spesa energetica a riposo), che diminuisce in seguito a regimi calorici restrittivi (176). Inoltre, l'esercizio fisico è in grado di attenuare gli effetti avversi dell'obesità sui fattori di rischio cardiometabolici e sull'insulino-resistenza, indipendentemente dal calo di peso (177).

Mentre non è ancora nota la dose ottimale di esercizio fisico per ottenere il calo ponderale (178,179), maggiori evidenze sono disponibili sulla quantità di attività fisica in grado di produrre modifiche sui fattori di rischio cardiometabolici (180).

1.6.3. Intervento comportamentale/psicologico strutturato

Le/gli adolescenti che vivono con sovrappeso e obesità hanno un aumentato rischio a breve, medio e lungo termine di sviluppare complicanze, come disturbi muscolo-scheletrici, malattie CV, DM2, OSAS, asma, patologie epatiche, IIH. In particolare, quando il BMI è > 95° percentile, il rischio di mortalità per malattie CV aumenta da 3 a 5 volte all'età di 50 anni (181).

È stato riportato che un adolescente su tre è affetto da disturbi d'ansia e dell'umore e uno su otto da disturbi "esternalizzanti", con rabbia e mancato controllo degli impulsi. I DNA sono più frequenti rispetto ai bambini e adolescenti non affetti da obesità. La compromissione del benessere psicologico, con ridotta autostima e disturbi dell'immagine corporea, ha un impatto negativo sulla qualità della vita, il benessere soggettivo e il

funzionamento sociale (182).

Il trattamento per sovrappeso e obesità parte con interventi integrati, che includono strategie nutrizionali, attività fisica e interventi comportamentali per promuovere uno stile di vita sano, contrastare la sedentarietà e migliorare la qualità del sonno. Per il trattamento in età evolutiva è necessario coinvolgere i genitori e la famiglia (7,183). Considerati gli aspetti multigenerazionali dell'obesità, molti individui in età evolutiva hanno un *care-giver* primario che soffre di obesità e in un terzo/metà delle famiglie sono stati riportati livelli di funzionamento familiare problematico, con conflittualità e/o problematiche di comunicazione intrafamiliare (182).

Gli interventi psicologici possono essere diversi.

Gli **interventi psicoeducativi individuali e di gruppo** includono una parte educativa/didattica, finalizzata al miglioramento delle conoscenze per gestire la propria condizione clinica e per rinforzare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti, e una parte psicologica, che incorpora tecniche cognitivo-comportamentali, di *mindfulness*, esercizi e giochi di ruolo per stimolare le abilità di risoluzione di problemi, potenziare la regolazione emotiva e riconoscere e accettare l'esperienza. Sono stati documentati programmi di gruppo multifamiliari e psicoeducazione genitoriale (19).

Il trattamento comportamentale intensivo (*Intensive Health Behavior and Lifestyle Treatment*, IHBLT) è un intervento educativo e di supporto comportamentale altamente strutturato, caratterizzato da tre dimensioni: nutrizione, attività fisica e modificazione comportamentale. La sua efficacia è dose-dipendente con programmi che prevedono almeno 26 ore di contatto in presenza, distribuite su un periodo di 3-12 mesi (120). Le componenti operative sono:

- educazione nutrizionale strutturata: approccio non restrittivo, basato sul modello del piatto sano, sull'identificazione dei comportamenti alimentari familiari e sulla riduzione di bevande zuccherate e cibi ultraprocessati;
- promozione dell'attività fisica: almeno 60 minuti/die di attività moderata-vigorosa e riduzione della sedentarietà (tempo davanti a uno schermo < 2 ore/die fuori dall'attività scolastica);
- tecniche di modificazione comportamentale: diario alimentare e dell'attività, definizione di obiettivi graduali raggiungibili, controllo degli stimoli, *problem-solving*, tecniche comportamentali con rinforzo positivo, prevenzione delle ricadute;

- coinvolgimento familiare attivo: addestramento dei genitori, modificazione dell'ambiente domestico, miglioramento della comunicazione genitore-figlio;
- approccio non stigmatizzante**:** uso del linguaggio (adolescente con obesità e non adolescente obeso), *focus* su salute e qualità di vita anziché esclusivamente sul peso.

Gli interventi comportamentali intensivi con almeno 26 ore di contatto su 2-12 mesi producono riduzioni significative del BMI z-*score* nei giovani con obesità, mentre interventi di almeno 52 ore determinano miglioramenti aggiuntivi anche dei fattori di rischio cardiometabolico (120).

La **terapia cognitivo-comportamentale** (CBT) è considerata tra gli approcci più affidabili ed efficaci e presenta come punto centrale la ristrutturazione cognitiva e la defusione dai pensieri automatici.

La **terapia di accettazione e impegno** (ACT), che incoraggia l'accettazione piuttosto che l'evitamento delle esperienze interne come il desiderio di cibo, è utile anche per lo stigma e l'autostigma del peso.

Una terapia familiare con un *focus* specifico sui disturbi alimentari è il **trattamento basato sulla famiglia** (FBT, modello Maudsley), impiegata soprattutto per bambini e adolescenti affetti da anoressia nervosa di breve durata e viene utilizzata anche nella bulimia nervosa.

In letteratura sono riportate applicazioni della **psicoterapia interpersonale** (IPT) su pre-adolescenti vulnerabili all'eccesso ponderale e al disturbo da alimentazione incontrollata. La IPT, nella sua forma individuale o familiare, agisce sui sintomi internalizzanti che portano alla perdita del controllo.

La **terapia comportamentale dialettica** (DBT) è utilizzata soprattutto per il BED negli adolescenti con elevata disregolazione emotiva.

Indipendentemente dalla cornice terapeutica di riferimento, il fattore comune di efficacia di tutte le terapie psicologiche è l'**alleanza terapeutica**. Da parte del professionista questa alleanza può essere promossa con il Colloquio Motivazionale, uno stile comunicativo, basato su evidenza scientifica e proposto nelle relazioni d'aiuto, per rafforzare la motivazione al cambiamento, l'aderenza terapeutica e la riduzione dello stigma anche nell'area dell'obesità pediatrica e adolescenziale (120,184).

Infine, con il crescente riconoscimento dell'obesità come malattia cronica e recidivante, è indispensabile assicurare la continuità della cura nella fase di transizione dall'età evolutiva a quella adulta.

1.6.4. Interventi strutturati a livello ospedaliero

Nelle situazioni in cui l'impatto dell'obesità sulle complicanze e sulla QoL è rilevante o in caso di mancata risposta all'approccio ambulatoriale, l'intervento assistenziale di terzo livello compete ai Centri ospedalieri specializzati in obesità dell'età evolutiva, organizzati su base multidisciplinare e multiprofessionale. La peculiarità di queste strutture è, infatti, quella di disporre delle varie figure specialistiche coinvolte nella gestione dell'obesità associata a complicanze di vario tipo. A questo livello si procede a ulteriori approfondimenti diagnostici, alla presa in carico delle complicanze associate, all'effettuazione di programmi più intensivi di cura e all'eventuale preparazione al trattamento chirurgico e alla successiva presa in carico post-intervento.

L'intervento a livello ospedaliero prevede percorsi di cura in regime di *day-hospital*/*day-service* o di ricovero ordinario, sia di tipo diagnostico che riabilitativo, tenuto conto che quest'ultima opzione è poco diffusa nel territorio italiano. In questo ambito l'approccio integrato alla patologia include la messa in opera di strategie nutrizionali individualizzate, programmi personalizzati di attività motoria e interventi mirati di tipo comportamentale/psicologico. L'approccio ospedaliero facilita la possibilità di prescrivere ed erogare la dieta, l'attività fisica e l'intervento psicologico in modo strutturato e controllato, assicurando continuità ed intensità di cura.

Tuttavia, gli studi riportati nella letteratura scientifica che hanno analizzato questo tipo di intervento sono estremamente eterogenei, il che si traduce nella mancanza di generalizzabilità dei risultati ottenuti (185).

1.6.5. Terapia farmacologica

1.6.5.1. Ruolo della terapia farmacologica

La terapia farmacologica dell'obesità in età evolutiva rappresenta un ambito clinico in rapida espansione e ancora oggetto di approfondita valutazione. Nonostante la prevalenza in crescita dell'obesità tra bambini e adolescenti e l'associazione con complicanze metaboliche e psicosociali precoci, le opzioni terapeutiche approvate per queste fasce di età restano limitate. L'uso dei farmaci deve essere attentamente valutato e sempre integrato in un programma strutturato di intervento multidisciplinare, che comprenda modifiche dello stile di vita, supporto nutrizionale e psicologico. Le peculiarità fisiologiche, cognitive ed emotive dell'età pediatrica richiedono particolare attenzione alla sicurezza a lungo termine, alla tollerabilità e all'impatto sui processi di

crescita e maturazione.

1.6.5.2. Farmaci attuali oggetto di questa LG

Liraglutide

Meccanismo d'azione. È un analogo del *glucagon-like peptide*-1 (GLP-1), ormone incretinico secreto dalle cellule L intestinali in risposta all'ingestione di nutrienti. Le modifiche strutturali non ne alterano l'affinità per il recettore del GLP-1 (GLP-1R), ma ne consentono il legame all'albumina plasmatica e ostacolano l'accesso alla molecola da parte dell'enzima dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4), principale responsabile della degradazione del GLP-1 endogeno (186), prolungandone l'emivita plasmatica a circa 13 ore e di conseguenza la durata d'azione. Il GLP-1R è espresso in molti tessuti, come pancreas, fegato, sistema nervoso centrale (SNC), cuore, tratto gastrointestinale, reni. Liraglutide agisce legandosi ai recettori GLP-1R espressi nel SNC e nei tessuti periferici. A livello ipotalamico, stimola i neuroni anoressigeni POMC/CART e inibisce quelli oressigeni NPY/AgRP, riducendo l'appetito e l'introito calorico (187). Inoltre, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce il senso di sazietà (188). L'effetto ipoglicemizzante si deve alla stimolazione della secrezione insulinica dipendente dal glucosio e all'inibizione della secrezione di glucagone (189).

Indicazioni e dosaggio. Liraglutide è indicata in aggiunta a dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica in adolescenti affetti da obesità e peso > 60 kg di età ≥ 12 anni. La formulazione approvata per la gestione del peso è disponibile come penna pre-riempita per somministrazione sottocutanea. Va somministrata una volta al giorno, in qualunque momento della giornata e indipendentemente dall'assunzione di cibo, per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. È possibile variare sia il sito di iniezione sia l'orario della somministrazione, ma deve essere mantenuta una certa regolarità quotidiana nell'orario di somministrazione. Per minimizzare il rischio di formazione di depositi amiloidi a livello sottocutaneo, è fondamentale ruotare sistematicamente i siti di iniezione. Il dosaggio richiede una **titolazione settimanale fino alla dose *target* di 3.0 mg/die** o alla dose massima tollerata:

- 1° settimana: 0.6 mg/die;
- 2° settimana: 1.2 mg/die;
- 3° settimana: 1.8 mg/die;
- 4° settimana: 2.4 mg/die;

- dalla 5° settimana: 3.0 mg/die.

Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali o se questi si siano già manifestati.

Effetti avversi. I più comuni sono gastrointestinali, soprattutto nelle prime settimane di trattamento (190):

- nausea, diarrea, stipsi, vomito (questo sembrerebbe più frequente negli adolescenti rispetto agli adulti);
- dolore addominale, dispepsia.

Effetti meno comuni, ma clinicamente rilevanti, includono:

- pancreatite acuta: rari casi riportati, da monitorare con attenzione;
- colelitiasi e colecistite;
- ipoglicemia;
- disidratazione con possibile compromissione della funzionalità renale e insufficienza renale acuta;
- patologie tiroidee: vi è il sospetto che liraglutide possa indurre proliferazione delle cellule C tiroidee e carcinoma midollare della tiroide (MTC) (191). L'evidenza clinica nell'uomo è ancora limitata (192).

Alla sospensione della terapia si è osservato un rapido incremento del peso.

Semaglutide

Meccanismo d'azione. È un agonista a lunga durata d'azione del GLP-1R. Le modificazioni strutturali conferiscono alla molecola una marcata resistenza alla degradazione enzimatica da parte della DPP-4 e un legame reversibile con l'albumina sierica, che ne rallenta l'eliminazione a livello renale, assicurando un'estesa emivita plasmatica (intorno alle 160 ore), compatibile con una somministrazione settimanale. La semaglutide riduce significativamente l'introito calorico e potenzia i segnali di sazietà, ripienezza gastrica e controllo cognitivo sull'assunzione alimentare. Inoltre, attenua la sensazione soggettiva di fame, nonché la frequenza e l'intensità dell'appetito, riducendo la preferenza per alimenti ad alta densità energetica, in particolare quelli ricchi in lipidi (193). Tali effetti si realizzano attraverso una coordinazione funzionale tra i circuiti omeostatici e quelli edonici, con il coinvolgimento delle aree prefrontali deputate al controllo esecutivo delle scelte alimentari (194). Dal punto di vista metabolico, la semaglutide ha dimostrato di ridurre la glicemia in modo glucosio-dipendente, mediante stimolazione della secrezione insulinica e inibizione della secrezione di glucagone in presenza di iperglicemia (195). Tale effetto si accompagna a un modesto rallentamento dello

svuotamento gastrico nella fase post-prandiale precoce, che contribuisce al controllo glicemico. In condizioni di ipoglicemia, la molecola riduce la secrezione di insulina e non interferisce con la controregolazione glucagonica, preservando la risposta fisiologica al calo glicemico.

Indicazioni e dosaggio. Semaglutide è indicato in aggiunta a dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica in adolescenti di età ≥ 12 anni affetti da obesità (BMI > 95% percentile secondo i valori CDC riportati in tabella 12) e peso > 60 kg.

Tabella 12

Valori di BMI (in kg/m^2) al 95% percentile secondo CDC

Età (anni	Maschi	Femmine
12	24.2	25.2
12.5	24.7	25.7
13	25.1	26.3
13.5	25.6	26.8
14	26.0	27.2
14.5	26.4	27.7
15	26.8	28.1
15.5	27.2	28.5
16	27.5	28.9
16.5	27.9	29.3
17	28.2	29.6
17.5	28.6	30.0

La formulazione approvata è disponibile come penna pre-riempita per somministrazione sottocutanea monosettimanale a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti. Il sito di iniezione può essere variato. Se necessario, il giorno della somministrazione settimanale può essere modificato, purché l'intervallo di tempo trascorso tra due dosi sia almeno di 3 giorni (> 72 ore).

Il dosaggio richiede una **titolazione mensile** fino al raggiungimento di 2.4 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata:

- 1°-4° settimana: 0.25 mg;
- 5°-8° settimana: 0.5 mg;
- 9°-12° settimana: 1 mg;
- 13°-16° settimana: 1.7 mg;
- dose di mantenimento: 2.4 mg.

Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali o se questi si siano già manifestati.

Le caratteristiche farmacocinetiche della semaglutide negli adolescenti sono risultate sovrapponibili a quelle osservate negli adulti con condizioni analoghe.

Effetti avversi. I più comuni sono prevalentemente di tipo gastrointestinale e ne condizionano in parte la tollerabilità. Nausea, vomito, diarrea e costipazione sono gli effetti più frequentemente riportati e tendono a manifestarsi soprattutto nella fase iniziale del trattamento, sono generalmente transitori e di gravità lieve o moderata, ma rappresentano una delle principali cause di interruzione della terapia. L'incidenza di ipoglicemia è risultata superiore nei pazienti che non seguivano interventi sullo stile di vita associati alla terapia farmacologica. Sono stati inoltre segnalati eventi avversi meno comuni, come pancreatite, prevalentemente nei pazienti con malattia renale cronica, sebbene le metaanalisi più recenti non confermino un rischio significativamente aumentato rispetto ad altri GLP-1 RA. Un ulteriore elemento di attenzione per tutta la classe dei GLP-1 RA riguarda il carcinoma tiroideo (midollare ma non solo), segnalato sulla base di dati sperimentali da FDA (ma non da EMA) (196). Il potenziale rischio teorico è da tenere in considerazione, in particolare nei soggetti con predisposizione familiare a neoplasie endocrine.

Alla sospensione della terapia si è osservato un rapido incremento del peso.

1.6.5.3. Farmaci attuali, non oggetto di questa LG

Tirzepatide

Premessa. Alla data di pubblicazione della LG la tirzepatide non è stata approvata in Italia per il trattamento dell'eccesso ponderale in bambini e adolescenti. Non essendo possibile formulare raccomandazioni su farmaci

non approvati da AIFA, non viene inclusa nell'attuale LG (ma sarà oggetto di aggiornamento allorquando verrà modificata la prescrivibilità del farmaco).

Meccanismo d'azione. È un agonista duale dei recettori delle incretine, capace di attivare sia il GIP-R sia il GLP-1R, seppure con attività differenti: l'attività sul recettore del GIP è simile all'ormone GIP nativo, mentre quella sul recettore del GLP-1 è inferiore rispetto all'ormone GLP-1 nativo (197). Tirzepatide rappresenta un esempio di progettazione razionale che combina elementi strutturali di GIP e GLP-1, ottimizzando selettivamente attività farmacodinamica e farmacocinetica. Entrambi i recettori sono presenti nelle cellule endocrine α e β del pancreas, nel cuore, nel sistema vascolare, nelle cellule immunitarie (leucociti), nell'intestino e nei reni. I recettori del GIP sono presenti anche sugli adipociti. Inoltre, entrambi i recettori GIP e GLP-1 sono espressi nelle aree del cervello importanti per la regolazione dell'appetito, come il nucleo arcuato e il nucleo paraventricolare, oltre che in aree del tronco encefalico come il nucleo del tratto solitario e l'area postrema. Tirzepatide ha dimostrato di ridurre significativamente il peso corporeo e la massa grassa totale, con la perdita di peso dovuta principalmente alla riduzione del tessuto adiposo (198,199). Questo effetto è attribuito, in primo luogo, a una diminuzione dell'assunzione di cibo, mediata dalla regolazione centrale dell'appetito. Sebbene i meccanismi centrali alla base di questi effetti nell'uomo non siano ancora del tutto chiariti, l'evidenza preclinica suggerisce che la sinergia tra GIP-R e GLP-1R nel SNC giochi un ruolo chiave. La molecola potrebbe inoltre influenzare il metabolismo lipidico e l'ossidazione dei grassi, come suggerito da dati preclinici che indicano un aumento dell'attività del tessuto adiposo bruno e una maggiore *clearance* sistemica degli aminoacidi a catena ramificata, eventi associati alla termogenesi e alla mobilizzazione dei grassi (200). Tirzepatide stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, migliorando sia la prima che la seconda fase del rilascio insulinico da parte delle β-cellule pancreatiche. Inoltre, potenzia la sensibilità all'insulina, favorendo l'assorbimento del glucosio nei tessuti. Questo effetto è supportato anche dalla riduzione del peso corporeo, osservata sia nei pazienti con DM2 che in quelli con sovrappeso o obesità, contribuendo ulteriormente al miglioramento del profilo metabolico. Riduce inoltre le concentrazioni di glucagone a digiuno e dopo i pasti, sempre in modo glucosio-dipendente, contribuendo così a un miglior controllo glicemico. Infine, il farmaco ritarda lo svuotamento gastrico, rallentando l'assorbimento del glucosio dopo i pasti e migliorando la glicemia post-prandiale. Questo effetto tende a diminuire nel tempo con la prosecuzione del trattamento.

Indicazioni e dosaggio. Tirzepatide è approvato per la gestione del peso corporeo come medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. È disponibile come soluzione iniettabile, per somministrazioni settimanali per via sottocutanea. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. I siti di iniezione devono essere ruotati ad ogni dose. La dose iniziale è 2.5 mg una volta a settimana, da aumentare dopo 4 settimane a 5 mg una volta a settimana. Se necessario, è possibile aumentare la dose con incrementi di 2.5 mg dopo un minimo di 4 settimane con la dose in uso. Le dosi di mantenimento raccomandate sono 5 mg, 10 mg e 15 mg. La dose massima è 15 mg una volta a settimana. Nella pratica clinica la titolazione può avvenire anche più lentamente per ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali o se questi si siano già manifestati.

Effetti avversi. I più comuni sono di tipo gastrointestinale, quali nausea, vomito, diarrea e costipazione, spesso in forma lieve o moderata, ma con incidenza sufficientemente alta da causare l'interruzione del trattamento in circa il 10% dei casi. Nei giovani, questi effetti possono interferire con l'assunzione di nutrienti essenziali in una fase critica dello sviluppo e contribuire a riduzione dell'aderenza terapeutica. Dai dati di farmacovigilanza post-*marketing* emergono segnalazioni di eventi avversi correlati a pancreatite e a patologie della colecisti, come colelitiasi e colecistite (201). Sebbene l'incidenza complessiva di questi eventi sia bassa, possono evolvere in forme clinicamente gravi e risultano particolarmente insidiosi da riconoscere negli adolescenti, rendendoli un elemento critico nella valutazione della sicurezza del farmaco in questa fascia d'età. Negli adolescenti (che sono in fase in crescita) eventuali rare alterazioni vascolari a livello retinico sono dovute ai livelli elevati di IGF-1 (202).

Orlistat

Meccanismo d'azione. Agisce come inibitore potente e selettivo delle lipasi gastriche e pancreatiche, enzimi fondamentali per la digestione dei trigliceridi assunti con la dieta, impedendo l'idrolisi dei trigliceridi in acidi grassi liberi e monogliceridi, forme assorbibili dalla mucosa intestinale. Di conseguenza, una quota significativa dei grassi introdotti con l'alimentazione transita inalterata attraverso l'intestino ed è eliminata con le feci, riducendo l'apporto calorico complessivo e contribuendo così alla perdita di peso. L'orlistat agisce localmente nel lume intestinale e presenta un assorbimento sistemico trascurabile, caratteristica che ne limita gli effetti collaterali sistemici (203).

Indicazioni e dosaggio. È indicato come coadiuvante nel trattamento dell'obesità in pazienti adulti, da utilizzare in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica. **Non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età < 18 ann**i. Il farmaco è efficace solo se integrato in un approccio terapeutico strutturato, che preveda modifica dello stile di vita e controllo dell'apporto calorico. È essenziale che il paziente segua una dieta bilanciata, con distribuzione equilibrata dei macronutrienti e contenuto lipidico non > 30% delle calorie totali. In assenza di riduzione del peso corporeo pari ad almeno il 5% rispetto al valore iniziale dopo 12 settimane, si raccomanda l'interruzione del trattamento, in quanto verosimilmente inefficace per quel singolo paziente.

Effetti avversi. Tra gli effetti più comuni vi sono dolori o fastidi addominali, urgenza alla defecazione, flatulenza talvolta associata a emissione di materiale fecale, evacuazione oleosa e feci di aspetto grasso o liquide. Questi sintomi tendono a manifestarsi con maggior frequenza nei primi mesi di terapia e in particolare in presenza di pasti ricchi in grassi, mentre si attenuano nel tempo con l'adozione di una dieta equilibrata a ridotto contenuto lipidico. Alcuni pazienti riferiscono anche incontinenza fecale, distensione addominale e feci soffici. In soggetti con DM2, si può osservare ipoglicemia, evento da tenere sotto controllo nei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o insulina. Sono inoltre stati riportati, con minore frequenza, disturbi come affaticamento, alterazioni dentarie o gengivali, irregolarità mestruali, ansia e infezioni delle vie urinarie o respiratorie. Sebbene più rari, sono stati descritti anche effetti epatici e renali potenzialmente severi. L'orlistat è stato associato a casi di epatite, talvolta grave e, in rari casi, con esiti fatali o con necessità di trapianto di fegato. Analogamente, si segnalano casi di nefropatia da ossalato, con possibile evoluzione verso l'insufficienza renale, soprattutto in soggetti predisposti. Altri effetti derivanti dalla sorveglianza post-*marketing* includono pancreatite, colelitiasi, sanguinamento rettale, diverticolite ed eruzioni bollose. In casi isolati sono state osservate reazioni di ipersensibilità, anche gravi (quali orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi). Infine, in pazienti in trattamento concomitante con anti-coagulanti orali, sono stati riportati aumenti dell'INR e sbilanciamenti del trattamento anti-coagulante, rendendo necessario un attento monitoraggio dei parametri coagulativi. Nel complesso, il profilo di sicurezza di orlistat risulta generalmente favorevole se il farmaco è utilizzato in modo appropriato, con particolare attenzione al contenuto lipidico della dieta e alla valutazione clinica di eventuali complicanze.

Naltrexone/Bupropione

Meccanismo d'azione e dosaggio. Il naltrexone è un antagonista competitivo dei recettori oppioidi μ e κ; il bupropione è un inibitore della ricaptazione neuronale di dopamina e noradrenalina (204). L'associazione è indicata per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, in quanto agisce centralmente sul sistema della ricompensa e della regolazione dell'appetito. A livello ipotalamico, il bupropione stimola i neuroni proopiomelanocortinici (POMC), aumentando la produzione di α-MSH e β-endorfina. Tuttavia, l'auto-inibizione mediata dalla β-endorfina sui neuroni POMC tende a limitare la durata di questa stimolazione. Il naltrexone, inibendo i recettori oppioidi, blocca questo meccanismo di *feed-back* negativo, potenziando e prolungando l'attività dei neuroni POMC. Ne risulta una riduzione sinergica dell'appetito e un effetto favorevole sul controllo del comportamento alimentare. Il farmaco è disponibile sotto forma di compresse a rilascio prolungato, ognuna contenente 8 mg di naltrexone cloridrato e 90 mg di bupropione cloridrato. Il medicinale deve essere assunto per via orale, preferibilmente durante i pasti, e le compresse devono essere deglutite intere, senza essere masticate, spezzate o frantumate. L'assunzione con il cibo aumenta significativamente la biodisponibilità di entrambi i principi attivi. La dose massima giornaliera raccomandata è di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato, raggiunta progressivamente in 4 settimane. La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite; pertanto, **il medicinale non deve essere utilizzato in questa popolazione**.

Effetti avversi. Il profilo di sicurezza è caratterizzato principalmente da effetti avversi a carico dell'apparato gastrointestinale e del SNC, in particolare durante la fase iniziale di titolazione della dose. Gli eventi più comuni includono nausea, stipsi, vomito, cefalea, capogiro e bocca secca. Questi effetti tendono a comparire precocemente e a risolversi spontaneamente entro poche settimane. Sono stati inoltre segnalati insonnia, ansia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa e, più raramente, crisi convulsive, con incidenza pari allo 0.06%. Sono stati osservati effetti psichiatrici, come idee suicidarie, agitazione, attacchi di panico o alterazioni dell'umore, sebbene in percentuali ridotte. Sono state segnalate raramente reazioni cutanee severe, come sindrome di Stevens-Johnson o pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Setmelanotide

Meccanismo d'azione. È un agonista selettivo del recettore melanocortinico di tipo 4 (MC4-R), espresso a

livello del SNC, in particolare nell'ipotalamo, dove svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi energetica, integrando i segnali di leptina e α-MSH per modulare fame, sazietà e dispendio energetico. In individui con mutazioni bialleliche inattivanti a carico di geni coinvolti nella via di segnalazione melanocortinica (es. *POMC*, *PCSK1*, LEP-R), si verifica un'inefficace attivazione del MC4-R, con conseguente iperfagia e grave obesità precoce. In tali contesti genetici, setmelanotide agisce ripristinando la segnalazione melanocortinica a valle, determinando significativa riduzione dell'appetito e perdita di peso, mediata da riduzione dell'introito calorico e da incremento del dispendio energetico. L'efficacia clinica è stata dimostrata in studi registrativi su pazienti con obesità sindromica da *deficit* di POMC, PCSK1 o LEP-R, con cali ponderali medi intorno al 25% del peso corporeo a un anno e riduzioni dei punteggi di fame ≥ 25% nel 50% dei pazienti (205).

Indicazioni e dosaggio. Setmelanotide è disponibile in forma di soluzione iniettabile per somministrazione sottocutanea. Il prodotto è soggetto a monitoraggio addizionale. Va somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. La posologia varia da 0.25 a 3 mg/die, in funzione dell'età, del peso corporeo e della risposta clinica individuale. Negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, è indicato per il trattamento dell'obesità e del controllo della fame associati a deficit di proopiomelanocortina (POMC), incluso PCSK1, o a deficit del recettore della leptina (LEP-R) con perdita di funzione biallelica geneticamente confermata. Nei soggetti con sindrome di Bardet-Biedl, l'indicazione è estesa agli adolescenti a partire dai 16 anni di età. La dose iniziale raccomandata è di 1 mg una volta al giorno per via sottocutanea, con possibilità di incremento a 2 mg/die dopo due settimane se ben tollerata. In caso di risposta clinica insufficiente e buona tollerabilità, si può proseguire con incrementi fino a una dose massima di 3 mg/die. In Italia, AIFA ne ha approvato (2/2024) l'uso e la rimborsabilità (9/2024) per il trattamento dell'obesità ipotalamica acquisita come conseguenza di un tumore sellare o sovrasellare (es. craniofaringiomi, gliomi, adenomi ipofisari, amartomi, germinomi), a seguito di interventi chirurgici o della radioterapia utilizzata per il trattamento di patologie tumorali, con conseguente compromissione funzionale, nei pazienti di età > 6 anni e fino a un limite massimo di 24 anni di età (è in approvazione l'uso fino ai 42 anni). Tutte queste condizioni sono trattabili dalla setmelanotide con dosi e modalità simili alle forme genetiche.

Effetti avversi. Gli eventi avversi più frequenti includono: iperpigmentazione cutanea (56%), correlata all'attività sul recettore MC1, reazioni in sede di iniezione (45%), nausea (31%) e cefalea (20%). Altri eventi

riportati includono vomito, astenia, erezione spontanea del pene (fino al 20% dei maschi trattati), disturbi dell'umore (inclusa depressione), alterazioni dermatologiche, e disturbi gastrointestinali lievi e transitori. La sicurezza osservata nelle popolazioni pediatriche è risultata sovrapponibile a quella degli adulti.

Metreleptina

Meccanismo d'azione. È un analogo ricombinante della leptina umana, progettato per compensare il *deficit* di leptina che caratterizza le forme congenite e acquisite di lipodistrofia generalizzata o parziale. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'attivazione del recettore della leptina (LEP-R). Tale attivazione consente di ripristinare i meccanismi regolatori dell'omeostasi energetica, migliorando il controllo glicemico, la sensibilità insulinica e i profili lipidici nei pazienti affetti da lipodistrofia con *deficit* funzionale di leptina.

Indicazioni e dosaggio. Metreleptina è disponibile come polvere per soluzione iniettabile, da ricostituire immediatamente prima della somministrazione con acqua per preparazioni iniettabili. La somministrazione deve avvenire quotidianamente per via sottocutanea. La posologia deve essere individualizzata in funzione del peso corporeo e della risposta metabolica. Metreleptina è indicata negli adolescenti > 12 anni affetti da lipodistrofia parziale familiare o acquisita (sindrome di Barraquer-Simons), nei casi in cui le terapie *standard* non abbiano consentito un adeguato controllo metabolico. Inoltre, può essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti (dai 2 anni in su) con lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o acquisita (sindrome di Lawrence), per il trattamento delle complicanze da *deficit* genetico di leptina, sempre in aggiunta alla dieta. Nei pazienti pediatrici, inclusi gli adolescenti, l'aggiustamento della dose deve tenere conto delle variazioni ponderali, della tollerabilità e della risposta metabolica, con particolare attenzione all'eventuale insorgenza di ipoglicemia o calo ponderale eccessivo (206).

Effetti avversi. Le reazioni avverse più comuni includono ipoglicemia (14.2%), soprattutto in soggetti con lipodistrofia associata a diabete mellito, generalmente lieve e gestibile mediante riduzione della dose di insulina o altri anti-diabetici. Frequenti sono anche le reazioni in sede di iniezione (eritema, dolore, prurito, ecchimosi), tutte di entità lieve o moderata. Tra gli eventi di rilievo clinico si segnalano casi di pancreatite acuta, spesso associati alla sospensione improvvisa della terapia in pazienti con ipertrigliceridemia grave, e infezioni gravi (sepsi, polmoniti, appendiciti), alcune delle quali associate alla presenza di anticorpi neutralizzanti ad alta attività verso metreleptina. È stato inoltre osservato un alto tasso di formazione di

anticorpi anti-farmaco (88% dei pazienti), con possibile impatto sull'efficacia terapeutica. In rari casi, durante il trattamento sono stati segnalati linfomi a cellule T, principalmente in pazienti con lipodistrofia generalizzata acquisita e anomalie ematologiche pre-esistenti. Altri effetti segnalati includono cefalea, dolore addominale, nausea, alopecia, artralgia e menorragia. La sicurezza è risultata complessivamente comparabile tra adulti e bambini, con alcune segnalazioni isolate di eventi avversi gravi anche in età pediatrica (ad esempio un caso di linfoma anaplastico a grandi cellule).

1.6.5.4. Farmaci in fase avanzata di sviluppo

Retatrutide (LY3437943) **(fase 3)**

Retatrutide è un agonista triplo dei recettori di GIP, GLP-1 e glucagone, coniugato a un acido grasso per prolungarne l'emivita plasmatica. Questo triplice agonismo sfrutta in maniera sinergica tre assi incretinici/metabolici, per modulare in modo coordinato il metabolismo glucidico, lipidico ed energetico. È 8.9 volte più potente dell'agonista endogeno sul recettore GIP, mentre mostra una potenza ridotta (0.3–0.4 volte) rispetto ai ligandi nativi per i recettori GLP-1 e glucagone. A livello centrale e periferico, l'attivazione di questi recettori produce aumento della secrezione insulinica, soppressione del glucagone in condizioni post-prandiali, ritardo dello svuotamento gastrico, riduzione dell'assunzione calorica, e, grazie al coinvolgimento del recettore del glucagone, incremento della spesa energetica. Il farmaco è progettato per la somministrazione sottocutanea settimanale. Retatrutide è stato studiato esclusivamente negli adulti, mentre **non sono disponibili dati** relativi a sicurezza, efficacia o farmacocinetica **negli adolescenti**.

Combinazione fissa semaglutide/cagrilintide (fase 3)

Si basa sulla cosomministrazione di due principi attivi: semaglutide e cagrilintide, analogo a lunga durata d'azione dell'amilina, ormone cosecreto con l'insulina, che agisce centralmente sui recettori dell'amilina e della calcitonina, riducendo l'assunzione calorica tramite induzione della sazietà e modulazione della motilità gastrointestinale. Entrambi i composti sono peptidi a lunga durata d'azione, progettati per garantire un'esposizione sistemica stabile con somministrazione settimanale. La formulazione prevede l'associazione in un'unica iniezione di semaglutide 2.4 mg e cagrilintide 2.4 mg. Il trattamento segue un regime di titolazione progressiva fino al raggiungimento della dose piena dopo 16 settimane. È stato studiato finora esclusivamente

negli adulti, **non vi sono dati** riportati sull'uso **negli adolescenti**, e la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica della combinazione non sono state valutate nella popolazione pediatrica o adolescente.

Orforglipron (LY3502970) **(fase 3)**

È un agonista orale non peptidico del GLP-1R, che riduce l'appetito, rallenta lo svuotamento gastrico e migliora l'equilibrio energetico. Il profilo farmacodinamico potrebbe ridurre la desensibilizzazione del recettore rispetto agli agonisti completi. Orforglipron è stato valutato in uno studio di fase 2 randomizzato, controllato con *placebo*, condotto su adulti con obesità o sovrappeso associato a complicanze, che hanno ricevuto 12, 24, 36 o 45 mg una volta al giorno per 36 settimane, senza restrizioni rispetto ai pasti. I risultati hanno mostrato una riduzione media del peso corporeo tra il 9.4% e il 14.7% nei gruppi trattati, rispetto a 2.3% nel gruppo *placebo*, con il 46–75% dei partecipanti che ha perso almeno il 10% del peso corporeo. Miglioramenti sono stati osservati in tutti i parametri cardiometabolici predefiniti. Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli agonisti GLP-1 iniettabili. Gli studi di fase 3 sono stati completati (ATTAIN 1 e 2) e il farmaco è stato approvato da FDA, ma non ancora da EMA.

Survodutide (BI 456906) **(fase 3)**

È un agonista duale dei recettori del GLP-1 e del glucagone, sviluppato come trattamento anti-obesità ad azione settimanale, che integra meccanismi di regolazione dell'appetito e del bilancio energetico. L'agonismo del GLP-1R contribuisce alla riduzione dell'assunzione alimentare, al rallentamento dello svuotamento gastrico e alla migliorata tolleranza glucidica, mentre l'attivazione del recettore glucagonico stimola gluconeogenesi, lipolisi e termogenesi, incrementando la spesa energetica. Il regime terapeutico prevede una titolazione graduale della dose nell'arco di 20 settimane, con aumenti ogni 2–4 settimane fino a raggiungere la dose *target* (fino a 4.8 mg/settimana), seguita da una fase di mantenimento di 26 settimane. Gli effetti avversi più frequentemente osservati sono stati di natura gastrointestinale, in particolare nausea, vomito e diarrea, con frequenza che aumenta in maniera dose-dipendente, prevalentemente durante la fase di titolazione della dose. Survodutide è stato valutato esclusivamente in pazienti adulti: lo studio non include soggetti adolescenti e **non** fornisce **dati** relativi a sicurezza, efficacia o farmacocinetica **nella popolazione pediatrica**.

Maridebart Cafraglutide (MariTide) (fase 3)

È un anticorpo monoclonale anti-GIP-R coniugato a due peptidi GLP-1 RA, che agisce come agonista del recettore del GLP-1 e come antagonista del recettore del GIP. Ha emivita di circa 21 giorni, che ne determina una lunga durata d'azione e ne rende possibile la somministrazione mensile. Sono stati testati 3 dosaggi per via sottocutanea (140 mg, 280 mg, 420 mg ogni 4 o 8 settimane. Il profilo di tollerabilità evidenzia eventi avversi gastrointestinali, generalmente di intensità lieve-moderata e più frequenti nelle fasi iniziali del trattamento. avversi, data la limitata reversibilità degli effetti farmacologici legata alla somministrazione mensile. **Non** sono disponibili **dati nella popolazione pediatrica.**

1.6.5.5. Conclusioni

In conclusione, l'uso dei farmaci anti-obesità in età pediatrica deve essere inquadrato all'interno di un approccio terapeutico globale, attento alla personalizzazione dell'intervento e alla gestione dei segni e sintomi dei danni d'organo. Sebbene le evidenze disponibili si stiano ampliando, è necessario mantenere un elevato rigore nella selezione dei pazienti e nella sorveglianza clinica, valorizzando il ruolo centrale della prevenzione e dell'educazione sanitaria. Il rapido sviluppo di nuove molecole richiede una costante valutazione del rapporto beneficio/rischio specifico per le prime età della vita.

1.6.6. Chirurgia metabolica e bariatrica

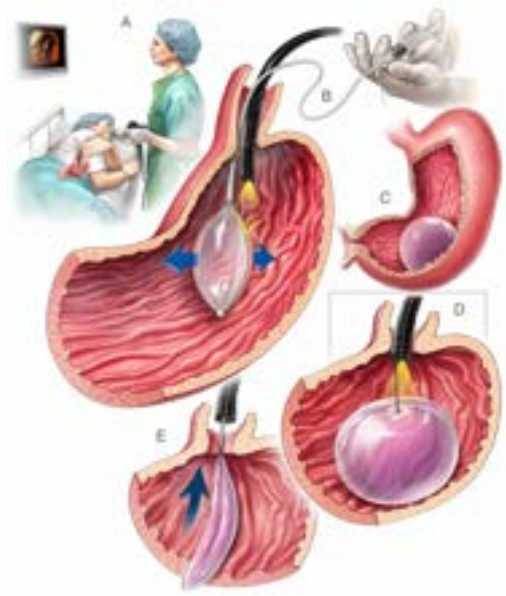
La chirurgia metabolica e bariatrica rappresenta una delle strategie più efficaci per il trattamento dell'obesità patologica e delle sue complicanze a lungo termine, come DM2, IA, malattie CV, dislipidemie, insufficienze respiratorie. La chirurgia metabolica e bariatrica comprende procedure temporanee e procedure permanenti, eseguite sia per via laparoscopica/robotica che endoscopica, e continua a evolversi con nuovi approcci e nuove tecnologie (207,208,209).

1.6.6.1. Interventi temporanei: palloncino intragastrico

Costituisce una soluzione temporanea e minimamente invasiva per la perdita di peso in pazienti con obesità moderata o grave. Si tratta di un dispositivo in silicone riempito con soluzione salina o gas, inserito nello

stomaco tramite endoscopia e rimosso dopo un periodo che varia dai 6 ai 12 mesi.

Il meccanismo d'azione si basa su un duplice effetto: riduzione del volume gastrico disponibile e rallentamento dello svuotamento gastrico, con conseguente senso di sazietà precoce e riduzione dell'apporto calorico. Tra i principali vantaggi vi sono la reversibilità, la mancanza di incisioni chirurgiche e il basso rischio di complicanze rispetto agli interventi più invasivi. Tuttavia, la perdita di peso è inferiore rispetto alle tecniche chirurgiche permanenti, con maggior rischio di recupero ponderale una volta rimosso il dispositivo.



Palloncino intragastrico

Negli ultimi anni sono stati sviluppati palloncini gastrici di nuova generazione, come quelli ingeribili e autoriassorbibili, che non richiedono l'endoscopia per l'inserimento e per la rimozione, riducendo ulteriormente l'invasività della procedura. Le LG italiane esprimono una raccomandazione di preferenza né a favore né contro questo trattamento (209).



Sleeve gastrectomy

1.6.6.2. Interventi permanenti laparoscopici/robotici

Le tecniche più comuni, approvate dalle LG italiane anche in questa fascia di età (209) includono:

- *sleeve gastrectomy* (gastrectomia verticale);
- *bypass* gastrico (RYGB – *Roux en-Y Gastric Bypass*);
- *bypass* gastrico con singola anastomosi (OAGB – *one anastomosis gastric bypass*) o mini *bypass* gastrico;
- bendaggio gastrico regolabile.

La ***sleeve gastrectomy*** prevede la rimozione di circa il 70-80% dello stomaco, riducendone la capacità e inducendo una significativa diminuzione dell'appetito, grazie anche alla riduzione della ghrelina e all'aumento

del GLP-1.

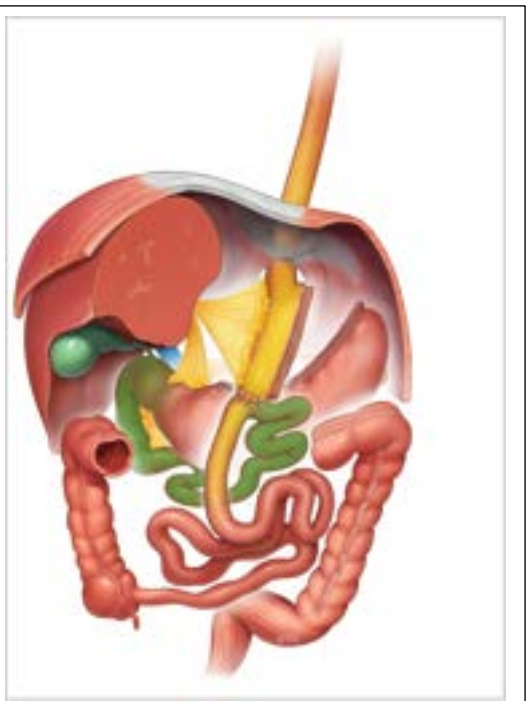
Il **RYGBP** crea una piccola tasca gastrica e un collegamento diretto con l'intestino tenue, bypassando, quindi, parte dello stomaco e del duodeno, riducendo l'assorbimento calorico e provocando una modifica nell'increzione di alcuni ormoni attivi sul metabolismo.

L'**OAGB** è un intervento metabolico/bariatrico che combina restrizione e ipoassorbimento. Consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica collegata direttamente all'intestino tenue, bypassando, quindi, parte dello stomaco e del duodeno. Rispetto al *bypass* gastrico tradizionale, questa tecnica prevede l'istituzione di una sola anastomosi, riducendo i tempi operatori e le potenziali complicanze.

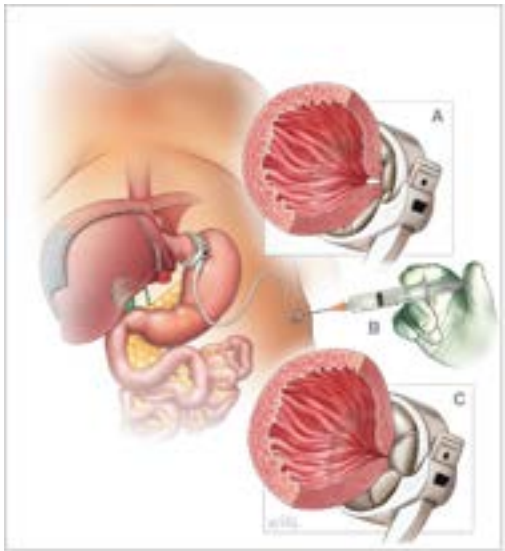


Bypass gastrico Roux en Y

Il **bendaggio gastrico regolabile** è una procedura bariatrica restrittiva, minimamente invasiva e reversibile, che consiste nel posizionamento di un anello, in silicone e regolabile, intorno alla parte superiore dello stomaco. Tale anello è collegato, mediante un sottile tubo di connessione, a un *port* allocato sopra la fascia dei muscoli retti dell'addome. Questo crea una piccola tasca gastrica che limita la quantità di cibo ingerito e induce un senso di sazietà precoce.



One Anastomosis Gastric Bypass



Bendaggio gastrico regolabile

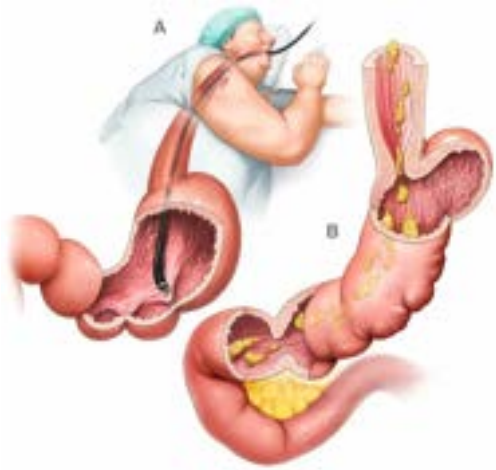
Tutti gli interventi di chirurgia metabolica e bariatrica sono eseguibili in laparoscopia ed in robotica, con minori rischi rispetto alla chirurgia tradizionale e tempi di recupero più rapidi.

1.6.6.3. Interventi permanenti endoscopici

Le tecniche di questa categoria offrono alternative meno invasive rispetto alla chirurgia laparoscopica/robotica, ma non presentano indicazione nella fascia di età adolescenziale secondo le LG italiane (209).

Quelle maggiormente adottate sono:

- plicatura gastrica endoscopica (ESG - *Endoscopic Sleeve Gastrectomy);*
- *bypass* gastrico endoscopico.



Plicatura gastrica endoscopica

L'**ESG** consiste nella riduzione del volume dello stomaco tramite sutura interna, determinando un'azione restrittiva.

Il ***bypass* gastrico endoscopico** utilizza dispositivi come lo *EndoBarrier*^{TM}, un rivestimento posizionato nel duodeno/tenue per limitare l'assorbimento dei nutrienti.

Queste procedure presentano le indicazioni principali in pazienti con classi I-II di obesità, oppure in pazienti con classi di obesità più elevata e complicata, con elevato rischio di intubazione/anestesia generale.

1.6.6.4. Nuovi sviluppi

Una procedura di chirurgia metabolica e bariatrica che presenta una crescente diffusione è costituita dalla *transit bipartition* (bipartizione gastrica), che consiste in un'anastomosi gastroileale dopo *sleeve gastrectomy*. Quindi, da un lato la gran parte dei nutrienti subisce un ipoassorbimento, in quanto raggiunge direttamente l'ileo, dall'altro persiste un parziale transito dei nutrienti attraverso il duodeno.

Sono in fase di sviluppo nuove tecniche endoscopiche/laparoscopiche sempre meno invasive, come i sistemi di *bypass* gastrodigiunali o duodenodigiunali tramite magneti o la denervazione simpatica.

Infine, l'integrazione di terapie farmacologiche con la chirurgia metabolica e bariatrica sta emergendo come strategia complementare atta a migliorare i risultati e ridurre il rischio di recupero ponderale. Farmaci come gli agonisti del GLP-1, utilizzati per il trattamento del DM2 e della perdita di peso, vengono studiati per ottimizzare i risultati pre e post-chirurgia bariatrica e metabolica.

1.6.6.5. La preparazione del paziente e il follow-up post-operatorio (210)

Il paziente candidato a intervento di chirurgia metabolica e bariatrica viene sottoposto a una valutazione di idoneità a carattere multidisciplinare. L'aderenza a un percorso dietetico pre-operatorio e un calo ponderale di almeno il 5-10% del peso corporeo favoriscono la riduzione del tessuto adiposo viscerale, agevolando le procedure laparoscopiche, migliorando quindi l'esito chirurgico e riducendo la comparsa di complicanze post-operatorie. I pazienti affetti da complicanze metaboliche, polmonari o endocrine (diabete, ipotiroidismo, IA, OSAS, ecc) devono ricevere un'ottimizzazione terapeutica prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre la possibile insorgenza di complicanze peri-operatorie. In letteratura è stata dimostrata la valenza dell'utilizzo, anche nell'ambito della chirurgia metabolica e bariatrica, di programmi di *Enhanced recovery after surgery* (ERAS), che includono misure di prevenzione e terapia standardizzate al fine di migliorare l'esito, ridurre i tempi e i costi di degenza e accelerare il recupero post-operatorio del paziente affetto da obesità patologica.

La gestione del paziente che si sottopone a intervento chirurgico bariatrico prevede un *follow-up* a distanza, potenzialmente a vita, al fine di prevenire, monitorare e trattare le possibili complicanze cliniche e nutrizionali che possono manifestarsi nel breve e nel lungo termine. Il programma di *follow-up* deve coinvolgere tutto il *team* multidisciplinare, è strutturato in visite a cadenza determinata dal tipo di intervento chirurgico, ma dipende soprattutto dalle caratteristiche cliniche del singolo paziente e dalla risposta al trattamento. Alla dimissione è necessario istruire il paziente al percorso dietoterapico, strutturato in più fasi, specifico per l'intervento chirurgico effettuato; inoltre, è di fondamentale importanza l'adeguamento delle eventuali terapie farmacologiche pre-intervento, nonché la prescrizione di integrazioni nutrizionali e/o supplementazioni proteiche specifiche. Le visite di controllo comprendono la valutazione clinica e antropometrica, gli esami ematochimici ed eventuali esami strumentali a giudizio del personale sanitario dedicato. L'aderenza al *follow-up* programmato è indispensabile per garantire la corretta riuscita dell'intervento stesso, in termini di monitoraggio delle complicanze e dell'evoluzione delle complicanze pre-esistenti, della prevenzione e del trattamento delle possibili carenze nutrizionali, nonché della valutazione dell'adeguatezza del calo ponderale e della comparsa eventuale di recupero ponderale. Inoltre, un programma di controllo strutturato e multidisciplinare migliora significativamente la QoL del paziente e la percezione delle cure.

1.7. Strategia terapeutica integrata, *follow-up* e transizione

L'obesità in età adolescenziale costituisce una patologia cronica, le cui implicazioni vanno ben oltre l'eccesso di peso, poiché espone il giovane paziente al rischio di sviluppare complicanze metaboliche, cardiovascolari e psicosociali. Un approccio terapeutico efficace deve basarsi su una strategia tempestiva, personalizzata e multidisciplinare, articolata su diversi livelli assistenziali e supportata da un *follow-up* strutturato e da una transizione accuratamente pianificata verso le cure per l'età adulta (119,163).

Il pediatra di famiglia riveste un ruolo fondamentale nella gestione integrata dell'obesità adolescenziale: è responsabile della prevenzione, dello *screening* e della diagnosi precoce, si occupa dell'educazione alimentare e della promozione di uno stile di vita corretto, sensibilizza la famiglia sui rischi associati al sovrappeso/obesità e, in casi specifici, indirizza il paziente verso centri specialistici di II e III livello, dove è previsto un approccio multidisciplinare. In questo contesto, rappresenta un punto di riferimento per il paziente e per la famiglia nelle diverse fasi del percorso di cura, del *follow-up* e della transizione (119,163, 211).

La strategia terapeutica integrata per l'adolescente affetto da sovrappeso/obesità si basa su un approccio multidimensionale, che combina interventi nutrizionali, attività fisica, supporto psicologico e, quando necessario, terapie farmacologiche e/o chirurgiche. Per garantire l'integrazione di tutte queste componenti, è necessaria la presenza di un'*equipe* multidisciplinare, costituita da diverse figure professionali, tra cui pediatra, endocrinologo, diabetologo, dietologo/specialista in Scienza dell'Alimentazione, dietista, psicologo/neuropsichiatra infantile, medico dello sport e chirurgo. L'integrazione delle diverse opzioni terapeutiche deve considerare le peculiarità individuali del paziente, tenendo conto di fattori genetici, clinici, ambientali e comportamentali. L'adozione di un approccio personalizzato, in linea con i principi della medicina di precisione, permette di ottimizzare i risultati in termini di controllo del peso, miglioramento della qualità di vita e gestione delle complicanze, riducendo al contempo il rischio di svilupparle (120,212).

Durante la fase di intervento attivo sarebbe indicato svolgere visite ravvicinate, prevedendo di effettuare almeno 26 ore di trattamento dietetico-comportamentale in un periodo di 3-12 mesi (120). Tuttavia, l'obesità è una malattia cronica; pertanto, è fondamentale prevedere anche programmi di mantenimento dopo la fase di intervento attivo, al fine di prevenire la ripresa ponderale, supportando il paziente e la famiglia nel cambiamento delle proprie abitudini (120,168,213).

Durante il *follow-up*, è importante monitorare l'efficacia della terapia, in particolare in relazione all'andamento

del peso. Tra gli indicatori più utilizzati vi è il **BMI z-*score* (in caso di obesità,** riduzioni ≥ 0.2 DS sono considerate clinicamente significative). Altri indicatori di risposta al trattamento includono il miglioramento dello stile di vita, della qualità della vita e delle complicanze associate (121,163,168). È fondamentale monitorare anche l'insorgenza di complicanze e l'eventuale comparsa di complicanze o eventi avversi legati alle terapie somministrate per il trattamento dell'obesità (168,211). Le tempistiche dei controlli devono essere personalizzate in base alle caratteristiche specifiche del paziente, come il grado di obesità, le complicanze e le problematiche psicologiche e sociali (120,168).

Gli adolescenti con obesità sono ad alto rischio di mantenere questa condizione anche in età adulta, aumentando così le probabilità di sviluppare complicanze. Per questo motivo, è essenziale garantire un *follow-up* continuativo, che supporti il paziente nel delicato processo di transizione da un modello di cura pediatrico a uno orientato agli adulti. Questo momento rappresenta una fase cruciale nel trattamento di adolescenti con malattie croniche, e se ben strutturato, può costituire un'opportunità per intervenire in modo efficace, migliorando il controllo del peso, la qualità di vita e prevenendo l'insorgenza di complicanze (119).

Un **processo di transizione** efficace dovrebbe essere:

- pianificato precocemente e personalizzato, in base alle esigenze del paziente e della famiglia, favorendo la partecipazione attiva del paziente, tenendo conto delle sue esigenze specifiche e del contesto socioculturale (119,120,168,214);
- focalizzato sull'autonomia, per cui l'adolescente dovrebbe essere accompagnato nello sviluppo delle competenze necessarie per la gestione autonoma della propria salute, con progressiva diminuzione del coinvolgimento diretto dei genitori (168,119,120,214);
- multidisciplinare e coordinato, per cui è indispensabile il coordinamento tra il *team* medico pediatrico e quello dell'adulto, composto da medici, infermieri, psicologi e altri professionisti della salute, per garantire continuità assistenziale e supporto integrato (119,120,214).

Purtroppo, la creazione di un modello strutturato di transizione per l'obesità presenta numerose difficoltà. Tra queste, si evidenziano la mancanza di LG dedicate, la carenza di formazione specifica tra i professionisti della salute, le differenze strutturali e organizzative tra i sistemi di assistenza pediatrica e adulta, con difficoltà di coordinamento e condivisione dei dati, la frequente perdita al *follow-up* dell'adolescente affetto da obesità o il possibile indirizzamento verso strutture dell'adulto che seguono specifiche complicanze, disparità sociali e la

mancanza di strategie politiche e risorse dedicate (163,119,211).

1.8. Bibliografia

1. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 5B80 Overweight or localised adiposity (ultimo accesso 24/02/2025).
2. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: south asians vs white caucasians. Int J Obes (Lond) 2011, 35: 167–187. DOI: 10.1038/ijo.2010.135.
3. WHO Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022.
4. WHO. WHO acceleration plan to stop obesity. 3 luglio 2023.
5. World Obesity Federation. World obesity atlas. 2023.
6. WHO. Brief review of results from round 6 of COSI (WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative) 2022–2024. 27/11/2024.
7. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2022, 10: 351–365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
8. Lobstein T, Brinsden H. Atlas of childhood obesity. World Obesity Federation, 2019.
9. Panera N, Mandato C, Crudele A, et al. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. Front Endocrinol (Lausanne) 2022, 13: 1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008.
10. WHO. Obesity and overweight. March 1, 2024.
11. Liberali R, Kupek E, Assis MAA. Dietary patterns and childhood obesity risk: a systematic review. Child Obes 2020, 16: 70–85. DOI: 10.1089/chi.2019.0059.
12. Staszko N, Bala K, Biskup A, et al. Mechanisms linking blue light exposure, circadian misalignment and metabolic dysregulation in adolescents. Quality in Sport 2026, 51: 68635. DOI: 10.12775/QS.2026.51.68635.
13. Khalid R, Lister NB, Paxton SJ, et al. Potential pathways to the onset and development of eating disorders in people with overweight and obesity: a scoping review. Obes Rev 2025, 26: e13840. DOI:

10.1111/obr.13840.

14. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Revisione 2023.

15. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, et al. Binge eating disorder. Nat Rev Dis Primers 2022, 8: 16. DOI: 10.1038/s41572-022-00344-y.

16. Silén Y, Keski-Rahkonen A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. Curr Opin Psychiatry 2022, 35: 362-371. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000818.

17. Mars JA, Iqbal A, Rehman A. Binge eating disorder (Updated 2024 Aug 11). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551700/).

18. Kass AE, Wilfley DE, Eddy KT, et al. Secretive eating among youth with overweight or obesity. Appetite 2017, 114: 275–281. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.042.

19. Ralph AF, Brennan L, Byrne S, et al. Management of eating disorders for people with higher weight: clinical practice guideline. J Eat Disord 2022, 10: 121 https://doi.org/10.1186/s40337-022-00622-w.

20. Galler A, Thönnes A, Joas J, et al; APV Initiative. Clinical characteristics and outcomes of children, adolescents and young adults with overweight or obesity and mental health disorders. Int J Obes (Lond) 2024, 48: 423-432. DOI: 10.1038/s41366-023-01449-4.

21. Lister NB, Baur LA, Felix JF, et al. Child and adolescent obesity. Nat Rev Dis Primers 2023, 9: 24. DOI: 10.1038/s41572-023-00435-4.

22. Brandt V, Zhang Y, Carr H, et al. First evidence of a general disease ("d") factor, a common factor underlying physical and mental illness. World Psychiatry 2023, 22: 335-337. DOI: 10.1002/wps.21097.

23. Chang K, Kuhlman KR. Adolescent-onset depression is associated with altered social functioning into middle adulthood. Sci Rep 2022, 12: 17320. DOI: 10.1038/s41598-022-22131-1.

24. Tsiros MD, Olds T, Buckley JD, et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. Int J Obes (Lond) 2009, 33: 387-400. DOI: 10.1038/ijo.2009.42.

25. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988, 37: 1595-1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.

26. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr

Adolesc Med 2003, 157: 821–827. DOI: 10.1001/archpedi.157.8.821.

27. IDF. Global diabetes data report 2000-2045. IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021.

28. Chen X, Zhang L, Chen W. Global, regional and national burdens of type 1 and type 2 diabetes mellitus in adolescents from 1990 to 2021 with forecasts to 2030: a systematic analysis of the global burden of disease study in 2021. BMC Medicine 2025, 23: 48. DOI: 10.1186/s12916-025-03890-w.

29. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). La terapia del diabete mellito di tipo 1. Versione aggiornata a gennaio 2024.

30. Shah AS, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2024: type 2 diabetes in children and adolescents. Hormone Res Paediatr 2024, 96: 555-583. DOI: 10.1159/000543033.

31. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000, 20: 1998–2004. DOI: 10.1161/01.atv.20.8.1998.

32. Michaud L, Sharedalal P, Seplowe M, et al. Hyperlipidemia in children and adolescents. Cardiol Rev 2023, 31: 330-335. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000465.

33. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. Circulation 2006, 114: 1056–1062. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620864.

34. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: an evidence update for the US preventive services task force. Evidence Synthesis No. 229. Agency for Healthcare Research and Quality; 2023. AHRQ publication 22-05301-EF-1.

35. Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. Circulation 2016, 134: 9-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335.

36. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008, 337: a2423. DOI: 10.1136/bmj.a2423.

37. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis

1999, 142: 105-112. PMID: 9920511.

38. Daniels SR. Guidelines for screening, prevention, diagnosis and treatment of dyslipidemia in children and adolescents. Endotext 2020 Jan 18. PMID: 27809440.

39. De Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: a clinical perspective. J Clin Lipidol 2015, 9 (5 suppl): S11-19. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.04.009.

40. Zeljkovic A, Vekic J, Stefanovic A. Obesity and dyslipidemia in early life: impact on cardiometabolic risk. Metabolism 2024, 156: 155919. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155919.

41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007, 370: 1829-1839. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.

42. Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. N Engl J Med 2022, 386: 1877-1888. DOI: 10.1056/NEJMoa2109191.

43. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2012.

44. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. 4th ed. American Academy of Pediatrics 2017.

45. US Preventive Services Task Force; Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task force recommendation statement. JAMA 2023, 330: 253-260. DOI: 10.1001/jama.2023.11330.

46. Capra ME, Biasucci G, Travaglia E, et al. Fiber in the treatment of dyslipidemia in pediatric patients. Children *2025,* 12*:* 427. https://doi.org/10.3390/children12040427

47. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008, 122: 198–208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349.

48. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Summary Report. Pediatrics 2011, 128 suppl 5: S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.

49. American Academy of Pediatrics. Lipid screening and cardiovascular health in children. Bright Futures

Guidelines, 4th Edition 2017.

50. De Ferranti SD, Kazi DS, et al. Perspectives on identifying and treating familial hypercholesterolemia in childhood. Clin Chem 2021, 67: 1312-1317. DOI: 10.1093/clinchem/hvab157.

51. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation. a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019, 140: e234-e284. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000696.

52. Esfarjani SV, Zakerkish M. Dyslipidemia in youth: epidemiology, pathophysiology, screening, management, and treatment: a review of the literature. J Family Med Prim Care 2022, 11: 7519-7526. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2374_21.

53. Xiao G, Gao S, Xie Y, et al. Efficacy and safety of evolocumab and alirocumab as PCSK9 inhibitors in pediatric patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Medicina (Kaunas) 2024, 60: 1646. DOI: 10.3390/medicina60101646.

54. Study to evaluate efficacy and safety of inclisiran in adolescents with homozygous familial hypercholesterolemia (ORION-13). (NCT04659863). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659863

55. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020, 382: 1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.

56. Choudhari P, Patni N. Updates in the management of pediatric dyslipidemia. Curr Opin Lipidol 2023, 34: 156-161. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000879.

57. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023, 79: 1542–1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.

58. Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, 6: 864-873. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.

59. Wang Y, Oza N, Chirapongsathorn S, et al. Rising burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adolescents aged 15–19 years and projections to 2035. Diabetes Res Clin Pract 2025, 230: 113004. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.113004.

60. Shi GX, Qian YS, Jiang CM, et al. Prevalence of steatotic liver disease (MASLD, MetALD, ALD) and

clinically significant fibrosis in US adolescents. Sci Rep 2024, 14: 25724. https://doi.org/10.1038/s41598-024-76922-9.

61. Schwimmer JB, Biddinger SB, Ibrahim SH. MASLD in children: integrating epidemiological trends with mechanistic and translational advances. J Clin Invest 2025, 135: e186422. https://doi.org/10.1172/jci186422.

62. Faienza MF, Farella I, Khalil M, Portincasa P. Converging pathways between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and diabetes in children. Int J Mol Sci 2024, 25: 9924. https://doi.org/10.3390/ijms25189924.

63. Querter I, Pauwels NS, De Bruyne R, et al. Maternal and perinatal risk factors for pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2022, 20: 740–755. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.014.

64. Siddiqui S, Malatesta-Muncher R. Hypertension in children and adolescents: a review of recent guidelines. Pediatr Ann 2020, 49: e250-257. DOI: 10.3928/19382359-20200513-01.

65. Brady TM. Obesity-related hypertension in children. Front Pediatr 2017, 5: 197. DOI: 10.3389/fped.2017.00197.

66. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. Am J Epidemiol 2000, 151: 1007–1019. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010129.

67. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension 2002, 40: 441–447. DOI: 10.1161/01.hyp.0000032940.33466.12.

68. Zhang X, Liu J, Ni Y, et al. Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2024, 178: 800-813. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576.

69. Meena J, Singh M, Agarwal A, et al. Prevalence of hypertension among children and adolescents in India: a systematic review and meta-analysis. Indian J Pediatr 2021, 88: 1107–1114. DOI: 10.1007/s12098-021-03686-9.

70. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood

pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017, 140: e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-3035.

71. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016, 34: 1887-1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039.

72. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. Acta Paediatr 2019, 108: 37–43. DOI: 10.1111/apa.14551.

73. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res 2017, 122: 1-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.

74. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea in adolescents with obesity: a systematic literature review and meta-analysis. Child Obes 2017, 13: 102-110. DOI: 10.1089/chi.2016.0248.

75. Vaienti B, Di Blasio M, Arcidiacono L, et al. A narrative review on obstructive sleep apnoea syndrome in paediatric population. Front Neurol 2024, 15: 1393272. DOI:10.3389/fneur.2024.1393272.

76. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. Pediatrics 2009, 123: 84-88. DOI: 10.1542/peds.2008-0146.

77. Lazzeri G, Tosti C, Pammolli A, et al. Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional survey. BMC Womens Health 2018, 18: 168. DOI: 10.1186/s12905-018-0659-0.

78. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 263-270. DOI: 10.1210/jc.2009-1478.

79. Ribeiro J, Santos P, Duarte J, Mota J. Association between overweight and early sexual maturation in Portuguese boys and girls. Ann Hum Biol 2006, 33: 55-63. DOI: 10.1080/00207390500434135.

80. Denzer C, Weibel A, Muche R, et al. Pubertal development in obese children and adolescents. Int J Obes (Lond) 2007, 31: 1509-1519. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803691.

81. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. Pediatrics 2002, 110: 903-910. DOI: 10.1542/peds.110.5.903.

82. Li W, Liu Q, Deng X, et al. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2017, 14: 1266. DOI: 10.3390/ijerph14101266.

83. Huang JS, Gao C, Xiao WQ, et al. Association of childhood obesity with pubertal development in boys:

a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2025, 26: e13869. DOI: 10.1111/obr.13869.

84. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, et al. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. Pediatr Obes 2014, 9: 292-299. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00176.x.

85. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012, 25: 289-294. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.05.009.

86. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, et al. Current changes in pubertal timing: revised vision in relation with environmental factors including endocrine disruptors. Endocr Dev 2016, 29: 174-184. DOI: 10.1159/000438885.

87. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. Trends Endocrinol Metab 2009, 20: 237-242. DOI: 10.1016/j.tem.2009.02.004.

88. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, et al; Breast Cancer and Environment Research Centers. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. Environ Health Perspect 2010, 118: 1039-1046. DOI: 10.1289/ehp.0901690.

89. Bandini LG, Must A, Naumova EN, et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche-a visual representation. Acta Paediatr 2008, 97: 1454-1459. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00948.x.

90. Round JM, Jones DA, Honour JW, Nevill AM. Hormonal factors in the development of differences in strength between boys and girls during adolescence: a longitudinal study. Ann Hum Biol 1999, 26: 49-62. DOI: 10.1080/030144699282976.

91. Ibáñez L, de Zegher F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. Trends Mol Med 2023, 29: 354-363. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.02.006.

92. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 2002, 26: 883-896. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801994.

93. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. Horm Res Paediatr 2015, 83: 376-389. DOI: 10.1159/000375530.

94. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm Res Paediatr 2017, 88:

371-395. DOI: 10.1159/000479371.

95. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2023, 189: G43-64. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096.

96. Shohat N, Machluf Y, Farkash R, et al. Clinical knee alignment among adolescents and association with body mass index: a large prevalence study. Isr Med Assoc J 2018, 20: 75-79. PMID: 29431299.

97. Walker JL, Hosseinzadeh P, White H, et al. Idiopathic genu valgum and its association with obesity in children and adolescents. J Pediatr Orthop 2019, 39: 347-352. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000971.

98. Tenenbaum S, Hershkovich O, Gordon B, et al. Flexible pes planus in adolescents: body mass index, body height, and gender--an epidemiological study. Foot Ankle Int 2013, 34: 811-817. DOI: 10.1177/1071100712472327.

99. Molina-Garcia P, Miranda-Aparicio D, Ubago-Guisado E, et al. The impact of childhood obesity on joint alignment: a systematic review and meta-analysis. Phys Ther 2021, 101: pzab066. DOI: 10.1093/ptj/pzab066.

100. Rosenbaum DG, Cooper AP. Slipped capital femoral epiphysis: emphasis on early recognition and potential pitfalls. Skel Radiol 2025, 54: 807-818. DOI: 10.1007/s00256-024-04798-x.

101. Janoyer M. Blount disease. Orthop Traumatol Surg Res 2019, 105: S111-121. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.01.009.

102. Andrews LE, Liu GT, Ko MW. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. Horm Res Paediatr 2014, 81: 217-225. DOI: 10.1159/000357730.

103. Malem A, Sheth T, Muthusamy B. Paediatric idiopathic intracranial hypertension (IIH)-A review. Life (Basel) 2021, 11: 632. DOI: 10.3390/life11070632.

104. Apperley L, Kumar R, Senniappan S. Idiopathic intracranial hypertension in children with obesity. Acta Paediatr 2022, 111: 1420-1426. DOI: 10.1111/apa.16343.

105. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018, 89: 1088-1100. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317440.

106. World Health Organization. Multicentre growth reference study group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr 2006, suppl 450: 76-85. DOI: 10.1111/j.1651-

2227.2006.tb02378.x.

107. World Health Organization. World Health Organization child growth standards. 2006 (accesso 25 febbraio 2025).

108. De Onis M, Onyango AW, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007, 85: 660-667. DOI: 10.2471/blt.07.043497.

109. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). J Endocrinol Invest 2006, 29: 581-593. DOI: 10.1007/BF03344156.

110. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-off for thinness, overweight and obesity. Pediatr Obes 2012, 7: 284-294. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x.

111. NICE. Overweight and obesity management NICE guideline [NG246]. Published 14 January 2025.

112. Song Y, Wade H, Zhang B, et al. Polymorphisms of fat mass and obesity-associated gene in the pathogenesis of child and adolescent metabolic syndrome. Nutrients 2023, 15: 2643. DOI: 10.3390/nu15122643.

113. Bouchard C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. Obesity (Silver Spring) 2021, 29: 802-820. DOI: 10.1002/oby.23116.

114. Welling MS, van Rossum EFC, van den Akker ELT. Anti-obesity pharmacotherapy for patients with genetic obesity due to defects in the leptin-melanocortin pathway. Endocr Rev 2025, 46: 418-446. DOI: 10.1210/endrev/bnaf004.

115. Semenova E, Guo A, Liang H, et al. The expanding landscape of genetic causes of obesity. Pediatr Res 2025, 97: 1358-1369. DOI: 10.1038/s41390-024-03780-6.

116. Mainieri F, La Bella S, Rinaldi M, Chiarelli F. Rare genetic forms of obesity in childhood and adolescence, a comprehensive review of their molecular mechanisms and diagnostic approach. Eur J Pediatr 2023, 182: 4781-4793. DOI: 10.1007/s00431-023-05159-x.

117. Volpe U, Monteleone AM, Ricca V, et al. Pathways to specialist care for eating disorders: an Italian multicentre study. Eur Eat Disord Rev 2019, 27: 274-282. DOI: 10.1002/erv.2669.

118. Schmidt UH, Claudino A, Fernández-Aranda F, et al. The current clinical approach to feeding and eating disorders aimed to increase personalization of management. World Psychiatry 2025, 24: 4-31. DOI: 10.1002/wps.21263.

119. Morandi A, Umano GR, Vania A, et al. Correction: Optimising healthcare transition of adolescents and young adults to adult care: a perspective statement of the Italian Society of Obesity. Eat Weight Disord 2024, 29: 68. DOI: 10.1007/s40519-024-01700-5.

120. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics 2023, 151: e2022060640. DOI: 10.1542/peds.2022-060640.

121. Bryant M, Ashton L, Brown J, et al. Systematic review to identify and appraise outcome measures used to evaluate childhood obesity treatment interventions: evidence of purpose, application, validity, reliability and sensitivity. Health Technol Assess 2014, 18: 1–380. DOI: 10.3310/hta18510.

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

123. Hercus C, Baird A, Ibrahim S, et al. Suicide in individuals with eating disorders who had sought mental health treatment in England: a national retrospective cohort study. Lancet Psychiatry 2024, 11: 592-600. DOI: 10.1016/S2215-0366(24)00143-3.

124. Goldschmidt AB, Doyle AC, Wilfley DE. Assessment of binge eating in overweight youth using a questionnaire version of the child eating disorder examination with instructions. Int J Eat Disord 2007, 40: 460–467. DOI: 10.1002/eat.20387.

125. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. Addict Behav 1982, 7: 47–55. DOI: 10.1016/0306-4603(82)90024-7.

126. Dovey TM, Aldridge VK, Martin CI, et al. Screening Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) in children: outcomes from utilitarian versus specialist psychometrics. Eat Behav 2016, 23: 162–167. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2016.10.004.

127. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care 2025, 48 supplement 1: S27-49. DOI: 10.2337/dc25-S002.

128. Xanthakos SA, Ibrahim SH, Adams K, et al. AASLD practice statement on the evaluation and management of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease in children. Hepatology 2025, 82: 1352-1394. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001368.

129. Segev N, Mouzaki M. Updates on paediatric MASLD: insights from an endocrine lens. Diabetologia 2026, https://doi.org/10.1007/s00125-026-06724-3.

130. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 American Academy of Pediatrics guidelines. JAMA Pediatr 2018, 172: 557–565. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0223.

131. Di Bonito P, Licenziati MR, Morandi A, et al. Screening for hypertension in young people with obesity: Feasibility in the real life. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2022, 32: 1301-1307. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.02.001.

132. Basaran C, Kasap Demir B, Tekindal MA, et al. Re-evaluating hypertension in children according to different guidelines: a single-center study. Hypertens Res 2022, 45: 1047–1057. DOI: 10.1038/s41440-022-00896-2.

133. Goulas I, Farmakis I, Doundoulakis I, et al. Comparison of the 2017 American Academy of Pediatrics with the fourth report and the 2016 European Society of Hypertension guidelines for the diagnosis of hypertension and the detection of left ventricular hypertrophy in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Hypertension 2022, 40: 197-204. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003005.

134. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP clinical practice guidelines for management of hypertension in children and adolescents: a review. Curr Hypertens Rep 2019, 21: 35. DOI: 10.1007/s11906-019-0943-x.

135. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child 1976, 51: 170–179. DOI: 10.1136/adc.51.3.170.

136. Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. Helv Paediatr Acta 1974, 29: 61–72. PMID: 4838166.

137. Haynos A, O'Donohue W. Universal childhood and adolescent obesity prevention programs: review and critical analysis. Clin Psychol Rev 2012, 32: 383–399. DOI: 10.1016/j.cpr.2011.09.006.

138. Spiga F, Tomlinson E, Davies AL, et al. Interventions to prevent obesity in children aged 12 to 18 years old. Cochrane Database Syst Rev 2024, 5: CD015330. DOI: 10.1002/14651858.CD015330.pub2.

139. Amaro S, Viggiano A, Di Costanzo A, et al. Kalèdo, a new educational board-game, gives nutritional rudiments and encourages healthy eating in children: a pilot cluster randomized trial. Eur J Pediatr 2006,

165: 630-635. DOI: 10.1007/s00431-006-0153-9.

140. Viggiano A, Viggiano E, Di Costanzo A, et al. Kaledo, a board game for nutrition education of children and adolescents at school: cluster randomized controlled trial of healthy lifestyle promotion. Eur J Pediatr 2015, 174: 217-228. DOI: 10.1007/s00431-014-2381-8.

141. Mihas C, Mariolis A, Manios Y, et al. Evaluation of a nutrition intervention in adolescents of an urban area in Greece: short- and long-term effects of the VYRONAS study. Public Health Nutr 2010, 13: 712-719. DOI: 10.1017/S1368980009991625.

142. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. Pediatrics 2006, 117: 673-680. DOI: 10.1542/peds.2005-0983.

143. Luszczynska A, Horodyska K, Zarychta K, et al. Planning and self-efficacy interventions encouraging replacing energy-dense foods intake with fruit and vegetable: a longitudinal experimental study. Psychol Health 2016, 31: 40-64. DOI: 10.1080/08870446.2015.1070156.

144. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization, 2020.

145. Spiga F, Davies AL, Tomlinson E, et al. Interventions to prevent obesity in children aged 5 to 11 years old. Cochrane Database Syst Rev 2024, 5: CD015328. DOI: 10.1002/14651858.CD015328.pub2.

146. Hu J, Aris IM, Lin PD, et al. Longitudinal associations of modifiable risk factors in the first 1000 days with weight status and metabolic risk in early adolescence. Am J Clin Nutr 2021, 113: 113-122. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa297.

147. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. Obesity (Silver Spring) 2009, 17: 941–964. DOI: 10.1038/oby.2008.636.

148. Arora M, Barquera S, Farpour Lambert NJ, et al. Stigma and obesity: the crux of the matter. Lancet Public Health 2019, 4: e549-e550. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30186-0.

149. Pont SJ, Puhl R, Cook SR, Slusser W; Section on Obesity; The Obesity Society. Stigma experienced by children and adolescents with obesity. Pediatrics 2017, 140: e20173034. DOI: 10.1542/peds.2017-3034.

150. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. Nat Med 2020, 26: 485–497. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0803-x.

151. Tomiyama A, Carr D, Granberg E, et al. How and why weight stigma drives the obesity 'epidemic' and harms health. BMC Med 2018, 16: 123. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1116-5.

152. Phelan SM, Burgess DJ, Yeazel MW, et al. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. Obes Rev 2015, 16: 319-326. https://doi.org/10.1111/obr.12266.

153. Golden NH, Schneider M, Wood C, et al. Preventing obesity and eating disorders in adolescents. Pediatrics 2016, 138: e20161649. https://doi.org/10.1542/peds.2016-1649.

154. Jansen W, Borsboom G, Meima A, et al. Effectiveness of a primary school-based intervention to reduce overweight. Int J Pediatr Obes 2011, 6: e70-e77. DOI: 10.3109/17477166.2011.575151.

155. Yang Y, Kang B, Lee EY, et al. Effect of an obesity prevention program focused on motivating environments in childhood: a school-based prospective study. Int J Obes (Lond) 2017, 41: 1027-1034. DOI: 10.1038/ijo.2017.47.

156. Leme ACB, Haines J, Tang L, et al. Impact of strategies for preventing obesity and risk factors for eating disorders among adolescents: a systematic review. Nutrients 2020, 12: 3134. https://doi.org/10.3390/nu12103134.

157. Dakin M, Omorou AY, Guillemin F. Effectiveness of interventions to reduce social inequalities of weight status in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2024, 25: e13752. DOI: 10.1111/obr.13752.

158. Sacks G, Swinburn B, Lawrence M. Obesity policy action framework and analysis grids for a comprehensive policy approach to reducing obesity. Obes Rev 2009, 10: 76–86. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00524.x.

159. ISS. Il progetto Guadagnare Salute. 2007.

160. OMS: Gaining in health. 2006.

161. ISS. Il Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE. Risultati 2016.

162. WHO. Report of the commission on ending childhood obesity. Implementation plan: executive summary. Geneva, World Health Organization, 2017.

163. Valerio G, Maffeis C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr 2018, 44: 88. DOI: 10.1186/s13052-018-0525-6.

164. Lopez-Gil JF, García-Hermoso A, Sotos-Prieto M, et al. Mediterranean diet-based interventions to improve anthropometric and obesity indicators in children and adolescents: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Nutr 2023, 14: 858-869. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.04.011.

165. Andela S, Burrows TL, Baur LA, et al. Efficacy of very low-energy diet programs for weight loss: a systematic review with meta-analysis of intervention studies in children and adolescents with obesity. Obes Rev 2019, 20: 871-889. DOI: 10.1111/obr.12830.

166. Società Italiana di Nutrizione Umana. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN). V Revisione. Milano, SICsS Editore, 2024.

167. Calcaterra V, Verduci E, Milanta C, et al. The benefits of the mediterranean diet on inflamm-aging in childhood obesity. Nutrients 2024, 16: 1286. DOI: 10.3390/nu16091286.

168. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102: 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.

169. Watanabe M, Tozzi r, Risi R, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of the literature. Obes Rev 2020, 21: e13024. DOI: 10.1111/obr.13024.

170. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Facts 2021, 14: 222-245. DOI: 10.1159/000515381.

171. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. Int J Obes (Lond) 2008, 32: 1-11. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803774.

172. Artero EG, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Muscular and cardiorespiratory fitness are independently associated with metabolic risk in adolescents: the HELENA study. Pediatr Diabetes 2011, 12: 704–712. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00769.x.

173. Smith JJ, Eather N, Morgan PJ, et al. The health benefits of muscular fitness for children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014, 44: 1209–1223. DOI: 10.1007/s40279-014-0196-4.

174. Tsiros MD, Tian EJ, Shultz SP, et al. Obesity, the new childhood disability? An umbrella review on the

association between adiposity and physical function. Obes Rev 2020, 21: e13121. DOI: 10.1111/obr.13121.

175. Dykstra BJ, Griffith GJ, Renfrow MS, et al. Cardiorespiratory and muscular fitness in children and adolescents with obesity. Curr Cardiol Rep 2024, 26: 349-357. DOI: 10.1007/s11886-024-02036-3.

176. Alberga AS, Prud'homme D, Sigal RJ, et al. Does exercise training affect resting metabolic rate in adolescents with obesity? Appl Physiol Nutr Metab 2017, 42: 15-22. DOI: 10.1139/apnm-2016-0244.

177. Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaíno V, et al. Does cardiorespiratory fitness attenuate the adverse effects of severe/morbid obesity on cardiometabolic risk and insulin resistance in children? A pooled analysis. Diabetes Care 2017, 40: 1580-1587. DOI: 10.2337/dc17-1334.

178. Stoner L, Beets MW, Brazendale K, et al. Exercise dose and weight loss in adolescents with overweight-obesity: a meta-regression. Sports Med 2019, 49: 83-94. DOI: 10.1007/s40279-018-01040-2.

179. Kelley GA, Kelley KS, Pate RR. Exercise and adiposity in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with network meta-analysis of randomized trials. BMJ Open 2019, 9: e031220. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031220.

180. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Saavedra JM. Exercise, health outcomes, and pædiatric obesity: a systematic review of meta-analyses. J Sci Med Sport 2019, 22: 76-84. DOI: 10.1016/j.jsams.2018.07.006.

181. Michalsky M, Reichard K, Inge T, et al; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. ASMBS pediatric committee best practice guidelines. Surg Obes Relat Dis 2012, 8: 1-7. DOI: 10.1016/j.soard.2011.09.009.

182. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, et al. J. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 882-901. DOI: 10.1016/j.soard.2018.03.019.

183. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Cochrane Database Syst Rev 2017, 6: CD012691. DOI: 10.1002/14651858.CD012691.

184. Miller WR, Rollnick S. Il colloquio motivazionale. Quarta Edizione, versione italiana. Erickson.

185. Spadaccini D, Guazzotti S, Goncalves Correia FP, et al. Beyond bariatric surgery and weight loss medicaments. A systematic review of the current practice in obesity rehabilitative inpatient programs in

adults and pediatrics. Front Nutr. 2022, 9: 963709. DOI: 10.3389/fnut.2022.963709.

186. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. J Med Chem 2000, 43: 1664-1669. DOI: 10.1021/jm9909645.

187. van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. Diabetes 2014, 63: 4186-4196. DOI: 10.2337/db14-0849.

188. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond) 2014, 38: 784-793. DOI: 10.1038/ijo.2013.162.

189. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011, 13: 348-356. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01356.x.

190. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020, 382: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.

191. Lisco G, De Tullio A, Disoteo O, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and thyroid cancer: is it the time to be concerned? Endocr Connect 2023, 12: e230257. DOI: 10.1530/EC-23-0257.

192. Abi Zeid Daou C, Aboul Hosn O, Ghzayel L, Mourad M. Exploring connections between weight-loss medications and thyroid cancer: a look at the FDA adverse event reporting system database. Endocrinol Diabetes Metab 2025, 8: e70038. DOI: 10.1002/edm2.70038.

193. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab 2017, 19: 1242-1251. DOI: 10.1111/dom.12932.

194. Boer GA, Hay DL, Tups A. Obesity pharmacotherapy: incretin action in the central nervous system. Trends Pharmacol Sci 2023, 44: 50-63. DOI: 10.1016/j.tips.2022.11.001.

195. Weiskirchen R, Lonardo A. How 'miracle' weight-loss semaglutide promises to change medicine but can we afford the expense? Br J Pharmacol 2025, 182: 1651-1670. DOI: 10.1111/bph.70003.

196. Mannucci E, Dicembrini I. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and cancer risk: the good, the bad and the unknown. Nat Rev Clin Oncol 2026, 23: 459-470. https://doi.org/10.1038/s41571-026-01135-0.

197. Sun B, Willard FS, Feng D, et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. Proc Natl Acad Sci U S A 2022, 119: e2116506119. DOI: 10.1073/pnas.2116506119.

198. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2021, 385: 503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

199. Samms RJ, Zhang GF, He W, et al. Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue. Mol Metab 2022, 64: 101550. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101550.

200. Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest 2021, 131: e146353. DOI: 10.1172/JCI146353.

201. Liu L. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. Front Pharmacol 2024, 15: 1397029. DOI: 10.3389/fphar.2024.1397029.

202. Bizzarri C, Pedicelli S, Romanzo A, et al The impact of IGF-I, puberty and obesity on early retinopathy in children: a cross-sectional study. Ital J Pediatr 2019, 45: 52. DOI: 10.1186/s13052-019-0650-x.

203. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997, 21: S12-23. PMID: 9225172.

204. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring) 2009, 17: 30-9. DOI: 10.1038/oby.2008.461.

205. Clément K, et al; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020, 8: 960-970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

206. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102: 1511-1519. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3628.

207. Salminen P, Kow L, Aminian L. IFSO consensus on definitions and clinical practice guidelines for obesity management – An international Delphi study. Obes Surg 2024, 34: 30-42. DOI: 10.1007/s11695-023-06913-8.

208. Di Lorenzo N, Stavros A, Battheram R, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc 2020, 34: 2332-2358. DOI: 10.1007/s00464-020-07555-y.

209. Linee Guida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche. La terapia chirurgica dell'obesità e delle complicanze associate. Istituto Superiore di Sanità - Sistema Nazionale Linee Guida, 5 settembre 2023.

210. 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. https://doi.org/10.1159/000481825.

211. Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica. Consensus su diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente. 2017.

212. Sundbom M, Järvholm K, Sjögren L, et al. Obesity treatment in adolescents and adults in the era of personalized medicine. J Intern Med 2024, 296: 139-155. DOI: 10.1111/joim.13816.

213. Frohna JG. Maintenance programs help sustain the initial weight loss in overweight children. J Pediatr 2008, 152: 443–444. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.006.

214. Rosen DS, Blum RW, Britto M, et al. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 2003, 33: 309-311. DOI: 10.1016/s1054-139x(03)00208-8.

2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDER*

2.1. Obiettivi generali

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento degli adolescenti (12-18 anni) con BMI > 95° percentile (secondo CDC) oppure > 30 kg/m^2, resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica), sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

2.2. Quesiti sanitari

Quali trattamenti sono efficaci e sicuri per la terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti (12-18 anni), senza (PICO gruppo A) e con complicanze (PICO gruppo B) correlate all'obesità?

Il **beneficio atteso** da questa LG è il miglioramento della qualità e l'omogeneizzazione delle cure su tutto il territorio nazionale.

2.3. Popolazione *target*

La popolazione di adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile (secondo CDC) oppure > 30 kg/m^2 senza e con complicanze,
- BMI > 85° percentile (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari,

resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita, rappresenta il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Il paziente con

sovrappeso o obesità può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti.

2.4. Preferenze dei pazienti

Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e con la partecipazione attiva di pazienti all'interno del gruppo di elaborazione della LG.

2.5. Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica degli adolescenti con sovrappeso e obesità, in particolare specialisti in endocrinologia, diabetologia, dietologia, nutrizione, medicina dello sport, pediatria, neuropsichiatria infantile o chirurgia operanti sul territorio o in centri di 2° livello, medici di medicina generale (MMG) o pediatri di libera scelta (PLS).

La LG costituisce, inoltre, un importante riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per consentire una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'obesità.

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello degli ambulatori territoriali e a livello ospedaliero.

3. METODI

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere ai quesiti clinici identificati dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione dicembre 2024 (1). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla *checklist* AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) *Reporting* (2).

3.1. Sviluppo del quesito clinico

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico, il *panel* ha elaborato una prima versione dei quesiti clinici relativi alla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *panel*, il CTS e il gruppo ERT, i quesiti clinici sono stati rielaborati in una versione finale. I quesiti sono stati formulati secondo l'acronimo PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione degli studi (*vedi oltre*).

3.2. Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione dei quesiti clinici è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti per ogni PICO. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti,
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

3.3. Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione

Ogni PICO sottoriportato è stato suddiviso in due versioni: "A" includente pazienti senza complicanze" e "B" includente pazienti con complicanze metaboliche come sottoriportate, al fine di valutare se la ricerca bibliografica permettesse di fornire indicazioni personalizzate nei vari contesti clinici.

PICO 1

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (1a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (1b);
- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: diete chetogeniche.

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica strutturata + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);

- riduzione della circonferenza vita (in cm);

2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
3. qualità della vita;
4. dispercezione dell'immagine corporea;

- di danno:

1. decesso;
2. ideazione suicidaria e suicidi;
3. effetti avversi di grado G3-G4;
4. recupero ponderale (sia dicotomico sì/no, sia quantitativo, sia ripristino *status quo ante*).

PICO 2

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (2a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (2b);
- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: intervento strutturato comportamentale/psicologico dietetico e di esercizio fisico.

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);
        - riduzione della circonferenza vita (in cm);
    2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
    3. qualità della vita;
    4. dispercezione dell'immagine corporea;
- di danno:
    1. decesso;
    2. effetti avversi di grado G3-G4;
    3. ideazione suicidaria/suicidi;
    4. recupero ponderale (sia dicotomico sì/no, sia quantitativo, sia ripristino *status quo ante*).

PICO 3

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (3a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteo-articolari (3b);
- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: liraglutide.

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica strutturata + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);
        - riduzione della circonferenza vita (in cm);
    2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
    3. qualità della vita;
    4. alterazione del tono dell'umore e reattività emozionale (ansia-depressione di qualunque grado);
    5. dispercezione dell'immagine corporea;
- di danno:
    1. decesso;
    2. effetti avversi di grado G3-G4;
    3. ideazione suicidaria/suicidi;
    4. DNA di qualunque grado;
    5. interruzione del farmaco per complicanze;
    6. recupero ponderale (sia dicotomico sì/no, sia quantitativo, sia ripristino *status quo ante*).

PICO 4

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (4a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate

correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (4b);

- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: semaglutide.

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica strutturata + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);
        - riduzione della circonferenza vita (in cm);
    2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
    3. qualità della vita;
    4. alterazione del tono dell'umore e reattività emozionale (ansia-depressione di qualunque grado);
    5. dispercezione dell'immagine corporea;
- di danno:
    1. decesso;
    2. effetti avversi di grado G3-G4;
    3. ideazione suicidaria/suicidi;
    4. DNA di qualunque grado;

5. interruzione del farmaco per complicanze;
6. recupero ponderale (sia dicotomico sì/no, sia quantitativo, sia ripristino *status quo ante*).

PICO 5

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (5a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (5b);
- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: chirurgia metabolica e bariatrica con interventi transitori (palloncino intragastrico).

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica strutturata + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);
        - riduzione della circonferenza vita (in cm);

2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
3. qualità della vita;
4. alterazione del tono dell'umore e reattività emozionale (ansia-depressione di qualunque grado);
5. dispercezione dell'immagine corporea;

- di danno:
  1. decesso;
  2. effetti avversi di grado G3-G4;
  3. ideazione suicidaria/suicidi;
  4. DNA di qualunque grado;
  5. complicanze post-chirurgiche a breve termine (diarrea, vomito, stenosi, decubiti);
  6. complicanze post-chirurgiche a lungo termine (malassorbimento e malnutrizione);
  7. recupero ponderale con necessità di intervento bariatrico definitivo.

PICO 6

P. Popolazione: adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con:

- BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (7a);
- BMI > 85° percentile secondo CDC (sovrappeso e obesità) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS, *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (7b);
- resistenza all'intervento sullo stile di vita (mancato calo del BMI z-*score* di almeno 0.2 DS dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti).

Criteri di esclusione: pazienti in gravidanza, con problemi correlati a contraccezione e infertilità, con lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà, con forme genetiche di obesità.

I. Intervento: chirurgia metabolica e bariatrica con interventi permanenti:

- AGB = *adjustable gastric banding*;
- OAGB = *one anastomosis gastric bypass*;
- RYGB = *Roux en Y gastric bypass*;
- SADI-S = *single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*;
- SAGI = *single anastomosis gastro ileal*;
- SAGJ = *single anastomosis gastro jejunal*;
- SG = *sleeve gastrectomy*;
- TB = *transit bipartition*;
- ESG = *endoscopic sleeve gastrectomy*.

C. **Confronto:** modifiche dello stile di vita (dieta + attività fisica strutturata + terapia comportamentale, inclusa la terapia comportamentale sulla famiglia o una combinazione di questi).

O. *Outcome* (esiti dell'intervento terapeutico):

- di beneficio:
    1. calo ponderale espresso come:
        - diminuzione (espressa in kg o BMI o z-*score*);
        - riduzione della circonferenza vita (in cm);
    2. miglioramento della sopravvivenza complessiva;
    3. qualità della vita;
    4. alterazione del tono dell'umore e reattività emozionale (ansia-depressione di qualunque grado);
    5. dispercezione dell'immagine corporea;
- di danno:
    1. decesso;
    2. ideazione suicidaria/suicidi;
    3. DNA di qualunque grado;

4. complicanze post-chirurgiche a breve termine (diarrea, vomito, stenosi, *dumping syndrome*, nesidioblastosi);
5. complicanze post-chirurgiche a lungo termine (malassorbimento, malnutrizione, *dumping syndrome*, nesidioblastosi);
6. recupero ponderale con necessità di altro intervento (farmacologico o chirurgico).

Per i PICO che considerano i pazienti con complicanze (dall'1b al 6b) si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze:

- compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete:
  - riduzione HbA1c;
  - miglioramento della glicemia a digiuno;
  - miglioramento della glicemia a 2 ore dopo OGTT;
  - miglioramento insulinemia;
- assetto lipidico:
  - riduzione trigliceridi;
  - riduzione colesterolo LDL;
  - incremento colesterolo HDL;
- MASLD:
  - riduzione/normalizzazione delle transaminasi;
  - miglioramento *Fatty-Liver Index* (FLI);
  - miglioramento FIB-4;
- altre manifestazioni endocrine:
  - recupero sviluppo puberale;
  - ripristino ciclicità mestruale;
  - recupero ipogonadismo;
  - regressione irsutismo;
  - recupero ipotiroidismo subclinico;
  - ripristino picco di massa ossea;

- ipertensione arteriosa:
    - riduzione pressione sistolica;
    - riduzione pressione diastolica;
- miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI);
- miglioramento test DNA;
- miglioramento tono umore;
- recupero complicanze osteoarticolari.

Tipo di studi. Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). Se non disponibili, sono stati ricercati RCT.

3.4. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library* dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino alle date riportate in Appendice 1, senza limitazioni di lingua, per individuare prove relative all'efficacia e sicurezza dei trattamenti oggetto della LG.

In prima battuta sono stati cercate e incluse revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati (RCT). Se non disponibili, sono stati ricercati RCT. In caso di più revisioni rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione più aggiornata, e con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la *check-list* AMSTAR 2. In caso di revisione sistematica di alta qualità, ma non aggiornata, è stata fatta una ricerca bibliografica per cercare RCT pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della revisione.

3.5. Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo *screening* di tutte le pubblicazioni ottenute con la ricerca bibliografica a partire da titoli e *abstract*. I componenti dell'ERT hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi

confermata o meno dal CTS. Il disaccordo è stato risolto per confronto tra ERT e CTS.

Quattro componenti dell'ERT hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo strutturato di estrazione dei dati, per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (autore principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti allo studio (numero, fascia di età, complicanze), dettagli dell'intervento (intervalli di dosaggio, dosi medie di farmaci in studio, tipo di intervento chirurgico, tipo di dieta o di intervento psicologico), durata del *follow-up* e misure degli esiti di interesse.

3.6. Analisi statistica dei dati

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e la variabilità dei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la *standardized mean difference* (SMD) con i relativi IC al 95%.

3.7. Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Quattro componenti dell'ERT hanno valutato indipendentemente il rischio di distorsione (*bias*) negli studi inclusi, utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011.).

Sono stati valutati i seguenti domini: *sequence generation*; *allocation concealment*; *blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor; incomplete outcome data; selective reporting*. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro.

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (The GRADE Book version 1.0 (updated September 2024). The GRADE Working Group. Available from: https://book.gradepro.org).

La fiducia nelle stime degli effetti è stata valutata considerando i limiti degli studi (rischio di distorsione), l'eterogeneità del risultato metanalitico, la diretta applicabilità di quanto trovato in letteratura al PICO di interesse (*indirectness*), il rischio di distorsioni legate alla pubblicazione e l'imprecisione. Per l'imprecisione della stima e l'eterogeneità è stato utilizzato l'approccio delle soglie di rilevanza clinica, osservando il numero di soglie di dimensione dell'effetto attraversate dagli IC delle stime. Per gli esiti continui misurati con la SMD, sono stati utilizzati i seguenti valori soglia:

- 0.20, che distingue fra dimensione dell'effetto irrilevante ed effetto piccolo;
- 0.50, che distingue fra effetto piccolo ed effetto moderato;
- 0.80 che distingue fra effetto moderato ed effetto grande.

Per gli esiti dicotomici le soglie sono state definite dai membri del *panel*.

In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza nelle prove: alto, moderato, basso, molto basso. Due autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici e/o importanti dal *panel* della linea guida.

I dati sintetizzati per ogni esito sono stati presentati nelle tabelle "*Summary of Findings*" (SoF). Nelle tabelle SoF sono presentati: l'effetto relativo, l'effetto assoluto, la certezza nelle prove.

3.8. Considerazioni relative alle differenze di sesso e genere

Nella presente versione della linea guida non è stata condotta una valutazione specifica delle differenze di sesso e genere in relazione agli effetti degli interventi terapeutici considerati.

Tale valutazione sarà oggetto di uno specifico *addendum*, nel quale saranno esaminate le evidenze disponibili sul possibile ruolo del sesso e del genere quali modificatori dell'effetto, nonché sulla loro eventuale rilevanza rispetto alla sicurezza, all'accettabilità e all'implementazione degli interventi.

Pertanto, la mancata differenziazione delle attuali raccomandazioni in base al sesso e al genere non deve essere interpretata come evidenza dell'assenza di differenze nell'efficacia o nella sicurezza dei trattamenti. Essa riflette, piuttosto, l'assenza, al momento della pubblicazione della presente versione, di una valutazione delle evidenze specificamente condotta a tale scopo.

3.9. Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ERT e i farmacoeconomisti hanno presentato al CTS e al *Panel*:

- la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;
- l'*Evidence to Decision* (EtD) *framework*, dove per ogni confronto sono stati riportati i risultati della ricerca della letteratura per accettabilità, fattibilità ed equità e valori;
- il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dai pazienti, dell'uso delle risorse, dell'accettabilità, fattibilità ed equità, il *Panel ha* proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione (Appendice 10), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca.

Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del CTS e del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

Le raccomandazioni formulate si distinguono in "forte" o "condizionata", e la direzione può essere in favore o contro l'intervento. La tabella di seguito illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	**Forte**	**Condizionata**
Per i clinici*	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi, ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente	Una buona parte dei pazienti

	informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della "condizionalità" della raccomandazione.
Ogni raccomandazione riguardante una scelta terapeutica, soprattutto se condizionata, deve necessariamente prevedere una discussione tra medico e paziente dei potenziali benefici e dei limiti delle diverse scelte, inclusi meccanismo d'azione, effetti collaterali e potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso.		

3.10. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

A latere delle raccomandazioni sviluppate con il metodo GRADE, il *panel* ha deciso di indagare argomenti inerenti la gestione dell'obesità sui quali le prove a supporto sono indirette, ma per i quali gli effetti desiderabili di un intervento superino gli effetti indesiderabili.

Nel corso delle riunioni si sono definiti gli argomenti da approfondire ed è stata concordata e modulata la formulazione di tali indicazioni sviluppate in conformità a quanto previsto dal capitolo 4.8 "Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statements"* del MM-LG_v2.0_dic_2024 (1), alle evidenze disponibili, all'esperienza dei componenti del *panel* e alla valutazione da parte della rappresentante dei pazienti.

Le indicazioni di buona pratica clinica sono state poi approvate dal *panel* degli estensori e dal CTS, riviste dal *panel* dei revisori e la versione definitiva è stata approvata all'unanimità da CTS e panel degli estensori.

3.11. Salute planetaria

Per la prima volta all'interno di una LG italiana è stato deciso di inserire un ulteriore dominio, riguardante la salute planetaria. I membri del CTS e del *panel* hanno ritenuto questo argomento particolarmente interessante e necessario per valutare l'impatto sul pianeta delle raccomandazioni prodotte, e valutare se questo potesse modificarne la forza o la direzione. Infatti, ogni azione deve essere pienamente consapevole, in un contesto in cui il progresso tecnologico e terapeutico si associa a conseguenze inevitabili come acidificazione delle acque, riduzione delle foreste, cambiamento climatico e inquinamento. Sono stati coinvolti degli esperti del settore per effettuare un'analisi specifica per ogni PICO della LG.

La salute planetaria è **definita** come "la salute della civiltà umana e lo stato dei sistemi naturali da cui essa dipende" (7). Questo quadro di riferimento riconosce che la salute umana è inseparabile dalla stabilità del sistema Terra, governata da nove limiti planetari, soglie biofisiche il cui superamento rischia di destabilizzare le funzioni del sistema Terra fondamentali per il benessere umano. Nel 2024, sei dei nove limiti valutati erano stati superati (8), sottolineando l'urgenza di applicare una prospettiva di salute planetaria a tutti i settori, compreso lo sviluppo di LG sanitarie.

I sistemi sanitari contribuiscono in modo significativo a questo onere. Il settore sanitario e dell'assistenza sociale genera circa il 6% delle emissioni nazionali di gas serra nei paesi ad alto reddito, attraverso il consumo di energia, la produzione farmaceutica, i dispositivi medici e le catene di approvvigionamento (9). I sistemi alimentari producono circa 17.2 miliardi di tonnellate di CO_2 equivalente (CO_2e) all'anno, pari a circa il 35% delle emissioni globali di gas serra (10). Si stima che gli individui con obesità emettano 1.149 tonnellate aggiuntive di CO_2e all'anno rispetto agli individui senza obesità, a causa del maggior consumo di cibo, del maggior fabbisogno metabolico e dei trasporti (11).

L'integrazione della salute planetaria nelle LG sanitarie è stata formalmente affrontata (12-14) e sono state individuate cinque sfide chiave:

- la volontà di affrontare la salute planetaria;
- come considerarla metodologicamente;
- competenze e risorse;
- la ponderazione degli esiti relativi alla salute umana, animale e planetaria;
- la gestione delle disuguaglianze globali in materia di salute planetaria.

Il gruppo di lavoro GRADE ha infatti sviluppato LG formali sull'integrazione delle considerazioni relative alla salute planetaria nello sviluppo delle LG, riconoscendo la necessità di un approccio sistematico e riproducibile a questo ambito emergente (13). Seguendo questo quadro metodologico in evoluzione, il gruppo di esperti che ha redatto le LG si è impegnato a incorporare la salute planetaria come criterio esplicito nel processo *Evidence-to-Decision* (EtD).

È stata condotta una ricerca bibliografica su *PubMed* e *Google Scholar* per identificare le evidenze sull'impatto ambientale di ciascun intervento. I termini di ricerca combinavano parole chiave ambientali standardizzate ("Ambiente", "Rifiuti", "Emissioni di carbonio", "Salute planetaria") con la nomenclatura specifica dell'intervento per ciascun PICO. Inoltre, sono state consultate fonti specializzate di evidenze ambientali, in particolare *HealthcareLCA*, un archivio di studi di valutazione del ciclo di vita (LCA) applicati agli interventi sanitari. Sono stati inoltre esaminati, ove disponibili, i rapporti di valutazione del ciclo di vita emessi dai produttori. Sono state acquisite solo le evidenze relative direttamente ai sei limiti planetari considerati violati al momento della ricerca: cambiamento climatico, nuove entità, integrità della biosfera, utilizzo e inquinamento delle acque dolci, cambiamento del sistema terrestre e immissione di aerosol atmosferico. Le evidenze sono state sintetizzate in forma narrativa, data l'eterogeneità dei disegni di studio, delle metriche ambientali e degli *standard* di presentazione nella letteratura recuperata. È importante sottolineare che le evidenze recuperate derivavano da studi condotti su popolazioni adulte; in assenza di dati specifici per gli adolescenti, ciò introduce una *indirecteness*, che il *panel* ha preso in considerazione nel formulare i giudizi sulla salute planetaria per ciascun PICO. Seguendo le LG GRADE sull'integrazione delle considerazioni relative alla salute planetaria nelle LG sanitarie (15), queste evidenze sono state inserite in un tredicesimo criterio del quadro EtD, denominato "Impatto sui limiti planetari". Al *panel* sono state presentate le evidenze sintetizzate per ciascun PICO ed è stato espresso un giudizio sulla direzione e l'entità dell'impatto dell'intervento sui limiti planetari rispetto al comparatore. Al panel è stata quindi data la possibilità di rivedere la direzione e/o la forza della propria raccomandazione finale alla luce di questa valutazione della salute planetaria.

3.12. Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Dicembre 2024 (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf).

2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation. (https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf).
3. Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Higgins JP AD, Sterne JA (Editors) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane 2017.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008, 336: 924-6.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-94.
7. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation - Lancet Commission on planetary health. Lancet 2015, 386: 1973-2028. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60901-1.
8. Planetary Health Check. A scientific assessment of the state of the planet. 2024. https://www.planetaryhealthcheck.org/wp-content/uploads/PHC_Report_2024_online_version.pdf.
9. Eckelman MJ, Sherman JD, MacNeill AJ. Life cycle environmental emissions and health damages from the Canadian healthcare system: an economic-environmental-epidemiological analysis. PLoS Med 2018, 15: e1002623. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002623.
10. Springmann M, Clark M, Mason-D'Croz D, et al. Options for keeping the food system within environmental limits. Nature 2018, 562: 519-525. DOI: 10.1038/s41586-018-0594-0.
11. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. The environmental foodprint of obesity. Obesity (Silver Spring) 2020, 28: 73-79. DOI: 10.1002/oby.22657.
12. Piggott T, Leontiadis GI, Herrmann A, et al. We're living through a planetary health crisis: health guidelines must consider planetary health. Lancet Planet Health 2024, 8: e979-e980. DOI: 10.1016/s2542-5196(24)00300-0.

13. Vieira RJ, Sousa-Pinto B, Herrmann A, et al. A novel approach to consider planetary health in guideline development: a GRADE approach using the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2024-2025 guidelines as a case study. J Allergy Clin Immunol In Practice. 2025, 13: 2600-2607. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.04.060.
14. Cecconi Ebm C, Herrmann A, Bognanni A, et al. A primer to planetary health in evidence-based medicine and clinical decision-making. BMJ Evid Based Med 2025, DOI: 10.1136/bmjebm-2025-113904.
15. Piggott T, saadat P, Herrmann A, et al. Integrating planetary heaslth in health guyidelines (GRADE guidance 46). Ann Intern Med 2026, DOI:10.7326/ANNALS-25-04761.

4. RISULTATI DELLA RICERCA

4.1. PICO 1a e 1b (diete chetogeniche)

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di revisioni sistematiche (RS) della letteratura scientifica. Tale processo di selezione (Appendice 1A per la stringa di ricerca e Appendice 1B per il diagramma di flusso PRISMA) ha portato all'identificazione di 43 pubblicazioni, 7 delle quali potenzialmente rilevanti. Tutte le RS sono state escluse, in quanto nessuno degli studi primari inclusi rispondeva al PICO di interesse (RCT che confrontavano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita).

In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT che ha individuato 295 pubblicazioni, 24 delle quali potenzialmente rilevanti: 4 studi rispondevano ai criteri di inclusione, ma solo 2 riportavano risultati utilizzabili e sono stati infine inclusi: Sondike et al, J Pediatr 2003; Partsalaki I et al., J Pediatr Endocrinol Metab 2012.

Gli studi esclusi e le motivazioni per l'esclusione sono riportati in Appendice 2.

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte in Appendice 4.

4.2. PICO 2a e 2b (intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non)

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di RS della letteratura scientifica. Tale processo di selezione (Appendice 1A per la stringa di ricerca e Appendice 1B per il diagramma di flusso PRISMA) ha portato all'identificazione di 350 pubblicazioni, 17 delle quali potenzialmente rilevanti. Tutte le RS sono state escluse, ma una è stata utilizzata come fonte di referenze di studi potenzialmente rilevanti, sulla base della quale stati acquisiti e valutati 21 *full text* di RCT.

In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT pubblicati dopo il 2016 (data della ricerca bibliografica della RS di migliore qualità considerata come fonte di referenze), individuando 193 pubblicazioni, tre delle quali potenzialmente rilevanti.

In totale sono stati valutati da *full text* 24 RCT, nessuno dei quali rispondeva esattamente ai criteri di inclusione, estremamente eterogenei, sia per tipo di intervento sperimentale e di controllo, sia per il *setting*. Si è deciso di considerare gli studi che avevano nel braccio sperimentale un intervento più intenso, in cui la parte comportamentale/psicologica era strutturata e prevedeva anche incoraggiamento, educazione e monitoraggio

di attività fisica e dieta, anche se la dieta e l'attività fisica non erano prescritte ed erogate in modo strutturato e controllato. Nel braccio di controllo gli studi inclusi avevano o un intervento meno intenso senza la componente psicocomportamentale strutturata, o la terapia abituale. Seguendo questo approccio, sono stati inclusi 11 studi (Bean MK et al, Pediatr Obes 2014; De Bar LL et al, Pediatrics 2011; Gourlan M et al, Psychol Health 2013; Savoye et al, 2007; Makkes et al, 2016; Bodai et al, 2014; Grey et al, 2004; Hofsteenge et al, 2014; Norman et al, 2016; Pbert et al, 2013; Kong et al, 2013).

Gli studi esclusi e le motivazioni per l'esclusione sono riportati in Appendice 2.

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte in Appendice 4.

4.3. PICO 3a e 3b (liraglutide)

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di RS della letteratura scientifica. Tale processo di selezione (Appendice 1A per la stringa di ricerca e Appendice 1B per il diagramma di flusso PRISMA) ha portato all'identificazione di 40 pubblicazioni, 18 delle quali potenzialmente rilevanti. Tutte le RS sono state utilizzate solo come fonte di referenze di studi potenzialmente rilevanti.

In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT pubblicati dopo il 2016 (data della ricerca bibliografica della RS di migliore qualità considerata come fonte di referenze), individuando 23 pubblicazioni, nessuno dei quali potenzialmente rilevante. In totale sono stati valutati 10 RCT individuati nelle RS: due sono stati esclusi in quanto i partecipanti non rispondevano ai criteri di inclusione e due in quanto il trattamento non era di interesse. In totale sono stati esaminati 6 studi: Danne T et al, J Pediatr 2017; Fox CK et al, N Engl J Med 2025; Kelly AS et al, N Engl J Med 2020; Klein DI et al, Diabetes Technol Ther 2014; Tamborlane WV et al, N Engl J Med 2019; Zhou QX et al, Exp Ther Med 2017).

Gli studi esclusi e le motivazioni per l'esclusione sono riportati in Appendice 2.

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte in Appendice 4.

4.4. PICO 4a e 4b (semaglutide)

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di RS della letteratura scientifica. Tale processo di selezione (Appendice 1A per la stringa di ricerca e Appendice 1B per il diagramma di flusso PRISMA) ha portato all'identificazione di 40 pubblicazioni, 18 delle quali

potenzialmente rilevanti. Le revisioni sono state utilizzate come fonte di referenze.

In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT eventualmente pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della RS più recente, individuando 12 lavori, di cui ne sono stati valutati due, uno dei quali è stato escluso in quanto era un'analisi *post-hoc* dello studio principale incluso.

In totale è stato incluso uno studio: Weghuber D et al, N Engl J Med 2022.

Gli studi esclusi e le motivazioni per l'esclusione sono riportati in Appendice 2.

Le caratteristiche dello studio incluso sono descritte in Appendice 4.

4.5. PICO 5a e 5b (interventi di chirurgia metabolica e bariatrica transitori)

La ricerca bibliografica non ha trovato alcun lavoro pertinente.

Non è stata individuata alcuna prova pubblicata che affronti l'impatto sulla salute planetaria di procedure metaboliche o bariatriche temporanee, tra cui il posizionamento e la rimozione del palloncino intragastrico, in nessuno dei sei domini sui limiti planetari valutati.

4.6. PICO 6a e 6b (interventi di chirurgia metabolica e bariatrica permanenti)

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di RS della letteratura scientifica. Tale processo di selezione (Appendice 1A per la stringa di ricerca e Appendice 1B per il diagramma di flusso PRISMA) ha portato all'identificazione di 247 pubblicazioni, 17 delle quali potenzialmente rilevanti. Di queste, 11 RS sono state escluse, in quanto non rispondevano ai criteri di inclusione. Delle rimanenti 6 RS è stata valutata la sovrapposizione degli studi primari inclusi, la data di aggiornamento della ricerca bibliografica e la qualità metodologica. È stata considerata la RS contemporaneamente più aggiornata, di qualità metodologica migliore e con il maggior numero di studi inclusi: Carrano FM et al, Obes Rev 2025.

Gli studi esclusi e le motivazioni per l'esclusione sono riportati in Appendice 2.

Le caratteristiche dello studio incluso sono descritte in Appendice 4.

5. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Premesse:

1. si specifica che ogniqualvolta si riportano percentili di BMI il riferimento è il CDC;
2. non esiste in letteratura una definizione di obesità resistente. In base alle evidenze derivate dalla letteratura sulla risposta clinicamente significativa al trattamento dell'obesità pediatrica, relativamente ai fattori di rischio cardiovascolari e metabolici ([1]), abbiamo definito l'adolescente resistente all'intervento sullo stile di vita se dopo almeno 6 mesi di intervento intensivo multicomponente (dieta e attività fisica correttamente prescritti) non ha ottenuto una riduzione (e il mantenimento) clinicamente significativa del BMI z-*score*: almeno 0.2 DS, equivalente a ~5% di calo ponderale (USPSTF 2017[2]), oppure almeno 0.25 DS secondo SIP-SIEDP ([3]). Nei pazienti con obesità severa, in cui lo z-*score* è poco discriminante, la risposta si valuta tramite la variazione della percentuale del 95° percentile o uno z-*score* aggiustato ([4]).

Quesito clinico 1. La dieta chetogenica è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 1**	**Forza della raccomandazione**
Molto bassa	Il *panel* ritiene di non avere dati sufficienti per poter formulare una raccomandazione relativamente alla dieta chetogenica.	

[1] Deng Y, Manninen M, Hwang Y, et al. Efficacy of lifestyle interventions to treat pediatric obesity: a systematic review and multivariate meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2024, 25: e13817. DOI: 10.1111/obr.13817).
[2] US Preventive Services Task Force. Screening for obesity in children and adolescents. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2017, 317: 2417-2426. DOI: 10.1001/jama.2017.6803.
[3] Valerio G, Maffeis C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr 2018, 44: 88. DOI: 10.1186/s13052-018-0525-6.
[4] Freedman DS, Berenson GS. Tracking of BMI z scores for severe obesity. Pediatrics 2017, 140: e20171072. DOI: 10.1542/peds.2017-1072. Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR. Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart. Pediatrics 2012, 130: 1136-1140. DOI: 10.1542/peds.2012-0596.

Quesito clinico 2. Un intervento strutturato multidisciplinare, che comprenda modifiche dello stile di vita e psicocomportamentali, è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 2**	**Forza della raccomandazione**
Molto bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità o sovrappeso con complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce un intervento strutturato multidisciplinare che comprenda modifiche dello stile di vita e psicocomportamentali, con presa in carico continuativa e modalità individualizzate in relazione alla situazione socioculturale.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 3. La liraglutide è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 3**	**Forza della raccomandazione**
Bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità con o senza complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce l'utilizzo di liraglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 4. La semaglutide è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 4**	**Forza della raccomandazione**
Moderata	Nell'adolescente di 12-18 anni affetto da obesità con o senza complicanze/comorbilità correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.	Condizionata a favore dell'intervento

Quesito clinico 5. Un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica è un'opzione terapeutica efficace e sicura negli adolescenti ambosessi (età 12-18 anni) con sovrappeso (BMI > 85° percentile)/obesità (BMI > 95° percentile) resistenti alle modifiche dello stile di vita (come definito nelle premesse)?		
Qualità delle prove	**Raccomandazione 5**	**Forza della raccomandazione**
Bassa	Nell'adolescente di 12-18 anni con BMI > 40 kg/m^2 o con BMI > 35 kg/m^2 (99° percentile) con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso e resistenza all'intervento strutturato e supervisionato sulle modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi, il *panel* suggerisce di prendere in considerazione un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica in aggiunta alle modifiche dello stile di vita dopo fallimento degli altri tentativi (per le specifiche del trattamento vedi indicazioni di buona pratica clinica).	Condizionata a favore dell'intervento

INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Le seguenti indicazioni sono messaggi o dichiarazioni operative che il *panel* della LG ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica, ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Vengono formulate quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili, ma le prove a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE rappresenterebbe un uso non appropriato del tempo e delle risorse del *panel*. Hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG e vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale per l'adolescente con sovrappeso/obesità.

Aspetti organizzativi e gestionali

1. Il paziente e la sua famiglia/*care-giver* devono essere informati che l'obesità è una patologia cronica, con elevata probabilità di recidiva, che richiede un trattamento continuo nel tempo. Le strategie terapeutiche possono essere modulate e adattate nelle diverse fasi della vita e della malattia, ma l'aderenza alla cura e la presa in carico da parte del *team* non devono essere interrotte. L'intensità del trattamento deve essere commisurata al grado di severità della malattia, alla presenza di malattie associate e/o concomitanti e mirare a evitare l'inerzia terapeutica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
2. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione clinica da parte di un professionista esperto di obesità negli adolescenti (pediatra endocrinologo, pediatra diabetologo, pediatra specialista in scienza dell'alimentazione, endocrinologo, diabetologo, dietologo), che si può avvalere dell'intervento di un *team* multiprofessionale, per un corretto inquadramento individualizzato dal punto di vista metabolico, nutrizionale, psicologico/comportamentale e motorio. La valutazione iniziale deve comprendere un esame obiettivo generale accurato, per la ricerca di segni che possano suggerire un quadro secondario ad altre patologie (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
3. Il *team* multiprofessionale deve includere almeno dietista, specialista in scienza dell'alimentazione, psicologo o neuropsichiatra infantile, cui si possono aggiungere altre figure professionali (per esempio epatologo/gastroenterologo, chirurgo, cardiologo, pneumologo, fisiatra, ecc) in caso di necessità specifiche (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

4. È opportuno che l'adolescente sia seguito nel tempo da una figura di *case manager* (scelta nell'ambito delle professionalità sovraelencate che hanno posto la diagnosi) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
5. È fondamentale che ci sia una presa in carico dell'adolescente con obesità e della sua famiglia, indipendentemente dall'ambito in cui questo si verifica (ambulatorio medico, ambiente scolastico-educativo, società sportiva, …) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
6. Obiettivo della terapia (da condividere con l'adolescente e la sua famiglia) è il raggiungimento del benessere fisico, psicologico, motorio e sociale, al fine di prevenire o far regredire le principali complicanze associate all'obesità, con particolare attenzione alla prevenzione della ricaduta (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
7. Gli obiettivi devono essere rivalutati e riadattati ad ogni visita in base al cambiamento delle condizioni cliniche, psicologiche, sociali, scolastiche e ambientali. È opportuno che il mancato raggiungimento degli obiettivi prefissati (in termini di variazioni ponderali, tempo trascorso e comparsa di nuove complicanze) induca a rivedere la strategia terapeutica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
8. È auspicabile che l'obesità clinica (cioè quella con complicanze) venga inserita nei LEA, con il rimborso da parte del SSN dei percorsi nutrizionali e dei farmaci di dimostrata efficacia, almeno per alcune categorie di pazienti (da definire nelle opportune sedi in base alla gravità clinica), per affrontare, almeno in parte, il problema della grave disuguaglianza. I costi non sono, infatti, sostenibili dalla parte di popolazione più svantaggiata economicamente e socialmente, che è peraltro quella in cui il problema dell'obesità ha maggiore prevalenza (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

Diagnosi

9. La diagnosi di obesità in età adolescenziale si pone sulla base di BMI > 97° percentile (secondo le curve WHO del 2007) o meglio sulla base di z-*score* > 2 (equivalente a > 97° percentile). La diagnosi di sovrappeso si pone sulla base di BMI > 85° percentile (secondo le curve WHO del 2007) o z-*score* > 1 (equivalente a > 85° percentile). In aggiunta, il rapporto circonferenza vita/altezza ≥ 0.6, che indica l'accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale, è associato a complicanze cardiometaboliche

nell'adolescente con obesità (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

10. In un organismo in rapida crescita come quello dell'adolescente è opportuno considerare non solo il peso in assoluto, ma la composizione corporea, ovvero la percentuale di massa grassa e magra, da valutare con le opportune indagini (bioimpedenziometria o DXA) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
11. Nell'ambito dell'obesità, la definizione di resistenza alla terapia comportamentale deve tener conto delle diverse fasi della crescita e dello sviluppo, in particolare staturale e puberale. La resistenza è definita dalla risposta inadeguata (progressione del BMI z-*score* nell'arco di 6 mesi e persistenza o peggioramento delle complicanze correlate all'eccesso ponderale) a un intervento correttamente prescritto sulle modifiche dello stile di vita (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
    - assunzione di calorie adeguata (normocalorica) o inferiore (ipocalorica) al fabbisogno quotidiano per età, sesso e composizione corporea (massa magra);
    - attività fisica e riduzione della sedentarietà;
    - altri aspetti dello stile di vita (per esempio, qualità del sonno, assunzione di alcool).
12. L'anamnesi clinica deve mirare a individuare la presenza di (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
    - disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (in passato definiti del comportamento alimentare);
    - comportamenti a rischio potenzialmente correggibili;
    - circostanze ambientali e familiari modificabili e comorbilità psicosociali;
    - fattori di rischio, anche iatrogeni, che possano favorire la comparsa delle complicanze dell'obesità a livello dei vari organi e apparati;
    - forme di obesità secondarie a patologie endocrine, genetiche o di altro tipo, che possano interferire con il processo clinico-terapeutico (ma che comunque non sono considerate in questa LG).
13. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione biochimica finalizzata a stratificare il rischio cardiometabolico, identificare comorbilità associate ed escludere condizioni secondarie (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):

- assetto glicometabolico: glicemia a digiuno, HbA1c, eventuale OGTT con dosaggio di glicemia ed insulinemia, in particolare in presenza di uno o più fattori di rischio per il diabete;
- profilo lipidico completo: colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi;
- funzionalità epatica: AST, ALT, γGT;
- funzionalità renale ed equilibrio idroelettrolitico: creatininemia, eGFR, sodio, potassio (± esame urine e rapporto albuminuria/creatininuria nei soggetti a rischio);
- uricemia;
- emocromo completo;
- PCR;
- funzione tiroidea: TSH e FT4;
- in base al contesto clinico, la valutazione può essere integrata con indagini volte a esplorare l'assetto marziale, i livelli di vitamina D/B12/folati e con eventuali ulteriori approfondimenti endocrinologici mirati nel caso di sospetto di forme secondarie a endocrinopatie o per la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico;
- in base all'anamnesi e all'esame obiettivo, è utile esplorare complicanze di tipo ortopedico, respiratorio o neurologico.

14. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione clinica psicologica quando all'anamnesi emergano elementi per sospettare che la mancata risposta al trattamento sia dovuta alla presenza di un disturbo della nutrizione e dell'alimentazione, o al persistere di forme di disagio psicologico o sociale (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
15. Negli adolescenti con obesità che presentano sintomi depressivi, stigma, isolamento sociale, bassa autostima, alimentazione emotiva, è auspicabile effettuare una valutazione per depressione, disturbi d'ansia e per i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, aspetti che se presenti in comorbilità potrebbero essere coresponsabili della resistenza al trattamento comportamentale (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
16. In tal caso il neuropsichiatra infantile procederà con anamnesi accurata relativa alla familiarità per eventuale sovrappeso/obesità, alle problematiche alimentari o ad altra psicopatologia, all'andamento della crescita

staturo/ponderale durante le fasi della vita e allo sviluppo puberale (in collaborazione con il *team* multidisciplinare che ha in cura il paziente), alle abitudini alimentari del ragazzo/a e della famiglia, alla pratica di attività sportiva, alla scolarizzazione e al rapporto con i pari, al ciclo sonno-veglia, alle condotte riconducibili ad abbuffate ed eventuali condotte compensatorie (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

17. Nel caso si rilevi la possibilità di un disturbo dell'alimentazione, è indicato procedere con una valutazione in *equipe*, costituita da psicologo, dietista, psicologo per la famiglia, neuropsichiatra infantile, utilizzando colloqui e test psicologici per confermare la diagnosi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
18. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione strumentale che comprenda la bioimpedenziometria e l'ecografia addominale, a cui aggiungere, in modo individualizzato a seconda della complessità del quadro clinico, la valutazione delle principali complicanze d'organo associate all'obesità in età adolescenziale (elastografia epatica, valutazione cardiologica, polisonnografia, DXA) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

Terapia

19. La scelta della terapia si basa sulla storia clinica del paziente e del suo precedente percorso terapeutico, sulla gravità della patologia e delle complicanze, sulle caratteristiche psicologiche e sul contesto familiare e socioeconomico-sanitario (per esempio, capacità di aderire al cambiamento dello stile di vita, limiti oggettivi e soggettivi) e sull'accessibilità alle terapie stesse. Qualunque terapia si intraprenda, questa deve sempre essere accompagnata da terapia nutrizionale e attività fisica strutturata (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
20. È buona pratica clinica che la successione delle terapie proposte rispetti una gradualità nella complessità e invasività dell'intervento (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
21. La terapia nutrizionale deve essere personalizzata su gusti e abitudini personali e familiari, preferibilmente in stile mediterraneo, bilanciata in termini di micro- e macronutrienti per non interferire sul completamento dello sviluppo. È indicato dare suggerimenti ai genitori/*care-giver* in merito alla preparazione dei pasti, alla corretta idratazione, al comportamento da adottare durante il pasto, all'esclusione di zuccheri semplici, acidi

grassi saturi, bevande zuccherate, prodotti industriali (come merendine e *snack* salati) e cibi ultraprocessati (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

22. È fondamentale favorire la promozione di uno stile di vita attivo, mediante l'aumento del tempo trascorso in attività fisica motoria (almeno 60 minuti al giorno) e la riduzione della sedentarietà (a meno di 2 ore al giorno) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):
    - fornendo indicazioni di corretto stile di vita: evitare l'ascensore e usare le scale;
    - andare a scuola a piedi, o scendere una fermata prima se si utilizza il bus;
    - non utilizzare nel tempo libero PC, *tablet* o *smartphone* per più di un'ora al giorno.
23. Prescrivere un'attività sportiva personalizzata, con programmi di allenamento adeguati al paziente (per tipo, intensità, frequenza e durata), che possa essere condivisa. Tali prescrizioni devono essere preparate e condivise da esperti (medici dello sport, fisioterapisti, insegnanti di educazione fisica e altri specialisti), considerando l'impatto che l'eccessivo peso ha sulla resistenza cardiorespiratoria, sulla forza muscolare, sul sistema scheletrico e sulla qualità della vita. La pianificazione dell'allenamento deve essere preceduta da una valutazione dell'efficienza cardiorespiratoria attraverso test da sforzo su cicloergometro o mediante test del cammino. L'efficienza cardiorespiratoria dovrebbe essere rivalutata periodicamente. In caso di limitazioni motorie clinicamente evidenti, è indicata la valutazione fisiatrica per eventuale programma di riabilitazione fisioterapica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
24. È opportuno prendere in considerazione un percorso di psicoterapia adeguata al tipo di psicopatologia nei soggetti con disturbo della nutrizione e alimentazione e in presenza di comorbilità psicopatologiche (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
25. Se la diagnosi di disturbo alimentare viene confermata, l'individuo seguirà un percorso psiconutrizionale ambulatoriale o in regime di ricovero, a seconda delle disponibilità locali e delle condizioni di gravità (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
26. La psicoterapia sarà indicata individualmente per il paziente e per la famiglia. In alcuni contesti ambulatoriali o di ricovero potrà essere utilizzata la psicoterapia di gruppo con altri individui affetti da disturbo alimentare (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
27. Una volta deciso di avviare una terapia farmacologica per l'eccesso ponderale, che deve comunque integrarsi con le modifiche dello stile di vita, devono essere presentate al paziente e al *care-giver* le alternative

terapeutiche a disposizione in un'ottica di breve e lungo periodo. La scelta del farmaco deve essere basata su storia clinica del paziente, eventuali precedenti trattamenti, presenza di iperfagia, complicanze/comorbilità metaboliche e psichiatriche, accessibilità/rimborsabilità, durata, benefici e rischi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

28. Anche se non vi sono dati specifici a questo proposito nella popolazione adolescenziale, in analogia con quanto verificato nella popolazione adulta, è verosimile che l'effetto della terapia farmacologica per l'eccesso ponderale venga perso alla sua sospensione, soprattutto qualora tale terapia non sia stata associata con le necessarie modifiche dello stile di vita, e di questo vanno informati il paziente e la sua famiglia (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
29. Prima di avviare l'adolescente a una terapia chirurgica metabolica e bariatrica, è opportuno che sia seguito per almeno 6 mesi presso il centro specializzato, che deve valutare la capacità del paziente e dei familiari/*care-giver* di partecipare all'intero *iter*, dalla valutazione pre-operatoria al programma di trattamento post-operatorio (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
30. È opportuno che l'intervento di chirurgia metabolica e bariatrica venga eseguito in un centro che garantisca la presenza di un'*équipe* multidisciplinare, che comprenda almeno internista/endocrinologo, dietologo, dietista e psicologo, oltre al chirurgo, e che garantisca l'accesso ad altre figure professionali richieste dal caso individuale (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
31. La valutazione pre-operatoria deve comprendere una visita completa per la valutazione dello stadio puberale Tanner, la valutazione con lo psicologo, un congruo numero di incontri con il dietista (almeno 2-3), e l'eventuale esecuzione di esami strumentali (per esempio ecografia addominale e gastroscopia) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
32. La scelta del tipo di intervento di chirurgia metabolica e bariatrica è di competenza del chirurgo, in accordo con l'*equipe* multidisciplinare, tenendo conto delle caratteristiche individuali dell'adolescente. È comunque da considerare obsoleto l'intervento di Olbers (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

Follow-up

33. Nel corso del *follow-up*, indipendentemente dal tipo di trattamento scelto, devono essere monitorati i seguenti

parametri (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):

- ogni 3-6 mesi parametri antropometrici (peso, altezza, circonferenza vita, rapporto vita/altezza, composizione corporea), clinici (stadio puberale, valori pressori) e psicologici;
- ogni 3-6 mesi parametri biochimici metabolici in modo personalizzato, in base alla presenza di un'eventuale complicanza alla visita di presa in carico;
- ogni 12-24 mesi esami strumentali per il monitoraggio delle complicanze, in base alla presenza alla visita di presa in carico e alla successiva risposta clinica.

34. È opportuno che il Pediatra/Medico di Medicina Generale esegua valutazioni intermedie, con frequenza temporale più ravvicinata (1-2 mesi), di peso, statura, circonferenza vita, rapporto vita/altezza, pressione arteriosa, qualità della vita, valutazione eventi avversi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
35. È opportuno che l'adolescente venga informata del fatto che il calo ponderale può portare al ripristino dell'ovulazione e che i farmaci per il calo ponderale non sono autorizzati in gravidanza, in maniera che, nel caso di necessità, possa prendere le opportune misure contraccettive. A tale riguardo, con l'uso di agonisti GLP-1 è opportuno considerare una possibile minore efficacia contraccettiva per rallentato transito e minore assorbimento e valutare, eventualmente, l'adozione temporanea di metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
36. In corso di terapia per il calo ponderale è prudente prendere in considerazione l'associazione di sali biliari per evitare l'aumentato rischio di colelitiasi che si associa alla rapida perdita di peso. Tale suggerimento diventa più stringente dopo chirurgia (si rimanda per questo alle LG sulla chirurgia metabolica e bariatrica) (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
37. Per gestire nausea/diarrea/stipsi (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*):

- utilizzare alimentazione equilibrata, ricca di fibre solubili e insolubili (frutta e verdura) e grassi mono- e poliinsaturi, povera in grassi saturi, con adeguata idratazione e senza alcool;
- utilizzare alimenti anti-emetici (per esempio spezie come lo zenzero);
- interrompere il pasto prima di essere sazi;

- rallentare la fase di titolazione se nausea prolungata.

38. Dopo chirurgia metabolica e bariatrica è opportuno che il paziente venga rivisto entro un mese dall'intervento e a seguire ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi a partire dal secondo anno e annualmente a partire dal terzo anno. Per ulteriori indicazioni di gestione post-operatoria si rimanda alle LG di chirurgia metabolica e bariatrica (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).
39. Per la gestione di pre-diabete, diabete, dislipidemia, MASLD e altre comorbilità/complicanze particolari dell'obesità si rimanda alle LG specifiche nazionali e internazionali (*indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove*).

6. REVISIONE ESTERNA

Il documento prodotto da CTS e *Panel* relativo alla LG è stato inviato a un gruppo multidisciplinare di esperti per un'approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni degli esperti sono state integrate nel testo finale, se ritenute opportune oppure scartate motivatamente (le motivazioni sono riportate in Appendice 10.4).

7. APPLICABILITÀ

7.1. Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di diverse Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito delle Società Scientifiche partecipanti e collaboranti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell'obesità resistente al trattamento comportamentale negli adolescenti.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Dal punto di vista della salute planetaria, la tabella 12 riporta delle considerazioni sull'implementazione della chirurgia metabolica e bariatrica.

Tabella 12

Ambito	Intervento	Effetto ambientale (con segnale quantitativo)
Telemedicina	Sostituire la maggior parte delle visite di persona con visite virtuali.	Riduzione significativa delle emissioni dovute agli spostamenti dei pazienti: Italia: 150.2 -> 0.05 kg di CO_2e/paziente (riduzione totale di circa il 9.97%); USA: 201 -> 36.6 kg di CO_2e/paziente (riduzione di circa l'80%). Nessuna differenza osservata nell'esito.
	Modello ibrido (≥ 1 visita pre-ospedalizzazione di persona).	Mantiene la sicurezza procedurale e la fiducia tra paziente e operatore sanitario, preservando al contempo la maggior parte dei risparmi sulle emissioni.

	Affrontare le disuguaglianze digitali.	Per garantire l'accesso ai pazienti con *care-giver* anziani, in aree rurali, a basso reddito ed esclusi dalla tecnologia digitale (tutela dell'equità).
Gestione di dispositivi e strumenti	Riciclare gli strumenti chirurgici monouso (suturatrici, dispositivi che emettono energia).	Recupero di frazioni di metallo/plastica; circa 6 kg di CO_2e risparmiati per *sleeve*; circa 3-4 kg per la rimozione del *banding*; maggiori risparmi per procedure che richiedono un uso intensivo del dispositivo (ad esempio, BPD/SADI-S).
	Vassoi portastrumenti semplificati.	Riduzione del carico dell'autoclave e dell'energia di sterilizzazione; circa 0.8 kg di CO_2e risparmiati per *sleeve*.
Gestione dei rifiuti	Migliorare la raccolta differenziata dei rifiuti.	Riduce l'incenerimento non necessario di rifiuti non infettivi (circa 0.6 kg di CO_2e risparmiati per confezione).
	Programmi di ritiro dei produttori.	Facilitazione del riciclaggio e della gestione responsabile dei dispositivi monouso al termine del loro ciclo di vita (risparmio quantitativo dipendente dal contesto).
Gestione degli anestetici	Catturare/riciclare gli agenti volatili.	≈4-22 kg di CO_2e risparmiati per caso di 10 ore.
	Evitare agenti ad alto potenziale di riscaldamento globale (desflurano, N_2O); utilizzare bassi flussi di gas.	Riduzione significativa delle emissioni correlate all'anestetico (dipendente dall'agente e dalla durata).
Elementi tessili e monouso	Preferire camici e teli riutilizzabili.	Riduce i rifiuti tessili monouso e le emissioni di carbonio incorporate (a seconda della procedura).
	Rielaborare gli accessori non critici	Riduce la produzione di materiali e di rifiuti.

7.2. Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il *panel* ritiene che il principale fattore facilitante possa essere la sempre più diffusa consapevolezza, almeno al livello della classe medica, del fatto che l'obesità è una malattia cronica con il conseguente carico di complicanze, disabilità e costi per la società. Anche se il Parlamento Italiano ha riconosciuto dal 2019 l'obesità come malattia cronica, e ha approvato nel 2025 la Legge 741 "Disposizioni per la prevenzione e la cura dell'obesità", questo non si è tradotto finora in un riconoscimento di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria dei soggetti affetti.

Di conseguenza, l'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG relativamente alla sua applicazione è il totale carico sul paziente del costo dei farmaci anti-obesità e delle supplementazioni post-chirurgia metabolica e bariatrica. Altro fattore limitante potrà essere la diffusione sul territorio nazionale di un sufficiente numero di centri qualificati, in grado di offrire l'intero ventaglio delle opzioni chirurgiche, in maniera che ogni paziente possa essere sottoposto al tipo specifico di intervento ritenuto per lui/lei necessario.

L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria, di corsi di formazione a livello territoriale e di stage pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

7.3. Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG.

Indicatori di processo per l'aderenza alle LG saranno l'entrata nei PDTA nei vari *setting* assistenziali (MMG, PLS, ecc) e l'auspicabile partenza del tracciamento della filiera di prescrizione farmacologica.

Indicatori di esito: a tale proposito è da sottolineare che i percorsi chirurgici sono perfettamente tracciabili, mentre quelli farmacologici attualmente non lo sono.

8. AGGIORNAMENTO DELLA LG

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità della Società proponente AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

9. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

9.1. Finanziamenti

La LG non ha ricevuto alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento al gruppo metodologico per la revisione sistematica, la metanalisi e la produzione delle tabelle EtD è stato condiviso fra le società produttrici (AME, ADI, AMD, FADOI, SIE, SIEDP, SIO, SISDCA). La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

9.2. *Policy* per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, dicembre 2024) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG, dall'essere autore o coautore di un lavoro inserito nella bibliografia e nella metanalisi, all'avere ricevuto rimborsi o compensi o finanziamenti per la ricerca da una azienda farmaceutica del campo, all'essere componente del *board* o del comitato scientifico di un'azienda del campo. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state autocertificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata presa dalla Segreteria Scientifica.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni (vedi *report* dettagliato all'Appendice 10.3).

9.3. Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA

(Vedi *report* economico all'Appendice 9).

Sulla base dei costi ricavati dai diversi nomenclatori tariffari (come riportato in Appendice 9), è stata eseguita una stima del costo di gestione individuale dell'adolescente affetto da obesità nelle diverse fasi: inquadramento iniziale, percorso farmacologico (con i diversi momenti del *follow-up*) e percorso chirurgico con i diversi momenti (pre-operatorio, operatorio e *follow-up*, distinto secondo le tipologie senza complicanze, oppure con complicanze acute o croniche).

Dieta chetogenica (PICO 1)

L'analisi condotta ha permesso di stimare, per la prima volta in Italia, i costi diretti e indiretti legati alla gestione dell'obesità in età pediatrico-adolescenziale in assenza e in presenza di complicanze, fornendo un quadro dettagliato dei principali determinanti di spesa. I risultati evidenziano come i costi indiretti, legati soprattutto al tempo dei *care-giver* e alla dieta chetogenica (VLEKD), rappresentino la quota predominante del costo complessivo, superando ampiamente i costi sanitari diretti. Questo dato conferma il forte impatto socioeconomico dell'obesità adolescenziale, che va ben oltre l'utilizzo delle risorse del SSN.

Tuttavia, l'interpretazione dei risultati deve essere effettuata con cautela, alla luce di alcune **limitazioni metodologiche**. In primo luogo, la revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi con dati specifici sull'impatto economico dell'obesità adolescenziale gestita tramite interventi sullo stile di vita. L'assenza di evidenze robuste riduce la possibilità di confrontare i risultati con esperienze internazionali e limita la solidità delle stime.

In secondo luogo, l'analisi non ha incluso valutazioni di costo-efficacia, in quanto mancano evidenze sugli esiti clinici a lungo termine. Non è quindi possibile stabilire se i maggiori costi osservati si traducano in benefici misurabili in termini di salute, QoL o riduzione delle complicanze. Questo aspetto è particolarmente rilevante, considerando l'elevato costo delle terapie sostitutive: prima di raccomandarne un'adozione su larga scala nel SSN, è necessario dimostrarne il valore in termini di costo-efficacia.

Infine, una parte significativa delle stime si è basata su una *survey* tra i membri di CTS e *Panel* esperti del settore, utilizzata per definire i determinanti di costo in assenza di dati osservazionali consolidati. Sebbene questo approccio sia utile in contesti caratterizzati da scarsità di evidenze, presenta limiti intrinseci: il numero ristretto di partecipanti, la variabilità metodologica e la rappresentatività non ottimale del campione potrebbero aver condizionato i risultati, portando a una possibile sovrastima o sottostima di alcune componenti.

In sintesi, i risultati ottenuti offrono un contributo originale e di rilievo per la comprensione dei costi associati all'obesità adolescenziale, ma devono essere considerati come stime preliminari. Sono necessari studi prospettici con raccolta di dati osservazionali e analisi di costo-efficacia per validare e raffinare le stime presentate, al fine di supportare decisioni di politica sanitaria più solide e basate su evidenze.

Interventi strutturati ospedalieri e non (PICO 2)

La revisione della letteratura ha messo in luce l'assenza di evidenze economiche solide sugli interventi strutturati ospedalieri rivolti ad adolescenti con sovrappeso e obesità, sottolineando la necessità di condurre studi specifici in questo ambito. Data l'ampia eterogeneità e le poche risposte (fornite dai pochi centri che si occupano di questo trattamento) pervenute dalla *survey*, non è stato possibile sviluppare un'analisi economica completa, ma ha evidenziato alcune criticità nell'applicazione degli interventi nella pratica clinica italiana, offrendo spunti utili per orientare future ricerche.

Terapia farmacologica (PICO 3,4)

I risultati della presente analisi evidenziano come la gestione farmacologica dell'obesità in adolescenza sia caratterizzata da un rilevante assorbimento di risorse, con differenze sostanziali tra i principi attivi considerati e tra pazienti con o senza complicanze. L'inquadramento iniziale e il *follow-up* multidimensionale, che include visite specialistiche, esami biochimici e indagini strumentali, contribuiscono in maniera non trascurabile al

costo complessivo, ma sono i costi diretti associati ai farmaci a rappresentare la componente più rilevante, raggiungendo fino a due terzi della spesa totale annuale.

Il confronto tra i diversi scenari analizzati mostra come la presenza di complicanze determini un incremento consistente del costo pieno annuale per paziente, trainato soprattutto dall'aumento della quota dei costi diretti, in particolar modo dal costo dei principi attivi, dosaggio e durata del trattamento. Liraglutide appare inizialmente associata a un costo più contenuto rispetto a semaglutide.

Questi risultati sono coerenti con le evidenze e sono in linea con gli studi internazionali, che descrivono semaglutide come il trattamento più efficace in termini di esiti clinici e di QoL, ma caratterizzato da un costo elevato e difficilmente sostenibile alle attuali condizioni di prezzo. Liraglutide si conferma meno efficace e con un rapporto costo-efficacia sfavorevole.

Tuttavia, l'interpretazione dei risultati deve essere effettuata con cautela alla luce di alcune **limitazioni metodologiche**. Una parte significativa delle stime si è basata su una *survey* di esperti clinici, con i limiti sottolineati nel paragrafo precedente.

Per concludere, i risultati ottenuti offrono un contributo originale e di rilievo per la comprensione dei costi associati all'obesità adolescenziale, ma devono essere considerati come stime preliminari. Per validare e raffinare le stime presentate, sono necessari studi prospettici con raccolta di dati osservazionali e analisi di costo-efficacia su questa popolazione nella prospettiva del SSN italiano, al fine di supportare decisioni di politica sanitaria più solide e basate su evidenze.

Chirurgia metabolica e bariatrica (PICO 5,6)

I risultati della presente analisi indicano che la chirurgia metabolica e bariatrica in età adolescenziale comporta un elevato impiego di risorse sanitarie, con un impatto economico significativo sia nel primo anno sia nel *follow-up* a lungo termine, e con differenze rilevanti tra le diverse procedure considerate. Il costo pieno annuale è fortemente influenzato dal costo dell'intervento chirurgico e, soprattutto, dalla presenza di complicanze, che determinano un incremento marcato e strutturale della spesa complessiva.

Nel primo anno, la componente dominante del costo è rappresentata dall'atto chirurgico e dalla gestione post-operatoria immediata, mentre nel lungo periodo il costo è sostenuto prevalentemente dal *follow-up* clinico, laboratoristico e strumentale, che risulta sostanzialmente sovrapponibile tra le procedure. In entrambi gli

scenari, emerge inoltre il ruolo non trascurabile dei costi indiretti, che gravano sul paziente e sul *care-giver* e contribuiscono in modo rilevante al carico economico complessivo, soprattutto in presenza di complicanze.

Dal punto di vista della costo-efficacia, i risultati suggeriscono che, nonostante l'elevato investimento iniziale, l'intervento chirurgico può risultare favorevole rispetto all'alternativa non chirurgica, in particolare nei pazienti con obesità grave e refrattaria al trattamento farmacologico. Le evidenze cliniche disponibili indicano, infatti, che la chirurgia metabolica e bariatrica è associata a migliori esiti ponderali, metabolici e di QoL, nonché a una riduzione del rischio di progressione delle complicanze nel medio-lungo periodo. In questo contesto, l'elevato costo iniziale può essere parzialmente compensato da benefici clinici duraturi e da un potenziale contenimento dei costi sanitari futuri, rendendo l'intervento complessivamente costo-efficace rispetto all'alternativa.

Tuttavia, i requisiti di risorse associati all'intervento sono ampi. L'elevata complessità chirurgica, la necessità di un *follow-up* multidisciplinare strutturato e il possibile ricorso a ricoveri prolungati e terapia intensiva in caso di complicanze rendono la chirurgia metabolica e bariatrica un intervento ad alto impatto economico, che richiede un'adeguata pianificazione organizzativa e finanziaria da parte del sistema sanitario.

Alla luce delle evidenze disponibili, la certezza delle evidenze sui costi e sulle risorse necessarie può essere considerata moderata. Questa valutazione riflette un quadro in cui i risultati della letteratura risultano complessivamente coerenti nell'indicare la chirurgia metabolica e bariatrica come una strategia potenzialmente costo-efficace in adolescenza, ma sono allo stesso tempo caratterizzati da limiti strutturali che ne riducono la robustezza conclusiva. In primo luogo, il numero di studi economici specificamente dedicati alla popolazione adolescenziale è limitato e gran parte delle analisi si basa su modelli decisionali piuttosto che su dati osservazionali di lungo periodo. In molti casi, le stime di efficacia clinica, di incidenza delle complicanze e di progressione delle complicanze derivano da popolazioni adulte e vengono successivamente adattate agli adolescenti mediante assunzioni o funzioni di conversione. Sebbene tali approcci siano metodologicamente accettabili in assenza di dati dedicati, introducono un livello di incertezza non trascurabile, considerata la diversa traiettoria clinica dell'obesità e delle complicanze nelle diverse fasce d'età.

In secondo luogo, l'eterogeneità dei comparatori utilizzati negli studi contribuisce a ridurre la certezza complessiva delle evidenze. Le strategie non chirurgiche considerate come alternative (pratica corrente, gestione convenzionale o non chirurgia) presentano infatti una notevole variabilità in termini di intensità,

durata e organizzazione dei programmi di trattamento. Questa variabilità rende meno immediato il confronto tra le stime di costo-efficacia e può influenzare significativamente i risultati, in particolare gli ICER, a seconda del contesto sanitario di riferimento (per la spiegazione dei termini tecnici di farmacoeconomia si veda glossario).

Un ulteriore elemento di incertezza riguarda la limitata disponibilità di dati longitudinali che coprano l'intero arco di transizione dall'adolescenza all'età adulta. La maggior parte degli studi si concentra su una finestra di età relativamente ristretta (14–19 anni), generalmente corrispondente alla fase finale dell'adolescenza, mentre risultano scarse le informazioni sugli effetti economici e clinici dell'intervento in età più precoce e nel lunghissimo periodo. Questo limita la capacità di stimare con precisione sia i benefici cumulativi sia i costi futuri evitati.

Infine, fattori organizzativi, etici e di equità incidono indirettamente sulla certezza delle evidenze. L'effettiva realizzabilità dei percorsi chirurgici e del *follow-up* multidisciplinare varia tra sistemi sanitari, così come l'accesso all'intervento, che in alcuni contesti dipende da risorse private. Tali elementi possono modificare in modo sostanziale il profilo dei costi e delle risorse necessarie rispetto a quanto stimato nei modelli.

In conclusione, la presente analisi suggerisce che la chirurgia metabolica e bariatrica in adolescenza, pur associata a costi elevati, può rappresentare un intervento costo-efficace rispetto alle alternative non chirurgiche nei pazienti selezionati, soprattutto alla luce dei benefici clinici a lungo termine. Tuttavia, l'elevato fabbisogno di risorse e la moderata certezza delle evidenze economiche impongono cautela nell'interpretazione dei risultati. Sono necessari studi prospettici basati su dati *real-world* e analisi di costo-efficacia condotte nella prospettiva del SSN italiano, per consolidare le stime e supportare decisioni di politica sanitaria informate, sostenibili ed eque.

10. ALLEGATI

10.1. Appendice 1 - Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi

Appendice 1A - Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS e RCT)

Relativa al PICO 1 (diete chetogeniche)

RS

Medline (Pubmed) (dal 1946 all'11 febbraio 2025)

((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract])) AND "Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract] AND ((((((("Diet, Ketogenic"[Mesh]) OR "Diet, Carbohydrate-Restricted"[Mesh]) OR "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate"[Mesh]) OR "Caloric Restriction"[Mesh])) OR (("Low-Calorie Ketogenic Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Calorie Ketogenic Diet*"OR "very-low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "Low carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "LCKD"[Title/Abstract] OR "very low-calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Very low-calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very-low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "VLCD"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "very-low energy diet*"[Title/Abstract] OR "VLED"[Title/Abstract] OR "very low energy diet*"[Title/Abstract] OR "protein sparing modified fast"[Title/Abstract] OR "PSMF"[Title/Abstract] OR "ketogenic diet"[Title/Abstract] OR "Atkins diet*"[Title/Abstract] OR "modified Atkins diet*"[Title/Abstract] OR "Modified mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "MMKD"[Title/Abstract] OR "mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "Ketogenic Diet*"[Title/Abstract] OR "Carbohydrate-Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Carbohydrate Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Carbohydrate Diet*"[Title/Abstract] OR "Low-Carbohydrate Diet*"[Title/Abstract] OR "Caloric Restricted"[Title/Abstract] OR "Calorie Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Calorie Diet*"[Title/Abstract] OR "Low-Calorie

Diet*"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (dal 1974 all'11 febbraio 2025)

#1 ((((((('ketogenic diet'/exp) OR 'low carbohydrate diet'/exp) OR 'high-protein low-carbohydrate diet'/exp) OR 'caloric restriction'/exp)) OR (('low-calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'low calorie ketogenic diet*' OR 'very-low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'very low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'vlckd':ti,ab,kw OR 'low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'low carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'lckd':ti,ab,kw OR 'very low-calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'very low calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'vlckd':ti,ab,kw OR 'very low-calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'vlckd':ti,ab,kw OR 'very low calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'very-low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'vlcd':ti,ab,kw OR 'very low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'very-low energy diet*':ti,ab,kw OR 'vled':ti,ab,kw OR 'very low energy diet*':ti,ab,kw OR 'protein sparing modified fast':ti,ab,kw OR 'psmf':ti,ab,kw OR 'ketogenic diet':ti,ab,kw OR 'atkins diet*':ti,ab,kw OR 'modified atkins diet*':ti,ab,kw OR 'modified mediterranean ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'mmkd':ti,ab,kw OR 'mediterranean ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'carbohydrate-restricted diet*':ti,ab,kw OR 'carbohydrate restricted diet*':ti,ab,kw OR 'low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'low-carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'caloric restricted':ti,ab,kw OR 'calorie restricted diet*':ti,ab,kw OR 'low calorie diet*':ti,ab,kw OR 'low-calorie diet*':ti,ab,kw)))

#2 'adolescent'/exp/mj

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #2 OR #3

#5 'obesity'/exp/mj

#6 'obesity' OR overweight:ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 #1 AND #4 AND #7 AND AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta

analysis]/lim) AND [article]/lim

Cochrane Central Register of Controlled Trials **(Central; 2025, Issue 2)** ***in the Cochrane Library*** (ricerca effettuata l'11 febbraio 2025)

#1 MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Diet, Carbohydrate-Restricted] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Diet, High-Protein Low-Carbohydrate] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Caloric Restriction] explode all trees

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 ('Low-Calorie Ketogenic Diet' OR "Low Calorie Ketogenic Diet" OR "very-low-carbohydrate ketogenic diet" OR "Low carbohydrate ketogenic diet"):ti,ab,kw

#7 ("very low calorie ketogenic diet" OR "ketogenic diet" OR "Atkins diet" OR "modified Atkins diet"):ti,ab,kw

#8 ("mediterranean ketogenic diet" OR Carbohydrate Restricted Diet" OR Calorie Restricted Diet" OR "Low Calorie Diet"):ti,ab,kw

RCT

Medline (Pubmed) (dal 1946 fino al 6 marzo 2025)

("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms])

AND

("Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract] OR ("Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms])

AND ("diet, ketogenic"[MeSH Terms] OR "diet, carbohydrate restricted"[MeSH Terms] OR "diet, high protein low carbohydrate"[MeSH Terms] OR "Caloric Restriction"[MeSH Terms] OR ("low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "low calorie ketogenic diet*"[All Fields] OR "very low carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate

ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "LCKD"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "VLCD"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "very low energy diet*"[Title/Abstract] OR "VLED"[Title/Abstract] OR "very low energy diet*"[Title/Abstract] OR "protein sparing modified fast"[Title/Abstract] OR "PSMF"[Title/Abstract] OR "ketogenic diet"[Title/Abstract] OR "atkins diet*"[Title/Abstract] OR "modified atkins diet*"[Title/Abstract] OR "modified mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "MMKD"[Title/Abstract] OR "mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "carbohydrate restricted diet*"[Title/Abstract] OR "carbohydrate restricted diet*"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "Caloric Restricted"[Title/Abstract] OR "calorie restricted diet*"[Title/Abstract] OR "low calorie diet*"[Title/Abstract] OR "low calorie diet*"[Title/Abstract]))
AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title] OR "randomised"[Title] OR "randomly"[Title] OR "trial"[Title]
AND humans[Filter]

Embase (dal 1974 fino al 3 marzo 2025)

('ketogenic diet'/exp OR 'ketogenic diet' OR 'low carbohydrate diet'/exp OR 'low carbohydrate diet' OR 'high-protein low-carbohydrate diet'/exp OR 'high-protein low-carbohydrate diet' OR 'caloric restriction'/exp OR 'caloric restriction' OR 'low-calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'low calorie ketogenic diet*' OR 'very-low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'very low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'low-carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'low carbohydrate ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'lckd':ti,ab,kw OR 'very low-calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'vlckd':ti,ab,kw OR 'very low calorie ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'very-low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'vlcd':ti,ab,kw OR 'very low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'very-low energy diet*':ti,ab,kw OR 'vled':ti,ab,kw OR 'very low energy diet*':ti,ab,kw OR 'protein sparing modified fast':ti,ab,kw OR 'psmf':ti,ab,kw OR 'ketogenic diet':ti,ab,kw OR 'atkins diet*':ti,ab,kw OR 'modified atkins diet*':ti,ab,kw OR 'modified mediterranean ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'mmkd':ti,ab,kw OR

'mediterranean ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'ketogenic diet*':ti,ab,kw OR 'carbohydrate-restricted diet*':ti,ab,kw OR 'carbohydrate restricted diet*':ti,ab,kw OR 'low carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'low-carbohydrate diet*':ti,ab,kw OR 'caloric restricted':ti,ab,kw OR 'calorie restricted diet*':ti,ab,kw OR 'low calorie diet*':ti,ab,kw OR 'low-calorie diet*':ti,ab,kw) AND ('adolescent'/exp/mj OR 'adolescent':ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR adolescence:ab,ti OR youth*:ab,ti OR teen*:ab,ti OR teenager*:ab,ti) AND ('obesity'/exp/mj OR 'obesity':ti,ab OR overweight:ti,ab) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [erratum]/lim OR [preprint]/lim) AND [humans]/lim

Cochrane Library (fino al 3 marzo 2025)

#21 MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees

#22 MeSH descriptor: [Diet, Carbohydrate-Restricted] explode all trees

#23 MeSH descriptor: [Diet, High-Protein Low-Carbohydrate] explode all trees

#24 MeSH descriptor: [Caloric Restriction] explode all trees

#25 #21 OR #22 OR #23 OR #24

#26 ("Low-Calorie Ketogenic Diet" OR "Low Calorie Ketogenic Diet" OR "very-low-carbohydrate ketogenic diet" OR "Low carbohydrate ketogenic diet"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 118

#27 ("very low calorie ketogenic diet" OR “ketogenic diet” OR “Atkins diet” OR “modified Atkins diet”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#28 ("mediterranean ketogenic diet" OR "Carbohydrate Restricted Diet” OR "Calorie Restricted Diet” OR “Low Calorie Diet”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#29 #26 OR #27 OR #28

#30 #29 OR #25

#31 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees

#32 ('adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#33 MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees

#34 (obesity OR overweight):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 62960

#35 #31 OR #32

#36 #33 OR #34

#37 #35 AND #36

#38 #37 AND #30

Relativa al PICO 2 (interventi comportamentali/psicologici strutturati ospedalieri e non)

RS

***Medline (Pubmed*)** (dal 1946 al 10 aprile 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND (("inpatients"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract] OR "rehabilitation*"[Title/Abstract]) AND "program*"[Title/Abstract]) OR "inpatients"[Title/Abstract] OR "obesity clinic"[Title/Abstract] OR "MRP"[Title/Abstract] OR "multidimensional rehabilitation program"[Title/Abstract]) OR "Endurance Training"[Title/Abstract] OR "HIIT"[Title/Abstract] OR "high intensity interval training"[Title/Abstract] OR "high intensity interval training"[Title/Abstract] OR "MICT"[Title/Abstract] OR "Moderate intensity continuous training"[Title/Abstract] OR "Resistance Training"[Title/Abstract] OR “in-hospital multidisciplinary program” OR “in hospital multidisciplinary program” OR ((("Endurance"[Title/Abstract] OR "Resistance"[Title/Abstract]) AND "Training"[Title/Abstract]) OR "Motion Therapy"[Title/Abstract]) OR "ABT"[Title/Abstract] OR "acceptance based therapy"[Title/Abstract] OR "acceptance based therapy"[Title/Abstract] OR "FBT"[Title/Abstract] OR "Family-based treatment"[Title/Abstract] OR "Family-based treatment"[Title/Abstract] OR "AFP"[Title/Abstract] OR "CBT"[Title/Abstract] OR "Cognitive Behavioural Therapy"[Title/Abstract] OR "CBT-E"[Title/Abstract] OR "cognitive behavioural therapy enhanced"[Title/Abstract] OR "DBT"[Title/Abstract] OR "Dialectical behavioural therapy"[Title/Abstract] OR "MFT"[Title/Abstract] OR "multi family therapy"[Title/Abstract] OR "multi family therapy"[Title/Abstract] OR "Parental psychoeducation"[Title/Abstract] OR "MPT"[Title/Abstract] OR "EFFT"[Title/Abstract] OR "Emotion

focused family therapy"[Title/Abstract] OR "CRT"[Title/Abstract] OR "Cognitive remediation therapy"[Title/Abstract] OR "IPT"[Title/Abstract] OR "Interpersonal psychotherapy"[Title/Abstract] AND (((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (dal 1974 al 10 aprile 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 ('inpatients':ti,ab,kw OR 'treatment*':ti,ab,kw OR 'therap*':ti,ab,kw OR 'rehabilitation*':ti,ab,kw) AND 'program*':ti,ab,kw OR 'inpatients':ti,ab,kw OR 'obesity clinic':ti,ab,kw

#6 ('obesity' NEXT/4 'in-hospital multidisciplinary program') OR 'mrp' OR 'multidimensional rehabilitation program'

#7 'endurance training' OR 'hiit' OR 'high-intensity interval training' OR 'high intensity interval training' OR 'mict' OR 'moderate intensity continuous training' OR 'resistance training':ti,ab

#8 (endurance OR resistance) NEAR/4 (training OR 'motion therapy')

#9 'abt' OR 'acceptance-based therapy' OR 'acceptance based therapy' OR 'fbt' OR 'family-based treatment' OR 'afp' OR 'adolescent focused psychotherapy' OR 'cbt' OR 'cognitive behavioural therapy' OR 'cbt-e' OR 'cognitive behavioural therapy – enhanced' OR 'dbt' OR 'dialectical behavioural therapy' OR 'mft' OR 'multi-family therapy' OR 'multi family therapy' OR 'parental psychoeducation' OR 'mpt' OR 'multi- parent group therapy' OR 'multi parent group therapy' OR 'efft' OR 'emotion focused family therapy' OR 'crt' OR 'cognitive remediation therapy' OR 'ipt' OR 'interpersonal psychotherapy':ti,ab

#10 (#5-#9) AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [article]/lim

Cochrane Central Register of Controlled Trials **(Central; 2025, Issue 4)** ***in the Cochrane*** **Library** (ricerca effettuata il 10 aprile 2025)

#1 MeSH descriptor: [Pediatric Obesity] explode all trees

#2 ('obesity' OR overweight):ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 ('obesity' NEXT/4 'in-hospital multidisciplinary program'):ti,ab,kw

#5 ('endurance training' OR 'hiit' OR 'high-intensity interval training' OR 'high intensity interval training' OR 'mict' OR 'moderate intensity continuous training' OR 'resistance training'):ti,ab,kw

#6 ((endurance OR resistance) NEAR/4 (training OR 'motion therapy')):ti,ab,kw

#7 ('abt' OR 'acceptance-based therapy' OR 'acceptance based therapy' OR 'fbt' OR 'family-based treatment' OR 'afp' OR 'adolescent focused psychotherapy' OR 'cbt' OR 'cognitive behavioural therapy'):ti,ab,kw

#8 ('cbt-e' OR 'cognitive behavioural therapy – enhanced' OR 'dbt' OR 'dialectical behavioural therapy' OR 'mft' OR 'multi-family therapy' OR 'multi family therapy' OR 'parental psychoeducation' OR 'mpt'):ti,ab,kw

#9 ('multi parent group therapy' OR 'multi parent group therapy' OR 'efft' OR 'emotion focused family therapy' OR 'crt' OR 'cognitive remediation therapy' OR 'ipt' OR 'interpersonal psychotherapy'):ti,ab,kw

#10 {OR #4-#9}

#11 #3 AND #10

RCT

Medline (Pubmed**)** (dal 1946 al 10 aprile 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND (("inpatients"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract] OR "rehabilitation*"[Title/Abstract]) AND "program*"[Title/Abstract]) OR "inpatients"[Title/Abstract] OR "obesity clinic"[Title/Abstract] OR "MRP"[Title/Abstract] OR "multidimensional rehabilitation program"[Title/Abstract]) OR "Endurance Training"[Title/Abstract] OR "HIIT"[Title/Abstract] OR "high

intensity interval training"[Title/Abstract] OR "high intensity interval training"[Title/Abstract] OR "MICT"[Title/Abstract] OR "Moderate intensity continuous training"[Title/Abstract] OR "Resistance Training"[Title/Abstract] OR in-hospital multidisciplinary program OR in hospital multidisciplinary program OR ((("Endurance"[Title/Abstract] OR "Resistance"[Title/Abstract]) AND "Training"[Title/Abstract]) OR "Motion Therapy"[Title/Abstract]) OR "ABT"[Title/Abstract] OR "acceptance based therapy"[Title/Abstract] OR "acceptance based therapy"[Title/Abstract] OR "FBT"[Title/Abstract] OR "Family-based treatment"[Title/Abstract] OR "Family-based treatment"[Title/Abstract] OR "AFP"[Title/Abstract] OR "CBT"[Title/Abstract] OR "Cognitive Behavioural Therapy"[Title/Abstract] OR "CBT-E"[Title/Abstract] OR "cognitive behavioural therapy enhanced"[Title/Abstract] OR "DBT"[Title/Abstract] OR "Dialectical behavioural therapy"[Title/Abstract] OR "MFT"[Title/Abstract] OR "multi family therapy"[Title/Abstract] OR "multi family therapy"[Title/Abstract] OR "Parental psychoeducation"[Title/Abstract] OR "MPT"[Title/Abstract] OR "EFFT"[Title/Abstract] OR "Emotion focused family therapy"[Title/Abstract] OR "CRT"[Title/Abstract] OR "Cognitive remediation therapy"[Title/Abstract] OR "IPT"[Title/Abstract] OR "Interpersonal psychotherapy"[Title/Abstract] ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Embase (dal 1974 al 10 aprile 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 ('inpatients':ti,ab,kw OR 'treatment*':ti,ab,kw OR 'therap*':ti,ab,kw OR 'rehabilitation*':ti,ab,kw) AND 'program*':ti,ab,kw OR 'inpatients':ti,ab,kw OR 'obesity clinic':ti,ab,kw

#6 ('obesity' NEXT/4 'in-hospital multidisciplinary program') OR 'mrp' OR 'multidimensional rehabilitation program'

#7 'endurance training' OR 'hiit' OR 'high-intensity interval training' OR 'high intensity interval training' OR 'mict' OR 'moderate intensity continuous training' OR 'resistance training':ti,ab

#8 (endurance OR resistance) NEAR/4 (training OR 'motion therapy')

#9 'abt' OR 'acceptance-based therapy' OR 'acceptance based therapy' OR 'fbt' OR 'family-based treatment' OR 'afp' OR 'adolescent focused psychotherapy' OR 'cbt' OR 'cognitive behavioural therapy' OR 'cbt-e' OR 'cognitive behavioural therapy – enhanced' OR 'dbt' OR 'dialectical behavioural therapy' OR 'mft' OR 'multi-family therapy' OR 'multi family therapy' OR 'parental psychoeducation' OR 'mpt' OR 'multi- parent group therapy' OR 'multi parent group therapy' OR 'efft' OR 'emotion focused family therapy' OR 'crt' OR 'cognitive remediation therapy' OR 'ipt' OR 'interpersonal psychotherapy':ti,ab

#10 (#5-#9) AND #4 AND OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

AND [article]/lim

Relativa al PICO 3 (liraglutide)

RS

Medline* (*PubMed) (dal 1946 all'8 luglio 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND ("Liraglutide"[MeSH Terms] OR ("Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "saxena"[Title/Abstract] OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonists"[Title/Abstract] OR "GLP-1 Ras"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract])

Embase (dal 1974 all'8 luglio 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'liraglutide'/exp/mj

#6 victoza OR saxenda OR 'glucagon-like peptide-1 receptor agonists' OR 'glp-1 ras':ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central; 2025, Issue 7) in the Cochrane Library (ricerca effettuata l'8 luglio 2025)

#1 MeSH descriptor: [Pediatric Obesity] explode all trees

#2 ('obesity' OR overweight):ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees

#5 (Liraglutide OR Victoza OR Saxenda OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonists" OR "GLP-1 Ras"):ti,ab,kw

#6 {OR #4-#5}

#7 #3 AND #6

RCT

Medline (Pubmed) (dal 1946 all'8 luglio 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND ("Liraglutide"[MeSH Terms] OR ("Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "saxena"[Title/Abstract] OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonists"[Title/Abstract] OR "GLP-1 Ras"[Title/Abstract])) AND ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Embase (dal 1974 all'8 luglio 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'liraglutide'/exp/mj

#6 victoza OR saxenda OR 'glucagon-like peptide-1 receptor agonists' OR 'glp-1 ras':ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6) AND [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim

Relativa al PICO 4 (semaglutide)

RS

Medline (PubMed) (dal 1946 all'8 luglio 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR ("Semifluid"[Title/Abstract] OR "GLP-1 receptor agonist"[Title/Abstract] OR "Ozempic"[Title/Abstract] OR "rybelsus"[Title/Abstract] OR "Wegovy"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract])

Embase (dal 1974 all'8 luglio 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'semaglutide'/exp/mj

#6 semaglutide OR semifluid OR 'glp-1 receptor agonist' OR ozempic OR rybelsus OR wegovy:ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central; 2025, Issue 7) in the Cochrane Library (ricerca effettuata l'8 luglio 2025)

#1 MeSH descriptor: [Pediatric Obesity] explode all trees

#2 ('obesity' OR overweight):ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Semaglutide] explode all trees

#5 (semaglutide OR semifluid OR 'glp-1 receptor agonist' OR ozempic OR rybelsus OR wegovy):ti,ab,kw

#6 {OR #4-#5}

#7 #3 AND #6

RCT

Medline (Pubmed) (dal 1946 all'8 luglio 2025)

("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]) AND ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR ("Semifluid"[Title/Abstract] OR "GLP-1 receptor agonist"[Title/Abstract] OR "Ozempic"[Title/Abstract] OR "rybelsus"[Title/Abstract] OR "Wegovy"[Title/Abstract])) AND ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Embase (dal 1974 all'8 luglio 2025)

#1 'childhood obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'semaglutide'/exp/mj

#6 semaglutide OR semifluid OR 'glp-1 receptor agonist' OR ozempic OR rybelsus OR wegovy:ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6) [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim

Relativa al PICO 5 (chirurgia metabolica e bariatrica transitoria)

Medline (Pubmed) (dal 1946 al 18 ottobre 2025)

((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract])) AND "Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract] AND ((((((("Gastric Balloon"[Mesh]) OR ("Gastric Balloon*"[Title/Abstract] OR "Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "Ballobes Balloon*"[Title/Abstract] OR "Garren-Edwards Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "Garren Edwards Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "IB intragastric balloon"[Title/Abstract] OR "intragastric balloon"[Title/Abstract])) OR (("Gastroplasty"[Mesh]) OR ("AGB Adjustable gastric banding"[Title/Abstract] OR "AGB"[Title/Abstract]) OR "Adjustable gastric banding"[Title/Abstract:~2])) OR ((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR ("Bariatric Surge*"[Title/Abstract] OR "Metabolic Surge*"[Title/Abstract] OR "Stomach Stapling"[Title/Abstract] OR "MBS Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract] OR "MBS"[Title/Abstract] OR "Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract])) OR ("Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program"[Title/Abstract] OR "MBSAQIP"[Title/Abstract]) OR "Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract:~2])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGB"[Title/Abstract] OR Gastrojejunosto*[Title/Abstract] OR "OAGB One anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "OAGB"[Title/Abstract] OR "One anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract]))) OR (("Anastomosis, Roux-en-Y"[Mesh]) OR ((("Roux-en-Y[Title/Abstract] OR "Roux en Y[Title/Abstract]) AND (Anastomos*[Title/Abstract] OR Diversion*[Title/Abstract] OR Loop*[Title/Abstract])))))) OR (("Gastrectomy"[Mesh] OR Gastrectom* OR "Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR ("SADI-S Single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve

gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SADI-S Single anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SADI-S"[Title/Abstract] OR "SAGI single anastomosis Gastro ileal"[Title/Abstract] OR "SAG"[Title/Abstract] OR "single anastomosis Gastro ileal"[Title/Abstract] OR "SAGJ single anastomosis Gastro jejunal"[Title/Abstract] OR "single anastomosis Gastro jejunal"[Title/Abstract] OR "SAGJ"[Title/Abstract] OR "SG Sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "Sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SG"[Title/Abstract] OR "TB transit bipartition*"[Title/Abstract] OR "transit bipartition*"[Title/Abstract] OR "TB"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Embase (dal 1974 al 18 ottobre 2025)

#1 'obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#5 'adolescent'/exp/mj

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'gastric balloon'/exp/mj

#9 'gastric balloon*' OR 'gastric bubble*' OR 'ballobes balloon*' OR 'garren-edwards gastric bubble*' OR 'garren edwards gastric bubble*' OR 'ib intragastric balloon' OR 'intragastric balloon':ti,ab

#10 'gastroplasty'/exp/mj

#11 'agb adjustable gastric banding' OR 'agb' OR 'adjustable gastric banding' OR (((adjustable gastric NEAR/2 banding):ti,ab)

#12 'bariatric surgery'/exp/mj

#13 'bariatric surge*' OR 'metabolic surge*' OR 'stomach stapling' OR 'mbs metabolic bariatric surge*' OR 'mbs' OR 'metabolic bariatric surge*' OR 'metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program' OR 'mbsaqip':ti,abù

#14 (metabolic NEXT/2 'bariatric surge*'):ti,ab

#15 'gastric bypass surgery'/exp

#16 'gastric bypass' OR 'gastroileal bypass' OR 'greenville gastric bypass' OR 'roux-en-y gastric bypass' OR 'roux en y gastric bypass' OR 'rygb' OR gastrojejunosto* OR 'oagb one anastomosis gastric bypass' OR 'oagb' OR 'one anastomosis gastric bypass':ti,ab

#17 'Roux Y anastomosis'/exp

#18 (('roux-en-y' OR 'roux en y') NEXT/4 (anastomos* OR diversion* OR loop*)):ti,ab

#19 'gastrectomy'/exp/mj OR 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#20 'gastrectom*':ti,ab

#21 'sadi-s single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s single anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s' OR 'sagi single anastomosis gastro ileal' OR 'sag' OR 'single anastomosis gastro ileal' OR 'sagj single anastomosis gastro jejunal' OR 'single anastomosis gastro jejunal' OR 'sagj' OR 'sg sleeve gastrectomy*' OR 'sleeve gastrectomy*' OR 'sg' OR 'tb transit bipartition*' OR 'transit bipartition*' OR 'tb':ti,ab

#22 OR #8-#21

#23 #7 AND #22 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim

Relativa al PICO 6 (chirurgia metabolica e bariatrica permanente)

Medline (PubMed) (dal 1946 al 18 ottobre 2025)

((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract])) AND "Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]

AND ((((((("Gastric Balloon"[Mesh]) OR ("Gastric Balloon*"[Title/Abstract] OR "Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "Ballobes Balloon*"[Title/Abstract] OR "Garren-Edwards Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "Garren Edwards Gastric Bubble*"[Title/Abstract] OR "IB intragastric balloon"[Title/Abstract] OR "intragastric balloon"[Title/Abstract])) OR (("Gastroplasty"[Mesh]) OR ("AGB Adjustable gastric banding"[Title/Abstract] OR "AGB"[Title/Abstract]) OR "Adjustable gastric banding"[Title/Abstract:~2])) OR ((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR ("Bariatric Surge*"[Title/Abstract] OR "Metabolic Surge*"[Title/Abstract] OR "Stomach Stapling"[Title/Abstract] OR "MBS Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract] OR "MBS"[Title/Abstract] OR "Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract])) OR ("Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program"[Title/Abstract] OR "MBSAQIP"[Title/Abstract]) OR "Metabolic bariatric surge*"[Title/Abstract:~2])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGB"[Title/Abstract] OR Gastrojejunosto*[Title/Abstract] OR "OAGB One anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "OAGB"[Title/Abstract] OR "One anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract]))) OR (("Anastomosis, Roux-en-Y"[Mesh]) OR ((("Roux-en-Y[Title/Abstract] OR "Roux en Y[Title/Abstract]) AND (Anastomos*[Title/Abstract] OR Diversion*[Title/Abstract] OR Loop*[Title/Abstract])))))) OR (("Gastrectomy"[Mesh] OR Gastrectom* OR "Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR ("SADI-S Single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SADI-S Single anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SADI-S"[Title/Abstract] OR "SAGI single anastomosis Gastro ileal"[Title/Abstract] OR "SAG"[Title/Abstract] OR "single anastomosis Gastro ileal"[Title/Abstract] OR "SAGJ single anastomosis Gastro jejunal"[Title/Abstract] OR "single anastomosis Gastro jejunal"[Title/Abstract] OR "SAGJ"[Title/Abstract] OR "SG Sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "Sleeve gastrectomy*"[Title/Abstract] OR "SG"[Title/Abstract] OR "TB transit bipartition*"[Title/Abstract] OR "transit bipartition*"[Title/Abstract] OR "TB"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])))

Embase (dal 1974 al 18 ottobre 2025)

#1 'obesity'/exp/mj

#2 'obesity' OR overweight:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*:ti,ab

#5 'adolescent'/exp/mj

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'gastric balloon'/exp/mj

#9 'gastric balloon*' OR 'gastric bubble*' OR 'ballobes balloon*' OR 'garren-edwards gastric bubble*' OR 'garren edwards gastric bubble*' OR 'ib intragastric balloon' OR 'intragastric balloon':ti,ab

#10 'gastroplasty'/exp/mj

#11 'agb adjustable gastric banding' OR 'agb' OR 'adjustable gastric banding' OR (((adjustable gastric NEAR/2 banding):ti,ab)

#12 'bariatric surgery'/exp/mj

#13 'bariatric surge*' OR 'metabolic surge*' OR 'stomach stapling' OR 'mbs metabolic bariatric surge*' OR 'mbs' OR 'metabolic bariatric surge*' OR 'metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program' OR 'mbsaqip':ti,abù

#14 (metabolic NEXT/2 'bariatric surge*'):ti,ab

#15 'gastric bypass surgery'/exp

#16 'gastric bypass' OR 'gastroileal bypass' OR 'greenville gastric bypass' OR 'roux-en-y gastric bypass' OR 'roux en y gastric bypass' OR 'rygb' OR gastrojejunosto* OR 'oagb one anastomosis gastric bypass' OR 'oagb' OR 'one anastomosis gastric bypass':ti,ab

#17 'Roux Y anastomosis'/exp

#18 (('roux-en-y' OR 'roux en y') NEXT/4 (anastomos* OR diversion* OR loop*)):ti,ab

#19 'gastrectomy'/exp/mj OR 'biliopancreatic bypass'/exp/mj

#20 'gastrectom*':ti,ab

#21 'sadi-s single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s single

anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s' OR 'sagi single anastomosis gastro ileal' OR 'sag' OR 'single anastomosis gastro ileal' OR 'sagj single anastomosis gastro jejunal' OR 'single anastomosis gastro jejunal' OR 'sagj' OR 'sg sleeve gastrectomy*' OR 'sleeve gastrectomy*' OR 'sg' OR 'tb transit bipartition*' OR 'transit bipartition*' OR 'tb':ti,ab

#22 OR #8-#21

#23 #7 AND #22 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central; 2025, Issue 10) in the Cochrane Library (ricercar effettuata il 18 ottobre 2025)

#2 ('obesity' OR overweight):ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees

#5 ('adolescent' OR adolescent* OR adolescence OR youth* OR teen* OR teenager*):ti,ab,kw

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 MeSH descriptor: [Gastroplasty] explode all trees

#9 ('agb adjustable gastric banding' OR 'agb' OR 'adjustable gastric banding'):ti,ab,kw

#10 ((adjustable gastric NEAR/2 banding)):ti,ab,kw

#11 MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees

#12 ('bariatric surge*' OR 'metabolic surge*' OR 'stomach stapling' OR 'mbs metabolic bariatric surge*' OR 'mbs' OR 'metabolic bariatric surge*' OR 'metabolic and bariatric surgery accreditation and quality improvement program' OR 'mbsaqip'):ti,ab,kw

#13 ((metabolic NEXT/2 'bariatric surge*')):ti,ab,kw

#14 MeSH descriptor: [Gastric Bypass] explode all trees

#15 ('gastric bypass' OR 'gastroileal bypass' OR 'greenville gastric bypass' OR 'roux-en-y gastric bypass' OR 'roux en y gastric bypass' OR 'rygb' OR gastrojejunosto* OR 'oagb one anastomosis gastric bypass' OR 'oagb' OR 'one anastomosis gastric bypass'):ti,ab,kw

#16 ((('roux-en-y' OR 'roux en y') NEXT/4 (anastomos* OR diversion* OR loop*))):ti,ab,kw

#17 MeSH descriptor: [Gastrectomy] explode all trees

#18 MeSH descriptor: [Biliopancreatic Diversion] explode all trees

#19 ('gastrectom*):ti,ab,kw

#20 ('sadi-s single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s single anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve gastrectomy*' OR 'sadi-s' OR 'sagi single anastomosis gastro ileal' OR 'sag' OR 'single anastomosis gastro ileal' OR 'sagj single anastomosis gastro jejunal' OR 'single anastomosis gastro jejunal' OR 'sagj' OR 'sg sleeve gastrectomy*' OR 'sleeve gastrectomy*' OR 'sg' OR 'tb transit bipartition*' OR 'transit bipartition*' OR 'tb'):ti,ab,kw

#21 {OR #8-#20}

#22 #7 AND #21

Appendice 1B. Diagramma di flusso PRISMA

Figura 1: Processo di selezione degli studi per il PICO 1 (diete chetogeniche)

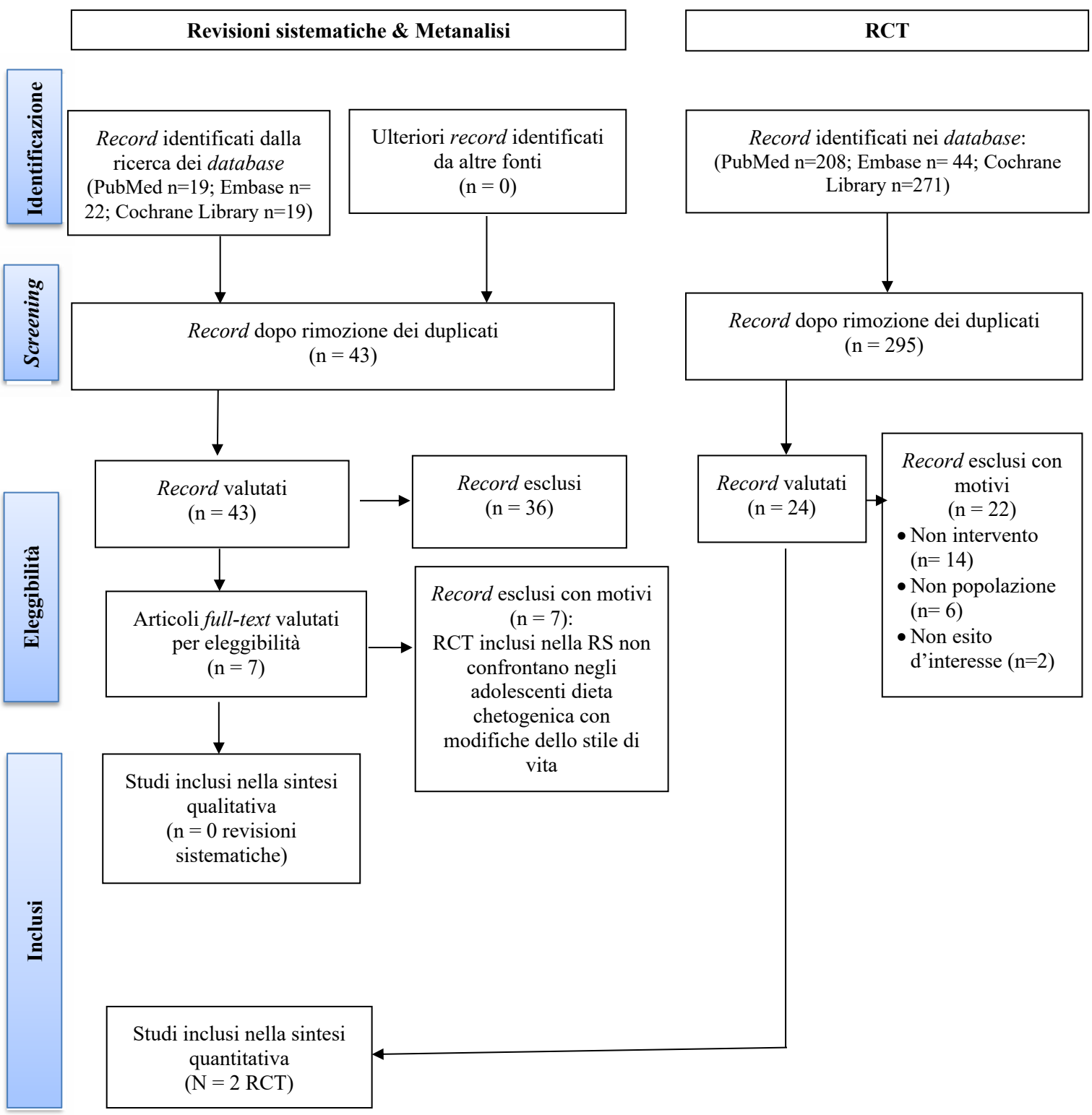


Figura 2: Processo di selezione delle revisioni sistematiche per il PICO 2 (interventi comportamentali/psicologici strutturati ospedalieri e non)

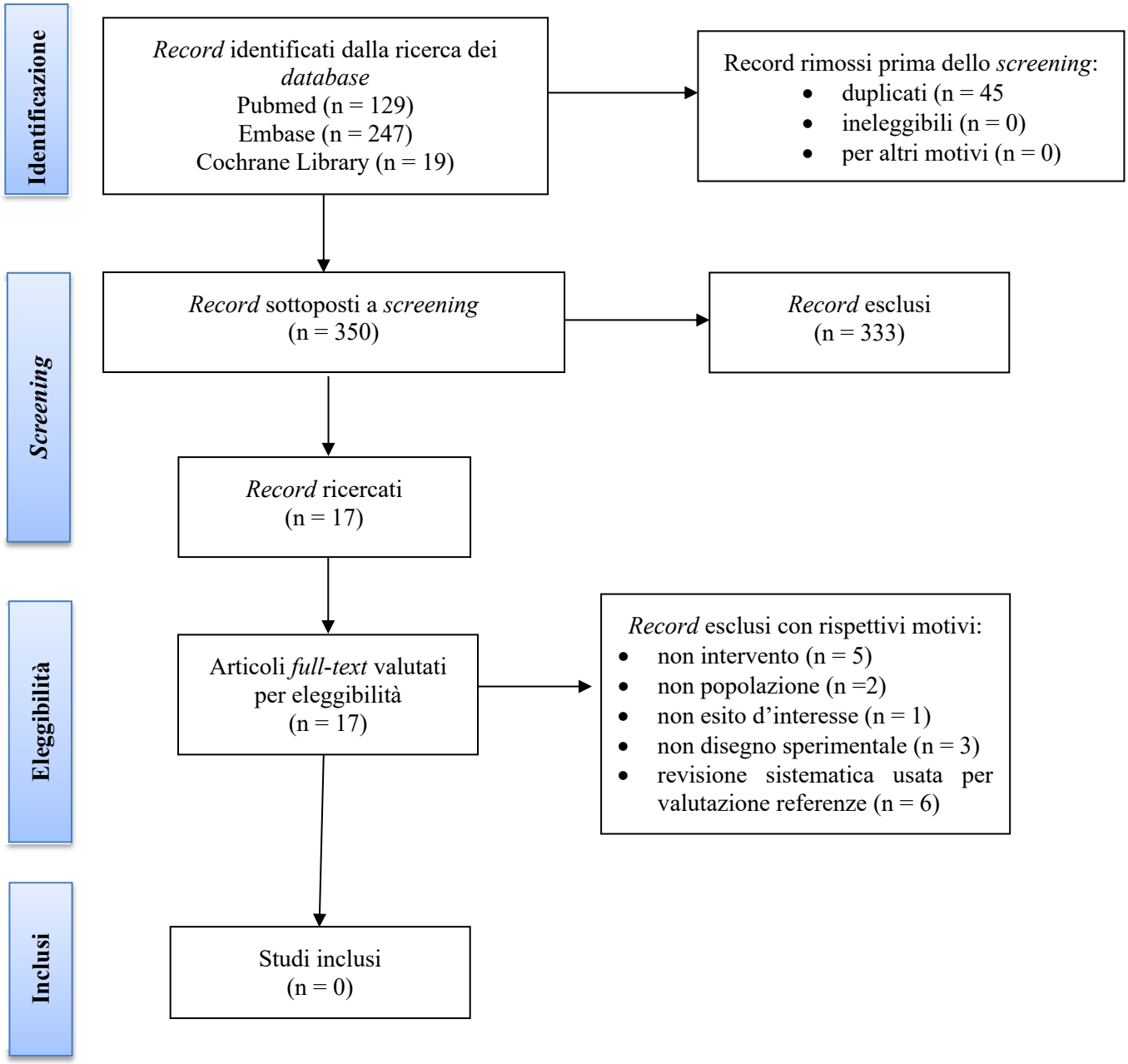


Figura 3: Processo di selezione degli RCT per il PICO 2 (interventi comportamentali/psicologici strutturati ospedalieri e non)

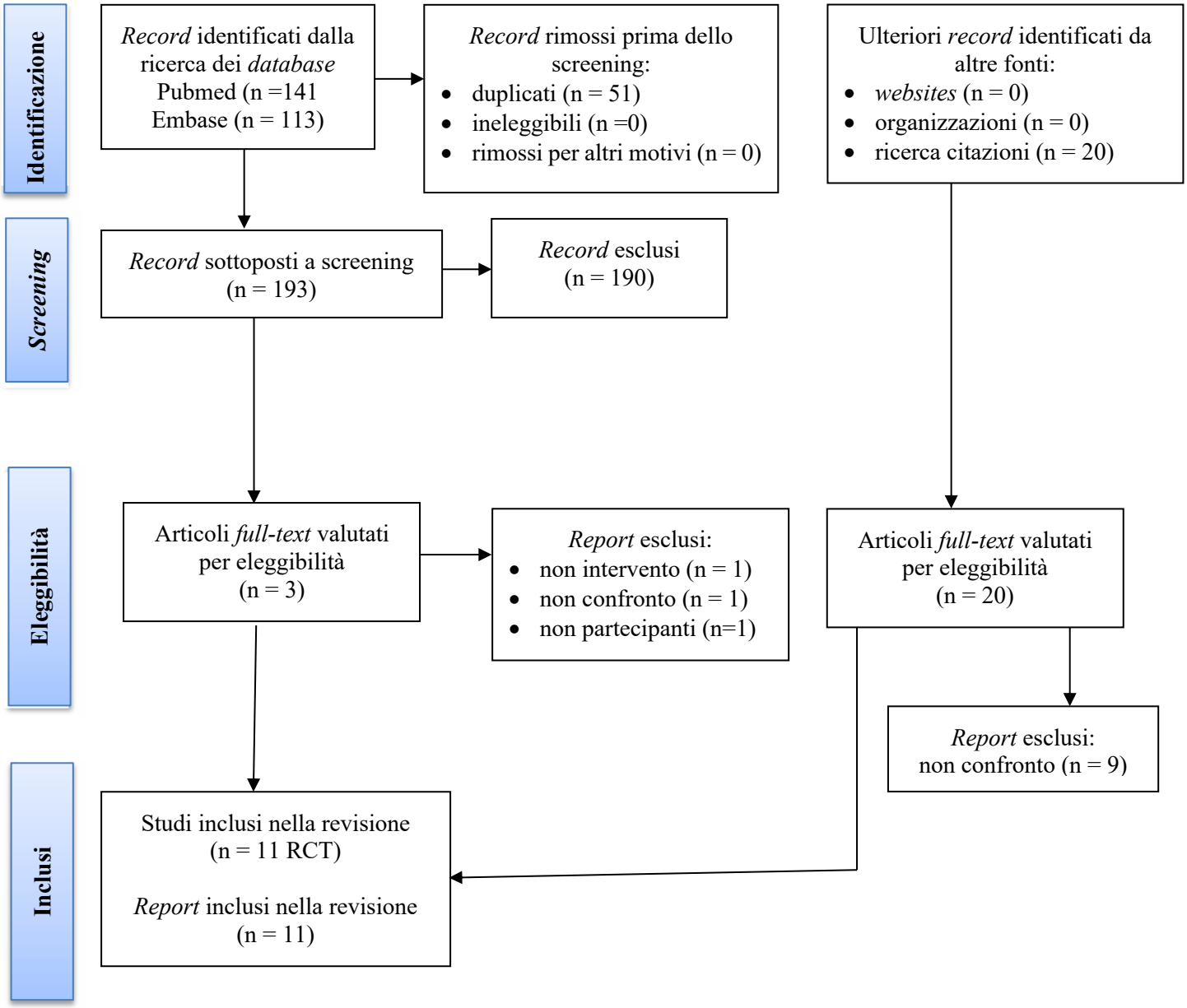


Figura 4: Processo di selezione degli studi per il PICO 3 (liraglutide)

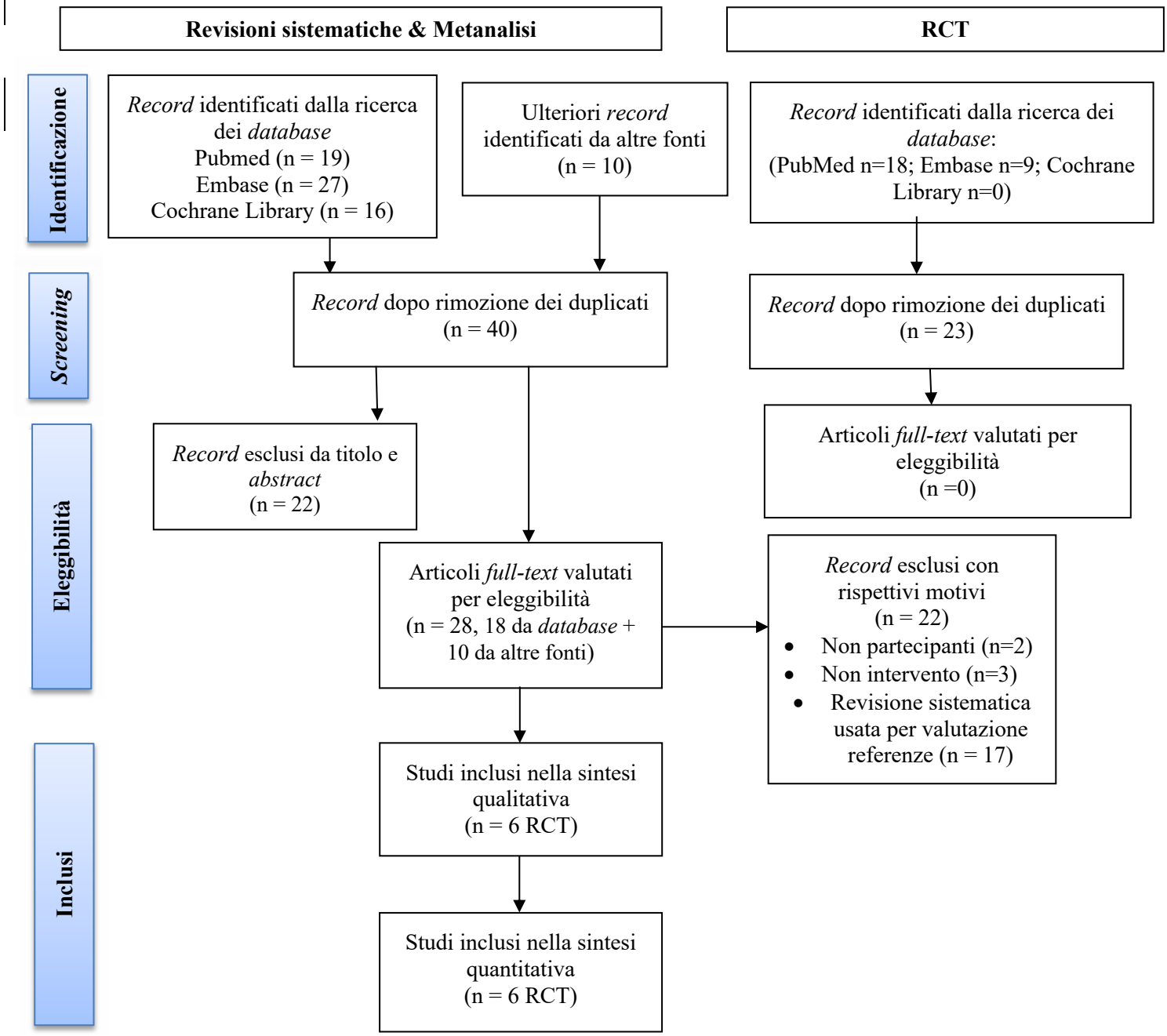


Figura 5: Processo di selezione degli studi per il PICO 4 (semaglutide)

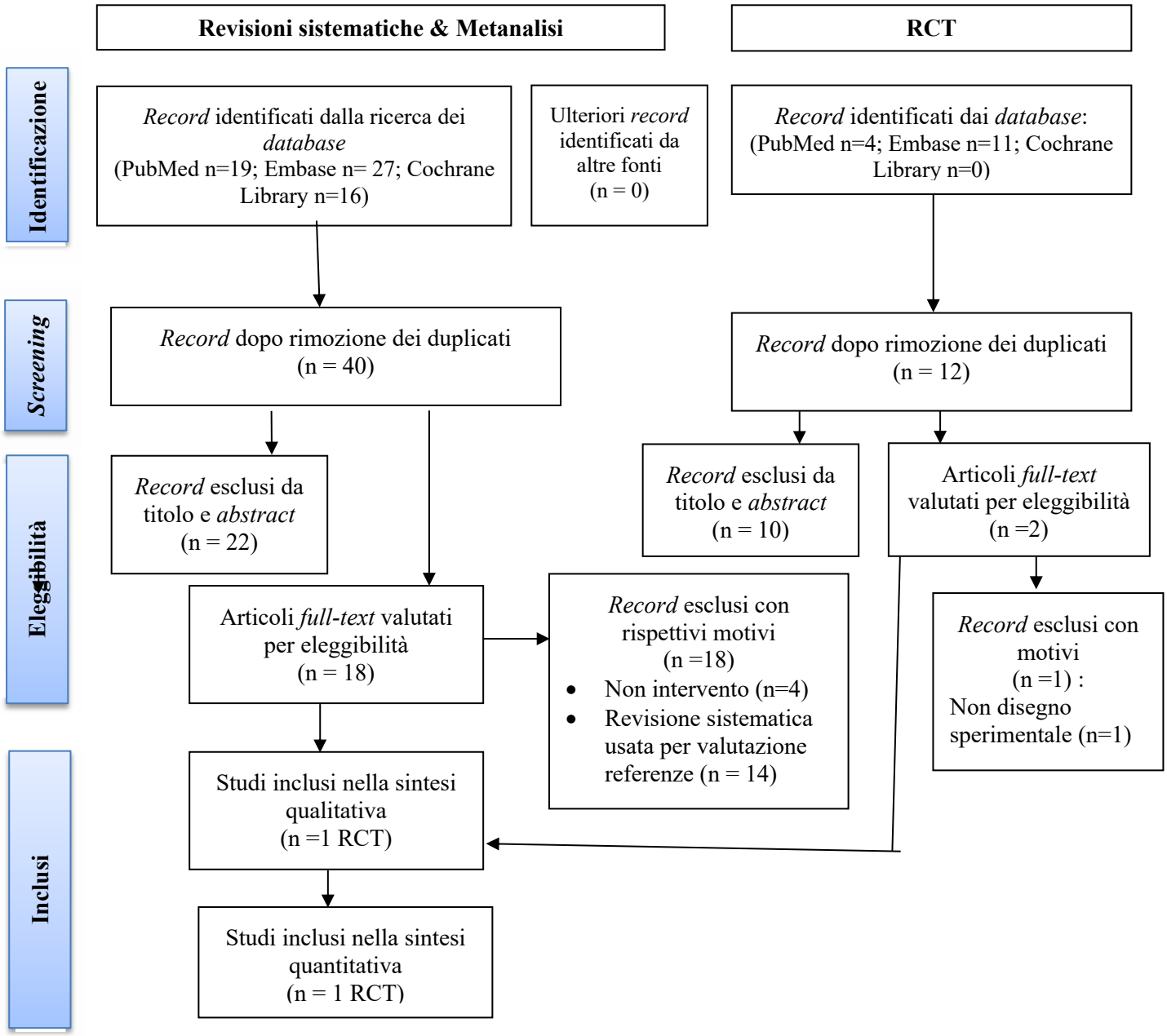
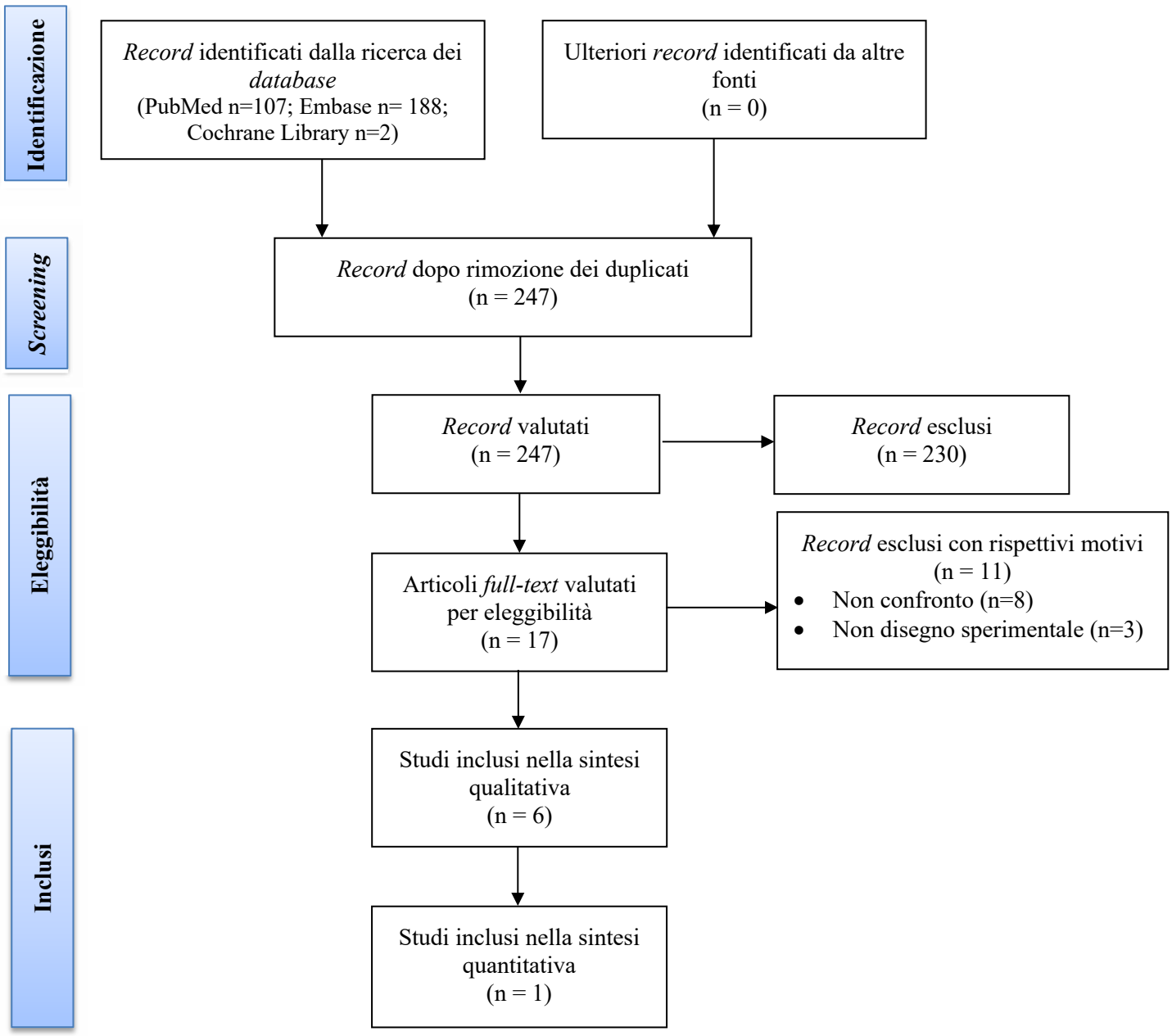


Figura 6: Processo di selezione degli studi per il PICO 6 (chirurgia metabolica e bariatrica)



10.2. Appendice 2. Studi esclusi e motivi di esclusione

PICO 1 (diete chetogeniche)	
Referenza	**Motivo di esclusione**
Andela S, Burrows TL, Baur LA, et al. Efficacy of very low-energy diet programs for weight loss: A systematic review with meta-analysis of intervention studies in children and adolescents with obesity. Obes Rev 2019, 20: 871-882. DOI: 10.1111/obr.12830.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Armeno ML, Krochik AG, Mazza CS. Evaluation of two dietary treatments in obese hyperinsulinemic adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2011, 24: 715-722. DOI: 10.1515/jpem.2011.291.	Non intervento: diete con diverse percentuali glucidiche, ma non chetogeniche.
Ballesteros-Pomar MD, Calleja-Fernández AR, Vidal-Casariego A, et al. Effectiveness of energy-restricted diets with different protein:carbohydrate ratios: the relationship to insulin sensitivity. Public Health Nutr 2010, 13: 2119-2126. DOI: 10.1017/S1368980009991881.	Non popolazione.
Calleja Fernández A, Vidal Casariego A, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar MD. One-year effectiveness of two hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulin resistance. Nutr Hosp 2012, 27: 2093-2101. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6133.	Non popolazione.
Casazza K, Cardel M, Dulin-Keita A, et al. Reduced carbohydrate diet to improve metabolic outcomes and decrease adiposity in obese peripubertal African American girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 54: 336-342. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823df207.	Non intervento: diete con diverse percentuali glucidiche, ma non chetogeniche.
Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients 2020, 12: 2005. DOI: 10.3390/nu12072005.	Non popolazione.

Cullberg KB, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. Obesity (Silver Spring) 2013, 21: 454-460. DOI: 10.1002/oby.20060.	Non popolazione.
Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, et al. Efficacy of a 2-month very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity. Front Endocrinol (Lausanne) 2020, 11: 607. DOI: 10.3389/fendo.2020.00607.	Non popolazione.
Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, et al. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents. Acta Paediatr 2009, 98: 346-351. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01051.x.	Non intervento: dieta non chetogenica (CHO 60 g/die).
Deshmukh A, Sood V, Lal BB, et al. Effect of Indo-Mediterranean diet versus calorie-restricted diet in children with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized control trial. Pediatr Obes 2024, 19: e13163. DOI: 10.1111/ijpo.13163.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Feidantsis K, Methenitis S, Ketselidi K, et al. Comparison of short-term hypocaloric high-protein diets with a hypocaloric Mediterranean diet: Effect on body composition and health-related blood markers in overweight and sedentary young participants. Nutrition 2021, 91-92: 111365. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111365.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Figueroa-Colon R, von Almen TK, Franklin FA, et al. Comparison of two hypocaloric diets in obese children. Am J Dis Child 1993, 147: 160-166. DOI: 10.1001/archpedi.1993.02160260050021.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. Comparison of low fat	Non popolazione.

and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. Lipids 2008, 43: 65-77. DOI: 10.1007/s11745-007-3132-7.	
Gibson LJ, Peto J, Warren JM, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. Int J Epidemiol 2006, 35: 1544-1552. DOI: 10.1093/ije/dyl208.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Goss AM, Dowla S, Pendergrass M, et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. Pediatr Obes 2020, 15: e12630. DOI: 10.1111/ijpo.12630.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Gow ML, Ho M, Burrows TL, et al. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: a systematic review. Nutr Rev 2014, 72: 453-470. DOI: 10.1111/nure.12111.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
House ET, Gow ML, Lister NB, et al. Pediatric weight management, dietary restraint, dieting, and eating disorder risk: a systematic review. Nutr Rev 2021, 79: 1114-1133. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa127.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Jensen DE, Nguo K, Baxter KA, et al. Fasting gut hormone levels change with modest weight loss in obese adolescents. Pediatr Obes 2015, 10: 380-387. DOI: 10.1111/ijpo.275.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Krebs NF, Gao D, Gralla J, et al. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. J Pediatr 2010, 157: 252-258. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.010.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.

Mendes MD, de Melo ME, Fernandes AE, et al. Effects of two diet techniques and delivery mode on weight loss, metabolic profile and food intake of obese adolescents: a fixed diet plan and a calorie-counting diet. Eur J Clin Nutr 2017, 71: 549-551. DOI: 0.1038/ejcn.2016.176.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Mirza NM, Palmer MG, Sinclair KB, et al. Effects of a low glycemic load or a low-fat dietary intervention on body weight in obese Hispanic American children and adolescents: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2013, 97: 276-285. DOI: 10.3945/ajcn.112.042630.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011, 24: 161-165. DOI: 10.1016/j.jpag.2011.01.002.	Risultati non riportati per gruppo di intervento.
Papadaki A, Linardakis M, Larsen TM, et al; DiOGenes Study Group. The effect of protein and glycemic index on children's body composition: the DiOGenes randomized study. Pediatrics 2010, 126: e1143-1152. DOI: 10.1542/peds.2009-3633.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.
Peña L, Peña M, Gonzalez J, Claro A. A comparative study of two diets in the treatment of primary exogenous obesity in children. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1979, 20: 99-103. PMID: 532631.	Dati non estraibili.
Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102: 763-775. DOI: 10.1210/jc.2016-2574.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. Child Obes 2013, 9: 252-260. DOI: 10.1089/chi.2013.0022.	Non intervento: distribuzione dei macro-nutrienti non in linea con il concetto di dieta chetogenica.

Southcombe F, Lin F, Krstic S, et al. Targeted dietary approaches for the management of obesity and severe obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Clin Obes 2023, 13: e12564. DOI: 10.1111/cob.12564.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Spadaccini D, Guazzotti S, Goncalves Correia FP, et al. Beyond bariatric surgery and weight loss medicaments. A systematic review of the current practice in obesity rehabilitative inpatient programs in adults and pediatrics. Front Nutr 2022, 9: 963709. DOI: 10.3389/fnut.2022.963709.	RCT inclusi nella RS che non confrontano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita.
Yackobovitch-Gavan M, Nagelberg N, Demol S, et al. Influence of weight-loss diets with different macronutrient compositions on health-related quality of life in obese youth. Appetite 2008, 51: 697-703. DOI: 10.1016/j.appet.2008.06.010.	Non intervento.

PICO 2 (interventi strutturati comportamentali/psicologici ospedalieri e non)	
Referenza	**Motivo di esclusione**
Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Cochrane Database Syst Rev 2017, 6: CD012691. DOI: 10.1002/14651858.CD012691.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Braet C. Patient characteristics as predictors of weight loss after an obesity treatment for children. Obesity (Silver Spring) 2006, 14: 148-155. DOI: 10.1038/oby.2006.18.	Non confronto.
Brennan L, Walkley J, Wilks R, et al. Physiological and behavioural outcomes of a randomised controlled trial of a cognitive behavioural lifestyle intervention for overweight and obese adolescents. Obes Res Clin Pract 2013, 7: e23-41. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.02.010.	Non confronto.
Brownell KD, Kelman JH, Stunkard AJ. Treatment of obese children with and without their mothers: changes in weight and blood pressure. Pediatrics 1983, 71: 515-523. PMID: 6835735.	Non confronto.
Cao B, Xu J, Li R, et al. Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: a systematic review. J Affect Disord 2022, 314: 222-232. DOI: 10.1016/j.jad.2022.07.027.	Non intervento.
Cha JY, Kim SY, Lim YW, et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy and behavioral therapy in obesity: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Psychol Med Settings 2025, 32: 96-110. DOI: 10.1007/s10880-023-10000-6.	Non intervento.
D'Alleva M, Lazzer S, Tringali G, et al. Effects of combined training or moderate intensity continuous training during a 3-week multidisciplinary body weight reduction program on cardiorespiratory fitness, body composition, and substrate oxidation rate in adolescents with obesity. Sci Rep 2023, 13: 17609. DOI: 10.1038/s41598-023-44953-3.	Non confronto.
Guerra Toro HI, Jaramillo AP, Caceres VM. Family-based interventions for pediatric	Non

obesity: a comprehensive systematic review and meta-analysis of their effectiveness. Cureus 2024, 16: e65919. DOI: 10.7759/cureus.65919.	intervento.
Hay P. A systematic review of evidence for psychological treatments in eating disorders: 2005-2012. Int J Eat Disord 2013, 46: 462-469. DOI: 10.1002/eat.22103.	Non partecipanti.
Jelalian E, Jandasek B, Wolff JC, et al. Cognitive-behavioral therapy plus healthy lifestyle enhancement for depressed, overweight/obese adolescents: results of a pilot trial. J Clin Child Adolesc Psychol 2019, 48 (suppl 1): S24-S33. DOI: 10.1080/15374416.2016.1163705.	Non confronto.
Jiang JX, Xia XL, Greiner T, et al U. A two year family based behaviour treatment for obese children. Arch Dis Child 2005, 90: 1235-1238. DOI: 10.1136/adc.2005.071753.	Non confronto.
Kelishadi R, Azizi-Soleiman F. Controlling childhood obesity: a systematic review on strategies and challenges. J Res Med Sci 2014, 19: 993-1008. PMID: 25538786.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Kurnik Mesarič K, Pajek J, Logar Zakrajšek B, et al. Cognitive behavioral therapy for lifestyle changes in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2023, 13: 12793. DOI: 10.1038/s41598-023-40141-5.	Non partecipanti.
Love-Osborne K, Fortune R, Sheeder J, et al. School-based health center-based treatment for obese adolescents: feasibility and body mass index effects. Child Obes 2014, 10: 424-431. DOI: 10.1089/chi.2013.0165.	Non confronto.
Lubans DR, Smith JJ, Plotnikoff RC, et al. Assessing the sustained impact of a school-based obesity prevention program for adolescent boys: the ATLAS cluster randomized controlled trial. Int J Behav Nutr Phys Act 2016, 13: 92. DOI: 10.1186/s12966-016-0420-8.	Non partecipanti.
Moores CJ, Bell LK, Miller J, et al. A systematic review of community-based interventions for the treatment of adolescents with overweight and obesity. Obes Rev 2018, 19: 698-715. DOI: 10.1111/obr.12660.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Newsome FA, Cardel MI, Chi X, et al. Wellness achieved through changing habits: a	Non

randomized controlled trial of an acceptance-based intervention for adolescent girls with overweight or obesity. Child Obes 2023, 19: 525-534. DOI: 10.1089/chi.2022.0116.	intervento.
Nguyen B, Shrewsbury VA, O'Connor J, et al. Twelve-month outcomes of the loozit randomized controlled trial: a community-based healthy lifestyle program for overweight and obese adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2012, 166: 170-177. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.841.	Non intervento.
Pakpour AH, Gellert P, Dombrowski SU, Fridlund B. Motivational interviewing with parents for obesity: an RCT. Pediatrics 2015, 135: e644-e652. DOI: 10.1542/peds.2014-1987.	Non confronto.
Paltoglou G, Chrousos GP, Bacopoulou F. Stress management as an effective complementary therapeutic strategy for weight loss in children and adolescents with obesity: a systematic review of randomized controlled trials. Children (Basel) 2021, 8: 670. DOI: 10.3390/children8080670.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Resnicow K, Taylor R, Baskin M, McCarty F. Results of go girls: a weight control program for overweight African-American adolescent females. Obes Res 2005, 13: 1739-1748. DOI: 10.1038/oby.2005.212.	Non confronto.
Roche J, Isacco L, Masurier J, et al. Are obstructive sleep apnea and sleep improved in response to multidisciplinary weight loss interventions in youth with obesity? A systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 2020, 44: 753-770. DOI: 10.1038/s41366-019-0497-7.	Non esito (solo OSA e *quality of sleep*).
Sahota P. Expert testimony to NICE Programme Development Group on lifestyle weight management services for overweight and obese children and young people: summary – effective behavioural components for CWM programmes. Leeds: School of Health and Wellbeing, Leeds Metropolitan University; [date unknown].	Non disegno: non RS.
Spadaccini D, Guazzotti S, Goncalves Correia FP, et al. Beyond bariatric surgery and weight loss medicaments. A systematic review of the current practice in obesity rehabilitative inpatient programs in adults and pediatrics. Front Nutr 2022, 9: 963709.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

DOI: 10.3389/fnut.2022.963709.	
Toledo PR, Lotufo-Neto F, Verdeli H, et al. Interpersonal psychotherapy for treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2023, 320: 319-329. DOI: 10.1016/j.jad.2022.09.070.	Non intervento.
Tsiros MD, Sinn N, Coates AM, et al. Treatment of adolescent overweight and obesity. Eur J Pediatr 2008, 167: 9-16. DOI: 10.1007/s00431-007-0575-z.	Non intervento.
Viner RM, Kinra S, Christie D, et al. Improving the assessment and management of obesity in UK children and adolescents: the PROMISE research programme including a RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2020 Mar. PMID: 32250582. DOI: 10.3310/pgfar08030.	Non RS.
Wengle JG, Hamilton JK, Manlhiot C, et al. The 'Golden Keys' to health - a healthy lifestyle intervention with randomized individual mentorship for overweight and obesity in adolescents. Paediatr Child Health 2011, 16: 473-478. DOI: 10.1093/pch/16.8.473.	Non confronto.
Wolf S, Winkler R. A systematic analysis of evaluation methods for inpatient children and adolescents rehabilitation programs. Klin Padiatr 2020, 232: 187-196. DOI: 10.1055/a-1177-1115.	Non RS.

PICO 3 (liraglutide)	
Referenza	**Motivo di esclusione**
Cleto AS, Schirlo JM, Beltrame M, et al. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 2025, 49: 21-30. DOI: 10.1038/s41366-024-01646-9.	Non intervento.
Cornejo-Estrada A, Nieto-Rodríguez C, León-Figueroa DA, et al. Efficacy of liraglutide in obesity in children and adolescents: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Children (Basel) 2023, 10: 208. DOI: 10.3390/children10020208.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Dai M, Dai S, Gu L, et al. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in overweight/obese and/or T2DM adolescents: a meta-analysis based on randomized controlled trials. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2024, 16: 323-333. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-1-5.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Diene G, Angulo M, Hale PM, et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2022, 108: 4-12. DOI: 10.1210/clinem/dgac549.	Non partecipanti.
Faghfouri AH, Musazadeh V, Mokari-Yamchi A, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in managing cardiometabolic risk factors in youth living with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis. Obes Rev 2025, 26: e13946. DOI: 10.1111/obr.13946.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Gou H, Zhai Y, Guo J. Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr 2023, 182: 5095-5108. DOI: 10.1007/s00431-023-05186-8.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Gupta S. A systemic review of pharmacological management of pediatric obesity. J Pharm Bioallied Sci 2025, 17 (suppl 1): S215-S221. DOI:	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

10.4103/jpbs.jpbs_661_24.	
Katole NT, Salankar HV, Khade AM, et al. The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese adolescents without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cureus 2024, 16: e66280. DOI: 10.7759/cureus.66280.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Kelly AS, Arslanian S, Hesse D, et al. Reducing BMI below the obesity threshold in adolescents treated with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg. Obesity (Silver Spring) 2023, 31: 2139-2149. DOI: 10.1002/oby.23808.	Non intervento.
Liu L, Shi H, Shi Y, et al. Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity or overweight: a systematic review and network meta-analysis. Pharmaceuticals (Basel) 2024, 17: 828. DOI: 10.3390/ph17070828.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes 2019, 14: e12495. DOI: 10.1111/ijpo.12495.	Non partecipanti.
Muñoz Rossi FA, Aristizábal EA, Saleh K, et al. Systematic review and meta-analysis of liraglutide treatment in children who are overweight or obese: a therapeutic paradigm shift? Cureus 2025, 17: e83738. DOI: 10.7759/cureus.83738.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Rodriguez N, Hartmann P. Antiobesity medications in adult and pediatric obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Pharmacol Rev 2025, 77: 100058. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100058.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr 2021, 236: 137-147.e13. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

Sedenho-Prado LG, Yugar LBT, Whitaker AR, et al. Metabolic outcomes and safety of GLP-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 2025, 49: 1469-1479. DOI: 10.1038/s41366-025-01790-w.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Shamim MA, Patil AN, Amin U, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adolescents with overweight or obesity with or without type 2 diabetes multimorbidity-a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2024, 26: 4302-4317. DOI: 10.1111/dom.15777.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Torbahn G, Jones A, Griffiths A, et al. Pharmacological interventions for the management of children and adolescents living with obesity-An update of a Cochrane systematic review with meta-analyses. Pediatr Obes 2024, 19: e13113. DOI: 10.1111/ijpo.13113.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Wahi G, St-Pierre J, Johnston BC, et al; Steering committee for updating Canada's clinical practice guideline for managing pediatric obesity. Effectiveness of pharmacological interventions for managing obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis framed using minimal important difference estimates based on GRADE guidance to inform a clinical practice guideline. Pediatr Obes 2024, 19: e13169. DOI: 10.1111/ijpo.13169.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al; STEP TEENS investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med 2022, 387: 2245-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.	Non intervento.
Yang S, Xin S, Ju R, Zang P. Pharmacological interventions for addressing pediatric and adolescent obesity: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2025, 20: e0314787. DOI: 10.1371/journal.pone.0314787.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, da Silva Ferreira IMC, et al. The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in youth with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2024, 16: 92. DOI: 10.1186/s13098-024-01337-5.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

Zhao G, Zhang Q, Wu F, et al. Comparison of weight loss and adverse events of obesity drugs in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2022, 15: 1119-1125. DOI: 10.1080/17512433.2022.2117152.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

PICO 4 (semaglutide)	
Referenza	**Motivo di esclusione**
Cleto AS, Schirlo JM, Beltrame M, et al. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 2025, 49: 21-30. DOI: 10.1038/s41366-024-01646-9.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Cornejo-Estrada A, Nieto-Rodríguez C, León-Figueroa DA, et al. Efficacy of liraglutide in obesity in children and adolescents: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Children (Basel) 2023, 10: 208. DOI: 10.3390/children10020208.	Non intervento.
Dai M, Dai S, Gu L, et al. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in overweight/obese and/or T2DM adolescents: a meta-analysis based on randomized controlled trials. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2024, 16: 323-333. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-1-5.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Faghfouri AH, Musazadeh V, Mokari-Yamchi A, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in managing cardiometabolic risk factors in youth living with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis. Obes Rev 2025, 26: e13946. DOI: 10.1111/obr.13946.	Non intervento
Gou H, Zhai Y, Guo J. Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr 2023, 182: 5095-5108. DOI: 10.1007/s00431-023-05186-8.	Non intervento
Gupta S. A systemic review of pharmacological management of pediatric obesity. J Pharm Bioallied Sci 2025, 17 (suppl 1): S215-S221. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_661_24.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Katole NT, Salankar HV, Khade AM, et al. The antiobesity effect and safety of	RS: sono stati

GLP-1 receptor agonist in overweight/obese adolescents without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cureus 2024, 16: e66280. DOI: 10.7759/cureus.66280.	valutati gli studi inclusi.
Kelly AS, Arslanian S, Hesse D, et al. Reducing BMI below the obesity threshold in adolescents treated with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg. Obesity (Silver Spring) 2023, 31: 2139-2149. DOI: 10.1002/oby.23808.	Non disegno.
Liu L, Shi H, Shi Y, et al. Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity or overweight: a systematic review and network meta-analysis. Pharmaceuticals (Basel) 2024, 17: 828. DOI: 10.3390/ph17070828.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Muñoz Rossi FA, Aristizábal EA, Saleh K, et al. Systematic review and meta-analysis of liraglutide treatment in children who are overweight or obese: a therapeutic paradigm shift? Cureus 2025, 17: e83738. DOI: 10.7759/cureus.83738.	Non intervento
Rodriguez N, Hartmann P. Antiobesity medications in adult and pediatric obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Pharmacol Rev 2025, 77: 100058. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100058.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr 2021, 236: 137-147.e13. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009.	Non intervento
Sedenho-Prado LG, Yugar LBT, Whitaker AR, et al. Metabolic outcomes and safety of GLP-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond) 2025, 49: 1469-1479. DOI: 10.1038/s41366-025-01790-w.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Shamim MA, Patil AN, Amin U, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adolescents with overweight or obesity with or without type 2 diabetes multimorbidity-a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2024, 26: 4302-4317. DOI: 10.1111/dom.15777.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.

Torbahn G, Jones A, Griffiths A, et al. Pharmacological interventions for the management of children and adolescents living with obesity-An update of a Cochrane systematic review with meta-analyses. Pediatr Obes 2024, 19: e13113. DOI: 10.1111/ijpo.13113.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Wahi G, St-Pierre J, Johnston BC, et al; Steering committee for updating Canada's clinical practice guideline for managing pediatric obesity. Effectiveness of pharmacological interventions for managing obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis framed using minimal important difference estimates based on GRADE guidance to inform a clinical practice guideline. Pediatr Obes 2024, 19: e13169. DOI: 10.1111/ijpo.13169.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Yang S, Xin S, Ju R, Zang P. Pharmacological interventions for addressing pediatric and adolescent obesity: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2025, 20: e0314787. DOI: 10.1371/journal.pone.0314787.	RS: sono stati valutati gli studi inclusi.
Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, da Silva Ferreira IMC, et al. The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in youth with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2024, 16: 92. DOI: 10.1186/s13098-024-01337-5.	Non intervento.
Zhao G, Zhang Q, Wu F, et al. Comparison of weight loss and adverse events of obesity drugs in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2022, 15: 1119-1125. DOI: 10.1080/17512433.2022.2117152.	Non intervento.

PICO 5-6 (chirurgia metabolica e bariatrica)	
Referenza	**Motivo di esclusione**
Ataya K, Al Jaafreh AM, El Bourji H, et alG. Roux-en-Y gastric bypass versus one anastomosis gastric bypass as revisional surgery after failed sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. J Metab Bariatr Surg 2023, 12: 57-66. DOI: 10.17476/jmbs.2023.12.2.57.	Non confronto.
Bezerra A, Boppre G, Freitas L, et al. Body composition changes in adolescents who underwent bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Curr Obes Rep 2024, 13: 107-120. DOI: 10.1007/s13679-023-00549-6.	Non confronto.
Foula M, Al Joaib N, Al Ghamdi F, et al. IBC Oxford University Oral Abstract 46 - Bariatric surgery for adolescent obesity: what is the current evidence? BJS 2025, 112, suppl 5: znaf036.046. https://doi.org/10.1093/bjs/znaf036.046	Non disegno (atti di congresso).
Horn DB, Aronne LJ, Le Roux CW, et al. Tirzepatide compared to semaglutide for the treatment of obesity: the SURMOUNT-5 Trial Efficacy and Safety. Obes Facts 2025, 18 (suppl 1): 000–000 657. DOI: 10.1159/000545547.	Non disegno (atti di congresso).
Pedroso FE, Angriman F, Endo A, et al. Weight loss after bariatric surgery in obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 413-422. DOI: 10.1016/j.soard.2017.10.003.	Non confronto.
Qi L, Guo Y, Liu CQ, et al. Effects of bariatric surgery on glycemic and lipid metabolism, surgical complication and quality of life in adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis 2017, 13: 2037-2055. DOI: 10.1016/j.soard.2017.09.516.	Non confronto.
Reece LJ, Sachdev P, Copeland RJ, et al. Intra-gastric balloon as an adjunct to lifestyle support in severely obese adolescents; impact on weight, physical activity, cardiorespiratory fitness and psychosocial well-being. Int J Obes (Lond) 2017, 41: 591-597. DOI: 10.1038/ijo.2016.192.	Non disegno.

Ruiz-Cota P, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Long-term outcomes of metabolic and bariatric surgery in adolescents with severe obesity with a follow-up of at least 5 years: a systematic review. Surg Obes Relat Dis 2019, 15: 133-144. DOI: 10.1016/j.soard.2018.10.016.	Non confronto.
Selvendran SS, Penney NC, Aggarwal N, et al. Treatment of obesity in young people-a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2018, 28: 2537-2549. DOI: 10.1007/s11695-018-3285-x.	Non confronto.
Shoar S, Mahmoudzadeh H, Naderan M, et al. Long-term outcome of bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis of 950 patients with a minimum of 3 years follow-up. Obes Surg 2017, 27: 3110-3117. DOI: 10.1007/s11695-017-2738-y.	Non confronto.
Wu Z, Gao Z, Qiao Y, et al. Long-term results of bariatric surgery in adolescents with at least 5 years of follow-up: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2023, 33: 1730-1745. DOI: 10.1007/s11695-023-06593-4.	Non confronto.

10.3. Appendice 3. Referenze studi inclusi

PICO 1. Diete chetogeniche	
1.	Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2012, 25: 697-704. DOI: 10.1515/jpem-2012-0131.
2.	Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. J Pediatr 2003, 142: 253-258. DOI: 10.1067/mpd.2003.4.
3.	Shalabi H, Alotaibi A, Alqahtani A, Alattas H, Alghamdi Z. Ketogenic diets: side effects, attitude, and quality of life. Cureus 2021, 13: e20390. DOI: 10.7759/cureus.20390.
4.	Brown A, Brosnahan N, Khazaei D, Wingrove J, Flint SW, Batterham RL. UK dietitians' attitudes and experiences of formula very low- and low-energy diets in clinical practice. Clin Obes 2022, 12: e12509. DOI: 10.1111/cob.12509.
5.	Guglielmi V, Capoccia D, Russo BB, et al. Knowledge, experiences, and perceptions relating to obesity management among primary care physicians in the Lazio Region, Italy. Front Endocrinol (Lausanne) 2023, 14: 1249233. DOI: 10.3389/fendo.2023.1249233.
6.	Pratt K, Cotto J, Xu J, Watowicz R, Walston M, Eneli I. Adolescents' and parents' perspectives of a revised protein-sparing modified fast (rPSMF) for severe obesity. Int J Environ Res Public Health 2019, 16: 3385. DOI: 10.3390/ijerph16183385.

PICO 2. Interventi strutturati ospedalieri e non	
1.	Bean MK, Powell P, Quinoy A, et al. Motivational interviewing targeting diet and physical activity improves adherence to paediatric obesity treatment: results from the MI Values randomized controlled trial. Pediatr Obes 2015, 10: 118-125. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2014.226.x.
2	Bejarano C, Milkes A, Hossain MJ, et al. Longitudinal associations of visit satisfaction and treatment alliance with outcomes in pediatric obesity clinic visits. Children's Health Care 2017, 46: 282-300. DOI: org/10.1080/02739615.2016.1163490.
3	Boodai SA, McColl JH, Reilly JJ. National Adolescent Treatment Trial for Obesity in Kuwait (NATTO): project design and results of a randomised controlled trial of a good practice approach to treatment of adolescent obesity in Kuwait. Trials 2014, 15: 234. DOI: 10.1186/1745-6215-15-234.
4	Braxton ME, Jang S, Ruiz AM, et al. Evaluating and understanding weight management experiences among adolescent girls during and after residential treatment for obesity. Obes Sci Pract 2025, 11: e70049. DOI: 10.1002/osp4.70049.
5	Cushing CC, Suorsa KI. Intensive treatments for pediatric obesity: an acceptability analogue study. Children's Health Care 2014, 43: 169-185. DOI: 10.1080/02739615.2013.837823.
6	DeBar LL, Stevens VI, Perrin N, et al. A primary care-based, multicomponent lifestyle intervention for overweight adolescent females. Pediatrics 2012, 129: e611-620. DOI: 10.1542/peds.2011-0863.
7	Gourlan M, Sarrazin P, Trouilloud D. Motivational interviewing as a way to promote physical activity in obese adolescents: a randomised-controlled trial using self-determination theory as an explanatory framework. Psychol Health 2013, 28: 1265-1286. DOI: 10.1080/08870446.2013.800518.
8	Grey M, Berry D, Davidson M, et al G. Preliminary testing of a program to prevent type 2 diabetes among high-risk youth. J Sch Health 2004, 74: 10-15. DOI: 10.1111/j.1746-1561.2004.tb06595.x.

9	Hofsteenge GH, Chinapaw MJ, Delemarre-van de Waal HA, Weijs PJ. Long-term effect of the Go4it group treatment for obese adolescents: a randomised controlled trial. Clin Nutr 2014, 33: 385-391. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.002.
10	Kong AS, Sussman AL, Yahne C, et al. School-based health center intervention improves body mass index in overweight and obese adolescents. J Obes 2013, 2013: 575016. DOI: 10.1155/2013/575016.
11	Makkes S, Renders CM, Bosmans JE, et al. One-year effects of two intensive inpatient treatments for severely obese children and adolescents. BMC Pediatr 2016, 16: 120. DOI: 10.1186/s12887-016-0659-x.
12	Norman G, Huang J, Davila EP, et al. Outcomes of a 1-year randomized controlled trial to evaluate a behavioral 'stepped-down' weight loss intervention for adolescent patients with obesity. Pediatr Obes 2016, 11: 18-25. DOI: 10.1111/ijpo.12013.
13	Pbert L, Druker S, Gapinski MA, et al. A school nurse-delivered intervention for overweight and obese adolescents. J Sch Health 2013, 83: 182-193. DOI: 10.1111/josh.12014.
14	Savoye M, Shaw M, Dziura J, et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. JAMA 2007, 297: 2697-2704. DOI: 10.1001/jama.297.24.2697.

PICO 3. Liraglutide	
1	Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. J Pediatr 2017, 181: 146-153. DOI: 0.1016/j.jpeds.2016.10.076.
2.	Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020, 382: 2117-2128. DOI: 0.1056/NEJMoa1916038.
3.	Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Technol Ther 2014, 16: 679-687. DOI: 10.1089/dia.2013.0366.
4.	Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019. 381: 637-646. DOI: 10.1056/NEJMoa1903822.
5.	Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, et al. Liraglutide for children 6 to < 12 years of age with obesity - A randomized trial. N Engl J Med 2025, 392: 555-565. DOI: 10.1056/NEJMoa2407379.
6.	Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, Wang S. The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children. Exp Ther Med 2017, 13: 1426-1430. DOI: 10.3892/etm.2017.4129.
7.	Kompaniyets L, Pierce SL, Porter R, et al. Prescriptions for obesity medications among adolescents aged 12-17 years with obesity - United States, 2018-2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025, 74: 337-344. DOI: 10.15585/mmwr.mm7420a1.
8.	Gourgari E, Huerta-Saenz L, Tonyushkina KN, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives. Pediatr Diabetes 2021, 22: 872-875. DOI: 10.1111/pedi.13234.

PICO 4. Semaglutide	
1.	Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med 2022, 387: 2245-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.
2.	Kompaniyets L, Pierce SL, Porter R, et al. Prescriptions for obesity medications among adolescents aged 12-17 years with obesity - United States, 2018-2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025, 74: 337-344. DOI: 10.15585/mmwr.mm7420a1.
3.	Gourgari E, Huerta-Saenz L, Tonyushkina KN, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives. Pediatr Diabetes 2021, 22: 872-875. DOI: 10.1111/pedi.13234.
4.	Peyyety V, Jankowski M, Apte S, et al. Youth perspectives on the use of medications for weight loss. J Adolesc Health 2025, 77: 262-268. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2025.02.011.

PICO 5-6. Chirurgia metabolica e bariatrica	
1	Carrano FM, Allocati E, Banzi R, et al. Surgery and minimally invasive devices for the treatment of obesity in children. Obes Rev 2025, 26: e13974. https://doi.org/10.1111/obr.13974.
2	Becetti I, Lopez AP, Galbiati F, et al. Changes in pancreatic steatosis by computed tomography 24 months after sleeve gastrectomy in youth with severe obesity. Surg Obes Relat Dis 2025, 21: 59-66. DOI: 10.1016/j.soard.2024.08.034.
3	O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: a randomized trial. JAMA 2010, 303: 519–526. DOI: 10.1001/jama.2010.81.
4	Roebroek YGM, Paulus GF, Talib A, et al. Weight loss and glycemic control after bariatric surgery in adolescents with severe obesity: a randomized controlled trial. J Adolesc Health 2024, 74: 597–604. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2023.10.024.
5	Hjelmesæth J, Hertel JK, Holt A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus lifestyle intervention for adolescents morbid obesity. Tidsskr Nor Lægeforen 2020, 140: 1–19. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0526.
6	Järvholm K, Janson A, Peltonen M, et al. Metabolic and bariatric surgery versus intensive non-surgical treatment for adolescents with severe obesity (AMOS2): a multicentre, randomised, controlled trial in Sweden. Lancet Child Adolesc Health 2023, 7: 249–260. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00373-X.
7	Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 174-183. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30424-7.
8	Childerhose JE, Eneli I, Steele KE. Adolescent bariatric surgery: a qualitative exploratory study of US patient perspectives. Clin Obes 2018, 8: 345-354. DOI: 10.1111/cob.12272.
9	Santry HP, Lauderdale DS, Cagney KA, et al. Predictors of patient selection in bariatric surgery. Ann Surg 2007, 245: 59-67. DOI: 10.1097/01.sla.0000232551.55712.b3.
10	Newsome FA, Newsome SM. Adolescent bariatric surgery: a parent and patient's perspective on the journey. Child Obes 2022, 18: 147-149. DOI: 10.1089/chi.2021.0255.

10.4. Appendice 4. Caratteristiche degli studi inclusi

Diete chetogeniche							
Studio	**Caratteristiche partecipanti**	**Intervento sperimentale**	**Controllo**	**Effetto chetogenico**	***Setting***	**Durata**	**Risultati**
Partsalaki 2012	Bambini/adolescenti con obesità (BMI > 95° percentile), 8–18 anni. N=58; Femmine 53%; Età 13 (SD 2.6); Altezza 155 (11.4); Peso 72.3 (21.8); BMI 29.5 (6.15); Vita 91.75 (14). Esclusi diabete/sindromi genetiche.	Dieta chetogenica <20 g/die CHO → 30–40 g/die. *Counseling* nutrizionale + esercizio ≥ 1 h/die + diario alimentare. N=29 (analizzati 21).	Dieta ipocalorica -500 kcal/die; 28–33% grassi, 50–55% carboidrati; stesso supporto ed esercizio. N=29 (analizzati 17).	Chetoni urinari quotidiani (*dipstick*)	Ambulatoriale	6 mesi	Peso: 65.7±13.6 *vs* 60.0±12.8; Riduzione peso: -8±14.5 *vs* -5.7±12.5; BMI: 26.3±3.9 *vs* 24.8±3.0; Riduzione BMI: -3.7±4.1 *vs* -3.2±3.0; Massa grassa: 19.0±8.0 *vs* 16.7±7.4; Vita:

							83.8±8.7 *vs* 81.8±7.7; Riduzione vita: -9.2±8.3 *vs* -7.2±8.5; Eventi avversi: NR.
Pena 1979	Soggetti con peso >120% ideale. N=104; età 6–14 anni; altri dati NR.	Dieta chetogenica <20 g/die CHO *ad libitum.*	Dieta ipocalorica 4.6 MJ (50% CHO, 30% grassi, 20% proteine).	Chetonuria quotidiana	NR	8 settimane	Dati non utilizzabili. Maggiore perdita di peso con dieta chetogenica.
Sondike 2003	Adolescenti con obesità primaria (BMI > 95° percentile). N=39; Età 14.6 (SD 1.85); Peso 95.75 (21.1); BMI 35.5.	Dieta *low-carb* ≤20 g/die → 40 g/die; *ad libitum*; esercizio 30 min 3x/settimana.	Dieta *low-fat* < 40 g/die grassi; 5 porzioni amidi; latticini magri/frutta/verdura; no bevande zuccherate. N=19 (analizzati 14).	Chetoni urinari quotidiani	Centro prevenzione aterosclerosi	12 settimane	Riduzione peso: -9.9 (SD9.3) *vs* -4.1 (SD4.9); Riduzione BMI: -3.3

		N=20 (analizzati 16).					(SD3) *vs* -1.5 (SD1.7); AE: stipsi/diarrea 3/16 *vs* NR; fatica NR *vs* 2/14.

Interventi comportamentali/psicologici strutturati ospedalieri e non					
Studio	**Intervento sperimentale**	**Controllo**	***Setting***	**Durata**	**Paese**
Boday 2014	6 sessioni di 1 ora, con discussione di gruppo condotta da medico nutrizionista e dietista, incentrata su riduzione sedentarietà, dieta e promozione attività fisica. Utilizzo di tecniche di cambiamento comportamentale, esplorazione dei pro e contro e della motivazione dei cambiamenti nella dieta, attività fisica e sedentarietà, automonitoraggio.	Assistenza di *routine*.	Ambulatorio MMG	6 mesi	Kuwait
De Bar 2011	16 incontri. A ogni sessione, controllo del peso e valutazione registri di automonitoraggio (sessioni telefoniche se impossibilitati a partecipare). L'intervento multicomponente	Materiali informativi, tra cui schemi di approcci basati su prove scientifiche per la gestione del peso.	Ambulatorio MMG	6 mesi	USA

	comprendeva: 1. cambiamento nelle abitudini alimentari; 2. aumento dell'attività fisica mediante forme di esercizio fisico adeguate allo sviluppo (es *exergaming*); 3. affrontare aspetti psicologici correlati (depressione, disturbi alimentari, scarsa immagine del proprio corpo); 4. formazione dei medici di base dei partecipanti, per sostenere in modo collaborativo gli obiettivi.	Guida per i genitori per aiutare gli adolescenti ad adottare uno stile di vita sano, risorse locali per la gestione del peso e attività salutari, e libri consigliati e materiali *online* su come cambiare in modo sano il proprio stile di vita.			
Gourlan 2013	6 colloqui motivazionali telefonici di 20 minuti in un periodo di 6 mesi (3 durante e 3 dopo), in aggiunta a programma *standard*, volto a ridurre la resistenza e risolvere l'ambivalenza nei confronti del cambiamento.	Programma *standard*: 2 sessioni individuali per un periodo di tre mesi, volte a promuovere dieta equilibrata, stile di vita sano e attività fisica, attraverso la trasmissione di informazioni sulle conseguenze del comportamento (relazione tra attività fisica e salute fisica e mentale, sulla base di studi epidemiologici), conseguenze per	Ospedale	6 mesi	Francia

		l'individuo (benefici e rischi di fare attività fisica sulla perdita di peso), stimolare la definizione di obiettivi comportamentali.			
Grey 2004	Apprendere le tecniche e l'applicazione della riduzione dei pensieri irrazionali e del dialogo interno; definizione di obiettivi + educazione nutrizionale e allenamento fisico + supporto telefonico settimanale durante l'estate.	Educazione nutrizionale (programma interattivo incentrato sulla famiglia e sensibile alle differenze culturali, 45 minuti/settimana) e allenamento fisico (dopo la scuola 2 giorni/ settimana per 45 minuti nell'arco di 16 settimane). Supporto telefonico settimanale durante l'estate.	Scuola	4 mesi	USA
Hofsteenge 2014	Go4it: intervento multidisciplinare di gruppo (dietologo, pediatra/endocrinologo e psicologo). 7 sessioni di 90 min in 3 mesi + 4 sessioni di gruppo di rinforzo a 6, 14, 26 e 36 settimane. Educazione su comportamenti alimentari sani, sedentarietà e attività fisica. Terapia cognitivo-	Trattamento usuale (invio dal dietologo).	Ambulatorio	3 mesi + 4 sessioni di rinforzo a 6, 14, 26 e 36	Olanda

	comportamentale per migliorare stile di vita e mantenere bilancio energetico. Due sessioni rivolte ai genitori.			settimane dopo intervento	
Kong 2013	ACTION: 8 sessioni, 1 ogni 2/3 settimane durante l'anno scolastico, di colloquio motivazionale e strategie per la riduzione del peso + utilizzo di DVD e materiale stampato come guida per definire gli obiettivi per dieta sana e attività fisica.	Un incontro con operatore del centro sanitario scolastico, in cui venivano date raccomandazioni per un peso sano.	Scuola	6 mesi	Messico
Makkes 2016	a) Programma intensivo in regime di ricovero nei giorni feriali per 6 mesi, poi 6 visite mensili di 2 giorni per 6 mesi. b) Programma intensivo di 2 mesi in regime di ricovero nei giorni feriali, poi visite bisettimanali di 2 giorni nei 4 mesi successivi, poi 6 visite mensili di 2 giorni. Durante la degenza, esercizio fisico 4 volte/settimana ed educazione alimentare/modifica del comportamento 1/settimana. Temi: autoregolazione, consapevolezza di sé, definizione obiettivi, controllo stimoli, capacità di adattamento, strategie cognitivo-comportamentali, gestione	Trattamento usuale (seguiti dal pediatra).	Clinica obesità infantile	12 mesi	Olanda

	contingenze.				
Norman 2016	*Stepped down*: fasi di 4 mesi con contatto iniziale intenso. Incontri mensili con educatore sanitario (gestione peso, identificazione ostacoli, risoluzione dei problemi). Obiettivo: perdere ≥ 2 kg ogni 4 mesi. Se non raggiunto, fase ripetuta; se raggiunto, passaggio a intensità ridotta (incontri bimensili). Telefonate bisettimanali in fase 1–2, mensili in fase 3. Distribuzione di materiali informativi.	Trattamento usuale potenziato: visita medica, una sessione con consulente sanitario e materiale informativo inviato mensilmente per posta.	Ambulatorio di pediatria	12 mesi	USA
Pbert 2013	*Lookin' Good Feelin' Good*: 6 sessioni di consulenza individuale durante l'orario scolastico. Approccio 5-3-2-1-0 per cinque cambiamenti comportamentali chiave (frutta/verdura, pasti programmati, riduzione sedentarietà, aumento attività fisica, limitare bevande zuccherate) con tecniche cognitivo-comportamentali.	6 visite individuali con infermiera scolastica per controllo peso, valutazione cambiamenti comportamentali e lettura di 6 opuscoli informativi.	Scuola	2 mesi	USA
Savoye 2007	Incontri bisettimanali per 6 mesi e poi quindicinali per altri 6 mesi. Nei primi 6 mesi: 2 sessioni di esercizio fisico (50 min) e 1 sessione di nutrizione/modifica del comportamento (40 min) a settimana. Interventi comportamentali: definizione	Un incontro ogni 6 mesi con suggerimenti per ridurre sedentarietà e consigli nutrizionali.	Clinica obesità infantile	12 mesi	USA

	obiettivi, controllo stimoli, gestione difficoltà e imprevisti.				

Farmaci					
Studio	**Partecipanti**	**Intervento**	**Confronto**	***Follow-up***	**Esiti**
Danne 2017	21 adolescenti (13-17 anni, 33% maschi) in stadio puberale Tanner 2-5. BMI ≥ 95° percentile per età e sesso, media 36 ± 4 kg/m^2. Criteri di esclusione: DM1.	Liraglutide sc (N = 14), partendo con 0.6 mg/die, con titolazione settimanale di 0.6 mg fino a max 3.0 mg/die.	*Placebo* (N = 7)	5 settimane	Effetti avversi correlati al trattamento. Variazione dal basale a fine trattamento di peso e BMI z-*score.*
Fox 2025	82 bambini (6-12 anni, media 10, 54% maschi) con obesità definite come BMI ≥ 95° percentile per età e sesso, media 31 ± 5.5 kg/m^2. Insulino-resistenza: 20%; intolleranza al glucosio: 12%; DM 2: 0.	Liraglutide sc (N = 56) 3 mg/die + modifiche individualizzate dello stile di vita con *counseling* a ogni visita da parte di personale sanitario qualificato per incoraggiare l'aderenza a dieta sana e 60 minuti/die di attività fisica	*Placebo* (N = 26) + modifiche dello stile di vita.	56 settimane di trattamento e 26 settimane di *follow-up*.	Variazione percentuale di peso e BMI dal basale. Numero di partecipanti con effetti avversi.

		moderata-intensa.			
Kelly 2020	251 adolescenti (12-18 anni, media 14.5, 49% maschi) con obesità (BMI corrispondente a un valore per l'adulto ≥ 30 kg/m^2 e ≥ 95° percentile per età e sesso, media 35.5 ± 5.4 kg/m^2), peso stabile e scarsa risposta alle sole modifiche dello stile di vita. Iperglicemia nel 25% (DM2 ammessi, DM1 esclusi).	Liraglutide sc (N = 125) 3 mg/die + modifiche dello stile di vita.	*Placebo* (N = 126) + modifiche dello stile di vita.	56 settimane di trattamento e 26 settimane di *follow-up*.	Variazione dal basale di BMI e BMI SDS *score.* Effetti avversi.
Weghuber2022	201 adolescenti (12-18 anni, media 15, 38% maschi) con obesità (BMI ≥ 95° percentile) o sovrappeso (BMI ≥ 85° percentile), media 37 ± 6.4 kg/m^2, media BMI SDS 3.31 ± 0.8, HbA1c 5.5%, con almeno una complicanza (IA trattata o meno	Semaglutide sc (N = 134) 2.4 mg/settimana + modifiche dello stile di vita che comprendevano *counseling* su dieta sana e 60 minuti/die di attività fisica moderata-intensa.	*Placebo* (N = 67) + modifiche dello stile di vita.	68 settimane	Variazione percentuale di BMI dal basale. Effetti avversi.

	13%, dislipidemia, OSAS, DM2 4%), e almeno un precedente tentativo riferito di terapia dietetica senza successo.				
Klein 2014	21 adolescenti (10–17 anni, media 14.5, 33% maschi) con DM2, BMI ≥ 85° percentile per età e sesso, media 40 kg/m^2, media BMI z-*score* 3.4.	Liraglutide sc (N = 14), iniziata con 0.3 mg/die , aumentata settimanalmente a 0.6 mg, 0.9 mg, 1.2 mg, e 1.8 mg.	*Placebo* (N = 7).	5 settimane	Studio di fase 1. Eventi avversi ed eventi avversi gravi. Variazioni di HbA1c.
Tamborlane 2019	135 adolescenti (10–17 anni, media 14.6, 38% maschi) con DM2 (HbA1c 7-11% se trattati con dieta ed esercizio, 6.5-11% con metformina ±insulina), BMI ≥ 85° percentile per età e sesso, media 33.9 ± 9.25 kg/m^2, media BMI SDS 2.94 ± 1.3. Criteri di esclusione: DM1, MODY, Ab anti-insulina o anti-GAD.	Liraglutide sc (N = 66) fino a 1.8 mg/die + metformina.	*Placebo* (N = 69) + metformina.	26 settimane in doppio cieco e poi 26 settimane di estensione in aperto.	Variazione dal basale di BMI z-*score.* Effetti avversi.

Zhou 2017	42 bambini di 6-18 anni (media 11 ± 2) con pre-diabete e BMI 31. Criteri di esclusione: malattie metaboliche genetiche, endocrinopatie, nefropatie, IA e dislipidemie.	Liraglutide sc (N = 21), partendo con 0.6 mg/die, aumentata a 1.2 mg/die dopo una settimana.	Modifiche dello stile di vita (N = 21): prescrizione *standard* di dieta ed esercizio fisico con regolare conversazione telefonica, *follow-up* ambulatoriale ed educazione dei genitori e dei bambini.	12 settimane	BMI Modifiche di HbA1C HDL LDL

Interventi chirurgici

Una descrizione dettagliata della RS inclusa (Carrano 2025) si trova nella tabella EtD relativa al PICO 6.

10.5. Appendice 5. *Evidence to decision (ETD) framework*

Quesito clinico: quali trattamenti sono efficaci e sicuri per la terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti (12-18 anni)?

10.5.1. PICO 1a e 1b: utilizzo delle diete chetogeniche nel paziente senza complicanze (1a) o con complicanze (1b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 1a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 1b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Diete chetogeniche.
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita.
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, qualità della vita (QOL), miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, recupero ponderale.

	Per il PICO 1b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione delle transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
***SETTING*:**	Pazienti ambulatoriali
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ **Non so**	In prima battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 11 febbraio 2025 sulle banche dati *Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Librar*y senza limiti di lingua, limitandosi alle revisioni sistematiche (RS). Dopo rimozione dei duplicati sono state individuate 43 pubblicazioni. Sette revisioni sono state acquisite come testo completo in quanto potenzialmente rilevanti. Tutte le RS sono state escluse, in quanto nessuno degli studi primari inclusi rispondeva al PICO di interesse (RCT che confrontavano negli adolescenti dieta chetogenica con modifiche dello stile di vita). In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT sulle stesse banche dati fino al 6/3/2025; dopo rimozione dei duplicati sono state individuate 295 pubblicazioni. 24 RCT sono state acquisite come testo completo in quanto potenzialmente rilevanti: 4 studi rispondevano ai criteri di inclusione, ma solo 2 riportavano risultati utilizzabili e sono stati infine inclusi (1, 2). Gli studi includono in tutto 97 partecipanti con obesità (BMI > 95% percentile) senza comorbilità. L'età media variava da 13 a 14.6 anni; la percentuale di femmine era del 53% in uno studio, non era riportato nell'altro. Il peso medio variava da 72.3 a 95.7 kg, il BMI variava da 29.5 a 35.5 kg/m^2, la circonferenza addominale media era di 91.75 cm nell'unico studio che riportava il dato.	Il *panel* ritiene che i dati reperiti per la popolazione di interesse non abbiano, da un punto di vista quantitativo e qualitativo, una sufficiente validità per consentire di esprimere un giudizio in merito alla dimensione degli effetti desiderabili.

Esiti	Effetto atteso assoluto* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con diete chetogeniche				
Variazione BMI z *score* *Follow-up* medio 2 mesi	Variazione media **0** SD	SMD **-0.24 SD** (da -0.96 a + 0.48)	-	30 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	
Riduzione BMI in kg/m^2 *Follow-up:* intervallo da 2 a 6 mesi	Variazione media **0** SD	SMD **-0.39 SD** (da -0.94 a +0.17)	-	68 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,c,d]	
Calo ponderale in kg *Follow-up*: intervallo da 2 a 6	Variazione media **0** SD	SMD **-0.42 SD** (da -0.99 a +0.14)	-	68 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,c,d]	

mesi						
Riduzione circonferenza vita in cm *Follow-up* medio 6 mesi	Variazione media **0** SD	SMD **-0.23 SD** (da -0.88 a +0.41)	-	38 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]	

1. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. J Pediatr 2003, 142: 253-258. DOI: 10.1067/mpd.2003.4..
2. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2012, 25: 697-704. DOI: 10.1515/jpem-2012-0131.

[a]Abbassato di un livello per rischio di *bias*: rischio di *selection bias* non chiaro, alto rischio di *performance bias*, rischio di *detection bias* non chiaro, alto rischio di *attrition bias.*

[b]Abbassato di 3 livelli per imprecisione: l'intervallo di confidenza va da effetto molto grande positivo a effetto medio negativo.

[c]Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: il trattamento del gruppo di controllo non è del tutto assimilabile a modifiche dello stile di vita.

[d]Abbassato di 3 livelli per imprecisione: l'intervallo di confidenza va da effetto molto grande positivo a piccolo negativo.

Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ **Non so**	Solo uno studio riporta i seguenti eventi avversi: • stipsi o diarrea: dieta basso contenuto di carboidrati 3/16 *vs* dieta a basso contenuto di lipidi NR; • *fatigue*: basso contenuto di carboidrati NR *vs* dieta a basso contenuto di lipidi 2/14.	

Certezza dell'evidenza: qual è la certezza sull'evidenza degli effetti**?**		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Molto bassa** ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata come molto bassa, per rischio di *bias*, mancanza di generalizzabilità e imprecisione.	

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante** ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati *Pubmed ed Embase* fino al 12 febbraio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono state individuate 475 pubblicazioni, 16 delle quali sono state valutate come testo completo. Inoltre abbiamo riguardato gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Non è stato incluso nessuno studio.	È un intervento che necessita di aderenza e costanza, difficile che tutti i pazienti possano valutare nello stesso modo questo approccio. Inoltre necessita di personale esperto che segua i pazienti per personalizzare il percorso.

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Dipende ○ **Non so**		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Costi elevati ○ **Costi moderati** ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Certezza dell'evidenza sulle risorse necessarie		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ **Non studi inclusi**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ **Nessuno studio incluso**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Riduce l'equità ○ **Probabilmente riduce l'equità** ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati *Pubmed ed Embase* fino al 12 febbraio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono state individuate 475 pubblicazioni, 16 delle quali sono state valutate come testo completo. Inoltre abbiamo riguardato gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Non è stato incluso nessuno studio.	Il *panel* ritiene che l'equità sarebbe ridotta, in quanto i costi sarebbero a carico delle famiglie dei pazienti.

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ **Non so**	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino al 12 febbraio di 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono state individuate 475 pubblicazioni, 16 delle quali sono state valutate come testo completo. Inoltre abbiamo riguardato gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati inclusi 6 studi (1-6), di cui due sono stati inclusi anche nella valutazione di efficacia (1, 2). **<u>Aderenza al trattamento</u>** ***Drop-out*** Un modo per valutare l'accettabilità del trattamento è considerare il numero dei partecipanti che hanno abbandonato lo studio. Riportiamo i dati dei *dropout* degli studi inclusi nella valutazione di efficacia (1, 2).	Il *panel* ritiene che i dati non siano sufficienti per poter esprimere un giudizio sull'accettabilità della dieta chetogenica da parte degli adolescenti.

Esiti	Effetto atteso assoluto * (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con diete chetogeniche				
Drop-out *Follow-up*: intervallo da 2 a 6 mesi	Popolazione in studio		**RR 0.69** (0.37-1.28)	97 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]	
	354 per 1000	**244 per 1000** (131-453)				

1. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. J Pediatr 2003, 142: 253-258. DOI: 10.1067/mpd.2003.4..
2. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2012, 25: 697-704. DOI: 10.1515/jpem-2012-0131.

[a]Abbassato di un livello per rischio di *bias*: rischio di *selection bias* non chiaro, alto rischio di *performance bias*, rischio di *detection bias* non chiaro, alto rischio di *attrition bias*.

[b]Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: il trattamento del gruppo di controllo non è del tutto assimilabile a modifiche dello stile di vita.

[c]Abbassato di 1 livello per imprecisione: l' intervallo di confidenza attraversa la linea di non differenza.

Sospensione della dieta

Nello studio di Sondike 2003 è stato chiesto ai partecipanti il motivo della sospensione della dieta. I partecipanti che hanno interrotto i trattamenti hanno riportato le seguenti ragioni:

	Dieta a basso contenuto di carboidrati (LC) (n = 20)	Dieta a basso contenuto di lipidi (LF) (n = 19)
Disagio nel consumare dieta ricca di grassi	2/4	
Dover tornare per le valutazioni di *follow-up*	1/4	1/5
Mancata compliance con la dieta	1/4	2/5
Scelte alimentari limitate		2/5

<u>Attitudini ed esperienze dei professionisti sanitari</u>

Brown 2022 (4)

Lo studio, condotto in UK, ha esplorato le attitudini e le esperienze dei dietisti riguardo l'uso di diete a bassissimo contenuto energetico (VLED) e diete a basso contenuto energetico (LED), attraverso un'indagine

	online tra settembre 2019 e aprile 2020. In totale, sono stati inclusi nell'analisi 152 partecipanti. Il 71.7% dei partecipanti ha riferito di utilizzare attualmente VLED/LED nella pratica clinica. Il 53.5% ha riferito di utilizzare VLED/LED per trattare il sovrappeso o l'obesità, il 58.1% le ha utilizzate per la remissione del DM2 e il 51.9% come parte della gestione del DM2. Ai partecipanti è stato chiesto di valutare la loro fiducia in queste diete e la motivazione a utilizzarle utilizzando una scala Likert a 10 punti (da '1' = meno a '10' = più): • punteggio mediano per la motivazione a utilizzare le diete nella pratica clinica: 8 (IQR 7-10); • punteggio mediano per la fiducia in queste diete: 8 (IQR 6-9). ***Guglielmi 2023*** (5) Lo studio ha esplorato le conoscenze, le esperienze e le percezioni dei Medici di Medicina Generale nella Regione Lazio in merito alla gestione dell'obesità. Il sondaggio consisteva in 24 domande a risposta chiusa, relative a: valutazione dell'obesità; trattamento dell'obesità; collegamenti con i Centri regionali per la gestione dell'obesità; attitudini verso l'obesità. Hanno risposto 68 partecipanti che visitavano regolarmente pazienti con obesità Per la gestione dei pazienti con obesità: • invio a uno specialista in nutrizione 27%;	

	• invio a un dietista 25%; • invio a un endocrinologo 10.3%; • presa in carico del paziente con un piano personalizzato 20.6%; • presa in carico del paziente con dieta prestabilita 16.2%. Diete prestabilite più spesso prescritte: • a basso contenuto calorico 92%; • a basso indice glicemico 72%; • a basso contenuto di carboidrati 56%; • a contenuto calorico molto basso 8%; • chetogeniche a contenuto calorico molto basso 12%. **<u>Soddisfazione con il trattamento</u>** ***Pratt 2019*** (6) Lo studio ha valutato l'accettabilità tra gli adolescenti (11–18 anni) e i loro genitori dell'uso per 12 mesi del digiuno modificato per la protezione delle proteine (rPSMF) per il trattamento dell'obesità grave in una clinica terziaria di gestione del peso in età pediatrica. Le valutazioni di accettabilità includevano le percezioni degli adolescenti e dei genitori sui benefici, il livello di soddisfazione e le difficoltà nell'uso dell'rPSMF.	

I sondaggi sono stati completati da adolescenti e genitori al basale, a 1, 3, 6 e 12 mesi.

Aderenza al trattamento:

- a 1 mese 50%;
- a 3 mesi 47%;
- a 6 mesi 16.7%;
- a 12 mesi 11.8%.

Soddisfazione nel trattamento, misurata con scala Likert 1-100:

	Follow-up			
	1 mese	**3 mesi**	**6 mesi**	**12 mesi**
La dieta a basso contenuto di carboidrati ed alto contenuto proteico ha aiutato a perdere peso?				
Adolescenti	64.44 (DS 26.72)	58.88 (DS 18.31)	56.80 (DS 24.46)	49.19 (DS 25.83)
Genitori	82.11 (DS 21.27)	71.61 (DS 28.65)	63.71 (DS 25.16)	60.72 (DS 29.99)
Soddisfazione per la perdita di peso raggiunta				
Adolescenti	64.44 (DS 26.72)	58.88 (DS 18.31)	56.80 (DS 24.46)	49.19 (DS 25.83)
Genitori	82.11 (DS 21.27)	71.61 (DS 28.65)	63.71 (DS 25.16)	60.72 (DS 29.99)
Difficoltà nel seguire la dieta				
Adolescenti	68.13 (DS 17.84)	56.18 (DS 26.69)	59.41 (DS 26.70)	62.00 (DS 20.80)
Genitori	66.44 (DS 18.57)	61.72 (DS 25.59)	57.94 (DS 28.24)	69.35 (DS 22.71)

La dieta a basso contenuto di carboidrati ed alto contenuto proteico ha aiutato a perdere peso.

Nel complesso, la soddisfazione sia degli adolescenti che dei genitori è diminuita nel corso dei 12 mesi.

I genitori e gli adolescenti hanno segnalato la mancanza di varietà alimentare e la difficoltà nel seguire il protocollo come sfide nell'utilizzo dell'rPSMF.

Shalabi 2021 (3)

Questo studio osservazionale retrospettivo ha valutato l'esperienza di persone che hanno sperimentato o praticano una dieta chetogenica attraverso un sondaggio *online*. Hanno risposto 226 soggetti. Oltre la metà (55.3%) della popolazione aveva un'età compresa tra 18 e 35 anni, solo 8 (3.5%) avevano età < 18 anni.

Il 55.3% dei rispondenti era affetto da obesità, il 69.9% ha adottato una dieta chetogenica per più di un mese.

Eventi avversi riferiti

	Lieve	**Moderata**	**Severa**
Nausea	29.2%	16.4%	5.8%
Vertigini	39.8%	27.4%	11.5%
Stipsi	19.9%	38.9%	14.6%
Fiacchezza	29.6%	27.4%	14.6%

Ipoglicemia	17.7%	7.1%	4.9%
Alitosi	23.0%	16.8%	13.7%
Dolori addominali	19%	8.4%	2.2%

Complessivamente, il 90.3% si è dichiarato soddisfatto per aver adottato una dieta chetogenica e l'81.9% la raccomanderebbe a chiunque voglia perdere peso; 6/8 partecipanti con età < 18 anni si sono dichiarati soddisfatti per aver adottato una dieta chetogenica.

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ **Varia** ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati *Pubmed ed Embase* fino al 12 febbraio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono state individuate 475 pubblicazioni, 16 delle quali sono state valutate come testo completo. Inoltre abbiamo riguardato gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, è stato incluso uno studio (4). L'obiettivo dello studio di Brown et al, 2022 era esplorare le attitudini e le esperienze dei dietisti del Regno Unito riguardo a VLED e LED, così come le barriere nell'implementazione. 152 partecipanti sono stati inclusi nell'analisi. Barriere nella pratica clinica per l'implementazione delle diete a bassissimo contenuto energetico (VLED) e a basso contenuto energetico (LED): • costi elevati 66.1%; • scarsa aderenza dei pazienti 57.1%.	Il *panel* ritiene che i costi elevati della dieta chetogenica e i costi indiretti, tutti a carico dei partecipanti, possano costituire un importante limite per le famiglie a medio e basso reddito.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	**Non so**
EFFETTI INDESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	**Non so**
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente non importante incertezza o variabilità**	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	**Non so**

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	Costi alti	**Costi moderati**	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Non studi inclusi**
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	**Non studi inclusi**
EQUITÀ	Ridotta	**Probabilmente ridotta**	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Dipende	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	**Non so**
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		**Dipende**	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	Raccomandazione condizionata per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
Il *panel* ritiene di non avere dati sufficienti per poter formulare una raccomandazione relativamente alla dieta chetogenica.
Giustificazione
Considerazioni relative ai sottogruppi
Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

DIMENSIONE SALUTE DEL PIANETA

Dieta chetogenica			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Un'ampia analisi statunitense basata sul NHANES, che ha confrontato i modelli alimentari, ha rilevato che tra i principali modelli alimentari le diete chetogeniche presentano la più alta intensità di gas serra per 1000 kcal (7). La letteratura europea sull'influenza dietetica identifica costantemente la carne di ruminanti come il gruppo alimentare con il più alto impatto climatico, seguita da altre carni e latticini (8).	Dieta chetogenica: **2.91 kg CO_2e/1000 kcal**. A 2000 kcal/die ≈ **2.1 t CO_2e/anno**, equivalenti ~4.2 volte la dieta vegana e ~30% maggiore della dieta onnivora *standard* (7).	Elevata dipendenza da carne di ruminanti, grassi animali e latticini ad alto contenuto di grassi; metano (CH_4) dalla fermentazione enterica; emissioni derivanti dalla produzione di mangimi; gestione del letame.
Nuove realtà	I materiali a contatto con gli alimenti sono fonti riconosciute di contaminanti endocrino-attivi. Gli imballaggi, in particolare quelli in plastica o in materiali riciclati, possono contaminare gli alimenti con sostanze chimiche che interferiscono con il sistema endocrino (9).	Nessuna quantificazione diretta cheto-specifica; i contaminanti associati all'imballaggio includono **bisfenoli e ftalati**.	Maggiore dipendenza da prodotti animali confezionati, catene di trasformazione alimentare, *input* per la produzione animale (farmaci veterinari).

Integrità della biosfera	Lo studio EPIC-Oxford (n = 55 504) ha collegato le diete a indicatori di biodiversità basati sull'analisi del ciclo vitale (LCA); la perdita di biodiversità è aumentata in modo uniforme con l'assunzione di prodotti di origine animale (10). La modellazione comparativa dell'LCA di sei modelli dietetici ha mostrato un potenziale di eutrofizzazione più elevato nelle diete chetogeniche e in quelle ricche di altri alimenti di origine animale (11).	I vegani hanno avuto un impatto sulla biodiversità pari a circa il 34.3% (UI 12-65%) rispetto ai grandi consumatori di carne (≥ 100 g/giorno) (10). La dieta chetogenica è classificata tra i modelli di eutrofizzazione più elevati (11).	Trasformazione dell'*habitat* per bestiame/mangimi; deflusso di azoto (N) e fosforo (P) da fertilizzanti; eutrofizzazione causata dal letame; monocolture di mangimi.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	La modellazione comparativa LCA (2000 kcal/die) ha evidenziato che le diete chetogeniche sono tra i modelli con il più elevato consumo di acqua. I dati sull'impronta idrica globale evidenziano forti contrasti a livello di prodotto (12). Anche l'EPIC-Oxford ha evidenziato un aumento del consumo di acqua dolce con l'aumento del consumo di carni animali (10).	Manzo ≈ 15 400 L/kg contro cereali ≈ 1000-1600 L/kg. La dieta chetogenica è stata classificata tra le diete con i più alti tassi di sospensione negli studi di modellazione (11).	Irrigazione di colture foraggere; acqua potabile per il bestiame; deflusso del letame che contribuisce alla degradazione dell'acqua dolce.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Il confronto LCA di sei modelli dietetici ha mostrato che le diete chetogeniche e quelle ricche di altri alimenti di origine animale richiedono più terreno rispetto alle diete a predominanza vegetale (11). L'EPIC-Oxford conferma un aumento uniforme dell'uso del	Le diete ricche di carne animale richiedono sostanzialmente più terreno agricolo per kcal; in particolare, la carne di ruminanti	Espansione dei pascoli; coltivazione di colture foraggere; pressione di deforestazione; minore

	suolo con il maggior consumo di carne animale (10).	richiede molto terreno (10,11).	efficienza di conversione calorica del bestiame.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura è responsabile di circa il 93% delle emissioni di NH_3 nell'UE (13). L'NH_3 contribuisce alla formazione secondaria di $PM_{2.5}$. I modelli statunitensi stimano circa 15 900 decessi all'anno dovuti all'inquinamento atmosferico dovuto alla produzione alimentare, di cui circa l'80% attribuibile ad alimenti di origine animale (14).	L'NH_3 proveniente dal bestiame e dal letame è il precursore dominante degli aerosol agricoli (13,14).	Emissioni di ammoniaca -> particolato secondario; spargimento di fertilizzanti; volatilizzazione del letame; produzione di mangimi.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali) (10). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive (15). I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti (15).	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle

		−210 kg di CO_2e/anno (8). Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio (16).	emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica (17).	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale (18). Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne (10).	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford) (10).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.

Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame (19). I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale (20).	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg (12,21). La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici) (20).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento dell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno (8). Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg (22).	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno (8). Consumo di manzo: 20-200 m^2·anno/kg *vs* legumi 1-10 m^2·anno/kg (22).	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi (13).	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura (17); circa l'80% è legato al consumo di	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie

		alimenti di origine animale (14).	all'uso della bicicletta/ camminata.

Le diete chetogeniche comportano un impatto ambientale sostanzialmente maggiore rispetto alle modifiche dello stile di vita in tutti e sei i domini valutati sui limiti planetari. Per quanto riguarda il cambiamento climatico, le diete chetogeniche generano le emissioni di gas serra più elevate di qualsiasi altro modello alimentare valutato in una grande analisi basata sul NHANES statunitense (circa 2.1 tonnellate di CO_2e per persona all'anno con un apporto standard di 2000 kcal/die, corrispondenti a circa 4.2 volte le emissioni di una dieta vegana e circa il 30% in più rispetto a una dieta onnivora standard) (7). L'elevata dipendenza delle diete chetogeniche dalla carne di ruminanti e dai prodotti animali ad alto contenuto di grassi conferisce analogamente impatti negativi sproporzionati sull'integrità della biosfera, sull'uso dell'acqua dolce, sul consumo di suolo e sull'immissione di aerosol nell'atmosfera rispetto alle modifiche dello stile di vita basate sul consumo vegetale (10,11). Le modifiche dello stile di vita che incorporano un ridotto consumo di prodotti animali e la mobilità attiva, al contrario, sono associate a riduzioni annuali sostenute delle emissioni di gas serra di 210-760 kg di CO_2e per persona all'anno (8), insieme a benefici collaterali misurabili per la biodiversità, l'uso dell'acqua, l'uso del suolo e la qualità dell'aria. Le evidenze scientifiche sulla salute planetaria favoriscono in modo coerente e netto le modifiche dello stile di vita rispetto alle diete chetogeniche.

I limiti del pianeta	Dieta chetogenica	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	 ~2.1 t CO_2e/anno	 Minori emissioni (-25-55%)	Dieta chetogenica ≈4× dieta vegana, ~+30% dieta onnivora
Nuove realtà	 Imballaggio + esposizione a interferenti endocrini	 Riduzione degli imballaggi dei cibi ultraprocessati	Leggermente peggiore per la dieta chetogenica a seconda dell'implementazione
Integrità della biosfera	 Maggiore eutrofizzazione + impatto sulla biodiversità	 Minor perdita di biodiversità	Chiaro svantaggio per la dieta chetogenica
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	 Elevato prelievo di acqua	 Minore richiesta di acqua da parte del bestiame	Importante svantaggio
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	 Maggior consumo di suolo	 700-1500 m^2/anno	Chiaro svantaggio
Immissione di aerosol nell'atmosfera	 NH_3 più elevato correlato al bestiame	 Minori emissioni di NH_3	Importante svantaggio

Giudizio								
Altamente indesiderabile	Moderatamente indesiderabile	**Lievemente indesiderabile**	Né desiderabile né indesiderabile	Lievemente desiderabile	Moderatamente desiderabile	Altamente desiderabile	Sostanziali variazioni	Non so

Considerazioni aggiuntive: i dati della letteratura ritrovati sono relativi alla popolazione adulta e alla dieta chetogenica basata su alimenti di origine animale. I risultati potrebbero essere diversi con dieta chetogenica basata su proteine di origine vegetale.

Il *panel* non ritiene di dover modificare la raccomandazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2012, 25: 697-704. DOI: 10.1515/jpem-2012-0131.
2. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. J Pediatr 2003, 142: 253-258. DOI: 10.1067/mpd.2003.4.
3. Shalabi H, Alotaibi A, Alqahtani A, Alattas H, Alghamdi Z. Ketogenic diets: side effects, attitude, and quality of life. Cureus 2021, 13: e20390. DOI: 10.7759/cureus.20390.
4. Brown A, Brosnahan N, Khazaei D, Wingrove J, Flint SW, Batterham RL. UK dietitians' attitudes and experiences of formula very low- and low-energy diets in clinical practice. Clin Obes 2022, 12: e12509. DOI: 10.1111/cob.12509.
5. Guglielmi V, Capoccia D, Russo BB, et al. Knowledge, experiences, and perceptions relating to obesity management among primary care physicians in the Lazio Region, Italy. Front Endocrinol (Lausanne) 2023, 14: 1249233. DOI: 10.3389/fendo.2023.1249233.

6. Pratt K, Cotto J, Xu J, Watowicz R, Walston M, Eneli I. Adolescents' and parents' perspectives of a revised protein-sparing modified fast (rPSMF) for severe obesity. Int J Environ Res Public Health 2019, 16: 3385. DOI: 10.3390/ijerph16183385.
7. O'Malley K, Willits-Smith A, Rose D. Popular diets as selected by adults in the United States show wide variation in carbon footprints and diet quality. Am J Clin Nutr 2023, 117: 701-708. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.01.009.
8. Hallström E, Carlsson-Kanyama A, Börjesson P. Environmental impact of dietary change: a systematic review. J Cleaner Prod 2015, 91: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.12.008.
9. de Paula LCP, Alves C. Food packaging and endocrine disruptors. J Pediatr (Rio J). 2024, 100 suppl 1: S40-S47. DOI: 10.1016/j.jped.2023.09.010.
10. Scarborough P, Clark M, Cobiac L, et al. Vegans, vegetarians, fish-eaters and meat-eaters in the UK show discrepant environmental impacts. Nat Food 2023, 4: 565-574. DOI: 10.1038/s43016-023-00795-w.
11. Yacoub Bach L, Jana BE, Adaeze Egwatu CF, et al. A sustainability analysis of environmental impact, nutritional quality, and price among six popular diets. Front Sustain Food Syst 2023, 7: 10211906. DOI: 10.3389/fsufs.2023.1021906
12. Mekonnen MM, Hoekstra AY. The green, blue and grey water footprint of farm animals and animal products. Volume 1: Main Report. Value of Water Research Report Series No. 48. Delft, The Netherlands: UNESCO-IHE Institute for Water Education, 2010.
13. European Environment Agency. Ammonia emissions from agriculture and other sources (Indicator). 2025.
14. Domingo NGG, Balasubramanian S, Thakrar SK, et al. Air quality-related health damages of food. Proc Natl Acad Sci U S A 2021, 118: e2013637118. DOI: 10.1073/pnas.2013637118.
15. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. A perspective on the transition to plant-based diets: a diet change may attenuate climate change, but can it also attenuate obesity and chronic disease risk? Adv Nutr 2020, 11: 1-9. DOI: 10.1093/advances/nmz090.
16. Brand C, Dons E, Anaya-Boig E, et al. The climate change mitigation effects of daily active travel in cities. Transp Res D Transp Environ 2021, 93: 102764.

https://doi.org/10.1016/j.trd.2021.102764.

17. Clark MA, Springmann M, Hill J, Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. Proc Natl Acad Sci USA 2019, 116: 23357-23362. DOI: 10.1073/pnas.1906908116.
18. Aleksandrowicz L, Green R, Joy EJM, et al. Environmental impacts of dietary shifts in India: a modelling study using nationally-representative data. Environ Intern 2019, 126: 207-215. DOI: 10.1016/j.envint.2019.02.004.
19. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019, 393: 447-492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
20. Jalava M, Kummu M, Porkka M, et al. Diet change—a solution to reduce water use? Environ Res Lett 2014, 9: 074016. DOI: 10.1088/1748-9326/9/7/074016.
21. Pimentel D, Berger B, Filiberto D, et al. Water resources: agricultural and environmental issues. BioScience 2004, 54: 909-918. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0909:WRAAEI]2.0.CO;2.
22. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science 2018, 360: 987-992. DOI: 10.1126/science.aaq0216.

10.5.2. PICO 2a e 2b: utilizzo di intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non nel paziente senza complicanze (2a) o con complicanze (2b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 2a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 2b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Intervento comportamentale/psicologico strutturato
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, qualità della vita (QOL), miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, recupero ponderale.

	Per il PICO 2b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
***SETTING*:**	Pazienti in ambito di ricovero ospedaliero e non (ambulatoriale, *day-hospital/day-service*)
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ **Piccoli** ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	In prima battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 10 aprile 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library, senza limiti di lingua, limitando alle revisioni sistematiche (RS). Dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 350 *record*. Diciassette RS sono state acquisite in *full text,* in quanto potenzialmente rilevanti. Nessuna revisione è stata inclusa. Una revisione (Al-Khudairy 2017) è stata utilizzata come fonte di referenze di studi potenzialmente rilevanti. Sono stati acquisiti e valutati 20 *full text* di RCT. In seconda battuta è stata effettuata sulle stesse banche dati una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT pubblicati dopo il 2016 (data della ricerca bibliografica della RS di migliore qualità considerata come fonte di referenze) fino al 28 aprile 2025. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 193 *record*. Tre RCT sono stati acquisiti in *full text,* in quanto potenzialmente rilevanti. In totale sono stati valutati da *full text* 24 RCT. Nessuno studio individuato risponde esattamente ai criteri di inclusione, così come definiti nel PICO. Inoltre, gli studi individuati sono estremamente eterogenei, sia per tipo di intervento sperimentale e di controllo, sia per il *setting*. Si è deciso di considerare gli studi che abbiano nel braccio sperimentale un intervento più intenso, in cui la parte comportamentale/psicologica è strutturata e preveda anche incoraggiamento, educazione e monitoraggio di attività fisica e dieta, anche se la dieta e l'attività fisica non sono prescritte ed erogate in modo strutturato e controllato. Nel braccio	

	di controllo gli studi inclusi hanno o un intervento meno intenso senza la componente psicocomportamentale strutturata, o la terapia abituale. Seguendo questo approccio sono stati inclusi 11 studi (Bean 2014, De Bar 2011, Gourlan 2013, Savoye 2007, Makkes 2016, Bodai 2014, Grey 2004, Hofsteenge 2014, Norman 2016, Pbert 2013, Kong 2013). Lo studio di Bean et al 2014 valuta se l'aggiunta del colloquio motivazionale all'intervento strutturato T.E.E.N.S. (*Teaching Encouragement Exercise Nutrition Support*) *Program* aumenta l'aderenza al trattamento. T.E.E.N.S è un approccio multidisciplinare, che comprende attività fisica, intervento dietetico e supporto comportamentale. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere colloquio motivazionale + T.E.E.N.S. verso T.E.E.N.S. Siccome gi unici esiti considerati sono la permanenza in trattamento e la partecipazione alle singole sessioni, lo studio non è stato ulteriormente considerato. Tutti gli studi includono adolescenti con età media che varia dai 12 ai 15 anni. La percentuale di femmine varia dal 40% al 70% in tutti gli studi tranne uno, che includeva solo femmine (Debar 2011). Tre studi escludono partecipanti con comorbilità legata al peso, uno studio (Makkes 2016) include anche pazienti con comorbilità, i rimanenti non riportano l'informazione.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con intervento strutturato psicologico, dieta ed esercizio fisico				
BMI z-*score*	media **0**	SMD **-0.2** (da -0.43 a +0.04)	-	633 (6 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]	
BMI	media **0**	SMD **-0.25** (da -0.55 a +0.04)	-	802 (8 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]	
kg	media **0**	SMD **-0.2** (da -0.62 a +0.23)	-	561 (5 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,e,f]	
Circonferenza addominale (cm)	media **0**	SMD **-0.11** (da -0.31 a +0.08)	-	424 (5 RCT)	⊕◯◯◯ Molto	

					bassa[a,b,c]	
QoL	media **0**	SMD +**0.4** (0.09-0.72)	-	161 (1 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d,g]	

[a]Abbassato di un livello per rischio di *bias*: tutti gli studi tranne uno ad alto rischio di *attrition bias.*

[b]Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: nessuno studio individuato comprende tutte e tre le componenti di intervento (comportamentale/psicologica, dieta ed esercizio fisico). Nella maggior parte degli studi solo la componente comportamentale/psicologica è strutturata.

[c]Abbassato di un livello per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano una soglia.

[d]Abbassato di 2 livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano due soglie.

[e]Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I^2: 82%.

[f]Abbassato di 3 livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano tre soglie.

[g]Abbassato di 1 livello per rischio di *bias*: lo studio è ad alto rischio di *attrition bias*.

Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ **Non so**	Nessuno degli studi inclusi ha valutato gli eventi avversi del trattamento.	

Certezza dell'evidenza		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Molto bassa** ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa per tutti gli esiti. La certezza è stata abbassata per rischio di *bias* ,imprecisione della stima, ed eterogeneità. È stata abbassata anche per mancanza di generalizzabilità, in quanto nessuno studio individuato comprende tutte e tre le componenti di intervento (comportamentale/ psicologica, dieta ed esercizio fisico) implementate in modo strutturato. Nella maggior parte degli studi è strutturata solo la componente comportamentale/psicologica.	

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ **Nessuna incertezza o variabilità importante**	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino al 10 aprile 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 229 *record*. Sono stati valutati in *full text* 8 studi. Inoltre sono stati valutati anche gli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili e indesiderabili. Nessuno studio è stato incluso.	

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto??		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ **Probabilmente favorisce l'intervento** ○ Favorisce l'intervento ○ Dipende ○ Non so		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ **Non so**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: qual è la certezza sulle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ **Nessuno studio incluso**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ **Nessuno studio incluso**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ **Varia** ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino al 10 aprile 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 229 *record*. Sono stati valutati in *full text* 8 studi. Inoltre sono stati valutati anche gli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili e indesiderabili. Nessuno studio è stato incluso.	Siccome l'assistenza nel SSN può diventare costosa, è utile incoraggiare l'intervento nell'ambito scolastico

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ **Probabilmente sì** ○ Sì ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino al 10 aprile 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 229 *record*. Sono stati valutati in *full text* 8 studi. Inoltre sono stati valutati anche gli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili e indesiderabili. Sono stati inclusi 13 studi (Bean 2014, De Bar 2011, Gourlan 2013, Savoye 2007, Makkes 2016, Bodai 2014, Hofsteenge 2014, Norman 2016, Pbert 2013, Kong 2013, Braxton 2025, Cushing 2016, Bejarano 2016). ***Dropouts* (per qualsiasi causa)** I risultati relativi ai *dropout* sono riportati in 10 RCT inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95% CI)		Effetto relativo (IC95%)	№ partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con intervento strutturato psicologico, dieta ed esercizio fisico				
Dropout (per qualsiasi causa) *Follow-up*: da 6 mesi a 18 mesi.	Popolazione in studio		**RR 0.88** (0.74-1.04)	1116 (10 RCT)	-	
	288 per 1000	**254 per 1000** (213-300)				

Braxton 2025

Gli obiettivi dello studio erano:

- valutare l'effetto di un programma di trattamento residenziale a lungo termine (focalizzato sul trattamento delle ragazze adolescenti con obesità);
- esplorare le percezioni delle ragazze sulla gestione del peso durante e dopo la partecipazione al programma.

	L'Accademia GEM (“Gratitudine, Empatia, Missione”) è un programma residenziale di trattamento per l'obesità situato a Scottsdale, in Arizona. Il programma è progettato per durare 12 mesi e include diverse componenti: accademici, nutrizione, *fitness*, terapia comportamentale multimodale, servizio comunitario e apprendimento esperienziale. È stata effettuata un’analisi sia quantitativa che qualitativa, per esaminare sia i cambiamenti nei risultati ponderali nel tempo tra le ragazze adolescenti che hanno completato il programma (N = 12), sia per esplorare le percezioni sulla gestione del peso dopo il completamento (N = 5) attraverso interviste. Le partecipanti hanno descritto le loro esperienze presso GEM delineando gli elementi di "*the GEM Way*": • GEM: è stato descritto come "strutturato", cosa che di solito veniva vista in modo positivo dalle partecipanti; • terapia: le ragazze hanno discusso gli aspetti terapeutici come parte importante del loro percorso di perdita di peso; • obiettivi: le partecipanti hanno descritto una transizione dei loro obiettivi nel tempo, passando da "perdere peso" o "essere magre" a un obiettivo di raggiungere il benessere mentale e fisico. Nuovi obiettivi riguardanti la salute includevano diventare fisicamente attive, provare a entrare in una squadra sportiva o essere in grado di giocare con i fratelli più piccoli. **Bean 2014** È un RCT che verifica se due sessioni di colloqui motivazionali (MI) possono migliorare gli effetti del trattamento	

	tra gli adolescenti con obesità iscritti a un trattamento multidisciplinare (il programma TEENS, *Teaching Encouragement Exercise Nutrition Support*). I partecipanti sono stati randomizzati a MI (n = 58) o controllo (n = 41). Alle settimane 1 e 10, i partecipanti del braccio attivo hanno avuto brevi sessioni di MI, i controlli hanno visto video di educazione alla salute. Tutti i partecipanti hanno continuato a seguire il programma TEENS (visite bisettimanali di supporto dietetico e comportamentale; attività fisica supervisionata 3 volte a settimana). Le valutazioni sono state ripetute al basale, a 3 e 6 mesi. Sono stati esaminati l'abbandono del TEENS e l'aderenza per gruppo: • *Follow-up* a 3 mesi: persi il 27% dei partecipanti rispetto al 37% dei controlli. I partecipanti al programma MI erano più aderenti dei controlli nel complesso (p = 0.04) e con le visite del dietista (p = 0.046) e del supporto comportamentale (p = 0.041). • *Follow-up* a 6 mesi: persi il 52% dei partecipanti rispetto al 66% dei controlli. I partecipanti al programma MI erano più aderenti dei controlli nel complesso (p = 0.026) e con le visite di supporto comportamentale (p = 0.011). Il genere non influenzava l'effetto. **DeBar 2011** Questo studio ha valutato un intervento multicomponente sullo stile di vita, basato sull'assistenza primaria e adattato alle adolescenti in sovrappeso. Le ragazze adolescenti (N = 208) di età compresa tra 12 e 17 anni (percentile medio (DS) di BMI di 97.09 (2.27)),	

	sono state randomizzate al gruppo di intervento o al gruppo di controllo con cure abituali. L'intervento si concentrava sui comportamenti da adottare per uno stile di vita sano ed era rafforzato da un *feed-back* continuo da parte del medico di base. Dei soggetti randomizzati, 195 (94%) hanno completato la valutazione post-trattamento a 6 mesi e 173 (83%) hanno completato il *follow-up* a 12 mesi. I partecipanti hanno frequentato in media 10.3 (DS 5.1) delle 16 sessioni di intervento per gli adolescenti e 7.9 (DS 3.9) delle 12 sessioni per i genitori. Le valutazioni post-trattamento hanno suggerito che la maggior parte dei partecipanti ha valutato i servizi di intervento come di alta qualità (media 4.4 (DS 0.8) sia per le adolescenti che per i genitori su una scala da 1 a 5, dove 5 è "eccellente") e ha riferito che il programma soddisfaceva le loro esigenze (media 4.0 (1.0) per le adolescenti e 3.9 (1.1) per i genitori). **Gourlan 2013** RCT incluso anche in efficacia con *follow-up* a 6 mesi e un campione di 62 adolescenti con obesità randomizzati in due gruppi: • programma *standard* di perdita di peso: n = 34; • programma *standard* + intervista motivazionale: n = 28 Per quanto riguarda l'adesione al trattamento, 54 partecipanti (87%) hanno completato l'intervento: • programma *standard*: 28/34; • programma *standard* + intervista motivazionale: 26/28.	

	L'interruzione fra i partecipanti persi al *follow-up* è dipesa da: • gruppo programma *standard* (n = 6): decisione personale (n =4), problemi familiari (N = 1), trasferimento di residenza (N =1); • gruppo programma *standard* + intervista motivazionale (n = 2): decisione personale (N =1), problemi familiari (N =1). **Bejarano 2016** Studio osservazionale longitudinale, condotto in tre ambulatori specialistici per l'obesità pediatrica, con raccolta dei dati su tre visite successive a intervalli di circa 3 mesi. Il campione (eterogeneo per etnia e livello socioeconomico) era costituito da 50 bambini e adolescenti con obesità (età 5–16 anni) e i rispettivi genitori/*care-giver*. Sono stati coinvolti 8 professionisti sanitari (medici, infermieri, assistenti). I livelli di soddisfazione per la visita e di alleanza terapeutica (misurate con la *Treatment Alliance Scale* e la *Press-Ganey Medical Practice Survey*) risultano elevati in genitori e bambini lungo il *follow-up*. Maggiore soddisfazione e alleanza terapeutica sono associate ad aumento dell'autoefficacia nutrizionale e per l'attività fisica, sia nei bambini sia nei genitori. Maggiore soddisfazione dei genitori e alleanza terapeutica più forte risultano associate a miglioramento dell'adesione al trattamento nel tempo, misurata tramite questionari clinici standardizzati sulle abitudini alimentari	

e di gestione del peso. L'associazione è più evidente nel medio periodo (tra la seconda e la terza visita).

Cushing 2014

Obiettivo dell'indagine era utilizzare studenti universitari come consumatori di trattamenti per bambini con obesità, per determinare l'accettabilità di cinque trattamenti intensivi di gestione del peso dopo insuccesso del trattamento *standard*. Tre delle cinque strategie intensive erano mediche/regime di ricovero (ossia chirurgia metabolica e bariatrica, farmaci e trattamento residenziale) e due erano due modelli comportamentali ambulatoriali attuali (ossia intervento di telemedicina + terapia familiare e terapia familiare multisistemica). Sono stati presentati a 626 studenti universitari (età media 19.1 ± 1.8 anni) dei casi clinici che descrivevano un'adolescente con obesità affetta da diabete. I partecipanti hanno classificato ciascuna opzione di trattamento da 1 (più accettabile) a 5 (meno accettabile). Inoltre, è stato chiesto ai partecipanti di immaginarsi come genitori di un adolescente nella stessa situazione, come test per valutare come avrebbero valutato ciascun trattamento per il loro "ipotetico figlio adolescente."

Accettabilità media e classifica dei trattamenti per il calo ponderale

	Classifica (media ± DS)	
	Vista dall'adolescente (N = 264)	Ipotizzandosi nel ruolo di genitore (N = 248)
Terapia familiare multisistemica	2.14 ± 1.41	2.12 ± 1.37

Telemedicina + terapia familiare	2.33 ± 1.21	2.23 ± 1.19	
Farmaci + terapia comportamentale	3.09 ± 1.29	3.10 ± 1.30	
Chirurgia + terapia comportamentale	3.75 ± 1.21	3.85 ± 1.16	
Trattamento residenziale	3.69 ± 1.09	3.70 ± 1.07	
Il trattamento residenziale risulta uno degli interventi meno accettati sia dall'adolescente che immaginando la posizione del genitore nei confronti del figlio adolescente.			

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ **Probabilmente sì** ○ Sì ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino al 10 aprile 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 229 *record*. Sono stati valutati in *full text* 8 studi. Inoltre sono stati valutati anche gli studi inclusi per la valutazione degli effetti desiderabili e indesiderabili. Nessuno studio è stato incluso.	L'intervento potrebbe essere fattibile, se venissero implementati i piani di prevenzione nazionali.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevante	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
EFFETTI INDESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	**Non so**
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	**Non importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	**Probabilmente favorisce l'intervento**	Favorisce l'intervento	Dipende	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	Costi alti	Costi moderati	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	**Non so**
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Non studi inclusi**
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	**Non studi inclusi**
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente r	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	**Dipende**	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente sì**	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente sì**	Sì		Dipende	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	**Raccomandazione condizionata per l'intervento**	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
Il *panel* suggerisce un intervento strutturato multidisciplinare che comprenda modifiche dello stile di vita e psicocomportamentali, con presa in carico continuativa e modalità individualizzate in relazione alla situazione socioculturale.
Giustificazione
Considerazioni relative ai sottogruppi
Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

DIMENSIONE SALUTE DEL PIANETA

Non sono disponibili prove sull'impatto sui limiti del pianeta degli interventi comportamentali o psicologici rivolti ai pazienti ricoverati.

Bibliografia

1. Bean, MK, Powell, P, Quinoy, A, et al. Motivational interviewing targeting diet and physical activity improves adherence to paediatric obesity treatment: results from the MI Values randomized controlled trial. Pediatr Obes 2015, 10: 118-125. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2014.226.x.
2. Bejarano C, Milkes A, Hossain MJ, et al. Longitudinal associations of visit satisfaction and treatment alliance with outcomes in pediatric obesity clinic visits. Children's Health Care 2017, 46: 282-300. DOI: org/10.1080/02739615.2016.1163490.
3. Braxton ME, Jang S, Ruiz AM, et al. Evaluating and understanding weight management experiences among adolescent girls during and after residential treatment for obesity. Obes Sci Pract 2025, 11: e70049. DOI: 10.1002/osp4.70049.
4. Cushing CC, Suorsa KI. Intensive treatments for pediatric obesity: an acceptability analogue study. Children's Health Care 2014, 43: 169-185. DOI: 10.1080/02739615.2013.837823.
5. DeBar LL, Stevens VI, Perrin N, et al. A primary care-based, multicomponent lifestyle intervention for overweight adolescent females. Pediatrics 2012, 129: e611-620. DOI: 10.1542/peds.2011-0863.
6. Gourlan M, Sarrazin P, Trouilloud D. Motivational interviewing as a way to promote physical activity in obese adolescents: a randomised-controlled trial

using self-determination theory as an explanatory framework. Psychol Health 2013, 28: 1265-1286. DOI: 10.1080/08870446.2013.800518.

10.5.3. PICO 3a e 3b: utilizzo di liraglutide nel paziente nel paziente senza complicanze (3a) o con complicanze (3b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 3a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 3b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Liraglutide
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, variazioni di HbA1c, pressione sistolica e diastolica, HDL, LDL, trigliceridi, qualità della vita (QOL), miglioramento del tono dell'umore e reattività emozionale, miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, DNA di qualunque grado, interruzione del farmaco per complicanze, recupero ponderale.

	Per il PICO 3b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione delle transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
***SETTING*:**	Ambulatoriale
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ **Piccoli** ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	In prima battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 8 luglio 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua, limitando alle revisioni sistematiche (RS). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 40 lavori. Diciotto revisioni sono state acquisite in *full-text*, in quanto potenzialmente rilevanti. È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari inclusi nelle revisioni ed è stato verificato che tutte includessero gli stessi studi primari, anche se nessuna considerava tutti quelli individuati. Le revisioni sono perciò state utilizzate come fonte di referenze. In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT eventualmente pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della RS più recente e fino a 8 luglio 2025. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 23 lavori e nessuno è stato giudicato potenzialmente rilevante. Complessivamente sono stati valutati 10 RCT individuati nelle RS: due sono stati esclusi in quanto i partecipanti non rispondevano ai criteri di inclusione e due in quanto il trattamento non era di interesse. In totale sono stati esaminati 6 studi (1-6). Sei studi valutano l'efficacia della liraglutide (Danne 2017, Fox 2025, Kelly 2020, Klein 2014, Tamborlane 2019, Zhou 2017). Includono un totale di 552 bambini o adolescenti con obesità e in sovrappeso. Uno studio (Fox 2025) include solo bambini di età compresa fra i 6 e gli 11 anni, uno studio (Zhou 2017) include bambini e adolescenti di	All'analisi per sottogruppi si è evidenziato che gli effetti del trattamento non variavano né in funzione dell'età né in funzione della presenza di diabete o pre-diabete per tutti gli esiti di interesse. Per questa ragione, in accordo con il

età compresa fra i 6 e i 18 anni (età media 11 anni). Tutti gli altri studi includono solo adolescenti (età compresa fra i 10 e i 18 anni). Due studi includono solo pazienti con DM2 (Klein 2014, Tamborlane 2019) e uno solo pazienti con pre-diabete (Zhou 2017). (Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche degli studi inclusi si veda Appendice 4).

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con liraglutide				
Variazione BMI z-*score*	Media **0**	SMD **-0.41** (da -0.73 a -0.08)	-	488 (4 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[a]	
Variazione %BMI	Media **0**	SMD **-0.57** (da -0.9 a -0.25)	-	333 (2 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[a]	
Variazione BMI	Media **0**	SMD **-0.41** (da -0.64 a -0.18)	-	293 (2 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[a]	
Variazione circonferenza vita	Media **0**	SMD **-0.3** (da -0.52 a -0.08)	-	333 (2 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[a]	

panel, è stata deciso di considerare tutti gli studi sia per il quesito riguardante gli adolescenti con complicanze, sia per quello riguardanti gli adolescenti senza complicanze e di non abbassare la certezza dell'evidenza per mancanza di generalizzabilità. L'effetto su

	Variazione pressione sistolica	Media **0**	SMD **-0.22 inferiore** (da -0.44 a -0.01)	-	354 (3 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]		HbA1c è moderato nella popolazione generale, ma potrebbe essere ancora maggiore nei pazienti con diabete. Rimane da chiarire/esplorare la differenza fra le modifiche positive di rilevante entità indotte dal trattamento sui livelli di colesterolo HDL e l'effetto
	Variazione pressione diastolica	Media **0**	SMD **-0.14 SD** (da -0.61 a +0.33)	-	354 (3 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,d]		
	Variazione % HbA1c	Media **0**	SMD **-0.48** (da -0.75 a -0.21)	-	550 (6 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]		
	Variazione punteggio totale IWQOL	Media **0**	SMD +**0.11** (da -0.14 a +0.36)	-	251 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]		
	Variazione HDL	Media **0**	SMD +**0.82** (0.27-1.37)	-	293 (2 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,e]		
	Variazione LDL	Media **0**	SMD **-0.03** (da -0.26 a +0.20)	-	293 (2 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata		

	Variazione trigliceridi	Media **0**	MD **-0.14** (da -0.39 a +0.11)	-	251 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]		irrilevante su colesterolo LDL.

[a]Abbassato di due livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano due soglie di dimensione dell'effetto.

[b]Abbassato di un livello per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano una soglia di dimensione dell'effetto.

[c]Abbassato di un livello per eterogeneità (I^2 65%): le stime puntuali cadono in differenti dimensioni di effetto.

[d]Abbassato di tre livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano tre soglie di dimensione dell'effetto.

[e]Abbassato di due livelli per eterogeneità (I^2 96%): le stime puntuali cadono in differenti dimensioni di effetto.

Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive

- ○ **Irrilevanti**
- ○ Piccoli
- ○ Moderati
- ○ Grandi
- ○ Variano
- ○ Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con liraglutide				
Effetti avversi gravi	Popolazione in studio		**RR 1.42** (0.64-3.14)	488 (4 RCT)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a]	
	5/100	**7/100** (3-15)				

[a]Abbassato di tre livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano tre soglie di dimensione dell'effetto.

Per la valutazione dell'imprecisione della stima per l'esito Eventi avversi seri, il *panel* ha deciso di definire le soglie di effetto assoluto in una differenza di due, quattro e sei soggetti con eventi seri, come soglie fra effetto irrilevante o nullo, piccolo e moderato, rispettivamente.

Certezza dell'evidenza		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ **Bassa** ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza dell'evidenza varia da moderata a molto bassa. Complessivamente è stata giudicata bassa. tenendo conto degli esiti di importanza critica.	

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante** ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. Inoltre, sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Nessuno studio è stato incluso.	

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto??		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ **Probabilmente favorisce l'intervento** ○ Favorisce l'intervento ○ Dipende ○ Non so		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Costi elevati** ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	La scadenza del brevetto FDA ed EMA per liraglutide sta portando all'immissione in commercio di formulazioni generiche, il cui costo sarà probabilmente significativamente inferiore.

Certezza dell'evidenza sulle risorse necessarie		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ **Non studi inclusi**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ **Probabilmente a favore del confronto** ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Riduce l'equità** ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. È stato incluso uno studio (7). Lo studio di Kompaniyets et al. ha analizzato i dati delle cartelle cliniche elettroniche ambulatoriali, per valutare le tendenze nella percentuale di adolescenti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da obesità (BMI ≥ 95° percentile) a cui nel periodo 2018-2023 sono stati prescritti farmaci contro l'obesità approvati dalla FDA (orlistat, fentermina, fentermina-topiramato, setmelanotide, liraglutide e semaglutide). La prevalenza delle prescrizioni era più alta tra le ragazze che tra i ragazzi (rapporto di prevalenza aggiustato [aPR] = 2.05), tra gli adolescenti di età compresa tra 15 e 17 anni che tra quelli di età compresa tra 12 e 14 anni (aPR = 2.24) e tra quelli con obesità grave (classe 2 o classe 3) rispetto a quelli con obesità di classe 1 (aPR = 4.03 e 12.78, rispettivamente). La prevalenza delle prescrizioni era inferiore tra gli adolescenti neri o afroamericani rispetto ai bianchi (aPR = 0.61).	Attualmente tutto il costo del farmaco ricade sul paziente. Si può ipotizzare che con la Legge n 149 del 3/10/2025 le cose possano modificarsi in futuro con la rimborsabilità delle cure per l'obesità, almeno pe alcune categorie di pazienti (come verrà proposto dagli autori di questa LG).

<table>
<tr><th colspan="3">Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</th></tr>
<tr><th>Giudizi</th><th>Ricerca delle prove di evidenza</th><th>Considerazioni aggiuntive</th></tr>
<tr><td>o No
o Probabilmente no
o Probabilmente sì
o Sì
o Varia
o Non so</td><td>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in full text. Inoltre, sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili.
Sono stati inclusi 7 studi (1-7).
Aderenza al trattamento valutata sulla base dei Dropout
<table>
<tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr>
<tr><th>Rischio con modifiche dello stile di vita</th><th>Rischio con liraglutide</th></tr>
<tr><td>Dropout</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">RR 0.82
(0.56-1.21)</td><td rowspan="2">510
(5 RCT)</td><td rowspan="2">-</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>196/1000</td><td>161/1000
(110-237)</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

	Attitudini ed esperienze dei professionisti sanitari (Gourgari 2021) L'obiettivo di questo studio era comprendere il punto di vista dei medici e la loro pratica clinica in merito alla prescrizione di GLP-1 RA nei pazienti pediatrici. È stato condotto un sondaggio *online* tra i membri della *Pediatric Endocrine Society* sull'uso del GLP-1 RA nella loro pratica clinica. Su 1573 membri, 102 operatori sanitari hanno completato il sondaggio. La maggior parte lavorava in centri accademici (84%) e il 75% ha riferito di utilizzare il GLP-1 RA nei pazienti pediatrici principalmente per trattare il DM2 (96%) e l'obesità (43%). Liraglutide è stato utilizzato più spesso (93%, $p < 0.0001$) rispetto ad altri GLP-1 RA. La tolleranza al farmaco è stata segnalata come il fattore determinante per la durata del trattamento (35%, $p < 0.0001$). Gli operatori sanitari hanno riferito che il motivo principale per cui prescrivono i GLP-1 RA è migliorare l'HbA1c (88%) e il peso (82%), mentre alcuni hanno segnalato altri motivi, come migliorare la pressione arteriosa, trattare la MASLD, regolare il ciclo mestruale, gestire la sindrome di Prader-Willi con DM2 e ridurre le dosi giornaliere totali di insulina. La maggior parte dei medici ha riferito di aver prescritto GLP-1 RA a pazienti di età compresa tra 12 e 15 anni (61%), mentre alcuni (19%) lo hanno prescritto anche a pazienti < 12 anni. La maggior parte dei medici ha riferito di aver prescritto GLP-1 RA dopo fallimento della metformina (70%) o in concomitanza con la metformina (28%). Fino all'84% dei medici ha riferito di aver percepito un miglioramento dell'HbA1c e il 55% del peso corporeo.	

	Prescrizioni dei farmaci (Kompaniyets 2025) Questo studio ha analizzato i dati delle cartelle cliniche elettroniche ambulatoriali, per valutare le tendenze nella percentuale di adolescenti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da obesità (BMI ≥ 95° percentile) a cui nel periodo 2018-2023 sono stati prescritti farmaci contro l'obesità approvati dalla FDA (orlistat, fentermina, fentermina-topiramato, setmelanotide, liraglutide e semaglutide). Anche se la percentuale di adolescenti statunitensi a cui sono stati prescritti farmaci per l'obesità è aumentata di circa il 300% dal 2020 al 2023, nel 2023 solo lo 0.5% degli adolescenti con obesità ha ricevuto una prescrizione di farmaci contro l'obesità, con la maggioranza (83%) delle prescrizioni destinate a adolescenti con obesità grave. Il farmaco più prescritto è stato semaglutide (57.1%) mentre liraglutide è stato prescritto nell'11.9%.	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. Inoltre sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. È stato incluso uno studio (Gourgari 2021). **Ostacoli alla prescrizione dal punto di vista dei medici** L'obiettivo di questo studio era comprendere il punto di vista dei medici e la loro pratica clinica in merito alla prescrizione di GLP-1 RA nei pazienti pediatrici. È stato condotto un sondaggio *online* tra i membri della *Pediatric Endocrine Society* sull'uso del GLP-1 RA nella loro pratica clinica. Su 1573 membri, 102 operatori sanitari hanno completato il sondaggio. La maggior parte lavorava in centri accademici (84%) e il 75% ha riferito di utilizzare il GLP-1 RA nei pazienti pediatrici principalmente per trattare il DM2 (96%) e l'obesità (43%). La mancanza di esperienza nell'uso dei GLP-1 RA è stata segnalata come uno dei principali ostacoli alla loro prescrizione (42%, p = 0.0024), in particolare tra coloro che hanno più di 5 anni di esperienza clinica.	Ci sono attualmente problemi di disponibilità del farmaco nelle farmacie (forse correlabili alla scadenza del brevetto)

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevante	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
EFFECTS INDESIRABILI	**Irrilevante**	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente non importante incertezza o variabilità**	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	**Probabilmente favorisce l'intervento**	Favorisce l'intervento	Dipende	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	**Costi alti**	Costi moderati	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Non studi inclusi**
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il confronto	**Probabilmente favorisce il confronto**	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	Non studi inclusi
EQUITÀ	**Ridotta**	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Dipende	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	**Raccomandazione condizionata per l'intervento**	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
Nell'adolescente con obesità o con sovrappeso con complicanze/comorbilità correlate al peso il *panel* suggerisce l'utilizzo di liraglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.
Giustificazione
Considerazioni relative ai sottogruppi
Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca
Manca valutazione sulla sicurezza a lungo termine, soprattutto sull'interazione con lo stile di vita.

DIMENSIONE SALUTE DEL PIANETA (*cfr* dopo EtD semaglutide)

BIBLIOGRAFIA

1. Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. J Pediatr 2017, 181: 146-153. DOI: 0.1016/j.jpeds.2016.10.076.
2. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020, 382: 2117-2128. DOI: 0.1056/NEJMoa1916038.
3. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Technol Ther 2014, 16: 679-687. DOI: 10.1089/dia.2013.0366.
4. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019. 381: 637-646. DOI: 10.1056/NEJMoa1903822.
5. Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, et al. Liraglutide for children 6 to <12 years of age with obesity - A randomized trial. N Engl J Med 2025, 392: 555-565. DOI: 10.1056/NEJMoa2407379.

6. Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, Wang S. The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children. Exp Ther Med 2017, 13: 1426-1430. DOI: 10.3892/etm.2017.4129.
7. Kompaniyets L, Pierce SL, Porter R, et al. Prescriptions for obesity medications among adolescents aged 12-17 years with obesity - United States, 2018-2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025, 74: 337-344. DOI: 10.15585/mmwr.mm7420a1.
8. Gourgari E, Huerta-Saenz L, Tonyushkina KN, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives. Pediatr Diabetes 2021, 22: 872-875. DOI: 10.1111/pedi.13234.

10.5.4. PICO 4a e 4b: utilizzo di semaglutide nel paziente nel paziente senza complicanze (4a) o con complicanze (4b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 4a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 4b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Semaglutide
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, variazioni di HbA1c, pressione sistolica e diastolica, HDL, LDL, trigliceridi, qualità della vita (QOL), miglioramento del tono dell'umore e reattività emozionale, miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, DNA di qualunque grado, interruzione del farmaco per complicanze, recupero ponderale.

	Per il PICO 4b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione delle transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
***SETTING*:**	Ambulatoriale
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ **Grandi** ○ Variano ○ Non so	In prima battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 8 luglio 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua, limitando alle revisioni sistematiche (RS). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 40 lavori. Diciotto revisioni sono state acquisite in *full-text*, in quanto potenzialmente rilevanti. È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari inclusi nelle revisioni ed è stato verificato che tutte includessero gli stessi studi primari, anche se nessuna considerava tutti quelli individuati. Le revisioni sono perciò state utilizzate come fonte di referenze. In seconda battuta è stata effettuata una ricerca bibliografica per la ricerca di RCT eventualmente pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della RS più recente e fino a 8 luglio 2025. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 12 lavori. Complessivamente sono stati valutati 2 RCT, uno dei quali è stato escluso in quanto era un'analisi *post-hoc* dello studio principale incluso. In totale è stato incluso uno studio (1). Lo studio di Weghuber et al del 2022 includeva 201 adolescenti (età media 15 anni) con obesità (BMI ≥ 95° percentile) o sovrappeso (BMI ≥ 85° percentile) con almeno una complicanze correlata al peso (IA, dislipidemia, DM2, OSAS) con almeno un tentativo infruttuoso di perdere per con la dieta. Lo studio confrontava semaglutide 2.4 mg una volta la settimana verso *placebo*. Entrambi i gruppi ricevevano anche interventi di modifica dello stile di vita.	All'analisi per sottogruppi si è evidenziato che gli effetti del trattamento non variavano né in funzione dell'età né in funzione della presenza di diabete o pre-diabete per tutti gli esiti di interesse. Per questa ragione, in accordo con il *panel*, è stata deciso di considerare tutti gli studi sia per il quesito riguardante gli adolescenti con complicanze, sia per quello riguardanti gli adolescenti senza complicanze e di non

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con semaglutide				
Variazione BMI *z-score*	Media **0**	SMD **-0.97** (da -1.28 a -0.67)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	
Variazione % BMI	Media **0**	SMD **-1.36** (da -1.68 a -1.03)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Variazione BMI	Media **0**	SMD **-1.23** (da -1.55 a -0.91)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Variazione circonferenza vita	Media **0**	SMD **-1.01** (da -1.32 a -0.7)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	

abbassare la certezza dell'evidenza per mancanza di generalizzabilità.

Variazione % HbA1c	Media **0**	SMD **-0.88** (da -1.18 a -0.57)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]		
Variazione pressione sistolica	Media **0**	SMD **-0.18** (da -0.47 a +0.11)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]		
Variazione pressione diastolica	Media **0**	SMD **-0.07** (da -0.37 a +0.22)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Bassa[b]		
Variazione % HDL	Media **0**	SMD +**0.24** (da -0.05 a +0.54)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Bassa[b]		
Variazione % LDL	Media **0**	SMD **-0.39** (da -0.69 a -0.09)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Bassa[b]		
Variazione % trigliceridi	Media **0**	SMD **-1.29** (da -1.61 a -0.97)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		
Variazione	Media **0**	SMD +**0.31**	-	201	⊕⊕◯◯		

punteggio totale IWQOL		(0.01-0.60)		(1 RCT)	Bassa[b]		

[a]Abbassato di un livello per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano una soglia di dimensione dell'effetto.

[b]Abbassato di due livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano due soglie di dimensione dell'effetto.

<table>
<tr><th colspan="3">Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?</th></tr>
<tr><th>Giudizi</th><th>Ricerca delle prove di evidenza</th><th>Considerazioni aggiuntive</th></tr>
<tr><td>○ Irrilevanti
○ Piccoli
○ Moderati
○ Grandi
○ Variano
○ Non so</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (IC 95%)</th><th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr>
<tr><th>Rischio con modifiche dello stile di vita</th><th>Rischio con semaglutide</th></tr>
<tr><td>Effetti avversi gravi</td><td colspan="2">Popolazione in studio
9/100</td><td>RR 1.26
(0.51-3.10)</td><td>200
(1 RCT)</td><td>⨁◯◯◯
Molto bassa[a]</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">11/100
(5-28)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
[a]Abbassato di tre livelli per imprecisione: gli intervalli di confidenza attraversano tre soglie di dimensione dell'effetto. Per la valutazione dell'imprecisione della stima per l'esito Eventi avversi seri, il *panel* ha deciso di definire le soglie di effetto assoluto in una differenza di due, quattro e sei soggetti con eventi seri come soglie fra effetto irrilevante o nullo, piccolo e moderato, rispettivamente.
</td><td></td></tr>
</table>

Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: qual è la certezza sulle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ **Moderata** ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante** ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. Inoltre sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Nessuno studio è stato incluso.	

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto??		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ **Favorisce l'intervento** ○ Dipende ○ Non so		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Costi elevati** ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: qual è la certezza sulle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ **Nessuno studio incluso**	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **A favore del confronto** ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia"	

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Riduce l'equità** ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. È stato incluso uno studio (7). Lo studio di Kompaniyets et al. ha analizzato i dati delle cartelle cliniche elettroniche ambulatoriali, per valutare le tendenze nella percentuale di adolescenti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da obesità (BMI ≥ 95° percentile) a cui nel periodo 2018-2023 sono stati prescritti farmaci contro l'obesità approvati dalla FDA (orlistat, fentermina, fentermina-topiramato, setmelanotide, liraglutide e semaglutide). La prevalenza delle prescrizioni era più alta tra le ragazze che tra i ragazzi (rapporto di prevalenza aggiustato [aPR] = 2.05), tra gli adolescenti di età compresa tra 15 e 17 anni che tra quelli di età compresa tra 12 e 14 anni (aPR = 2.24) e tra quelli con obesità grave (classe 2 o classe 3) rispetto a quelli con obesità di classe 1 (aPR = 4.03 e 12.78, rispettivamente). La prevalenza delle prescrizioni era inferiore tra gli adolescenti neri o afroamericani rispetto ai bianchi (aPR = 0.61).	Attualmente tutto il costo del farmaco ricade sul paziente. Si può ipotizzare che con la Legge n 149 del 3/10/2025 le cose possano modificarsi in futuro con la rimborsabilità delle cure per l'obesità, almeno pe alcune categorie di pazienti (come verrà proposto dagli autori di questa LG).

<table>
<tr><th colspan="3">Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</th></tr>
<tr><th>Giudizi</th><th>Ricerca delle prove di evidenza</th><th>Considerazioni aggiuntive</th></tr>
<tr><td>o No
o Probabilmente no
o Probabilmente sì
o Sì
o Varia
o Non so</td><td>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in full text. Inoltre sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. Sono stati inclusi 4 studi (1-4).

Aderenza al trattamento valutata sulla base dei Dropout (Weghuber2022)
<table>
<tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr>
<tr><th>Rischio con modifiche dello stile di vita</th><th>Rischio con semaglutide</th></tr>
<tr><td>Dropout</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">RR 1.00
(0.42-2.36)</td><td rowspan="2">201
(1 RCT)</td><td rowspan="2">-</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>104/1000</td><td>104/1000
(44-247)</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

	Attitudini ed esperienze dei professionisti sanitari (Gourgari 2021) L'obiettivo di questo studio era comprendere il punto di vista dei medici e la loro pratica clinica in merito alla prescrizione di GLP-1 RA nei pazienti pediatrici. È stato condotto un sondaggio *online* tra i membri della *Pediatric Endocrine Society* sull'uso del GLP-1 RA nella loro pratica clinica. Su 1573 membri, 102 operatori sanitari hanno completato il sondaggio. La maggior parte lavorava in centri accademici (84%) e il 75% ha riferito di utilizzare il GLP-1 RA nei pazienti pediatrici principalmente per trattare il DM2 (96%) e l'obesità (43%). La tolleranza al farmaco è stata segnalata come il fattore determinante per la durata del trattamento (35%, $p < 0.0001$). Gli effetti collaterali gastrointestinali sono stati segnalati come più comuni (82% nausea, 49% dolore addominale e 39% perdita di appetito) rispetto alle reazioni locali (9.8%) o all'aumento degli enzimi pancreatici (9.8%). Gli operatori sanitari hanno riferito che il motivo principale per cui prescrivono i GLP-1 RA è migliorare l'HbA1c (88%) e il peso (82%), mentre alcuni hanno segnalato altri motivi, come migliorare la pressione arteriosa, trattare la MASLD, regolare il ciclo mestruale, gestire la sindrome di Prader-Willi con DM2 e ridurre le dosi giornaliere totali di insulina. La maggior parte dei medici ha riferito di aver prescritto GLP-1 RA a pazienti di età compresa tra 12 e 15 anni (61%), mentre alcuni (19%) lo hanno prescritto anche a pazienti < 12 anni. La maggior parte dei medici ha riferito di aver prescritto GLP-1 RA dopo fallimento della metformina (70%) o in concomitanza con la metformina (28%).	

	Fino all'84% dei medici ha riferito di aver percepito un miglioramento dell'HbA1c e il 55% del peso corporeo. **Attitudini ed esperienze degli adolescenti** (Peyyety 2025) L'obiettivo dello studio era determinare la familiarità dei giovani con l'uso di farmaci per la perdita di peso come semaglutide (Ozempic e Wegovy) e le loro opinioni al riguardo. Sono state poste cinque domande aperte a 753 giovani partecipanti (di età compresa tra 14 e 24 anni) nel sondaggio nazionale via SMS *MyVoice*. Le risposte sono state analizzate utilizzando l'analisi dei contenuti e le differenze di codifica sono state risolte per consenso. Hanno risposto 547 (73%) giovani, con età media di 20.4 ± 2.5 anni), 50.3% femmine. Quasi tre quarti (73.6%) avevano sentito parlare di farmaci come Ozempic e Wegovy, ma la maggioranza (57.5%) ha affermato che questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati dai giovani. Sono emerse tre preoccupazioni principali: • esitazione dovuta a preoccupazioni relative alla sicurezza; • uso inappropriato dei farmaci; • ruolo della responsabilità personale per uno stile di vita sano (convinzione più diffusa tra i maschi che hanno sottolineato l'importanza di comportamenti di vita sani). **Prescrizioni dei farmaci** (Kompaniyets 2025) Questo studio ha analizzato i dati delle cartelle cliniche elettroniche ambulatoriali, per valutare le tendenze nella	

	percentuale di adolescenti statunitensi di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da obesità (BMI ≥ 95° percentile) a cui nel periodo 2018-2023 sono stati prescritti farmaci contro l'obesità approvati dalla FDA (orlistat, fentermina, fentermina-topiramato, setmelanotide, liraglutide e semaglutide). Anche se la percentuale di adolescenti statunitensi a cui sono stati prescritti farmaci per l'obesità è aumentata di circa il 300% dal 2020 al 2023, nel 2023 solo lo 0.5% degli adolescenti con obesità ha ricevuto una prescrizione di farmaci contro l'obesità, con la maggioranza (83%) delle prescrizioni destinate a adolescenti con obesità grave. I farmaci più prescritti sono stati semaglutide (57.1%, semaglutide è indicato per persone di età ≥ 12 anni con obesità) e fentermina o fentermina-topiramato (37.7%).	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'8 luglio 2025. Dopo eliminazione dei duplicati sono stati individuati 107 lavori, 5 dei quali sono stati valutati in *full text*. Inoltre sono stati guardati gli studi inclusi per gli effetti desiderabili e indesiderabili. È stato incluso uno studio (Gourgari 2021). **Ostacoli alla prescrizione dal punto di vista dei medici** L'obiettivo di questo studio era comprendere il punto di vista dei medici e la loro pratica clinica in merito alla prescrizione di GLP-1 RA nei pazienti pediatrici. È stato condotto un sondaggio *online* tra i membri della *Pediatric Endocrine Society* sull'uso del GLP-1 RA nella loro pratica clinica. Su 1573 membri, 102 operatori sanitari hanno completato il sondaggio. La maggior parte lavorava in centri accademici (84%) e il 75% ha riferito di utilizzare il GLP-1 RA nei pazienti pediatrici principalmente per trattare il DM2 (96%) e l'obesità (43%). La mancanza di esperienza nell'uso dei GLP-1 RA è stata segnalata come uno dei principali ostacoli alla loro prescrizione (42%, p = 0.0024), in particolare tra coloro che hanno più di 5 anni di esperienza clinica.	

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Dipende	Non so
EFFECTS INDESIRABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente non importante incertezza o variabilità**	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	**Favorisce il confronto**	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	**Favorisce l'intervento**	Dipende	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	**Costi alti**	Costi moderati	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Non studi inclusi**
COSTO/EFFICACIA	**Favorisce il confronto**	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	Non studi inclusi
EQUITÀ	**Ridotta**	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Dipende	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	**Raccomandazione condizionata per l'intervento**	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
Nell'adolescente con obesità o con sovrappeso con complicanze/comorbilità correlate al peso il *panel* suggerisce l'utilizzo di semaglutide in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.
Giustificazione
Anche se i dati a favore di semaglutide sembrano molto solidi, poiché si basano su un solo studio il *panel* non ha ritenuto opportuno esprimere una raccomandazione forte.
Considerazioni relative ai sottogruppi
Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione
Priorità della ricerca

DIMENSIONE SALUTE DEL PIANETA RELATIVA ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE

Agonisti GLP-1			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	Le valutazioni del ciclo di vita (LCA) dei produttori indicano che l'emissione annuale di gas serra varia notevolmente a seconda della dose, della frequenza di somministrazione e del dispositivo di iniezione (5-7). Semaglutide settimanale (Ozempic®) ha impatto notevolmente inferiore rispetto a liraglutide giornaliera, mentre semaglutide ad alto dosaggio (Wegovy®) si avvicina ai livelli di liraglutide (5-7). Nel complesso, le emissioni sono basse in termini assoluti rispetto agli interventi sul sistema alimentare.	Liraglutide (**Saxenda**®): ≈ 23-24 kg CO_2e/anno (≈63 g/die) (5). Semaglutide (**Ozempic**® 0.5-1.0 mg/settimana) ≈ 5-6 kg CO_2e/anno (≈14-15 g/die) (6,7); **Wegovy**® 2.4 mg/settimana ≈ 21.5 kg CO_2e/anno (6,7).	Produzione di principi attivi farmaceutici; sintesi di peptidi in fase solida (SPPS) (8); produzione di penne per iniezione; aghi monouso; materiali di confezionamento; logistica di distribuzione; utilizzo di elettricità nella produzione.
Nuove realtà	L'intensità di materiale è determinata principalmente da penne per iniezione preriempite, aghi monouso e imballaggi. I residui farmaceutici che entrano nelle acque reflue non sono quantificati nei *report* dei	Carico di plastica (imballaggio incluso): • liraglutide ≈ 1.54-1.55 kg/anno (5);	Plastica delle penne preriempite; rifiuti taglienti; solventi organici (dimetil-formamide, diclorometano) in SPPS; pratiche di gestione dei

	produttori disponibili al pubblico (5-7). È importante sottolineare che gli analoghi del GLP-1 vengono prodotti tramite SPPS, un processo ad alta intensità di solventi, che può generare flussi consistenti di rifiuti organici se non efficacemente recuperati e riciclati (8).	• semaglutide Ozempic® ≈ 0.35-0.37 kg/anno (6,7); Wegovy® ≈ 0.89-0.90 kg/anno (6,7). SPPS può richiedere fino a ≈14 tonnellate di solvente organico per kg di peptide (ad esempio, dimetil-formamide, diclorometano) (8).	rifiuti chimici nei siti di produzione; potenziali residui di principi attivi farmaceutici nelle acque reflue.
Integrità della biosfera	Gli studi disponibili su LCA non riportano indicatori di impatto diretto sulla biodiversità. Gli impatti assoluti sono probabilmente modesti rispetto ai sistemi agricoli. Tuttavia, i rifiuti di solventi e lo smaltimento improprio della plastica potrebbero creare rischi ecologici localizzati in prossimità dei siti di produzione o di gestione dei rifiuti (8).	Non sono disponibili parametri quantificati sulla biodiversità.	Rischi di scarico di solventi chimici; perdite di rifiuti plastici; produzione petrolchimica a monte; *mix* di fonti energetiche degli impianti di produzione.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Nei riepiloghi forniti dai produttori non sono riportati dati quantificati sul consumo di acqua. Il fabbisogno idrico è associato alla sintesi farmaceutica, alla lavorazione dei solventi, alla produzione di dispositivi e	Non sono stati identificati valori pubblicati di prelievo idrico.	Acqua utilizzata nella sintesi chimica; purificazione dei solventi; pulizia delle apparecchiature; trattamento delle acque reflue;

	ai processi di pulizia (8). Rispetto al consumo idrico del sistema alimentare, il fabbisogno farmaceutico di acqua è probabilmente modesto per paziente trattato, sebbene gli effluenti ricchi di solventi possano presentare rischi di contaminazione se non trattati.		potenziali effluenti contaminati da solventi.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	L'uso diretto del suolo è limitato agli impianti industriali e alle filiere di approvvigionamento delle materie prime (plastica, precursori chimici). Il contributo è trascurabile rispetto al cambiamento del sistema territoriale indotto dall'agricoltura.	Non sono disponibili parametri quantificati sull'uso di suolo.	Impronta degli impianti di produzione; produzione petrolchimica a monte; *input* agricoli minimi rispetto agli interventi basati sulla dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Non sono stati segnalati dati specifici sulle emissioni di precursori di aerosol. I contributi indiretti derivano dall'uso di energia nella produzione chimica e nella logistica. A differenza dei sistemi di allevamento, la produzione di GLP-1 non è associata a emissioni di ammoniaca.	Non sono disponibili dati quantificati su NH_3 o $PM_{2.5}$.	Emissioni di combustione legate all'energia; volatilizzazione dei solventi (se scarsamente controllata); *mix* di elettricità utilizzato nella produzione.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali) (9). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive (10). I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti (10).	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno (11). Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio (12).	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica (13).	Nessuna stima numerica univoca; è implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	Minore richiesta di imballaggi in plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.

Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale (14). Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne (9).	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford) (9).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame (15). I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di prodotti di origine animale (16).	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg (17,18). La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua blu (bacini idrici) (16).	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.
Cambiamento dell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m²/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno (11). Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per	Dieta vegana: 700-1100 m²/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m²/anno (11). Manzo: 20-200 m²·anno/kg vs	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo;

	kg (19).	legumi 1-10 m^2·anno/kg (19).	effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi (20).	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura (13); circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale (21).	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

La liraglutide ad alto dosaggio genera una produzione annua stimata di circa 23-24 kg di CO_2e e di circa 1.54-1.55 kg di rifiuti plastici, dovuta principalmente alla produzione di penne per iniezione preriempite, aghi monouso e imballaggi (5). Questo impatto ambientale specifico del settore farmaceutico è basso in termini assoluti rispetto agli interventi alimentari, ma rappresenta un chiaro svantaggio in termini di intensità di materiale rispetto alle modifiche dello stile di vita. Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini planetari, in particolare attraverso la riduzione del consumo di prodotti di origine animale e l'aumento della mobilità attiva (10-12).

La semaglutide presenta un'impronta ambientale più variabile a seconda della formulazione. La semaglutide settimanale (Ozempic®, 0.5-1.0 mg) ha la minor produzione annua di gas serra tra le formulazioni valutate di agonisti GLP-1, pari a circa 5-6 kg di CO_2e all'anno, mentre la semaglutide ad alto dosaggio (Wegovy®, 2.4 mg a settimana) genera circa 21.5 kg di CO_2e all'anno (Novo Nordisk LCA, 2021; 2025). I rifiuti di plastica variano da circa 0.35-0.37 kg/anno per Ozempic® a 0.89-0.90 kg/anno per Wegovy® (6,7). Le modifiche dello stile di vita, al contrario, conferiscono benefici ambientali sistemici e duraturi in tutti i domini planetari, in particolare attraverso la riduzione del consumo di prodotti di origine animale e l'aumento degli spostamenti attivi (10-12).

I limiti del pianeta	Agonisti GLP-1	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	 ~5-24 kg CO_2e/anno	 Riduzioni di 210-760 kg di CO_2e/anno a seconda del modello alimentare	L'impronta di GLP-1 è piccola in termini assoluti, ma non genera riduzioni sistemiche delle emissioni come le diete a base vegetale.
Nuove realtà	 0.35-1.55 kg di plastica/anno + SPPS ad alto contenuto di solventi	 Probabile riduzione (meno imballaggi, meno interventi medici a lungo termine)	GLP-1 ha chiaramente un'intensità di materiale più elevata.
Integrità della biosfera	 Nessun dato quantificato	 Minore perdita di biodiversità con riduzione dei prodotti animali	Il cambiamento della dieta ha benefici misurabili sulla biodiversità; l'impatto del GLP-1 non è chiaro, ma probabilmente su scala minore.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	 Non quantificato; potenziale efflusso di solvente	 Riduzione del consumo di acqua da parte del bestiame	La dieta ha benefici sistemici per l'acqua dolce; l'impatto del GLP-1 è industriale, ma probabilmente modesto.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	 Trascurabile	 Riduzione del 15-55% del consumo di suolo	Entrambi hanno basso impatto per paziente, ma il cambiamento della dieta crea un risparmio di territorio a livello di sistema.

Immissione di aerosol nell'atmosfera	◯ Non evidenza	● Minori emissioni di NH_3 dal bestiame + riduzione delle emissioni dei trasporti	La dieta produce chiari benefici collaterali; GLP-1 è neutro.

Giudizio								
Altamente indesiderabile	**Moderatamente indesiderabile**	Lievemente indesiderabile	Né desiderabile né indesiderabile	Lievemente desiderabile	Moderatamente desiderabile	Altamente desiderabile	Sostanziali variazioni	Non so

Considerazioni aggiuntive: il *panel* ritiene importante una politica di riduzione del contenuto di plastica dei dispositivi e imballaggi.

Il *panel* non ritiene di dover cambiare forza e direzione delle raccomandazioni su liraglutide e semaglutide.

BIBLIOGRAFIA

1. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med 2022, 387: 2245-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.
2. Kompaniyets L, Pierce SL, Porter R, et al. Prescriptions for obesity medications among adolescents aged 12-17 years with obesity - United States, 2018-2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025, 74: 337-344. DOI: 10.15585/mmwr.mm7420a1.
3. Gourgari E, Huerta-Saenz L, Tonyushkina KN, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives. Pediatr Diabetes 2021, 22: 872-875. DOI: 10.1111/pedi.13234.
4. Peyyety V, Jankowski M, Apte S, et al. Youth perspectives on the use of medications for weight loss. J Adolesc Health 2025, 77: 262-268. DOI:

10.1016/j.jadohealth.2025.02.011.

5. Novo Nordisk AS. Annual treatment with FlexTouch including drug and needles. Carbon footprint report (Version 1.1). 2025. https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/sustainable-business/pdfs/esg-portal/lca/2025-annual-treatment-flextouch-v1.1.pdf.
6. Novo Nordisk AS. Annual treatment with Single Dose Device (SDD SHL) including drug. Carbon footprint report. 2025. https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/sustainable-business/pdfs/esg-portal/lca/2025-annual-treatment-sdd-v1.0.pdf.
7. Novo Nordisk AS. Product carbon footprint of FlexTouch. 2023. https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/sustainable-business/pdfs/esg-portal/lca/product-carbon-footprint-flextouch.pdf
8. Pratap A. What making weight-loss drugs means for the environment. 2024.
9. Scarborough P, Clark M, Cobiac L, et al. Vegans, vegetarians, fish-eaters and meat-eaters in the UK show discrepant environmental impacts. Nat Food 2023, 4: 565-574. DOI: 10.1038/s43016-023-00795-w.
10. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. A perspective on the transition to plant-based diets: a diet change may attenuate climate change, but can it also attenuate obesity and chronic disease risk? Adv Nutr 2020, 11: 1-9. DOI: 10.1093/advances/nmz090.
11. Hallström E, Carlsson-Kanyama A, Börjesson P. Environmental impact of dietary change: a systematic review. J Cleaner Prod 2015, 91: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.12.008.
12. Brand C, Dons E, Anaya-Boig E, et al. The climate change mitigation effects of daily active travel in cities. Transp Res D Transp Environ 2021, 93: 102764. https://doi.org/10.1016/j.trd.2021.102764.
13. Clark MA, Springmann M, Hill J, Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. Proc Natl Acad Sci USA 2019, 116: 23357-23362. DOI: 10.1073/pnas.1906908116.
14. Aleksandrowicz L, Green R, Joy EJM, et al. Environmental impacts of dietary shifts in India: a modelling study using nationally-representative data. Environ

Intern 2019, 126: 207-215. DOI: 10.1016/j.envint.2019.02.004.

15. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019, 393: 447-492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
16. Jalava M, Kummu M, Porkka M, et al. Diet change—a solution to reduce water use? Environ Res Lett 2014, 9: 074016. DOI: 10.1088/1748-9326/9/7/074016.
17. Mekonnen MM, Hoekstra AY. The green, blue and grey water footprint of farm animals and animal products. Volume 1: Main Report. Value of Water Research Report Series No. 48. Delft, The Netherlands: UNESCO-IHE Institute for Water Education, 2010.
18. Pimentel D, Berger B, Filiberto D, et al. Water resources: agricultural and environmental issues. BioScience 2004, 54: 909-918. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0909:WRAAEI]2.0.CO;2.
19. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science 2018, 360: 987-992. DOI: 10.1126/science.aaq0216.
20. European Environment Agency. Ammonia emissions from agriculture and other sources (Indicator). 2025.
21. Domingo NGG, Balasubramanian S, Thakrar SK, et al. Air quality-related health damages of food. Proc Natl Acad Sci U S A 2021, 118: e2013637118. DOI: 10.1073/pnas.2013637118.

10.5.5. PICO 5a e 5b: utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica con interventi transitori nel paziente senza complicanze (5a) o con complicanze (5b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 5a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 5b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Chirurgia metabolica e bariatrica con interventi transitori
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, variazioni di HbA1c, pressione sistolica e diastolica, HDL, LDL, trigliceridi, qualità della vita (QOL), miglioramento del tono dell'umore e reattività emozionale, miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, DNA di qualunque grado, complicanze post-

	chirurgiche a breve termine (diarrea, vomito, stenosi, decubiti); complicanze post-chirurgiche a lungo termine (malassorbimento e malnutrizione); recupero ponderale con necessità di intervento bariatrico definitivo. Per il PICO 5b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione delle transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.

***SETTING*:**	Pazienti ricoverati
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ **Non so**	Non è stato trovato niente.	

Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so		

Valori: c’è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto??		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Dipende ○ Non so		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so		

Certezza dell’evidenza sulle risorse richieste: qual è la certezza sulle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ A favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso		

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so		

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so		

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
EFFECTS INDESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente non importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	Costi alti	Costi moderati	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Dipende	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente r	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Dipende	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	Raccomandazione condizionata per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
In assenza di studi, il *panel* ritiene di non avere dati sufficienti per poter formulare una raccomandazione.
Giustificazione
Considerazioni relative ai sottogruppi
Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

BIBLIOGRAFIA

1. .

10.5.6. PICO 6a e 6b: utilizzo della chirurgia metabolica e bariatrica con interventi permanenti nel paziente senza complicanze (6a) o con complicanze (6b) correlate all'obesità	
POPOLAZIONE:	Adolescenti ambosessi (età 12-18 anni): • con BMI > 95° percentile secondo CDC oppure > 30 kg/m^2, senza complicanze correlate al peso (PICO 6a); • con BMI > 85° percentile secondo CDC oppure > 27 kg/m^2 (sovrappeso e obesità) e con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; alterazioni del tono dell'umore e della reattività emozionale; OSAS; pre-diabete/DM2; dislipidemia; MASLD; IA; ritardo di sviluppo puberale, ipogonadismo (maschile e femminile), ipotiroidismo subclinico, PCOS/PMOS; *ipertensione endocranica benigna* , complicanze osteoarticolari (PICO 6b). **Criteri di esclusione**: gravidanza, puerperio e allattamento; lesioni dei centri ipotalamici che regolano la fame e la sazietà; forme di obesità genetiche, sindromiche o secondarie ad altre patologie o iatrogene; DM1.
INTERVENTO:	Chirurgia metabolica e bariatrica con interventi permanenti
CONFRONTO:	Modifiche dello stile di vita
ESITI PRINCIPALI:	Di beneficio: calo ponderale (riduzione nello z-*score* del BMI; riduzione di BMI; riduzione di peso); riduzione della circonferenza vita; miglioramento della sopravvivenza complessiva, variazioni di HbA1c, pressione sistolica e diastolica, HDL, LDL, trigliceridi, qualità della vita (QOL), miglioramento del tono dell'umore e reattività emozionale, miglioramento della dispercezione dell'immagine corporea. Di danno: decesso, ideazione suicidaria e suicidi, effetti avversi di grado G3-G4, DNA di qualunque grado, complicanze post-

	chirurgiche a breve termine (diarrea, vomito, stenosi, *dumping syndrome*, nesidioblastosi); complicanze post-chirurgiche a lungo termine (malassorbimento e malnutrizione, *dumping syndrome*, nesidioblastosi); recupero ponderale con necessità di altro intervento bariatrico (farmacologico o chirurgico). Per il PICO 6b si aggiunge un ulteriore esito di beneficio, riguardante il miglioramento delle complicanze: • compenso glicometabolico nei pazienti con diabete o pre-diabete (riduzione HbA1c, miglioramento della glicemia a digiuno e a 2 ore dopo OGTT, miglioramento dell'insulinemia); • assetto lipidico (riduzione trigliceridi e colesterolo LDL, incremento colesterolo HDL); • MASLD (riduzione/normalizzazione delle transaminasi, miglioramento *Fatty-Liver Index* – FLI -, FIB-4); • altre manifestazioni endocrine (recupero di sviluppo puberale, ipogonadismo e ipotiroidismo subclinico; ripristino di ciclicità mestruale e picco di massa ossea, regressione dell'irsutismo); • IA (riduzione pressione sistolica e diastolica); • miglioramento OSAS (indice apnea-ipopnea, AHI); • miglioramento test DNA; • miglioramento tono umore; • recupero complicanze osteoarticolari.
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.

***SETTING*:**	Pazienti ricoverati
PROSPETTIVA:	SSN

Priorità del problema		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ **Grandi** ○ Variano ○ Non so	È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 18 ottobre 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library, senza limiti di lingua, limitandosi alle revisioni sistematiche (RS). Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 247 *record*. Diciassette RS sono state acquisite in *full text* in quanto potenzialmente rilevanti. Di queste, 11 RS sono state escluse, in quanto non rispondevano ai criteri di inclusione: 8 valutavano gli esiti di interesse solo nei partecipanti che avevano ricevuto l'intervento chirurgico effettuando una valutazione prima-dopo senza un confronto con un gruppo di controllo, 2 erano atti di congressi e uno era uno studio primario. Delle rimanenti 6 RS (Carrano 2025, Els 2015, Kamrul-Hasan 2025, Oei 2024, Paulus 2015, Sohouli 2014) è stata valutata la sovrapposizione degli studi primari inclusi, la data di aggiornamento della ricerca bibliografica e la qualità metodologica con la *check-list* AMSTAR 2. La revisione che è risultata essere contemporaneamente più aggiornata (ricerca aggiornata a gennaio 2025), di qualità metodologica migliore (moderata) e con il maggior numero di studi inclusi è Carrano 2025, che inoltre evidenzia una sovrapposizione quasi totale degli studi con Kamrul-Hasan 2025. La revisione include RCT e studi osservazionali prospettici controllati con almeno 12 mesi di *follow-up* in bambini e adolescenti con obesità essenziale. La revisione esclude gli studi con partecipanti con obesità secondaria (s. di Prader–Willi e simili), obesità correlata a disturbi dello sviluppo neurologico, disturbi dello spettro autistico, disturbi alimentari, diabete, obesità secondaria a trattamenti farmacologici.	Da notare che sono stati considerati pazienti con BMI > 35 kg/m^2 (come da LG).

	Gli studi primari inclusi nella RS di Carrano 2025 (1) (O'Brien 2010, Jarvholm 2023, Roebroek 2024, Becetti 2025, Hjelmesaeth 2020, Olbers 2017) (2,3,4,5,6,7) includono un totale di 537 adolescenti di età compresa fra 13 e 24 anni (età media 17 anni). La percentuale di donne varia dal 60.5% all'80%. Gli interventi valutati sono: *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB) con approccio laparoscopico in due studi, RYGB o *laparoscopic sleeve gastrectomy* (LSG) in uno studio, *laparoscopic adjustable gastric banding* (LAGB) in due studi, LSG in uno studio. Nessuno studio valuta l'effetto del palloncino intragastrico. Tutti gli studi confrontano l'intervento chirurgico con le modifiche dello stile di vita. Due studi hanno un *follow-up* di un anno, due di 2 anni e uno di 5 anni. Per quanto riguarda le comorbilità, uno studio ha incluso adolescenti con sindrome metabolica (36% nel gruppo chirurgico - MBS, 40% nel gruppo di controllo) e insulino-resistenza (35% in entrambi i gruppi). Due studi includevano adolescenti con alterata glicemia a digiuno (60% nel gruppo MBS e 52% nel gruppo di controllo, e 20% nel gruppo MBS, 11% nel gruppo di controllo, rispettivamente). Uno studio includeva anche adolescenti con insulina plasmatica a digiuno elevata (71% nel gruppo MBS, 46% nel gruppo di controllo). In uno studio circa due terzi dei partecipanti presentavano dislipidemia; l'ipertrigliceridemia era presente in circa un terzo dei partecipanti in quattro studi inclusi. Quasi la metà dei partecipanti presentava IA al basale in tre studi. Poiché la revisione esclude gli studi con partecipanti con diabete, ma fornisce una lista completa degli studi esclusi con motivazioni, è stata analizzata la lista degli studi esclusi ed è stato considerato un ulteriore studio (Inge 2018), che includeva partecipanti con diabete. Lo studio è stato escluso perché non risponde al quesito di interesse e per importanti debolezze metodologiche. Infatti, lo studio effettua un confronto indiretto fra un sottogruppo di pazienti con diabete	

tratto da uno studio osservazionale sulla chirurgia metabolica e bariatrica e un sottogruppo di pazienti con diabete tratto da un RCT che confronta metformina, metformina più rosiglitazone e modifiche dello stile di vita; i partecipanti erano stati appaiati per età (13-18 anni), sesso, gruppo etnico, BMI al basale (> 35), ma non è stato specificato quanti partecipanti del gruppo non chirurgico ricevevano terapia farmacologica e quanti solo modifiche dello stile di vita.

Vista la esaustività e l'aggiornamento della ricerca bibliografica della RS inclusa (gennaio 2025), non si è ritenuto necessario effettuare una ricerca degli studi primari eventualmente pubblicati fra febbraio e settembre 2025.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con modifiche dello stile di vita	Rischio con MBS - interventi permanenti				
Riduzione BMI (RCT) *Follow-up*: 1-2 anni	Media **0**	SMD **-2.8** (da -3.96 a -1.64)	-	100 (2 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	
Riduzione BMI (non	Media **0**	SMD **-2.59** (da -3.08 a -2.1)	-	388 (3 studi	⊕◯◯◯ Molto bassa[b]	

RCT) *Follow-up*: 1-5 anni				osservazionali)		
Riduzione kg (RCT) *Follow-up*: 1-2 anni	Media **0**	SMD -**2.32** (da -3.28 a -1.36)	-	159 (3 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]	
Riduzione kg (non RCT) *Follow-up*: 1-5 anni	Media **0**	SMD -**2.96** (da -3.37 a -2.55)	-	227 (2 studi osservazionali)	⊕◯◯◯ Molto bassa[d]	

[a]abbassato di un livello per rischio di *bias*: uno studio ad alto rischio.

[b]abbassato di 3 livelli per rischio di *bias*: due studi a rischio serio e uno a rischio critico per confondimento e selezione dei partecipanti.

[c]abbassato di un livello per rischio di *bias*: uno studio ad alto rischio e uno con qualche preoccupazione.

[d]abbassato di 2 livelli per rischio di *bias*: tutti gli studi a rischio serio per confondimento.

Alterazioni metaboliche correlate al peso

Una percentuale variabile, ma sempre < 50%, di partecipanti negli studi aveva alterazioni metaboliche legate al peso (sindrome metabolica, alterata glicemia a digiuno, aumento trigliceridi e LDL). La chirurgia metabolica e bariatrica risulta superiore rispetto alle modifiche dello stile di vita nel ridurre il numero di soggetti con alterazioni metaboliche legate al peso in tutti gli studi. Tuttavia, i dati sono riportati in modo incompleto e non informativo in 3/6 studi. In tabella sono riportati i dati più informativi.

La certezza dell'evidenza non è valutabile in modo quantitativo; nel complesso può essere giudicata bassa a causa del rischio di *bias* degli studi, dell'imprecisione (numero piccolo di partecipanti) e dell'informazione poco accurata nella metà degli studi inclusi.

	Chirurgia		**Modifiche stile di vita**		**Studio**	**Rischio di *bias***
	Basale	*Follow-up*	Basale	*Follow-up*		
Sindrome metabolica	9/25 (36%)	0/24	10/25 (40%)	4/18 (22%)	O'Brien 2010 (RCT)	Alto
Alterata glicemia a digiuno	15/25 (60%)	1/22 (5%)	13/25 (52%)	12/21 (57%)	Järvholm 2023 (RCT)	Basso
Diabete o pre-diabete	9/38 (24%)	1/37 (3%)	15/94 (16%)	13/86 (15%)	Hjelmesaeth 2020 (non RCT)	Serio
Iper-	6/23 (26%)	2/22 (9%)	6/23 (26%)	5/21 (24%)	Järvholm 2023	Basso

trigliceridemia					(RCT)		
Colesterolo non HDL elevato	22/39 (56%)	5/38 (13%)	68/96 (71%)	56/88 (64%)	Hjelmesaeth 2020 (non RCT)	Serio	
Ipertensione arteriosa	8/39 (20%)	2/39 (5%)	19/96 (20%)	13/89 (15%)	Hjelmesaeth 2020 (non RCT)	Serio	
ALT elevate	17/39 (44%)	8/38 (21%)	43/95 (45%)	43/88 (49%)	Hjelmesaeth 2020 (non RCT)	Serio	

<table>
<tr><th colspan="3">Effetti indesiderabili: quanto sono rilevanti gli effetti indesiderabili attesi?</th></tr>
<tr><th>Giudizi</th><th>Ricerca delle prove di evidenza</th><th>Considerazioni aggiuntive</th></tr>
<tr>
<td>○ Irrilevanti
○ Piccoli
○ Moderati
○ Grandi
○ Variano
○ Non so</td>
<td>Gli eventi avversi vengono descritti in modo qualitativo e incompleto negli studi. Uno studio non RCT non riporta informazioni sugli eventi avversi. Un RCT e due non RCT riportano gli eventi avversi solo per il gruppo sottoposto a chirurgia metabolica e bariatrica.
La certezza dell’evidenza non è valutabile in modo quantitativo; nel complesso può essere giudicata bassa per la carenza di informazioni sugli eventi avversi nel gruppo di controllo, l’imprecisione delle stime (numero piccolo di partecipanti), il rischio di bias negli studi non randomizzati.
<table>
<tr><th>Studio</th><th>Chirurgia metabolica e bariatrica</th><th>Modifiche stile di vita</th></tr>
<tr><td>O’Brien 2010 (RCT su LAGB)</td><td>Almeno un evento avverso: 12/25 (48%).
• procedure di revisione entro 2 anni: 8/12;
• colecistectomia: 1/25.</td><td>Almeno un evento avverso: 11/25 (44%).
Colecistectomia per litiasi: 1/25 (4%).</td></tr>
<tr><td>Järvholm 2023 (RCT su RY o LAGB)</td><td>Complicanze cutanee minori (grado I Clavien-Dindo): 2/25 (8%).
Colecistectomia: 7/25 (28%).
Depressione: 3/25 (12%)</td><td>Depressione: 3/25 (12%).
Sintomi gastrointestinali</td></tr>
</table>
</td>
<td>Nell’RCT di Olbers, l’autore specifica chiaramente di non procedere alla chiusura dei difetti mesenterici. Questo spiegherebbe l’alta incidenza di ernia interne e conseguenti ostruzioni intestinali. La chiusura dei difetti mesenterici è diventata categorica nell’ultimo decennio.</td>
</tr>
</table>

		Sintomi gastrointestinali (non differenze)	(non differenze).	
	Roebroek 2024 (RCT su LAGB)	Complicanze gastriche (pirosi o disturbi gastrici) (Clavien-Dindo grado I): 3/29 (10%). Dislocazione bendaggio gastrico (Clavien-Dindo grade III): 1/29 (3%). Colelitiasi sintomatica (Clavien-Dindo grado IIIb): 1/29 (3%).		
	Olbers 2017 (non RCT su RYGB con FU 5 aa)	Revisione chirurgica: 20/81 (25%) • 11/20 ostruzione acuta intestino tenue; • 9/20 calcoli biliari. AE a lungo termine: • anemia grave: 2/81 (2%); • dolore addominale che non ha richiesto trattamento: 9/81 (11%).		
	Hjelmesaeth 2020 (non RCT su RYGB con FU 1 aa)	Evento avversi a lungo termine: • emoglobina < 12 g/dL F/ < 13 g/dL M: 4/41 (10%); • ferritina < 15 ng/mL: 8/41 (20%); • vitamina B12 < 150 pmol/L: 4/41 (10%).		

Certezza dell'evidenza		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ **Bassa** ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza dell'evidenza relativamente agli effetti desiderabili (riduzione di peso e BMI) è stata giudicata moderata (considerando l'evidenza derivante da RCT e confermata dagli studi non randomizzati). La certezza dell'evidenza relativamente agli effetti del trattamento sulle conseguenze metaboliche legate al peso e agli eventi avversi è stata giudicata bassa a causa dell'incompletezza dell'informazione riportata negli studi, dell'imprecisione delle stime (numero piccolo di partecipanti) e del rischio di *bias* negli studi non randomizzati.	

Valori: c'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante** ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'11 dicembre 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 179 *record*. Nessuno studio è stato incluso.	Il *panel* ritiene che il desiderio di perdere peso, dopo una serie di tentativi infruttuosi con terapie non chirurgiche, complessivamente sia considerato più importante rispetto al rischio di eventi avversi dell'intervento chirurgico.

Bilancio degli effetti: il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto??		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ **Probabilmente favorisce l'intervento** ○ Favorisce l'intervento ○ Dipende ○ Non so		

Risorse necessarie: qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ **Costi elevati** ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia".	

Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste: qual è la certezza sulle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ **Moderata** ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia".	Ci sono solo dati indiretti ed eterogenei.

Costo-efficacia: il rapporto costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ A favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non è a favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente a favore dell'intervento ○ **A favore dell'intervento** ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Vedere Appendice 9 "Costi e Costo-efficacia".	La valutazione costo-efficacia diventa favorevole a lungo termine, mentre non lo è nel breve termine.

Equità: quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ **Probabilmente migliora l'equità** ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'11 dicembre 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 179 *record*. È stato incluso uno studio. Lo studio di **Santry et al (2007)** ha avuto l'obiettivo di identificare i fattori clinici e sociodemografici che influenzano la selezione dei pazienti per la chirurgia metabolica e bariatrica, concentrandosi in particolare sul ruolo delle decisioni dei chirurghi come possibile determinante delle disuguaglianze osservate nell'accesso a questo tipo di intervento. Gli autori hanno condotto una *survey* nazionale rivolta a chirurghi bariatrici statunitensi, utilizzando casi clinici ipotetici, mediante un disegno fattoriale frazionario bilanciato. Ogni caso descriveva un paziente con caratteristiche variabili in termini di età, sesso, etnia, BMI, comorbilità, stato funzionale, supporto sociale e tipo di assicurazione sanitaria. Ai chirurghi veniva chiesto se avrebbero o meno operato il paziente descritto. Hanno risposto 823 chirurghi (tasso di risposta circa 63%), generando complessivamente 2451 valutazioni di pazienti ipotetici. L'analisi statistica, basata su modelli di regressione logistica, ha stimato l'associazione indipendente di ciascuna caratteristica con la probabilità di selezione per l'intervento chirurgico.	L'intervento è a carico del SSN, ci sono 161 centri accreditati di eccellenza distribuiti su tutto il territorio nazionale, ma solo 65 di questi eseguono interventi sugli adolescenti (e solo 20 hanno eseguito almeno 20 interventi in questa fascia di età negli ultimi 3 anni).

	Risultati: • dal punto di vista dei professionisti sanitari, la chirurgia metabolica e bariatrica risulta generalmente accettabile quando sono presenti chiare indicazioni cliniche, in particolare BMI elevato e comorbilità correlate all'obesità; • l'accettabilità dell'intervento diminuisce in presenza di fattori percepiti come ostacoli al successo post-operatorio, per esempio un limitato stato funzionale, o uno scarso supporto sociale, che emerge come uno dei principali elementi che riducono la propensione dei chirurghi a operare, suggerendo che i professionisti considerino la capacità del paziente di aderire al percorso post-operatorio un pre-requisito essenziale per il successo dell'intervento. Questo indica che, dal punto di vista dei chirurghi, l'accettabilità della chirurgia metabolica e bariatrica non dipende esclusivamente dai benefici clinici attesi, ma anche dalla fattibilità pratica e dall'aderenza a lungo termine; • gli estremi di età sono associati a minore accettabilità, riflettendo incertezze sul rapporto rischio–beneficio in adolescenti e anziani; • l'etnia non sembra influenzare l'accettabilità dell'intervento, indicando che le decisioni dei chirurghi sono guidate principalmente da considerazioni cliniche e contestuali.	

Accettabilità: l'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ **Probabilmente sì** ○ Sì ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'11 dicembre 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 179 *record*. Sono stati valutati in *full text* e poi inclusi tre studi (8,9,10). **Accettabilità della chirurgia metabolica e bariatrica dal punto di vista degli adolescenti** Lo studio di **Childerhose et al (2018)** è uno studio qualitativo che ha indagato le esperienze, motivazioni e percezioni degli adolescenti statunitensi che stavano considerando o avevano già effettuato un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica. Gli autori volevano esplorare: • come gli adolescenti vivono il percorso che li porta alla chirurgia metabolica e bariatrica; • quali difficoltà incontrano; • come percepiscono i cambiamenti dopo l'intervento; • quali bisogni informativi o di supporto emergono. Partecipanti*:* 7 adolescenti tra 16 e 21 anni (1 indeciso, 1 in pre-operatorio, 5 post-operatori). Reclutamento*:* tramite centro per l'obesità adolescenziale di un ospedale pediatrico USA. Tecnica di raccolta dati: interviste da 60 minuti via *videochat* + *follow-up* a 1 mese (4 partecipanti).	

	Le procedure chirurgiche effettuate erano principalmente *sleeve gastrectomy* (LVSG). Risultati: • la chirurgia metabolica e bariatrica è generalmente percepita dagli adolescenti come un intervento accettabile e giustificato, soprattutto in presenza di obesità di lunga durata, ripetuti fallimenti dei tentativi di perdita di peso e aspettative di benefici rilevanti per la salute, l'immagine corporea e il funzionamento sociale; • l'intervento è spesso descritto come opzione necessaria o ultima risorsa, con un potenziale trasformativo sulla vita quotidiana; il sostegno familiare, in particolare materno, e il supporto di pari con esperienze simili rafforzano ulteriormente l'accettabilità; • tuttavia, l'accettabilità risulta limitata da barriere sociali, organizzative ed economiche, tra cui stigma e critiche che etichettano la chirurgia come una "scorciatoia", ritardi o restrizioni assicurative, difficoltà nel conciliare il percorso clinico con scuola o lavoro e nel mantenere le modifiche comportamentali richieste nel periodo pre- e post-operatorio; • inoltre, una preparazione pre-operatoria percepita come insufficiente e i costi a lungo termine legati a integratori, alimentazione specifica e possibili esiti fisici (es. pelle in eccesso) rappresentano ulteriori fattori che possono ridurre l'accettabilità dell'intervento.	

	Lo studio **di Newsome et al (2022)** è uno studio qualitativo che presenta il racconto diretto di una paziente adolescente e di sua madre riguardo al percorso che ha portato alla scelta della chirurgia metabolica e bariatrica come trattamento dell'obesità severa in età adolescenziale. L'obiettivo dello studio è offrire una testimonianza esperienziale, per favorire una maggiore comprensione delle sfide cliniche, emotive e sociali associate all'obesità pediatrica e alle decisioni terapeutiche. Risultati: • dal punto di vista di pazienti e genitori, la chirurgia metabolica e bariatrica negli adolescenti risulta accettabile dopo ripetuti fallimenti degli interventi sullo stile di vita e in presenza di un impatto significativo sulla salute fisica e mentale; • l'accettabilità aumenta quando l'intervento è inserito in un percorso di cura empatico, multidisciplinare e basato sulle evidenze, e diminuisce in presenza di stigma e messaggi semplificati da parte dei professionisti sanitari; • gli autori sottolineano l'importanza di fattori facilitanti, come l'accesso a un centro specialistico, il supporto familiare e la copertura assicurativa, evidenziando come tali elementi non siano equamente disponibili per tutte le famiglie; • barriere organizzative e di accesso possono ulteriormente ridurre l'accettabilità dell'intervento.	

Fattibilità: è fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	**Ricerca delle prove di evidenza**	**Considerazioni aggiuntive**
○ No ○ Probabilmente no ○ **Probabilmente sì** ○ Sì ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed ed Embase fino all'11 dicembre 2025. Dopo eliminazione dei duplicati, sono stati individuati 179 *record*. Nessuno studio è stato incluso.	Solo 65 centri accreditati SICOB eseguono interventi sugli adolescenti (e solo 20 hanno eseguito almeno 20 interventi in questa fascia di età negli ultimi 3 anni). La lista d'attesa chirurgica prevede una stratificazione del rischio.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Dipende	Non so
EFFETTI DESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Dipende	Non so
EFFECTS INDESIRABILI	Irrilevante	Piccoli	Moderati	Grandi		**Dipende**	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente non importante incertezza o variabilità**	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	**Probabilmente favorisce l'intervento**	Favorisce l'intervento	Dipende	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	**Costi alti**	Costi moderati	Trascurabili costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Dipende	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	**Probabilmente favorisce l'intervento**	Favorisce l'intervento	Dipende	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	**Probabilmente aumentata**	Aumentata	Dipende	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente sì**	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente sì**	Sì		Dipende	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o il confronto	**Raccomandazione condizionata per l'intervento**	Raccomandazione forte per l'intervento

Conclusioni

Raccomandazione
Nell'adolescente di 12-18 anni con BMI > 40 kg/m^2 o con BMI > 35 kg/m^2 con complicanze/comorbilità isolate o associate correlate al peso, il *panel* suggerisce di prendere in considerazione un intervento di chirurgia metabolica e bariatrica in aggiunta alle modifiche dello stile di vita dopo fallimento degli altri tentativi. (per le specifiche del trattamento vedi indicazioni di buona pratica clinica)
Giustificazione
La recente introduzione di farmaci altamente efficaci per la terapia dell'obesità potrebbe portare a posporre la proposta chirurgica dopo fallimento della terapia farmacologica anti-obesità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita, tenendo conto anche della differente rimborsabilità e quindi delle differenze di equità. Per fallimento si intende il mancato raggiungimento di un calo di almeno il 5% del BMI z-*score* dopo almeno 6 mesi di terapia con un farmaco anti-obesità approvato, al massimo dosaggio tollerato.
Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione
Monitoraggio e valutazione
Priorità della ricerca
Studi prospettici di confronto fra terapia farmacologica e chirurgia metabolica e bariatrica.

DIMENSIONE SALUTE DEL PIANETA

Chirurgia metabolica e bariatrica			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La chirurgia metabolica e bariatrica determina un'emissione di gas serra acuta *una tantum* relativamente elevata rispetto ai farmaci, dovuta principalmente al consumo di energia in sala operatoria, all'anestesia e ai dispositivi monouso. L'impatto varia a seconda della durata della procedura e della complessità tecnica (11,12).	*Sleeve gastrectomy* ≈ 80 kg di CO_2e per procedura (12). Le emissioni chirurgiche riportate variano da ~28 a 505 kg di CO_2e a seconda del tipo di intervento (11).	Elettricità in camera operatoria (riscaldamento, ventilazione, condizionamento, illuminazione), apparecchiature laparoscopiche, cartucce per suturatrici, strumenti monouso, gas anestetici, emissioni della catena di fornitura.
Nuove realtà	Una quantità significativa di plastica sterile monouso (teli chirurgici, *trocar*, cartucce per cucitrici, *set* di aspirazione/irrigazione) e imballaggi, nonché di oggetti taglienti e rifiuti a rischio biologico, richiede flussi regolamentati. Le suturatrici multiuso con rinforzi pre-installati possono ridurre gli sprechi di prodotto del 40-	Le suturatrici multiuso possono ridurre di circa il 40-92% i rifiuti rispetto ai sistemi monouso (13,14).	Teli, *trocar*, suturatrici, tubi, *set* di aspirazione/ irrigazione, imballaggi in plastica, sterilizzanti, incenerimento di rifiuti regolamentati.

	92% rispetto alle equivalenti monouso (13,14).		
Integrità della biosfera	I rischi derivano dai flussi di rifiuti plastici medicali e dalla manipolazione di sterilizzanti/sostanze chimiche; con adeguati percorsi di smaltimento dei rifiuti ospedalieri (incenerimento/recupero energetico), l'esposizione dell'ecosistema è ridotta al minimo (15).	Non sono disponibili indicatori quantificati della biodiversità.	Produzione di plastica, manipolazione di sostanze chimiche, controlli sull'incenerimento dei rifiuti, *mix* di fonti energetiche degli ospedali.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Fabbisogno idrico legato al ritrattamento degli strumenti (se riutilizzabili), ai cicli di sterilizzazione e alla pulizia della sala operatoria. Gli impatti dipendono dalle pratiche ospedaliere e dal trattamento delle acque reflue.	Non è stata segnalata alcuna impronta idrica standardizzata per procedura.	Autoclavi, lavatrici-sterilizzatrici, detergenti/ disinfettanti, efficienza del trattamento delle acque reflue.
Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Minimo consumo di suolo a livello di procedura rispetto ai sistemi alimentari. Impatti limitati alle infrastrutture e alle catene di approvvigionamento.	Nessuna metrica segnalata relativa all'uso del suolo.	Infrastrutture ospedaliere, impianti di produzione di dispositivi, estrazione di materiali a monte.

Immissione di aerosol nell'atmosfera	Contributi indiretti tramite la produzione di energia e i gas anestetici. La scelta degli agenti anestetici e il flusso dei gas influenzano significativamente le emissioni (16).	Nessun dato quantificato per NH_3/$PM_{2.5}$ specifico per la chirurgia metabolica e bariatrica.	*Mix* di elettricità, anestetici volatili (ad esempio desflurano, N_2O), emissioni da incenerimento dei rifiuti.

Modifiche dello stile di vita			
I limiti del pianeta	**Riassunto delle evidenze**	**Dettagli quantitativi**	**Determinanti**
Cambiamento climatico	La produzione alimentare è responsabile di 17.2 Gt di CO_2e/anno (circa il 35% delle emissioni globali) (17). Gli individui con obesità sono associati a circa 1.149 t di CO_2e/anno di emissioni aggiuntive (18). I cambiamenti dietetici hanno un notevole potenziale di mitigazione, in particolare attraverso la riduzione del consumo di carne di ruminanti.	Dieta vegana: −25-55% (riduzione di ≈760 kg di CO_2e/anno). Dieta vegetariana: −20-35% (riduzione ≈540 di CO_2e/anno). Dieta onnivora sana: in media −210 kg di CO_2e/anno (19). Ulteriore modifica con spostamenti quotidiani in bicicletta -> ≈14% in meno di CO_2 per ogni viaggio (20).	Riduzione della domanda di prodotti animali; riduzione del metano enterico; riduzione delle emissioni per la produzione di foraggi; riduzione dell'eccesso calorico; riduzione delle emissioni dovute ai trasporti tramite spostamenti attivi.
Nuove realtà	Ridurre il consumo di alimenti ultraprocessati e	Nessuna stima numerica univoca; è	Minore richiesta di imballaggi in

	altamente confezionati riduce l'esposizione a sostanze chimiche a contatto con gli alimenti e la domanda di plastica. Il mantenimento della salute a lungo termine può ridurre la necessità di interventi medici e degli associati materiali medicali in plastica (21).	implicita una riduzione della domanda di imballaggi in plastica e di prodotti chimici per l'agricoltura.	plastica; riduzione della necessità di pesticidi/ fertilizzanti; riduzione nel tempo della produzione di materiali per uso sanitario.
Integrità della biosfera	L'agricoltura è una delle principali cause della perdita di biodiversità, con il maggior impatto dato dall'allevamento animale (22). Analisi di coorte (ad esempio, UK *Biobank*, EPIC-Oxford) mostrano un impatto minore sulla biodiversità nei vegani, nei vegetariani e nei consumatori di pesce, rispetto ai consumatori di carne (17).	I vegani hanno un impatto sulla biodiversità notevolmente inferiore rispetto ai grandi consumatori di carne (EPIC-Oxford) (17).	Riduzione della conversione dei terreni; minor utilizzo di fertilizzanti e pesticidi; diminuzione dell'espansione delle monocolture foraggere; minore densità del bestiame.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Il 70% dei prelievi globali di acqua dolce è destinato all'irrigazione; il 24% delle colture è destinato all'alimentazione del bestiame (23). I modelli suggeriscono la riduzione del consumo globale di acqua con il minor consumo di	Carne bovina ≈15 400 L/kg. Cereali ≈1000-1600 L/kg (25,26). La riduzione dei prodotti animali potrebbe ridurre del 21% il consumo globale di acqua verde (piovana) e del 14% quello di acqua	Riduzione dell'irrigazione per l'alimentazione del bestiame; riduzione dell'inquinamento delle acque dovuto al letame; riduzione del deflusso di azoto e fosforo.

	prodotti di origine animale (24).	blu (bacini idrici) (24).	
Cambiamento dell'utilizzo dei terreni	Dieta europea tipica: circa 1400-2100 m^2/persona/anno. Le diete vegane e vegetariane richiedono sostanzialmente meno terreno (19). Sostituire la carne bovina con i legumi produce un'elevata mitigazione per kg (27).	Dieta vegana: 700-1100 m^2/anno. Dieta vegetariana: 900-1500 m^2/anno (19). Manzo: 20-200 $m^2 \cdot$anno/kg vs legumi 1-10 $m^2 \cdot$anno/kg (27).	Minore espansione dei pascoli; riduzione della coltivazione di colture foraggere; miglioramento dell'efficienza nell'uso del suolo; effetti di sostituzione della dieta.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	L'agricoltura (~93% di NH_3 nell'UE) favorisce la formazione secondaria di $PM_{2.5}$. L'abbandono nella dieta dei prodotti derivanti dall'allevamento animale riduce le emissioni di NH_3. Muoversi in bicicletta riduce le emissioni di NO_x e PM dagli scarichi (28).	Negli Stati Uniti si verificano circa 17 900 decessi/anno correlati alla qualità dell'aria dipendente dall'agricoltura (21); circa l'80% è legato al consumo di alimenti di origine animale (29).	Riduzione di NH_3 da letame/fertilizzante; diminuzione della densità del bestiame; riduzione delle emissioni dei trasporti grazie all'uso della bicicletta/camminata.

La chirurgia metabolica e bariatrica permanente genera un elevato impatto ambientale acuto, stimato in circa 80 kg di CO_2e per procedura di *sleeve gastrectomy*, con valori riportati per le procedure di chirurgia generale compresi tra 28.5 e 505.1 kg di CO_2e a seconda della complessità della procedura (11, 12). Al contrario, le modifiche dello stile di vita consentono riduzioni annuali sostenute di gas serra, comprese tra 210 e 760 kg di CO_2e, attraverso cambiamenti dietetici e comportamentali (19). La chirurgia genera anche una notevole quantità di rifiuti di plastica monouso, derivanti da dispositivi sterili e imballaggi, mentre le modifiche dello stile di vita sono associate a minor utilizzo di plastica (13,14). In tutti gli altri ambiti planetari, le modifiche dello stile di vita conferiscono benefici ecologici sistemici, tra cui minor perdita di biodiversità, minor consumo di acqua dolce e riduzione dell'uso di terreni agricoli, che la chirurgia non è in

grado di replicare. Diverse strategie di implementazione possono ridurre l'impatto ambientale di ogni intervento chirurgico, tra cui il *follow-up* tramite telemedicina, l'adozione di suturatrici multiuso, il miglioramento della separazione dei rifiuti, il recupero dei gas anestetici, evitando l'utilizzo di agenti ad alto potenziale di riscaldamento globale (12,30,31).

I limiti del pianeta	Chirurgia metabolica e bariatrica	Modifiche dello stile di vita	Interpretazione comparata
Cambiamento climatico	~80 kg CO_2e (*una tantum*).	210-760 kg di CO_2e/anno a seconda del modello alimentare	Intervento chirurgico = picco acuto elevato; dieta = riduzione annuale sostenuta.
Nuove realtà	Grandi quantità di materiali plastici sterili monouso.	Minore necessità di plastica	Carico materiale molto più elevato con chirurgia.
Integrità della biosfera	Dipendente dai rifiuti	Minor perdita agricola di biodiversità	La dieta ha un beneficio ecologico sistemico; la chirurgia è limitata ai flussi di rifiuti ospedalieri.
Utilizzo e inquinamento dell'acqua dolce	Sterilizzazione + riprocessamento dell'acqua	Riduzione della richiesta di irrigazione	Chirurgia impatto localizzato; dieta riduzione sistemica.

Cambiamento nell'utilizzo dei terreni	Trascurabile	Riduzione del consumo di suolo	Dieta benefica a livello di sistema.
Immissione di aerosol nell'atmosfera	Gas anestetici + elettricità	Minori emissioni di NH_3 e dei trasporti	La chirurgia aumenta il carico di aerosol; la dieta lo reduce.

Giudizio								
Altamente indesiderabile	**Moderatamente indesiderabile**	Lievemente indesiderabile	Né desiderabile né indesiderabile	Lievemente desiderabile	Moderatamente desiderabile	Altamente desiderabile	Sostanziali variazioni	Non so

Il *panel* non ritiene di dover cambiare forza e direzione della raccomandazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Carrano FM, Allocati E, Banzi R, et al. Surgery and minimally invasive devices for the treatment of obesity in children. Obes Rev 2025, 26: e13974. https://doi.org/10.1111/obr.13974.
2. Becetti I, Lopez AP, Galbiati F, et al. Changes in pancreatic steatosis by computed tomography 24 months after sleeve gastrectomy in youth with severe obesity. Surg Obes Relat Dis 2025, 21: 59-66. DOI: 10.1016/j.soard.2024.08.034.
3. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: a randomized trial. JAMA 2010, 303: 519–

526. DOI: 10.1001/jama.2010.81.

4. Roebroek YGM, Paulus GF, Talib A, et al. Weight loss and glycemic control after bariatric surgery in adolescents with severe obesity: a randomized controlled trial. J Adolesc Health 2024, 74: 597–604. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2023.10.024.
5. Hjelmesæth J, Hertel JK, Holt A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus lifestyle intervention for adolescents morbid obesity, Tidsskr Nor Lægeforen 2020, 140: 1–19. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0526.
6. Järvholm K, Janson A, Peltonen M, et al. Metabolic and bariatric surgery versus intensive non-surgical treatment for adolescents with severe obesity (AMOS2): a multicentre, randomised, controlled trial in Sweden. Lancet Child Adolesc Health 2023, 7: 249–260. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00373-X.
7. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 174-183. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30424-7.
8. Childerhose JE, Eneli I, Steele KE. Adolescent bariatric surgery: a qualitative exploratory study of US patient perspectives. Clin Obes 2018, 8: 345-354. DOI: 10.1111/cob.12272.
9. Santry HP, Lauderdale DS, Cagney KA, et al. Predictors of patient selection in bariatric surgery. Ann Surg 2007, 245: 59-67. DOI: 10.1097/01.sla.0000232551.55712.b3.
10. Newsome FA, Newsome SM. Adolescent bariatric surgery: a parent and patient's perspective on the journey. Child Obes 2022, 18: 147-149. DOI: 10.1089/chi.2021.0255.
11. Robinson PN, Surendran K, Lim SJ, Robinson M. The carbon footprint of surgical operations: a systematic review update. Ann R Coll Surg Engl 2023, 105: 692-708. DOI: 10.1308/rcsann.2023.0057.
12. Dargent J. Reducing greenhouse gas emissions in a bariatric surgical unit is a complex but feasible project. Sci Rep 2024, 14: 1252. DOI: 10.1038/s41598-024-51441-9.

13. Meissner M, Lichtnegger S, Gibson S, Saunders R. Evaluating the waste prevention potential of a multi- versus single-use surgical stapler. Risk Manag Healthc Policy 2021, 14: 3911-3921. DOI: 10.2147/RMHP.S325017.
14. Meissner M, Hafermann J, Silas U, Saunders R. Evaluating the environmental impact of single-use and multi-use surgical staplers with staple line buttressing in laparoscopic bariatric surgery. Risk Manag Healthc Policy 2023, 16: 1423-1433. DOI: 10.2147/RMHP.S415989.
15. Silva de Souza Lima Cano N, Marino M, Brooks AL, et al. Advancing the circular economy of healthcare plastics: a systematic literature review. Resour Conserv Recycl 2025, 219: 108317. DOI: .https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2025.108317.
16. American Society of Anesthesiologists. Committee on Environmental Health. The environmental impact of inhaled anesthetics. Greening the operating room and perioperative arena. 2024.
17. Scarborough P, Clark M, Cobiac L, et al. Vegans, vegetarians, fish-eaters and meat-eaters in the UK show discrepant environmental impacts. Nat Food 2023, 4: 565-574. DOI: 10.1038/s43016-023-00795-w.
18. Magkos F, Tetens I, Bügel SG, et al. A perspective on the transition to plant-based diets: a diet change may attenuate climate change, but can it also attenuate obesity and chronic disease risk? Adv Nutr 2020, 11: 1-9. DOI: 10.1093/advances/nmz090.
19. Hallström E, Carlsson-Kanyama A, Börjesson P. Environmental impact of dietary change: a systematic review. J Cleaner Prod 2015, 91: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.12.008.
20. Brand C, Dons E, Anaya-Boig E, et al. The climate change mitigation effects of daily active travel in cities. Transp Res D Transp Environ 2021, 93: 102764. https://doi.org/10.1016/j.trd.2021.102764.
21. Clark MA, Springmann M, Hill J, Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. Proc Natl Acad Sci USA 2019, 116: 23357-23362. DOI: 10.1073/pnas.1906908116.
22. Aleksandrowicz L, Green R, Joy EJM, et al. Environmental impacts of dietary shifts in India: a modelling study using nationally-representative data. Environ

Intern 2019, 126: 207-215. DOI: 10.1016/j.envint.2019.02.004.

23. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019, 393: 447-492. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
24. Jalava M, Kummu M, Porkka M, et al. Diet change—a solution to reduce water use? Environ Res Lett 2014, 9: 074016. DOI: 10.1088/1748-9326/9/7/074016.
25. Mekonnen MM, Hoekstra AY. The green, blue and grey water footprint of farm animals and animal products. Volume 1: Main Report. Value of Water Research Report Series No. 48. Delft, The Netherlands: UNESCO-IHE Institute for Water Education, 2010.
26. Pimentel D, Berger B, Filiberto D, et al. Water resources: agricultural and environmental issues. BioScience 2004, 54: 909-918. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0909:WRAAEI]2.0.CO;2.
27. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science 2018, 360: 987-992. DOI: 10.1126/science.aaq0216.
28. European Environment Agency. Ammonia emissions from agriculture and other sources (Indicator). 2025.
29. Domingo NGG, Balasubramanian S, Thakrar SK, et al. Air quality-related health damages of food. Proc Natl Acad Sci U S A 2021, 118: e2013637118. DOI: 10.1073/pnas.2013637118.
30. Sillcox R, Blaustein M, Khandelwal S, et al. Telemedicine use decreases the carbon footprint of the bariatric surgery preoperative evaluation. Obes Surg 2023, 33: 2527-2532. DOI: 10.1007/s11695-023-06721-0.
31. Conte LE, Orsi M, Peruzzi A, et al. Preoperative remote consultation for a green bariatric surgery: can telemedicine be safe for patients and sustainable for the environment? Front Surg 2025, 12: 1604486. DOI: 10.3389/fsurg.2025.1604486

10.6. Appendice 6. Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (*checklist* AMSTAR 2)

PICO 6 (chirurgici)

Studio	***Item***																**Giudizio globale**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	
Carrano 2025	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	**Moderata**
Els 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	**Alta**
Kamrul-Hasan 2025	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	**Moderata**
Oei 2024	Sì	Sì	Sì	pSì	Sì	Sì	No	No	No	No	No	No	Sì	Sì	No	Sì	**Criticamente bassa**
Paulus 2015	No	No	Sì	pSì	Sì	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sì	Sì	**Criticamente bassa**
Sohouli 2024	Sì	No	Sì	pSì	Sì	Sì	No	pSì	Sì	No	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	**Bassa**

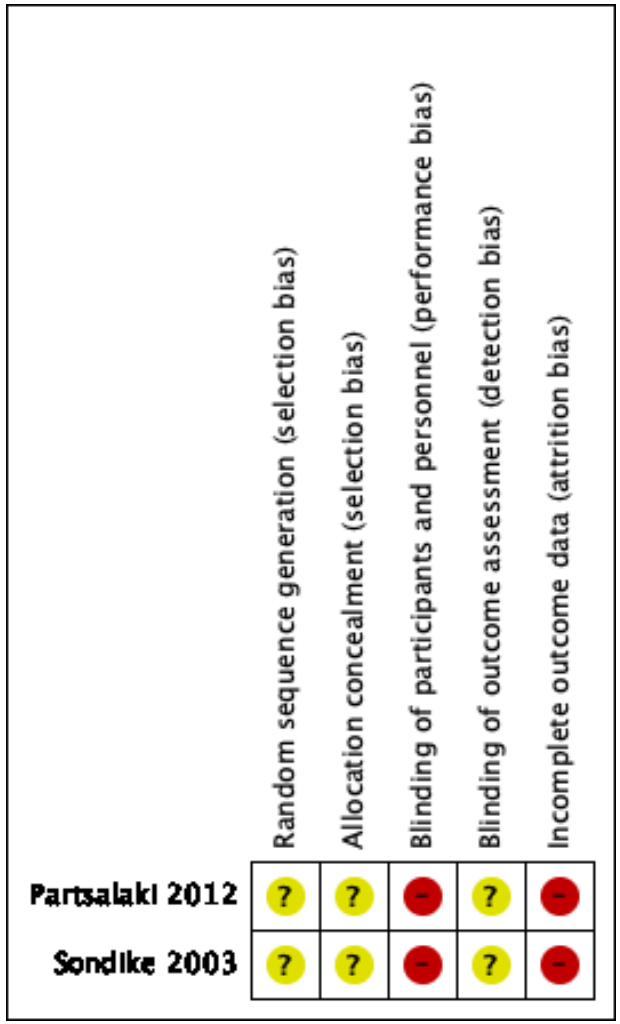
AMSTAR *checklist* (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020, 12: e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

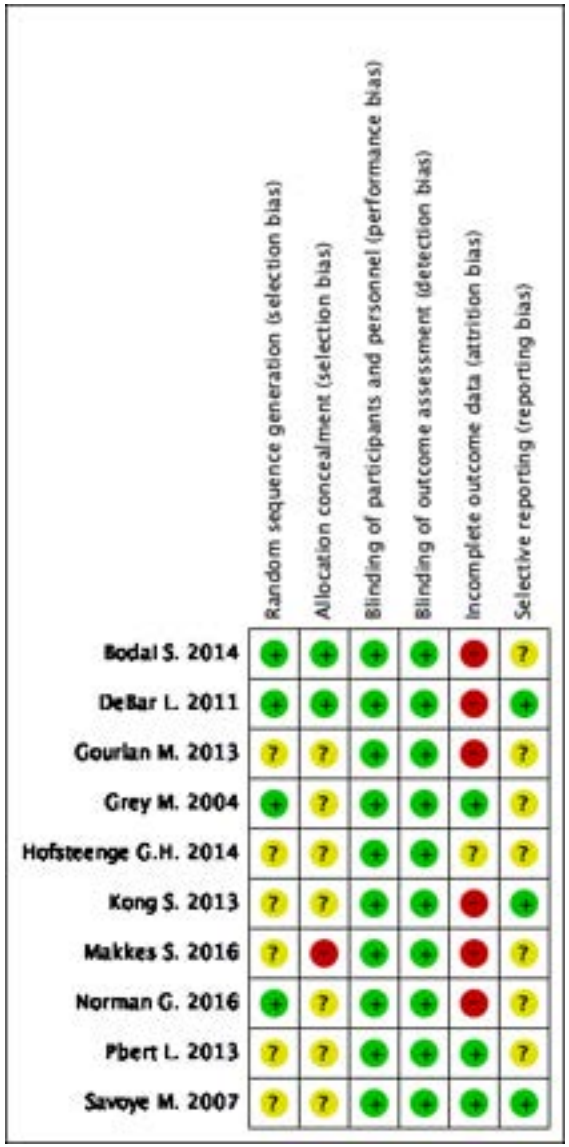
6. L’estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l’elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

10.7. Appendice 7. Valutazione rischio di *bias* degli RCT inclusi nella metanalisi (*Cochrane risk of bias assessment*)

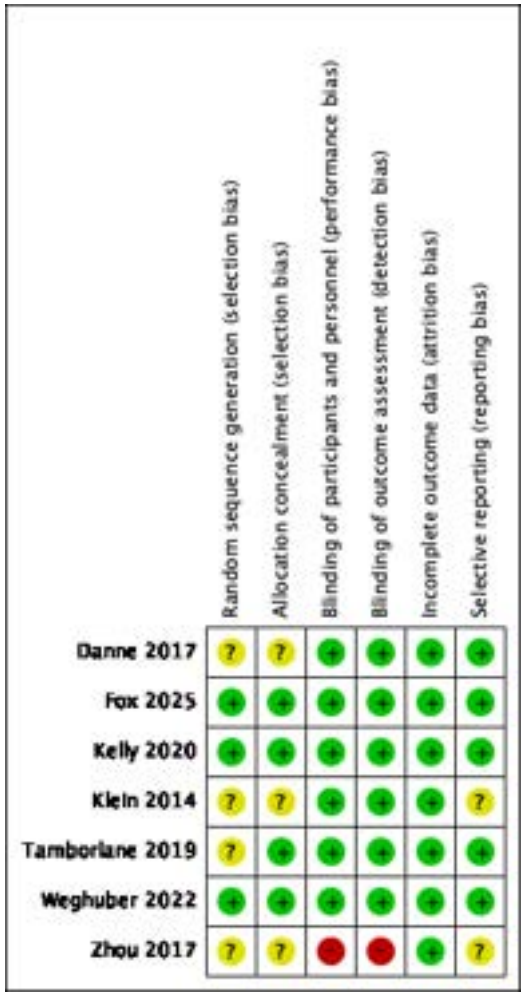
PICO 1 (diete chetogeniche)



PICO 2 (interventi comportamentali psicologici strutturati ospedalieri e non)



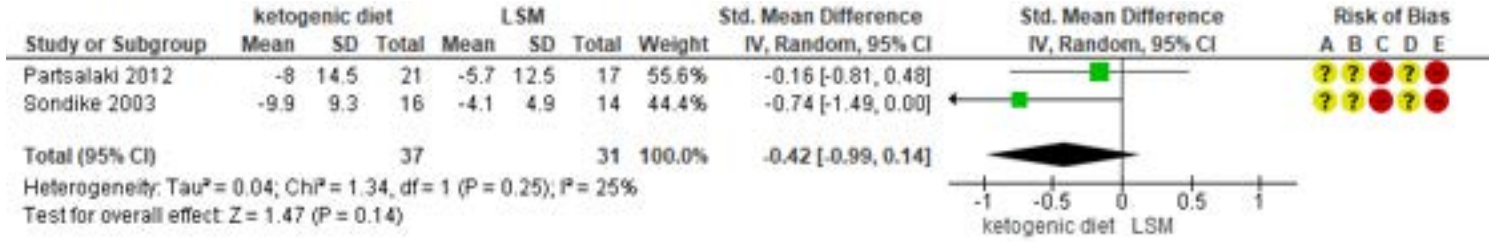
PICO 3 e PICO 4 (farmaci)



10.8. Appendice 8. *Forest plot* delle metanalisi effettuate per esito

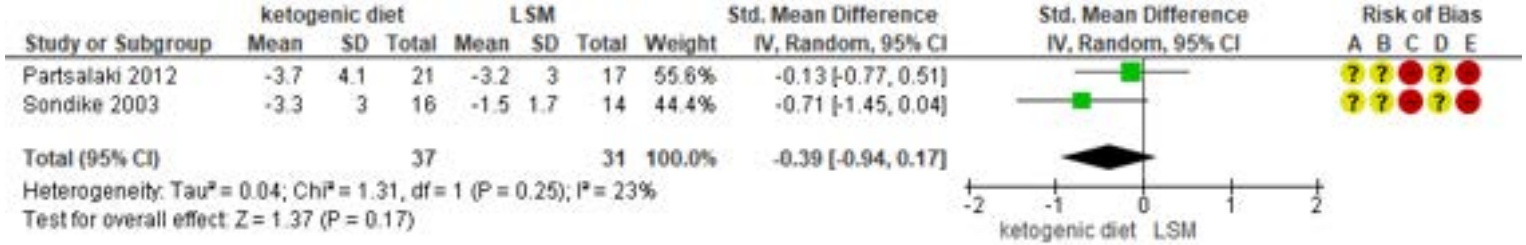
PICO 1 - Dieta chetogenica

Calo ponderale (kg)



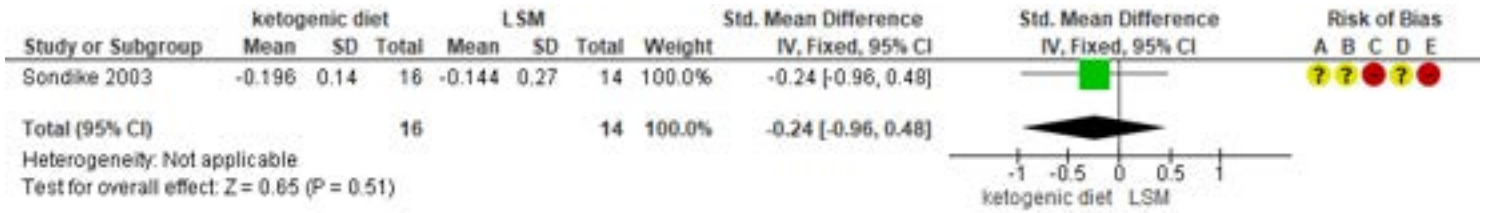
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)

Calo ponderale (BMI)



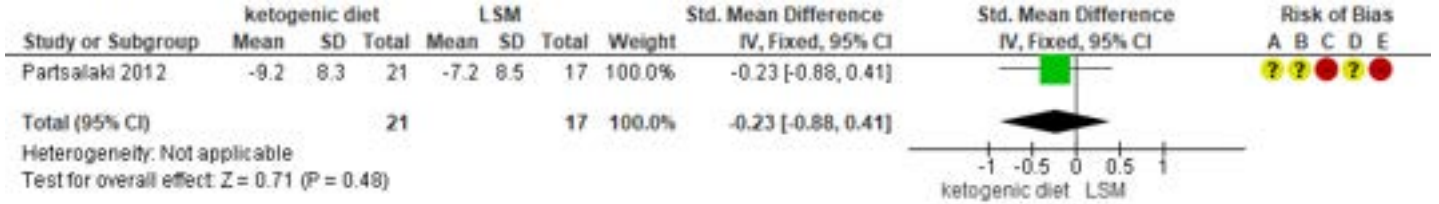
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)

Calo ponderale (BMI z-*score*)



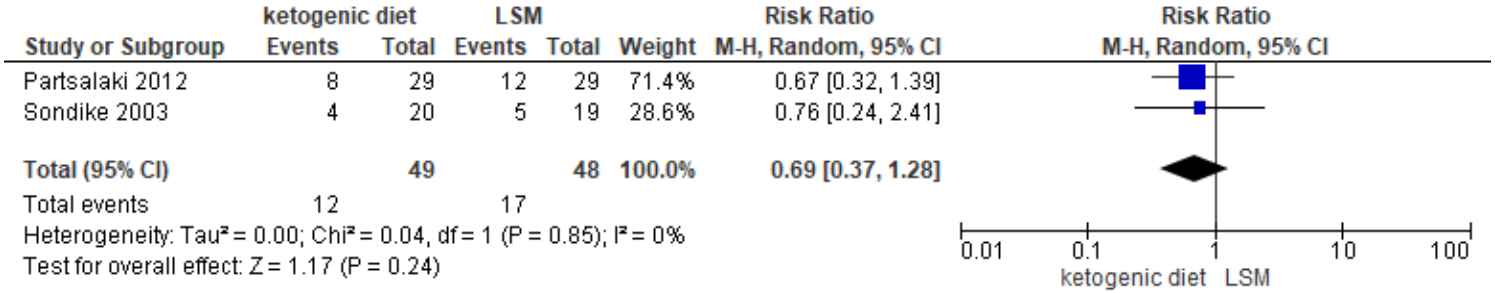
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)

Circonferenza vita



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)

Drop-out

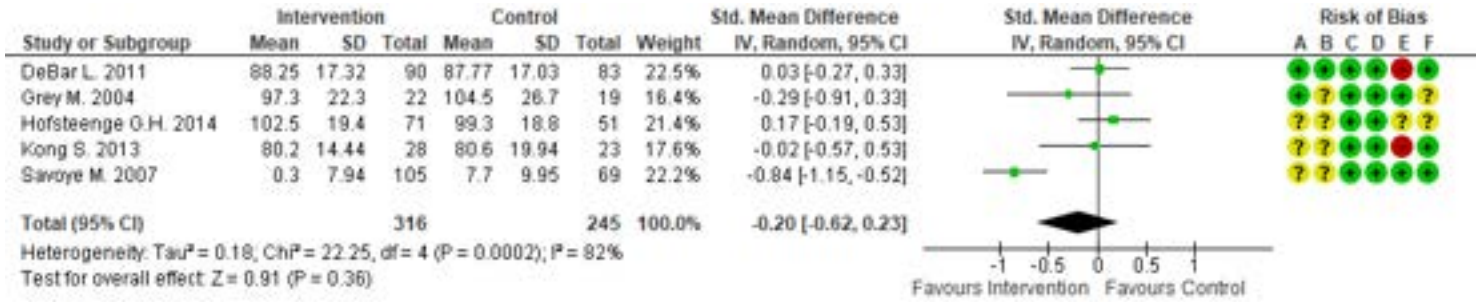


Study or Subgroup	ketogenic diet Events	Total	LSM Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Partsalaki 2012	8	29	12	29	71.4%	0.67 [0.32, 1.39]
Sondike 2003	4	20	5	19	28.6%	0.76 [0.24, 2.41]
Total (95% CI)		**49**		**48**	**100.0%**	**0.69 [0.37, 1.28]**
Total events	12		17			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)

PICO 2 (intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non)

(calo ponderale (kg)

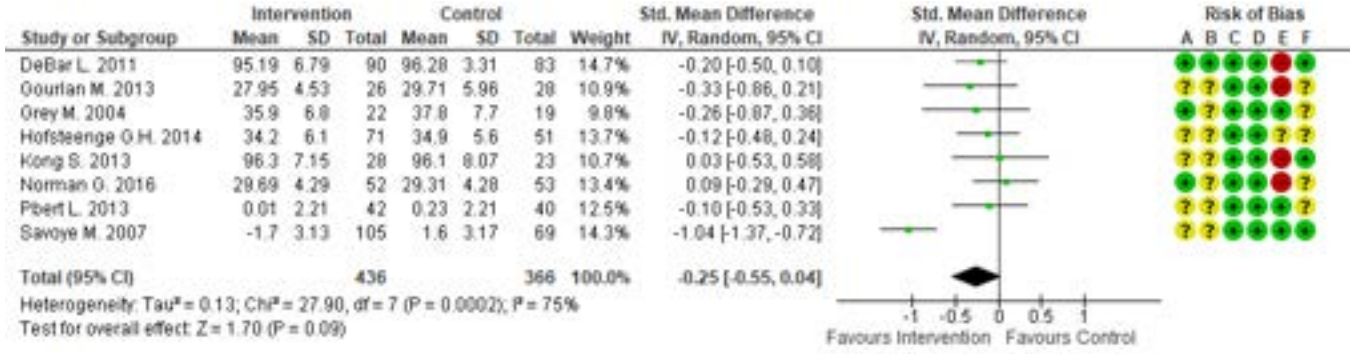


Study or Subgroup	Intervention Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
DeBar L. 2011	88.25	17.32	90	87.77	17.03	83	22.5%	0.03 [-0.27, 0.33]
Grey M. 2004	97.3	22.3	22	104.5	26.7	19	16.4%	-0.29 [-0.91, 0.33]
Hofsteenge G.H. 2014	102.5	19.4	71	99.3	18.8	51	21.4%	0.17 [-0.19, 0.53]
Kong S. 2013	80.2	14.44	28	80.6	19.94	23	17.6%	-0.02 [-0.57, 0.53]
Savoye M. 2007	0.3	7.94	105	7.7	9.95	69	22.2%	-0.84 [-1.15, -0.52]
Total (95% CI)			**316**			**245**	**100.0%**	**-0.20 [-0.62, 0.23]**

Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 22.25, df = 4 (P = 0.0002); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)

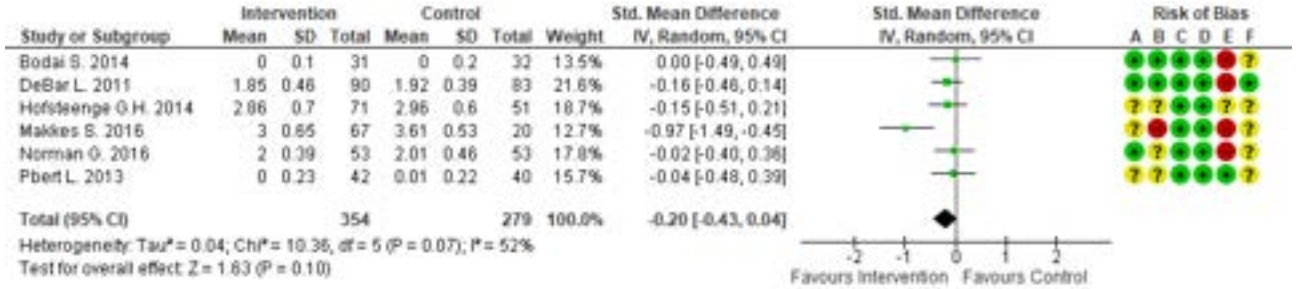
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Calo ponderale (BMI)



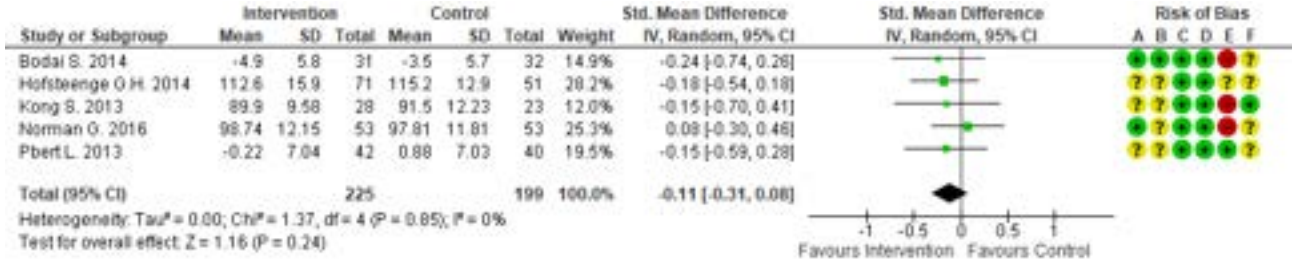
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Calo ponderale (BMI z-*score*)



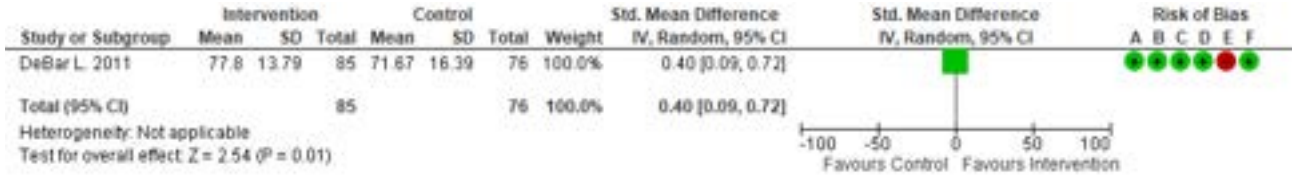
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Circonferenza vita



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

QoL



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

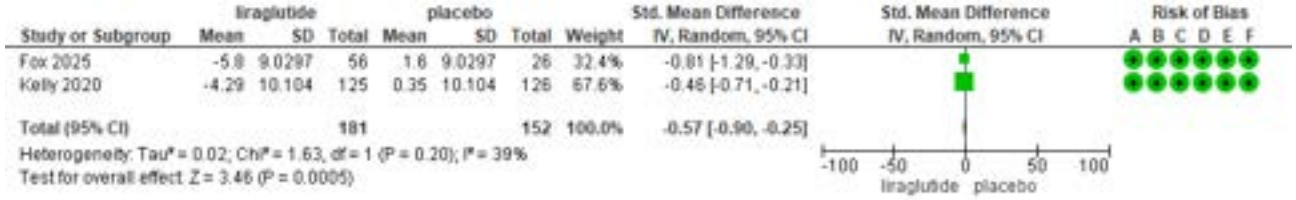
PICO 3 (liraglutide)

Calo ponderale (BMI)



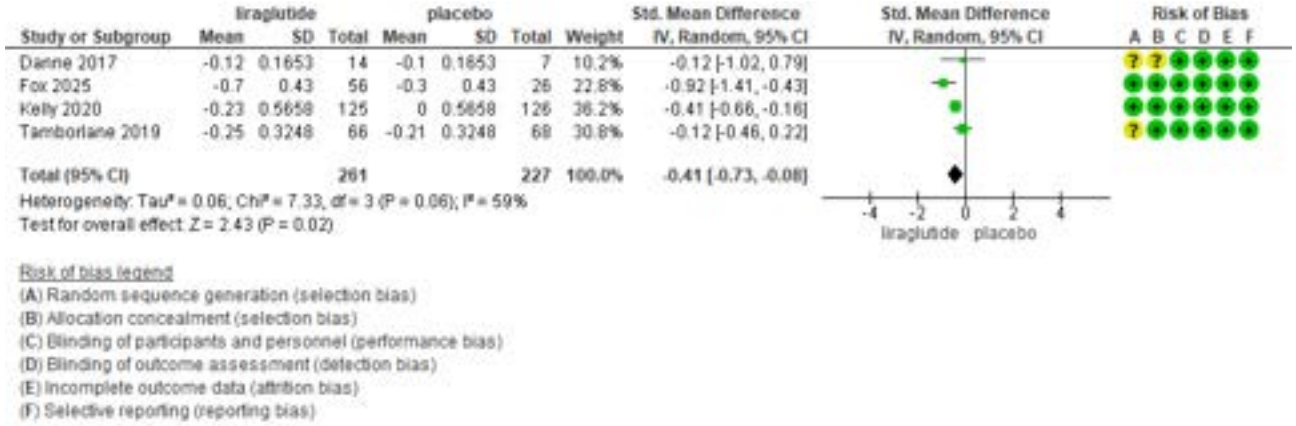
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Calo ponderale (variazione % BMI)

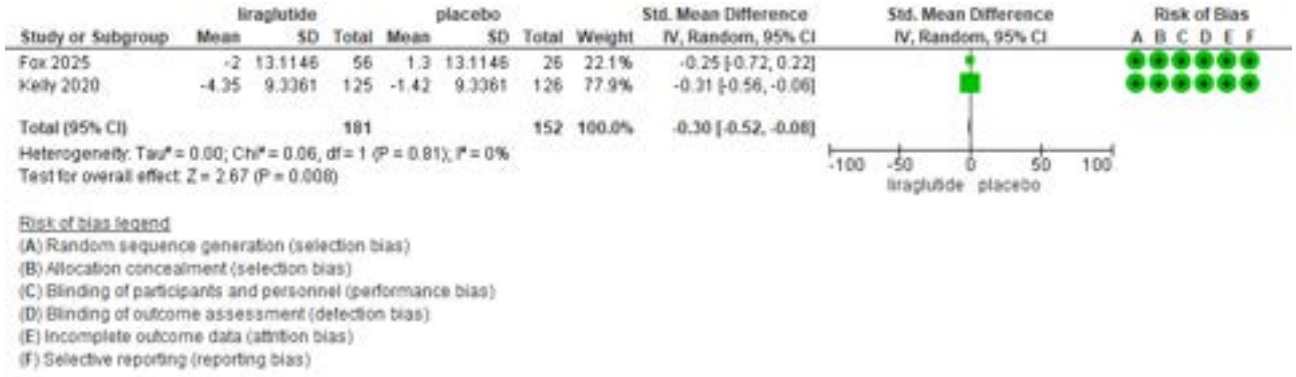


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

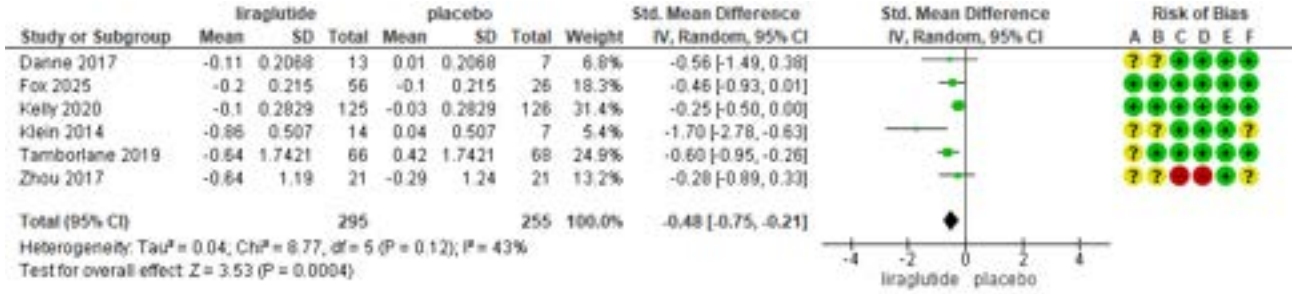
Calo ponderale (BMI z-*score*)



Circonferenza vita

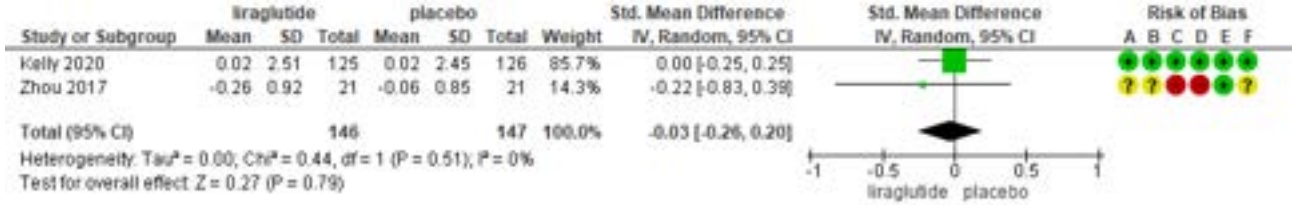


Emoglobina glicata



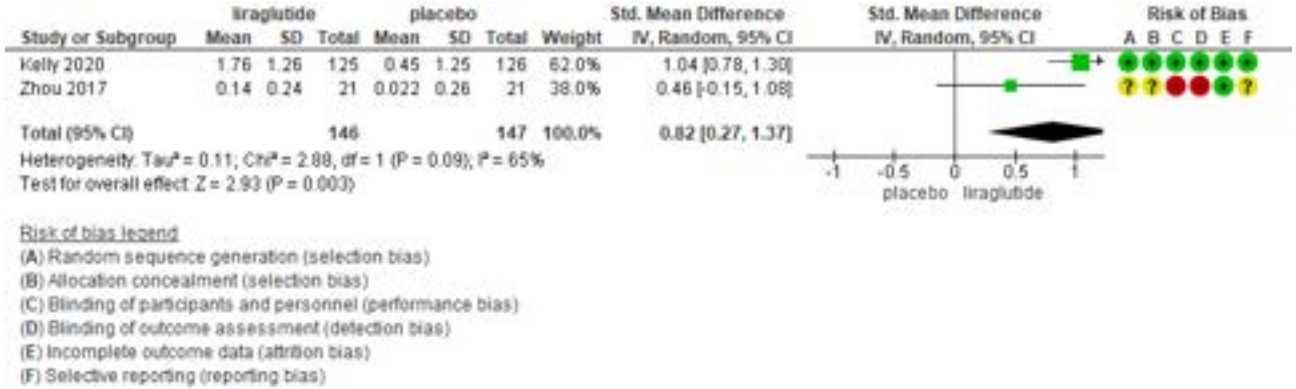
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Colesterolo-LDL

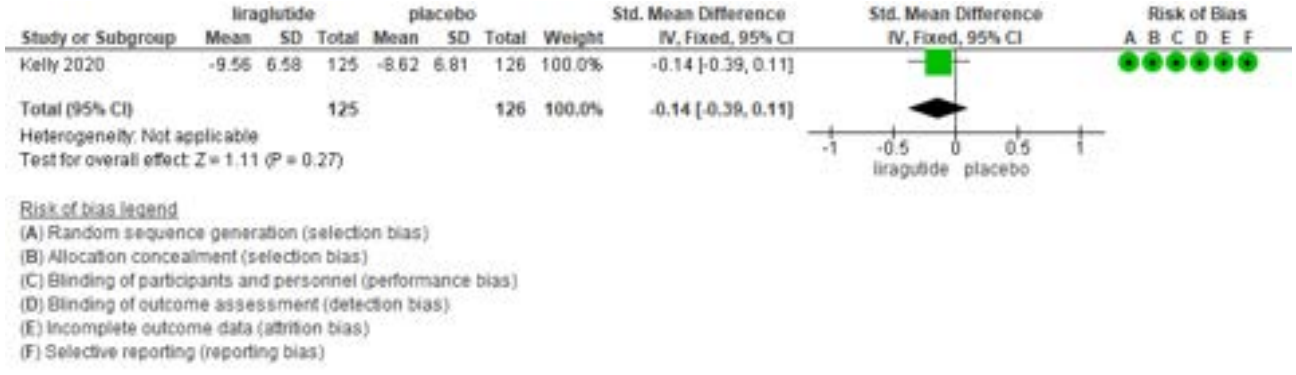


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

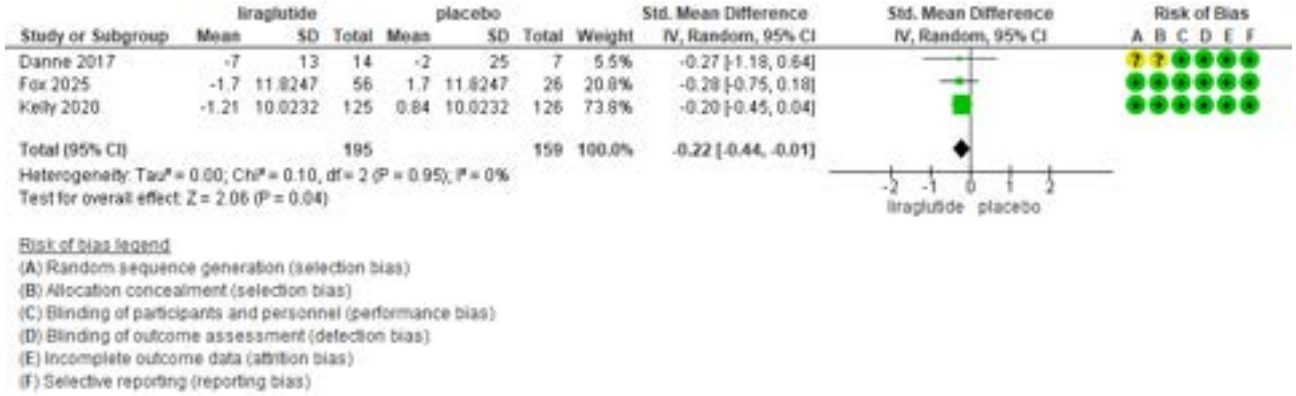
Colesterolo HDL



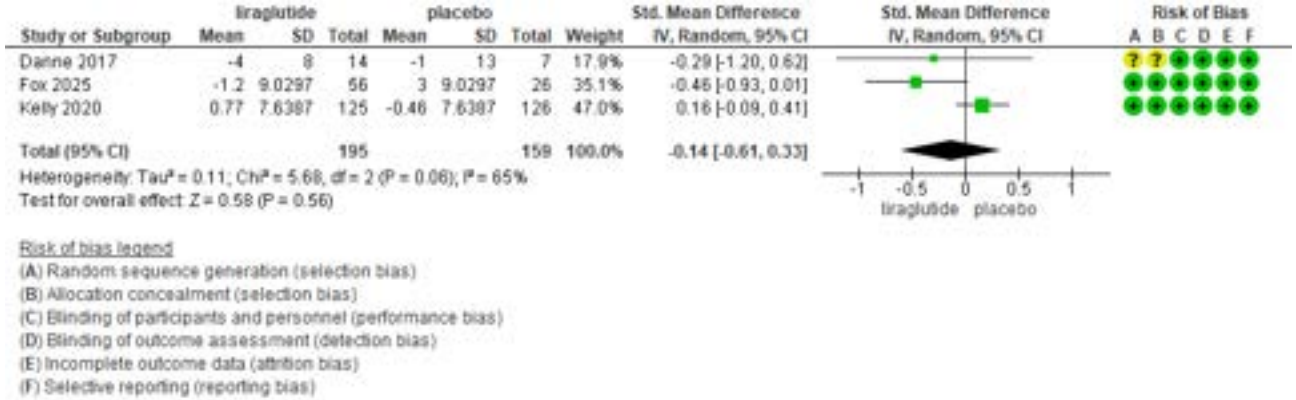
Trigliceridi



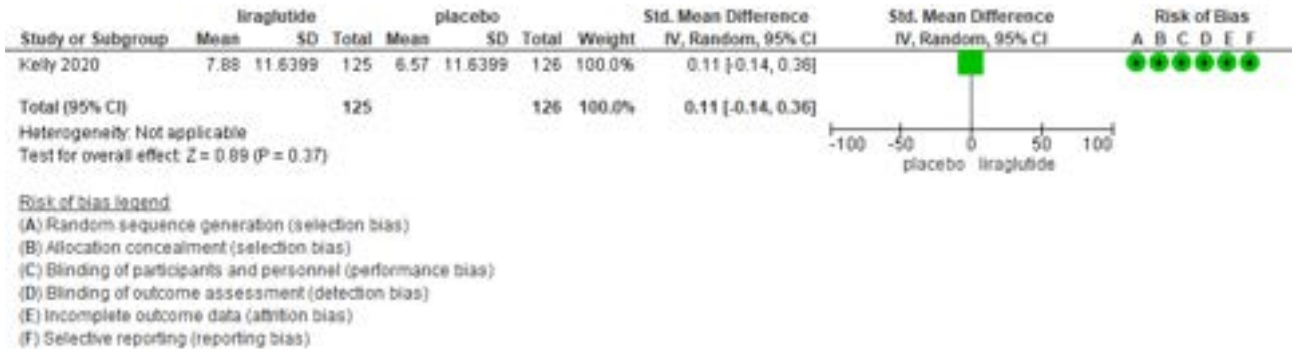
Pressione arteriosa sistolica



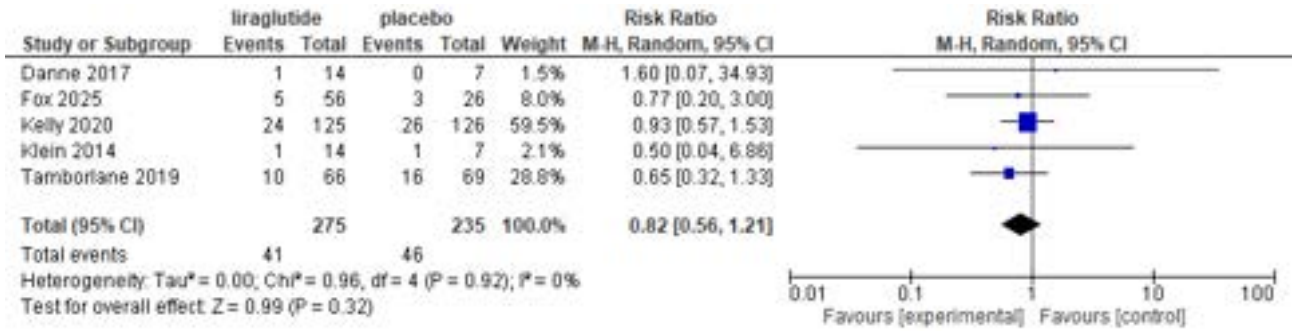
Pressione arteriosa diastolica



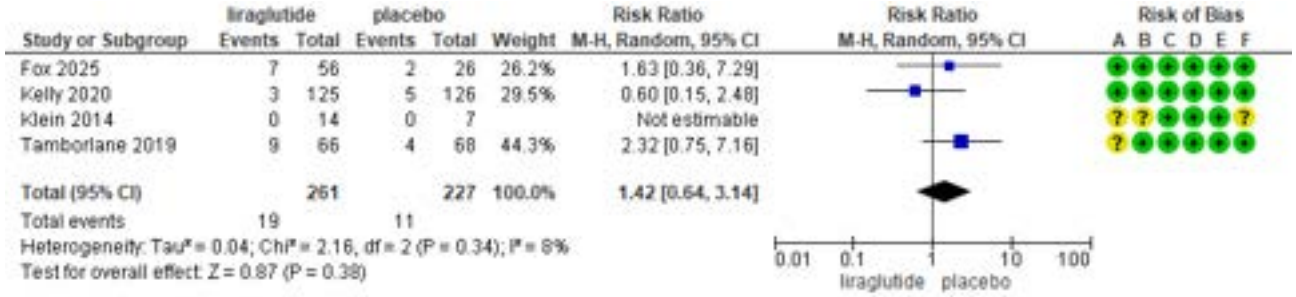
QoL


liraglutide
placebo
Std. Mean Difference
Std. Mean Difference
Risk of Bias
Study or Subgroup Mean SD Total Mean SD Total Weight IV, Random, 95% CI
IV, Random, 95% CI
A B C D E F
Kelly 2020 7.88 11.6399 125 6.57 11.6399 126 100.0% 0.11 [-0.14, 0.36]
Total (95% CI) 125 126 100.0% 0.11 [-0.14, 0.36]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)
-100 -50 0 50 100
placebo liraglutide
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Drop-out


liraglutide
placebo
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
Danne 2017 1 14 0 7 1.5% 1.60 [0.07, 34.93]
Fox 2025 5 56 3 26 8.0% 0.77 [0.20, 3.00]
Kelly 2020 24 125 26 126 59.5% 0.93 [0.57, 1.53]
Klein 2014 1 14 1 7 2.1% 0.50 [0.04, 6.86]
Tamborlane 2019 10 66 16 69 28.8% 0.65 [0.32, 1.33]
Total (95% CI) 275 235 100.0% 0.82 [0.56, 1.21]
Total events 41 46
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.96, df = 4 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)
0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

Eventi avversi gravi



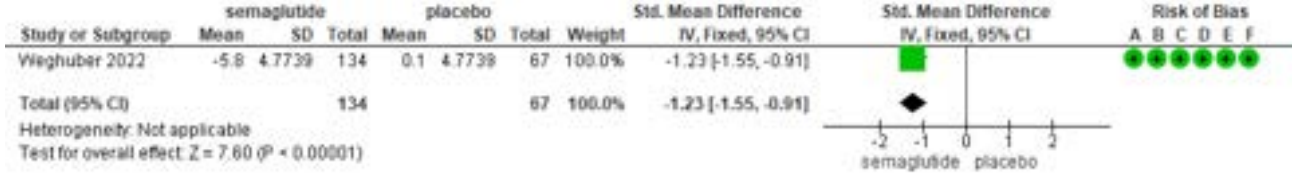
Study or Subgroup	liraglutide Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fox 2025	7	56	2	26	26.2%	1.63 [0.36, 7.29]
Kelly 2020	3	125	5	126	29.5%	0.60 [0.15, 2.48]
Klein 2014	0	14	0	7		Not estimable
Tamborlane 2019	9	66	4	68	44.3%	2.32 [0.75, 7.16]
Total (95% CI)		**261**		**227**	**100.0%**	**1.42 [0.64, 3.14]**
Total events	19		11			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.16, df = 2 (P = 0.34); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

PICO 4 (semaglutide)

Calo ponderale (BMI)

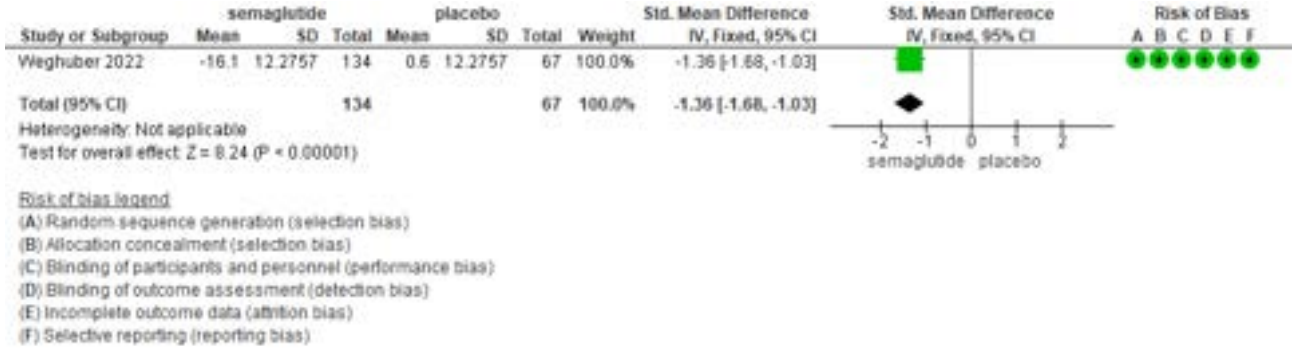


Study or Subgroup	semaglutide Mean	SD	Total	placebo Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Weghuber 2022	-5.8	4.7739	134	0.1	4.7739	67	100.0%	-1.23 [-1.55, -0.91]
Total (95% CI)			**134**			67	**100.0%**	**-1.23 [-1.55, -0.91]**

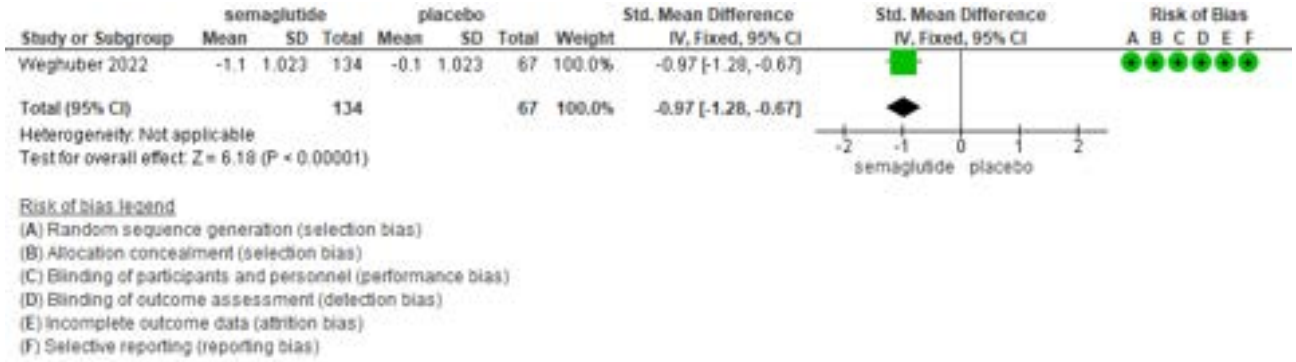
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 7.60 (P < 0.00001)

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

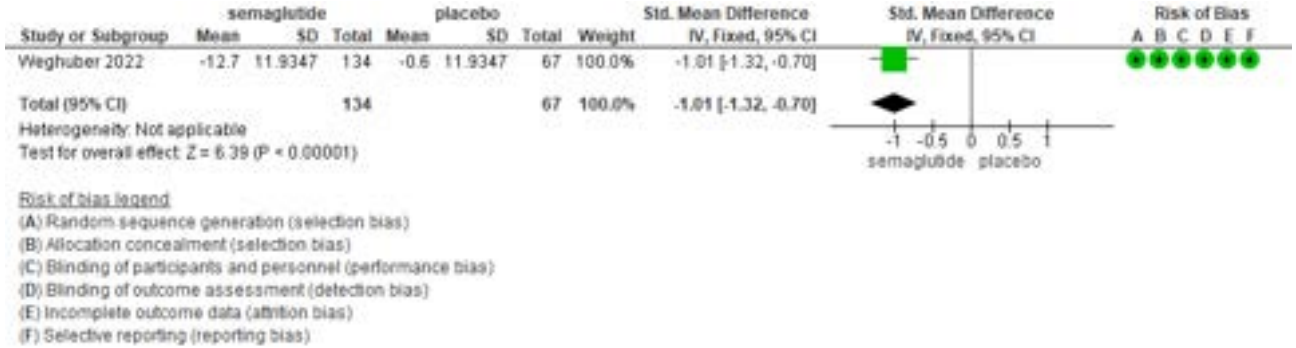
Calo ponderale (variazione % BMI)



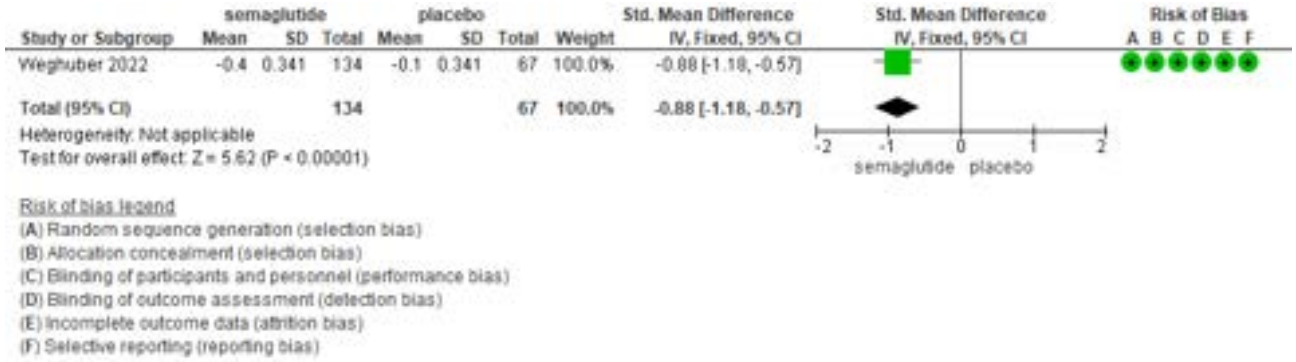
Calo ponderale (BMI z-*score*)



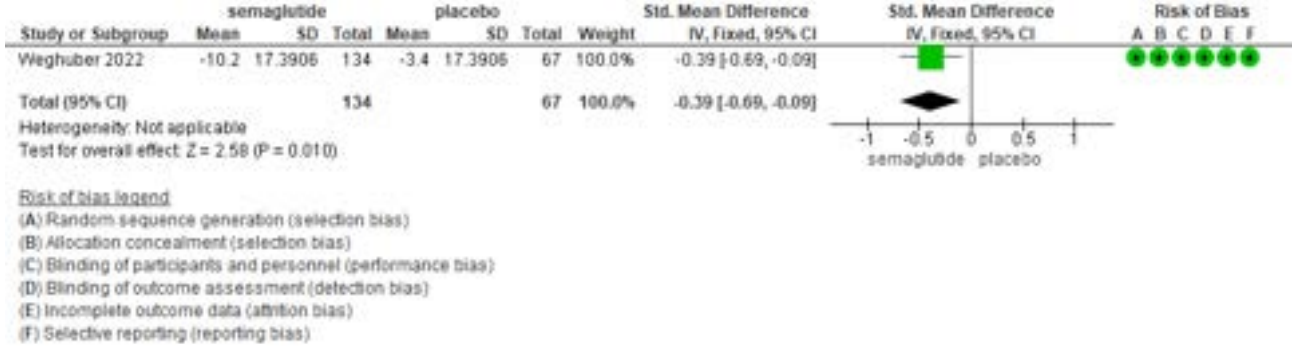
Circonferenza vita



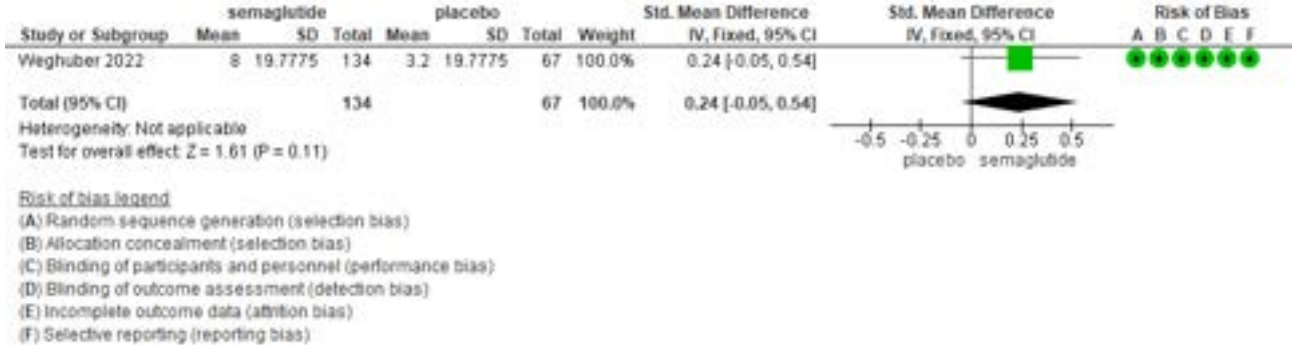
Emoglobina glicata



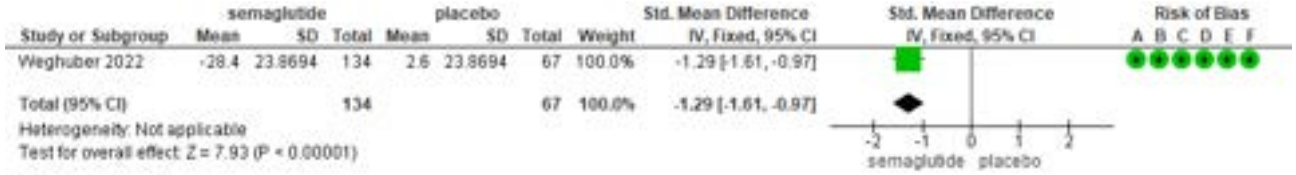
Colesterolo LDL



Colesterolo HDL

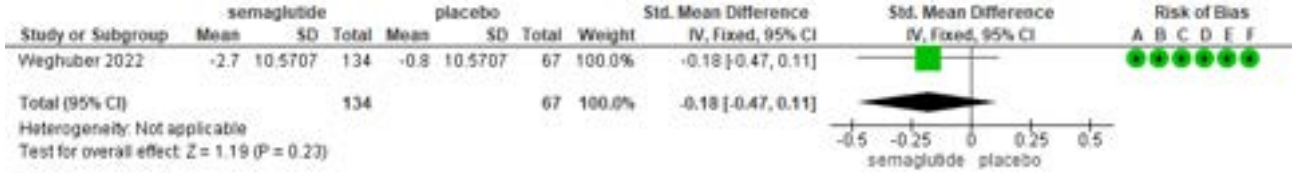


Trigliceridi



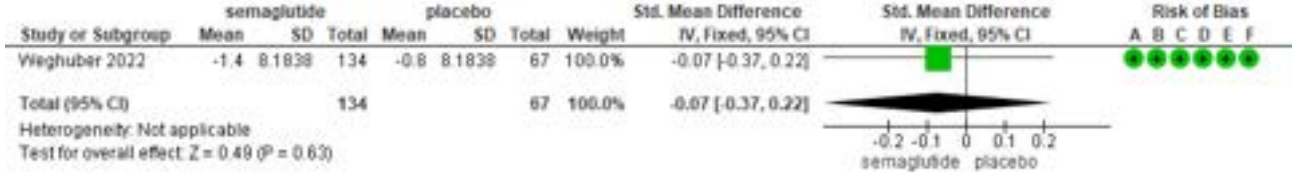
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Pressione arteriosa sistolica



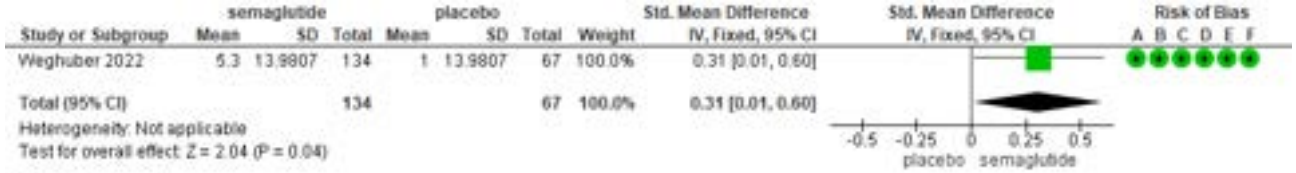
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Pressione arteriosa diastolica



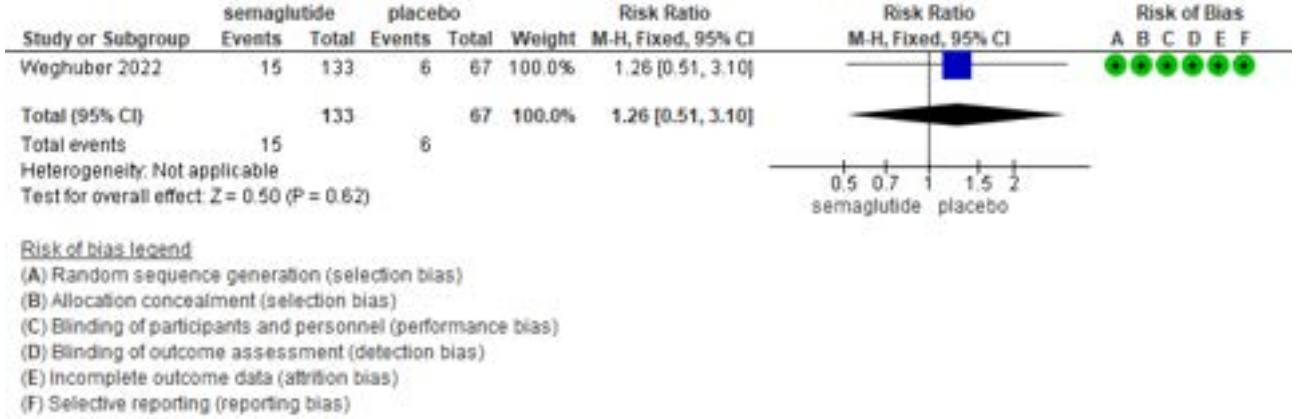
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

QoL

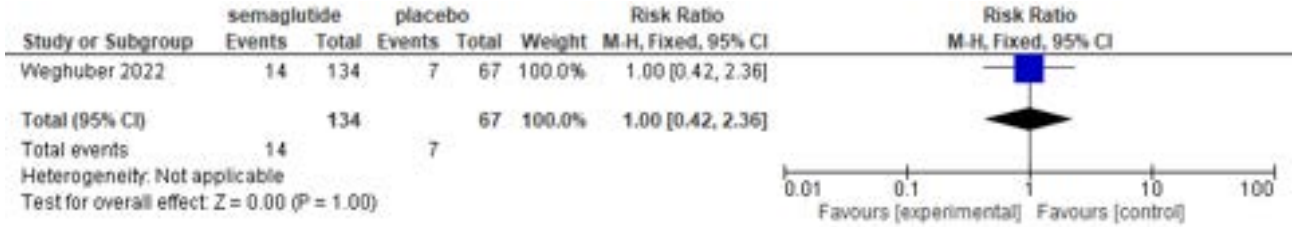


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Eventi avversi gravi



Drop-out



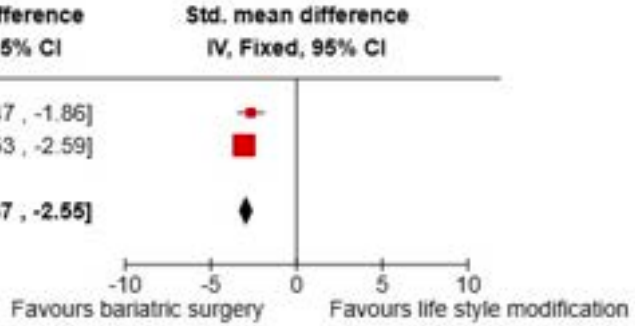
PICO 6 (chirurgia)

Riduzione peso (non RCT)

Study or Subgroup	SMD	SE	bariatric surgery Total	life style modification Total	Weight	Std. mean difference IV, Fixed, 95% CI
Becetti 2025 (LSG)	-2.66462	0.409378	23	24	25.8%	-2.66 [-3.47 , -1.86]
Hjelmesæth 2020 (RYGB)	-3.061547	0.241254	41	139	74.2%	-3.06 [-3.53 , -2.59]
Total			**64**	**163**	**100.0%**	**-2.96 [-3.37 , -2.55]**

Test for overall effect: Z = 14.24 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Chi² = 0.70, df = 1 (P = 0.40); I² = 0%

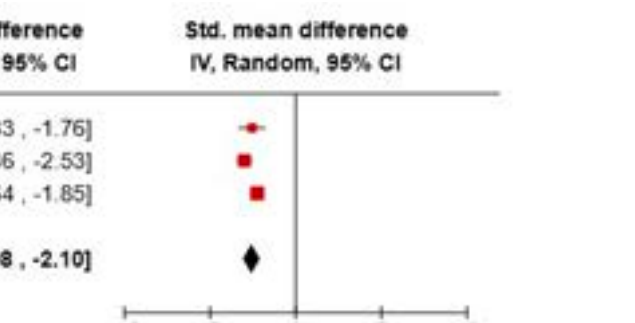


Riduzione BMI (non RCT)

Study or Subgroup	SMD	SE	bariatric surgery Total	life style modification Total	Weight	Std. mean difference IV, Random, 95% CI
Becetti 2025 (LSG)	-2.547831	0.400652	23	24	22.9%	-2.55 [-3.33 , -1.76]
Hjelmesæth 2020 (RYGB)	-2.993986	0.238834	41	139	36.7%	-2.99 [-3.46 , -2.53]
Olbers 2017 (RYGB)	-2.247769	0.202312	81	80	40.4%	-2.25 [-2.64 , -1.85]
Total (Wald[a])			**145**	**243**	**100.0%**	**-2.59 [-3.08 , -2.10]**

Test for overall effect: Z = 10.29 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Tau² (REML[b]) = 0.12; Chi² = 5.68, df = 2 (P = 0.06); I² = 62%



Footnotes

[a]CI calculated by Wald-type method.

[b]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

10.9. Appendice 9. *Report* di valutazione economica

Glossario di farmacoeconomia

- ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*: costo aggiuntivo per unità di beneficio (es. €/QALY o altra unità).
- Modello di Markov: modello matematico utilizzato nelle valutazioni economiche per simulare l'evoluzione di una coorte di pazienti nel tempo attraverso stati di salute mutuamente esclusivi:
  - Markov classico: la probabilità di transizione dipende solo dallo stato corrente;
  - semi-Markov: la probabilità dipende anche dal tempo trascorso nello stato;
  - a 3 stati (tipicamente "sano/malattia controllata", "complicanze", "morte") è detto *state-transition model* perché i pazienti transitano tra stati in cicli temporali discreti.
- Prospettiva (sociale / del pagatore): Definisce quali costi e benefici vengono inclusi nell'analisi:
  - sociale: include costi diretti sanitari, non sanitari e costi indiretti (es. perdita di produttività);
  - del pagatore: include solo i costi sostenuti dal sistema sanitario o dall'ente rimborsante.
- Utilità: Valori numerici (0 = morte, 1 = salute perfetta) che riflettono la qualità della vita associata a uno stato di salute. Sono utilizzati per calcolare i QALY e derivano da strumenti come EQ-5D, SF-6D o metodi di elicitazione diretta.
- QALY, *Quality-Adjusted Life Year*: unità che combina durata e qualità della vita per confronti tra interventi.
- WTP, *Willingness-To-Pay*: soglia oltre la quale un SSN non rimborsa (es. per QALY guadagnato).

10.9.1. PICO 1a e 1b (diete chetogeniche)

Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso o obesità, nonché

studi riguardanti analisi di costo-efficacia..

La revisione è stata condotta interrogando il *database* scientifico MEDLINE. La tabella 1 riporta la strategia di ricerca utilizzata.

Tabella 1 **Stringa di ricerca**	
Popolazione	(((((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Youth*[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract]))) AND ("Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR italian[Filter]) AND (allchild[Filter])))
Intervento	(((((("Diet, Ketogenic"[Mesh]) OR "Diet, Carbohydrate-Restricted"[Mesh]) OR "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate"[Mesh]) OR "Caloric Restriction"[Mesh])) OR (("Low-Calorie Ketogenic Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Calorie Ketogenic Diet*"OR "very-low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Low-carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "Low carbohydrate ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "LCKD"[Title/Abstract] OR "very low-calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Very low-calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "VLCKD"[Title/Abstract] OR "Very low calorie ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "very-low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "VLCD"[Title/Abstract] OR "very low carbohydrate diet*"[Title/Abstract] OR "very-low energy diet*"[Title/Abstract] OR "VLED"[Title/Abstract] OR "very low energy diet*"[Title/Abstract] OR "protein sparing modified fast"[Title/Abstract] OR "PSMF"[Title/Abstract] OR "ketogenic diet"[Title/Abstract] OR "Atkins diet*"[Title/Abstract] OR "modified Atkins diet*"[Title/Abstract] OR "Modified

	mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "MMKD"[Title/Abstract] OR "mediterranean ketogenic diet*"[Title/Abstract] OR "Ketogenic Diet*"[Title/Abstract] OR "Carbohydrate-Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Carbohydrate Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Carbohydrate Diet*"[Title/Abstract] OR "Low-Carbohydrate Diet*"[Title/Abstract] OR "Caloric Restricted"[Title/Abstract] OR "Calorie Restricted Diet*"[Title/Abstract] OR "Low Calorie Diet*"[Title/Abstract] OR "Low-Calorie Diet*"[Title/Abstract])))) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR italian[Filter]) AND (allchild[Filter])))))
Esiti	AND ((((((((((cost effectiveness analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost analysis)) OR (cost-utility analysis)) OR (economic evaluation)) OR (health economic evaluation)) OR (budget impact analysis)) OR (economic impact)) OR (healthcare costs)) OR (resource allocation)) OR (management) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR italian[Filter]) AND (allchild[Filter])))

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un adolescente affetto da sovrappeso o obesità.

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi riportanti informazioni sul percorso assistenziale che consentissero di risalire al costo annuale dei trattamenti.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;

- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

Processo di *screening*

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening,* in cui gli studi sono stati valutati mediante la lettura del *full text*.

Analisi economica

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del percorso di gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso o obesità in trattamento con dieta chetogenica e VLCD, è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- numero e tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per la somministrazione della terapia, nonché la tempistica media di somministrazione.
- numero e tipologia di **esami diagnostici e visite specialistiche** che vengono erogate, per l'inquadramento iniziale del paziente e per il *follow-up* (su base annuale);
- inoltre, è stata indagata la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver*, per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti) e la percentuale di pazienti che si sottopongono a dieta chetogenica e VLCD con alimentazione naturale o pasti sostitutivi.

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di specialisti con comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN). Oltre al punto di vista dell'SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera tre macrocategorie di risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti per **l'inquadramento iniziale** del paziente;
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia, in termini di **numero e natura dei professionisti coinvolti**;
- costi indiretti relativi alle **perdite di produttività** del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente, senza e con complicanze.

Risultati

Revisione di letteratura

La ricerca bibliografica ha identificato 25 articoli, che sono stati esclusi poiché non conformi ai criteri di eleggibilità (ad esempio, popolazione non pertinente, assenza di analisi economica, studi preclinici o editoriali).

Analisi economica

Driver di costo

Tra i principali *driver* di costo per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti rientrano gli esami biochimici di laboratorio, che rappresentano una componente rilevante della spesa sanitaria diretta. Le tariffe degli esami, riportate nel Nomenclatore Tariffario delle prestazioni ambulatoriali (aggiornamento 2017) (1), forniscono un riferimento standardizzato per la valutazione economica.

Alcuni test di laboratorio di uso routinario, come la glicemia o il profilo lipidico, hanno costi contenuti, mentre indagini più complesse, come i pannelli genetici o specifici test endocrinologici, risultano notevolmente più onerosi.

La tabella 2 riporta l'elenco dettagliato delle principali prestazioni considerate, con il relativo codice identificativo, la tariffa unitaria e la fonte di riferimento. Questo set di informazioni costituisce la base per l'identificazione dei costi diretti sanitari associati alla gestione del percorso diagnostico e di *follow-up* dei pazienti.

Tabella 2

Tariffe per esami di laboratorio

(fonte Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017, 3)

Codice	Prestazione di laboratorio	Costo
90.33.4	Albuminuria	€ 2.70
90.06.4	Amilasi	€ 1.25
69706	Calcio totale	€ 0.95
P5790A	Celiachia *reflex*	€ 25.00
90.14.3	Colesterolo totale	€ 1.05
90.13.C	Colesterolo HDL	€ 1.40
90.13.C	Colesterolo LDL (determinazione diretta)	€ 1.75
90.15.2	Corticotropina (ACTH)	€ 7.20
90.16.3	Creatinina	€ 1.10
90.62.2	Emocromo	€ 2.30

90.28.1	Emoglobina glicata	€ 3.35
90.44.3	Esame urine	€ 2.55
90.19.2	Estradiolo (E2)	€ 3.50
90.23.3	FSH	€ 3.20
90.42.3	FT4	€ 2.60
90.25.5	Gamma-GT	€ 1.10
	Genetica (pannello per obesità, https://www.ptvonline.it/index.php/mnu-utenti/visite-esami/ambulatorio-medicina-personalizzata-e-di-precisione)	€ 400.00
90.27.1	Glicemia	€ 1.17
90.26.4	Glicemia (curva da carico 3 determinazioni)	€ 2.38
90.35.2	GnRH test	€ 33.75
90.29.1	Insulina	€ 3.80
90.28.5	Insulina (curva da carico o dopo test)	€ 10.80
90.32.3	LH	€ 10.55
90.30.2	Lipasi pancreatica	€ 1.70
90.32.5	Magnesio	€ 1.10
90.37.4	Potassio	€ 1.00
90.72.3	PCR	€ 1.90
90.40.4	Sodio	€ 0.85
90.41.3	Testosterone	€ 4.75
90.09.2	Transaminasi (GOT/AST)	€ 1.05
90.04.5	Transaminasi (GPT/ALT)	€ 1.00
90.43.2	Trigliceridi	€ 1.10
90.42.1	TSH	€ 2.55
90.44.1	Urea	€ 1.00
90.44.5	Vitamina D (25 OH)	€ 11.15

Un ulteriore *driver* di costo rilevante riguarda l'impiego delle risorse professionali coinvolte nella presa in carico del paziente. Le tariffe orarie e per minuto di ciascuna figura sanitaria rappresentano un parametro fondamentale per stimare il costo delle prestazioni erogate, sia in ambito diagnostico che terapeutico. Le fonti utilizzate includono i dati ARAN (2022) (2), relativi alle principali figure del SSN, e stime di mercato per specifiche professionalità, come il pediatra.

La tabella 3 riporta il dettaglio delle tariffe orarie e al minuto per ciascun professionista sanitario coinvolto nel percorso di presa in carico del paziente: medico specialista, psicologo/neuropsicologo, infermiere, fisioterapista, altre figure specialistiche e pediatra. Questi valori costituiscono la base per la quantificazione dei costi diretti legati al personale impiegato nel percorso assistenziale.

Tabella 3

Costo professionisti sanitari

(fonte ARAN 2022, 9)

Figura professionale	**Tariffa oraria**	**Tariffa/minuto**
Medico specialista	€ 41.55	€ 0.69
Infermiere	€ 16.08	€ 0.27
Psicologo/Neuropsicologo	€ 38.91	€ 0.65
Fisioterapista	€ 14.70	€ 0.25
Altre figure specialistiche	€ 14.40	€ 0.24
Pediatra (https://www.salaryexpert.com/salary/job/pediat)	€ 59.00	€ 0.98

Oltre agli esami biochimici, un ulteriore componente dei costi diretti è rappresentato dalle indagini strumentali necessarie per la diagnosi e il monitoraggio clinico. Queste prestazioni comprendono test cardiologici, radiologici e funzionali, con tariffe definite dal Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali (2017) (1) o, per specifiche procedure, dai DRG regionali.

La tabella 4 riporta il dettaglio dei principali esami strumentali considerati, con i relativi codici, costi e fonti di riferimento, che costituiscono la base per la stima complessiva del percorso diagnostico-terapeutico.

Tabella 4

Tariffe per esami strumentali

(fonte: Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017)

Codice	Tariffa	Costo
93.07.1	Bioimpedenziometria	€ 15.55
93.07.1	Calorimetria (DRG Regione Veneto)	€ 49.35
88.99.3	DXA *total body*	€ 43.35
88.72.2	Eco(color)doppler cardiaco a riposo.	€ 60.15
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore	€ 44.95
89.52	Elettrocardiogramma	€ 11.60
88.74.B	Elastografia transiente epatica	€ 49.75
89.50	Monitoraggio ambulatoriale pressione 24 h	€ 61.97
89.58.1	Pletismografia degli arti superiori o inferiori	€ 32.00
89.17	Polisonnografia	€ 139.40
89.61.2	Pulsossimetria notturna	€ 57.00
87.23	Rx colonna dorsale	€ 17.30
88.23.1	Rx polso per età ossea	€ 14.20
88.91.G	RM del massiccio facciale senza e con MdC	€ 187.05
	Lancetta pungidito (https://www.farmaciadifiducia.com/it/catalogsearch/result/?q=lancetta)	€ 13.00
	Strisce reattive per chetoni (https://www.smelltest.eu/it/product/strisce-)	€ 5.60

Oltre ai costi sanitari diretti, un aspetto rilevante è rappresentato dalle perdite di produttività dovute all'assistenza fornita dai *care-giver*. La stima economica si basa sul guadagno medio orario per classe lavorativa e sulla distribuzione percentuale dei *care-giver* nelle diverse categorie occupazionali, come riportato dal *report Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025 (3).

La tabella 5 presenta i valori di riferimento per ciascuna classe lavorativa (dirigenti, *manager*, impiegati e operai/apprendisti), da cui deriva la perdita di produttività media ponderata, calcolata sia su base oraria sia per minuto.

Tabella 5

Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione *care-giver* tra le classi lavorative

(fonte: *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025, 10)

Figura professionale	**Retribuzione annuale**	**Retribuzione oraria**	**% *care-giver* per classe**
Dirigente	€ 106 606	€ 51.25	1.10%
Manager (livello intermedio)	€ 56 746	€ 27.28	4.40%
Impiegato	€ 33 358	€ 16.04	39.20%
Operaio/Apprendista	€ 27 266	€ 13.11	55.20%
Perdita media di produttività oraria			**€ 15.29**
Perdita media di produttività al minuto			**€ 0.25**

Un ulteriore *driver* di costo è rappresentato dall'adozione della *Very Low Energy Ketogenic Diet* (VLEKD), che prevede due modalità principali: l'utilizzo di alimenti freschi o di pasti sostitutivi specifici. I costi mensili stimati, riportati da Annunziata et al. (4), evidenziano differenze tra uomini e donne, con una media più contenuta per la dieta a base di alimenti freschi e valori più elevati per i pasti sostitutivi.

La tabella 6 riporta i costi mensili stimati per entrambe le tipologie e il valore medio di riferimento, utile per la valutazione economica complessiva.

Tabella 6

Stima costo dieta VLEKD (Annunziata et al 2025)

	Costo mensile		
	Medio	**Donna**	**Uomo**
Cibi freschi	€ 274.55	€ 253.44	€ 295.67
Pasti sostitutivi	€ 485.45	€ 434.91	€ 535.99

Inquadramento iniziale

La fase di inquadramento iniziale dei pazienti prevede l'intervento di diverse figure professionali, con frequenze e tempi medi variabili. L'analisi dei dati mostra come alcune professionalità risultino maggiormente coinvolte nel percorso diagnostico, mentre altre abbiano un ruolo più marginale.

La tabella 7 riporta il dettaglio delle frequenze di accesso, della durata media delle visite e dei relativi costi, calcolati a partire dalle tariffe orarie di ciascun professionista.

Tabella 7

Sanitari coinvolti nella diagnosi

Professionista	**N visite**: media ± DS (IC)	**Minuti**: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Pediatra	0.99 ± 0.73 (0.59-1.40)	30.38 ± 12.82 (22.64-38.13)	€ 20.90 (9.20-36.97)
Endocrinologo/ diabetologo	1.04 ± 0.82 (0.62-1.47)	30.36 ± 16.11 (21.06-39.66)	€ 21.95 (9.07-40.27)
Infermiere	0.93 ± 0.62 (0.57-1.28)	25.42 ± 31.37 (5.49-43.35)	€ 6.33 (0.84-15.61)
Cardiologo	0.38 ± 0.44 (0.12-0.63)	26.67 ± 12.12 (18.96-34.37)	€ 6.93 (1.62-14.92)
Dietista	1.06 ± 0.56 (0.77-1.34)	31.25 ± 15.33 (23.08-39.42)	€ 8.11 (4.37-12.99)
Dietologo	1.01 ± 0.99 (0.41-1.61)	40.00 ± 22.69 (24.75-55.25)	€ 27.92 (7.00-61.49)
Fisiatra	0.22 ± 0.37 (0.00-0.45)	25.50 ± 13.43 (15.90-35.10)	€ 1.39 (0-3.84)
Genetista	0 ± 0 (0-0)	60.00 ± 12.00 (53.35-66.65)	€ 0.05 (0.04-0.06)
MMG	0.04 ± 0.01 (0.03-0.04)	0.20 ± 0.04 (0.18-0.22)	€ 0.01 (0.01-0.01)
Neuropsichiatra infantile	0.71 ± 1.24 (0.03-1.40)	40.42 ± 17.51 (29.83-51.00)	€ 19.99 (0.55-49.52)
Pediatra specialista in scienza dell'alimentazione	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	30.00 ± 6.00 (26.68-33.32)	€ 1.15 (0.91-1.42)

ORL	0.27 ± 0.40 (0.03-0.52)	21.00 ± 15.06 (10.23-31.77)	€ 3.97 (0.21-11.36)
Ortopedico	0.29 ± 0.38 (0.06-0.52)	23.50 ± 12.48 (14.57-32.43)	€ 4.69 (0.62-11.57)
Pneumologo	0.32 ± 0.41 (0.08-0.56)	26.67 ± 12.12 (18.96-34.37)	€ 5.87 (1.03-13.25)
Psicologo	0.95 ± 0.75 (0.54-1.36)	47.33 ± 22.59 (34.82-59.84)	€ 31.14(12.95-56.49)
Totale			**€ 161.55** (49.34-331.19)

Complessivamente, il costo medio stimato per l'inquadramento iniziale è di € 161.55, con un intervallo che varia da € 49.34 a € 331.19, a testimonianza di un'ampia variabilità legata alle diverse combinazioni di specialisti coinvolti.

Dal confronto tra le figure professionali emerge che:

- pediatra, endocrinologo/diabetologo, dietologo e dietista rappresentano le figure con maggiore frequenza di coinvolgimento (≈1 accesso per paziente) e quindi con un impatto più consistente sui costi;
- psicologo e neuropsichiatra infantile hanno un costo medio elevato (rispettivamente € 31.14 e € 19.99), legato alla durata più lunga delle prestazioni (oltre 40 minuti in media);
- specialisti come fisiatra, cardiologo, pneumologo e ORL risultano meno frequentemente consultati, con un peso economico contenuto, ma non trascurabile;
- alcune figure, come il genetista medico, compaiono raramente e hanno un impatto minimo sul costo totale.

Gli esami biochimici costituiscono un elemento essenziale per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti, fornendo informazioni sia sul metabolismo glucidico e lipidico, sia su parametri endocrini e funzionali.

La tabella 8 riporta la frequenza media di esecuzione dei principali test, la relativa variabilità (deviazione standard e intervalli di confidenza) e il costo medio stimato per ciascun esame.

Tabella 8 **Esami di laboratorio nella diagnosi**		
Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
ACTH e cortisolo	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 0.40 (0.36-0.44)
Amilasemia	0.63 ± 0.58 (0.32-0.94)	€ 0.79 (0.40-1.17)
Calcemia	0.76 ± 0.39 (0.57-0.96)	€ 0.73 (0.54-0.92)
Colesterolo HDL	1.08 ± 0.35 (0.91-1.26)	€ 1.52 (1.27-1.76)
Colesterolo LDL	0.91 ± 0.45 (0.67-1.15)	€ 1.59 (1.17-2.01)
Colesterolo totale	1.09 ± 0.36 (0.91-1.27)	€ 1.14 (0.95-1.33)
Creatininemia	1.03 ± 0.27 (0.89-1.16)	€ 1.13 (0.98-1.28)
Emocromo	0.97 ± 0.13 (0.90-1.03)	€ 2.23 (2.08-2.38)
Emoglobina glicata	1.14 ± 0.54 (0.87-1.41)	€ 3.82 (2.92-4.71)
Esame Urine	0.11 ± 0.02 (0.10-0.12)	€ 0.28 (0.25-0.31)
Estradiolo (femmine)	0.59 ± 0.49 (0.31-0.88)	€ 2.08 (1.09-3.07)
FSH	0.62 ± 0.48 (0.35-0.89)	€ 1.99 (1.13-2.84)
FT4	1.03 ± 0.28 (0.89-1.17)	€ 2.68 (2.31-3.05)
GammaGT	0.98 ± 0.36 (0.79-1.16)	€ 1.07 (0.87-1.28)
Glicemia a digiuno	1.21 ± 0.59 (0.91-1.50)	€ 1.42 (1.07-1.76)
Insulinemia	1.15 ± 0.55 (0.87-1.42)	€ 4.36 (3.31-5.40)
LH	0.62 ± 0.48 (0.35-0.89)	€ 6.55 (3.73-9.37)
Lipasemia	0.58 ± 0.61 (0.25-0.90)	€ 0.98 (0.43-1.53)
Magnesiemia	0.65 ± 0.43 (0.42-0.87)	€ 0.71 (0.46-0.96)
Microalbuminuria	0.71 ± 0.41 (0.49-0.94)	€ 1.93 (1.31-2.55)
OGTT per glicemia (3 punti)	0.71 ± 0.39 (0.50-0.91)	€ 1.68 (1.19-2.18)
OGTT per insulinemia (3 punti)	0.69 ± 0.40 (0.48-0.90)	€ 7.41 (5.13-9.68)

Pannello genetico per obesità	0.34 ± 0.45 (0.07-0.60)	€ 134.57 (29.73-239.41)
Potassiemia	0.83 ± 0.34 (0.66-1.00)	€ 0.83 (0.66-1.00)
Proteina C-reattiva (PCR)	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 0.11 (0.09-0.12)
Screening celiachia	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 1.39 (1.24-1.54)
Sodiemia	0.83 ± 0.34 (0.66-1.00)	€ 0.70 (0.56-0.85)
Test GnRH	0.26 ± 0.43 (0.00-0.52)	€ 8.78 (0.09-17.46)
Testosterone (maschi)	0.69 ± 0.45 (0.43-0.95)	€ 3.26 (2.02-4.50)
Transaminasi ALT/GPT	1.08 ± 0.35 (0.91-1.26)	€ 1.08 (0.91-1.26)
Transaminasi AST/GOT	1.08 ± 0.35 (0.91-1.26)	€ 1.14 (0.95-1.32)
Trigliceridi	1.09 ± 0.38 (0.90-1.29)	€ 1.20 (0.99-1.42)
TSH	1.06 ± 0.24 (0.94-1.18)	€ 2.70 (2.39-3.01)
Uricemia	1.04 ± 0.32 (0.87-1.21)	€ 1.04 (0.87-1.21)
Vitamina D	0.97 ± 0.38 (0.77-1.16)	€ 10.77 (8.58-12.95)
Totale		**€ 214.02 (82.04-346.00)**

Complessivamente, il costo medio per paziente associato agli esami biochimici risulta pari a € 214.02, con un intervallo compreso tra € 82.04 e € 346.00, evidenziando un ampio grado di variabilità a seconda del numero e della tipologia di indagini richieste.

Dall'analisi dei dati emergono alcuni elementi chiave:

- gli esami di base, come glicemia, emoglobina glicata, insulinemia e profilo lipidico, presentano una frequenza vicina all'unità per paziente e costi unitari contenuti, ma contribuiscono significativamente al totale grazie alla loro sistematicità;
- alcuni test endocrini (es. TSH, FT4, vitamina D, LH) mostrano costi unitari più elevati (fino a € 11.15 per la vitamina D e € 6.55 per LH), incidendo in misura rilevante sul costo complessivo quando eseguiti;
- l'OGTT con insulinemia rappresenta un esame di media frequenza, ma con costo relativamente alto (€ 7.41), contribuendo in maniera significativa alla spesa;
- il pannello genetico per obesità ha un costo estremamente elevato (€ 134.57 in media, con *range* € 29.73–

€ 239.41), risultando il principale *driver* di spesa tra gli esami, sebbene con frequenza limitata (0.34);

- altri esami di *screening*, come celiachia *reflex*, PCR o ACTH/cortisolo, hanno frequenze molto basse e impatto marginale sul costo totale.

Gli esami strumentali rappresentano un'ulteriore componente dei costi diretti associati alla diagnosi, comprendendo valutazioni cardiologiche, metaboliche e di diagnostica per immagini.

La tabella 9 riporta la frequenza media, la variabilità (DS e intervalli di confidenza) e i costi unitari stimati per ciascun esame.

Tabella 9

Esami strumentali eseguiti in corso di diagnosi

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Bioimpedenziometria	0.15 ± 0.03 (0.13-0.17)	€ 2.33 (2.08-2.58)
Calorimetria indiretta	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 2.74 (2.45-3.03)
DXA per composizione corporea	0.46 ± 0.43 (0.22-0.70)	€ 19.80 (9.42-30.17)
Ecocardiogramma	0.54 ± 0.48 (0.28-0.79)	€ 32.37 (16.94-47.80)
Ecografia addominale completa	0.91 ± 0.21 (0.80-1.01)	€ 40.72 (35.85-45.59)
Elettrocardiogramma	0.91 ± 0.40 (0.70-1.12)	€ 10.58 (8.16-12.99)
Fibroscan	0.35 ± 0.44 (0.06-0.63)	€ 12.47 (2.25-22.69)
Holter pressorio 24h	0.37 ± 0.47 (0.07-0.67)	€ 22.72 (4.12-41.32)
Pletismografia	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 1.78 (1.59-1.97)
Polisonnografia	0.33 ± 0.37 (0.11-0.56)	€ 46.23 (14.79-77.68)
Rx mano per età ossea	0.42 ± 0.44 (0.15-0.68)	€ 5.91 (2.15-9.67)
Rx rachide	0.03 ± 0.01 (0.02-0.03)	€ 0.48 (0.43-0.53)
Saturimetria notturna	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 3.17 (2.83-3.5)
Totale		**€ 201.29 (103.07-299.52)**

Complessivamente, il costo medio per paziente degli esami strumentali risulta pari a € 201.29, con un intervallo compreso tra € 103.07 e € 299.52.

Alcuni elementi chiave emergono dall'analisi:

- gli esami più frequenti sono elettrocardiogramma (0.91), ecografia addominale (0.91) ed ecocardiogramma (0.54), che rappresentano la quota più consistente dei costi ricorrenti;
- alcune indagini presentano costi unitari elevati, come polisonnografia (€ 46.23), ecocardiogramma (€ 32.37) e Holter pressorio (€ 22.72), che, pur avendo frequenze moderate, incidono fortemente sulla spesa media;
- esami di secondo livello, quali fibroscan, DXA, calorimetria indiretta o pletismografia, hanno frequenze più basse e costi contenuti, contribuendo marginalmente al totale.

Infine, la tabella 10 sintetizza i costi complessivi dell'inquadramento iniziale.

L'analisi dei *driver* di costo ha evidenziato che l'inquadramento diagnostico iniziale di un paziente comporta un costo medio complessivo pari a € 576.87, con un intervallo compreso tra € 234.45 e € 876.71. Tale valore è il risultato dell'integrazione di tre principali componenti: i costi legati ai professionisti sanitari (€ 161.55 in media), agli esami biochimici (€ 2147.02) e agli esami strumentali (€ 201.29).

Tabella 10

Costo dell'inquadramento diagnostico iniziale

Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 161.55 (49.34-331.19)
Esami di laboratorio	€ 214.02 (82.04-346.00)
Esami strumentali	€ 201.29 (103.07-299.52)
Totale	**€ 576.87 (234.45-976.71)**

Follow-up dei pazienti senza complicanze

Il *follow-up* rappresenta una componente rilevante dei costi di gestione, legata principalmente al ricorso periodico a visite specialistiche e a figure sanitarie di supporto.

La tabella 11 mostra le frequenze annuali medie di accesso, la durata stimata delle prestazioni e i costi associati ai diversi professionisti sanitari coinvolti.

Tabella 11

Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Professionista	**N visite**: media ± DS (IC)	**Minuti**: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Pediatra	1.75 ± 1.80 (0.76-2.75)	22.50 ± 8.49 (17.60-27.40)	€ 27.32 (9.20-52.22)
Endocrinologo/ diabetologo	1.85 ± 1.69 (0.91-2.79)	22.00 ± 9.49 (15.63-28.37)	€ 28.19 (9.89-54.74)
Infermiere	1.83 ± 1.70 (0.76-2.91)	25.00 ± 34.72 (0.16-49.84)	€ 12.28 (0.03-38.89)
Dietologo	1.91 ± 1.59 (0.78-3.05)	21.67 ± 10.00 (13.98-29.35)	€ 28.68 (7.51-61.94)
Dietista	3.12 ± 2.20 (1.98-4.25)	26.15 ± 7.95 (21.35-30.96)	€ 19.98 (10.38-32.24)
Fisiatra	0.23 ± 0.34 (0.00-0.47)	21.67 ± 11.69 (9.40-33.94)	€ 1.22 (0-3.92)
MMG	0.04 ± 0.01 (0.03-0.04)	0.20 ± 0.04 (0.18-0.22)	€ 0.01 (0.01-0.01)
Neuropsichiatra infantile	0.59 ± 0.75 (0.11-1.07)	34.38 ± 12.37 (24.03-44.72)	€ 13.99 (1.83-32.99)
Pediatra specialista in scienza dell'alimentazione	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	30.00 ± 6.00 (26.80-33.20)	€ 1.15 (0.92-1.41)
Psicologo	3.47 ± 4.08 (1.11-5.83)	36.92 ± 11.64 (29.89-43.96)	€ 88.71 (23.02-177.38)
Totale			**€ 221.53** (62.79-455.74)

Il costo medio annuo complessivo per paziente è pari a € 221.53, con un intervallo compreso tra € 62.79 e € 455.74, indicando un'ampia variabilità legata all'intensità del monitoraggio e al numero di professionisti attivati:

- le visite di pediatra, endocrinologo/diabetologo e dietologo presentano una frequenza di circa 2 accessi

annui ciascuno, con costi medi compresi tra € 27 e € 29, configurandosi come gli interventi più ricorrenti;

- le prestazioni del dietista risultano più frequenti (oltre 3 accessi annui), con un costo medio di € 19.98, rappresentando un contributo significativo alla spesa totale;
- le attività dello psicologo hanno costi unitari più elevati (€ 88.71 in media), legati a una frequenza relativamente alta e a una durata media delle sedute maggiore rispetto ad altre figure;
- professionisti come neuropsichiatra infantile e fisiatra intervengono meno frequentemente, ma possono contribuire a incrementare il costo complessivo in specifici percorsi;
- altre figure, quali il medico di base o il pediatra specialista in scienza dell'alimentazione, hanno un impatto minimo sulla spesa.

Oltre ai costi legati al personale sanitario, il *follow-up* dei pazienti comporta anche l'utilizzo di materiali e dispositivi medici. La tabella 12 riporta le frequenze d'uso, la variabilità stimata e i costi medi per le principali voci considerate.

Tabella 12

Materiali e dispositivi medici utilizzati annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

	N: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Dispositivo di monitoraggio attività fisica	1.13 ± 0.86 (0.58-1.67)	€ 45.00 (23.24-66.76)
Lancetta pungidito	8.11 ± 15.70 (0.00-18.67)	€ 105.48 (0.00-242.65)
Strisce reattive per chetoni	0.19 ± 0.31 (0.00-0.40)	€ 1.05 (0.00-2.23)
Totale		**€ 151.53 (23.24-311.64)**

Il costo medio annuo complessivo dei materiali è pari a € 151.53 per paziente, con un intervallo tra € 23.24 e € 311.64, a conferma di un'elevata eterogeneità nei percorsi assistenziali:

- il dispositivo di monitoraggio dell'attività fisica rappresenta la voce principale, con un costo medio di € 45, legato a un impiego regolare da parte della maggior parte dei pazienti;
- le lancette pungidito mostrano un costo medio elevato (€ 105.48), ma con ampia variabilità, in quanto l'utilizzo può essere nullo in alcuni pazienti o molto frequente in altri;

- le strisce reattive per chetoni hanno un impatto marginale (€ 1.05 in media), ma riflettono la necessità di monitoraggi aggiuntivi in sottogruppi selezionati.

Il *follow-up* comporta un ricorso periodico agli esami biochimici, con una frequenza mediamente più elevata rispetto alla fase di inquadramento iniziale, sebbene caratterizzata da costi unitari contenuti.

La tabella 13 mostra la frequenza media, la variabilità e i costi associati ai principali test.

Tabella 13

Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Amilasemia	1.30 ± 1.25 (0.57-2.02)	€ 1.62 (0.72-2.53)
Calcemia	1.60 ± 0.74 (1.19-2.01)	€ 1.52 (1.13-1.91)
Colesterolo HDL	1.65 ± 1.00 (1.13-2.16)	€ 2.31 (1.59-3.02)
Colesterolo LDL	1.53 ± 0.83 (1.07-2.00)	€ 2.68 (1.88-3.49)
Colesterolo totale	1.71 ± 0.92 (1.23-2.18)	€ 1.79 (1.29-2.29)
Creatininemia	1.76 ± 0.97 (1.27-2.26)	€ 1.94 (1.39-2.49)
Emocromo	1.71 ± 0.92 (1.23-2.18)	€ 3.92 (2.84-5.01)
Emoglobina glicata	1.65 ± 1.06 (1.10-2.19)	€ 5.52 (3.70-7.34)
Esame urine	0.11 ± 0.02 (0.10-0.12)	€ 0.28 (0.25-0.31)
Esame urine per chetonuria	1.65 ± 2.00 (0.30-2.99)	€ 4.20 (0.76-7.63)
Estradiolo (femmine)	0.58 ± 0.63 (0.20-0.97)	€ 2.05 (0.71-3.39)
FSH	0.58 ± 0.63 (0.20-0.97)	€ 1.87 (0.65-3.10)
FT4	1.31 ± 0.60 (0.99-1.63)	€ 3.41 (2.58-4.25)
GammaGT	1.71 ± 1.04 (1.14-2.29)	€ 1.88 (1.25-2.52)
Glicemia a digiuno	2.00 ± 1.41 (1.27-2.73)	€ 2.35 (1.49-3.20)
Insulinemia	1.82 ± 1.47 (1.07-2.58)	€ 6.93 (4.06-9.80)
LH	0.58 ± 0.63 (0.20-0.97)	€ 6.17 (2.13-10.21)

Lipasemia	1.29 ± 1.26 (0.57-2.02)	€ 2.20 (0.97-3.43)
Magnesiemia	1.50 ± 0.93 (0.96-2.04)	€ 1.65 (1.06-2.25)
Microalbuminuria	1.55 ± 1.11 (0.88-2.22)	€ 4.19 (2.37-6.00)
OGTT per glicemia (3 punti)	0.81 ± 0.69 (0.39-1.23)	€ 1.92 (0.93-2.92)
OGTT per insulinemia (3 punti)	0.81 ± 0.69 (0.39-1.23)	€ 8.72 (4.20-13.25)
Potassiemia	1.66 ± 0.98 (1.13-2.18)	€ 1.66 (1.13-2.18)
Proteina C-reattiva (PCR)	0.11 ± 0.02 (0.10-0.12)	€ 0.21 (0.19-0.23)
Sodiemia	1.66 ± 0.98 (1.13-2.18)	€ 1.41 (0.96-1.85)
Test GnRH	0.01 ± 0.03 (0.00-0.04)	€ 0.38 (0.00-1.24)
Testosterone (maschi)	0.58 ± 0.63 (0.20-0.97)	€ 2.78 (0.96-4.60)
Transaminasi ALT/GPT	1.71 ± 0.92 (1.23-2.18)	€ 1.71 (1.23-2.18)
Transaminasi AST/GOT	1.71 ± 0.92 (1.23-2.18)	€ 1.79 (1.29-2.29)
Trigliceridi	1.71 ± 0.92 (1.23-2.18)	€ 1.88 (1.36-2.40)
TSH	1.35 ± 0.70 (0.99-1.71)	€ 3.45 (2.53-4.37)
Uricemia	1.80 ± 0.94 (1.28-2.32)	€ 1.80 (1.28-2.32)
Vitamina D	2.53 ± 0.74 (1.12-1.94)	€ 17.10 (12.51-21.69)
Totale		**€ 103.28 (61.39-145.66)**

Il costo medio complessivo annuo per paziente è pari a € 103.28, con un intervallo compreso tra € 61.39 e € 145.66.

Dall'analisi emergono alcuni elementi da evidenziare:

- gli esami di *routine* (glicemia, HbA1c, insulinemia, profilo lipidico, transaminasi) vengono ripetuti con regolarità (≈2 volte/anno), con costi unitari bassi (€ 1–7), ma rappresentano la quota più consistente della spesa totale per la loro sistematicità;
- alcuni esami endocrini (TSH, FT4, LH, vitamina D) presentano costi unitari più elevati, in particolare la vitamina D (€ 17.10), che da sola incide sensibilmente sul totale;

- accertamenti specialistici (OGTT per insulinemia, LH, testosterone ed estradiolo) risultano meno frequenti, ma con impatto rilevante quando eseguiti;
- gli esami accessori (chetonuria, microalbuminuria, PCR, esame urine) hanno un peso marginale, pur contribuendo alla completezza del monitoraggio clinico.

Nel complesso, i dati evidenziano come il *follow-up* biochimico comporti un onere economico moderato, trainato dalla ripetizione periodica di test di base e da pochi esami ad alta intensità di costo. Rispetto alla fase di inquadramento, i costi medi risultano inferiori, ma distribuiti lungo l'intero arco temporale di monitoraggio.
Il *follow-up* dei pazienti senza complicanze prevede anche l'esecuzione periodica di indagini strumentali, necessarie per il monitoraggio della funzione cardiaca, metabolica e corporea. La tabella 14 mostra frequenza, variabilità e costi unitari delle principali procedure.

Tabella 14

Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Bioimpedenziometria	2.38 ± 2.25 (1.18-3.57)	€ 36.93 (18.31-55.55)
DXA per composizione corporea	0.39 ± 0.47 (0.09-0.69)	€ 16.98 (4.04-29.92)
Ecocardiogramma	0.37 ± 0.45 (0.10-0.65)	€ 22.44 (5.94-38.94)
Ecografia addominale completa	0.75 ± 0.54 (0.45-1.05)	€ 33.86 (20.47-47.25)
Elettrocardiogramma	0.88 ± 0.49 (0.60-1.16)	€ 10.19 (6.93-13.45)
Fibroscan	0.39 ± 0.64 (0.00-0.79)	€ 13.95 (0.00-28.52)
Holter pressorio 24h	0.39 ± 0.47 (0.09-0.69)	€ 24.32 (5.85-42.80)
Pletismografia	0.06 ± 0.01 (0.05-0.06)	€ 1.78 (1.59-1.97)
Polisonnografia	0.37 ± 0.44 (0.07-0.67)	€ 52.08 (10.47-93.70)
Rx mano per età ossea	0.31 ± 0.48 (0.00-0.65)	€ 4.42 (0.00-9.26)
Totale		**€ 216.96 (73.59-361.36)**

Il costo medio annuo complessivo è pari a € 216.96, con un intervallo tra € 73.59 e € 361.36, riflettendo una notevole eterogeneità dei percorsi di *follow-up*:

- gli esami più frequentemente prescritti sono elettrocardiogramma (0.88), ecografia addominale (0.75) e bioimpedenziometria (2.38), con costi medi, rispettivamente, pari a € 10.19, € 33.86 e € 36.93;
- la polisonnografia rappresenta la voce più costosa (€ 52.08), pur con frequenza limitata, e contribuisce in modo rilevante all'ampiezza dell'intervallo di costo totale;
- esami come Holter pressorio (€ 24.32) ed ecocardiogramma (€ 22.44) hanno frequenze moderate, ma incidono sensibilmente sulla spesa;
- indagini di secondo livello (*fibroscan*, DXA, Rx età ossea, pletismografia) hanno un impatto minore, ma possono incrementare i costi nei pazienti che necessitano di monitoraggi più approfonditi.

Il *follow-up* dei pazienti senza complicanze comporta un costo medio annuale complessivo pari a € 693.30 per paziente, con un intervallo che varia da € 221.01 a € 1274.40.

Tabella 15

Costo annuale per il *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 221.53 (62.79-455.74)
Materiali e dispositivi medici	€ 151.53 (23.24-311.64)
Esami di laboratorio	€ 103.28 (61.39-145.66)
Esami strumentali	€ 216.96 (73.59-361.36)
Totale	**€ 693.30 (221.01-1274.40)**

La tabella 15 mostra come le diverse componenti contribuiscano al totale:

- professionisti sanitari € 221.53 (≈32% del totale), trainati da visite pediatriche, endocrinologiche, dietologiche e psicologiche;
- materiali e dispositivi medici € 151.53 (≈22%), con un peso rilevante per le lancette pungidito e i dispositivi di monitoraggio dell'attività fisica;
- esami biochimici € 103.283 (≈15%), derivanti soprattutto da test di *routine* ripetuti nel tempo;

- esami strumentali € 216.96 (≈31%), caratterizzati da costi più variabili, legati alla prescrizione di indagini ad alta intensità come polisonnografia, ecografie e valutazioni cardiologiche.

Follow-up dei pazienti con complicanze

Il *follow-up* dei pazienti con complicanze richiede un maggiore coinvolgimento multidisciplinare, con incremento significativo della frequenza delle visite e, di conseguenza, dei costi.

La tabella 16 riporta le frequenze annuali medie, la durata delle prestazioni e i costi associati ai diversi professionisti sanitari.

Tabella 16

Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Professionista	**N visite**: media ± DS (IC)	**Minuti**: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Pediatra	2.49 ± 1.65 (1.57-3.40)	25.00 ± 7.07 (20.73-29.27)	€ 43.05 (22.54-68.99)
Endocrinologo/ diabetologo	2.87 ± 1.64 (1.99-3.74)	26.36 ± 7.10 (21.59-31.14)	€ 52.34 (29.79-80.68)
Infermiere	2.08 ± 1.66 (1.08-3.08)	27.50 ± 33.35 (3.64-51.36)	€ 15.31 (1.05-42.37)
Cardiologo	1.03 ± 0.21 (0.92-1.13)	30.00 ± 6.00 (26.80-33.20)	€ 21.30 (17.00-26.08)
Dietologo	2.31 ± 1.69 (1.18-3.44)	23.18 ± 10.55 (16.09-30.27)	€ 37.07 (13.11-72.16)
Dietista	4.11 ± 2.03 (3.10-5.12)	29.29 ± 9.97 (23.53-35.04)	€ 29.50 (17.89-43.95)
Fisiatra	1.03 ± 1.51 (0.07-2.00)	26.00 ± 10.75 (18.31-33.69)	€ 6.59 (0.32-16.48)
MMG	0.70 ± 0.14 (0.62-0.78)	0.20 ± 0.04 (0.18-0.22)	€ 0.14 (0.11-0.17)
Neuropsichiatra infantile	1.69 ± 1.85 (0.67-2.72)	37.73 ± 12.12 (29.59-45.87)	€ 44.24 (13.68-86.38)
ORL	2.00 ± 0.40 (1.79-2.21)	30.00 ± 6.00 (26.80-33.20)	€ 41.55 (33.17-50.88)
Ortopedico	2.00 ± 0.40 (1.79-2.21)	30.00 ± 6.00 (26.80-33.20)	€ 41.55 (33.17-50.88)
Pneumologo	1.03 ± 0.21 (0.92-1.13)	30.00 ± 6.00 (26.80-33.20)	€ 21.30 (17.00-26.08)

Psicologo	4.19 ± 4.11 (2.07-6.30)	37.50 ± 11.39 (30.92-44.08)	€ 108.77 (44.44-192.37)
Totale			**€ 462.72 (243.26-757.46)**

Il costo medio annuo per paziente è pari a € 462.72, con un intervallo compreso tra € 243.26 e € 757.46, evidenziando un impegno assistenziale superiore rispetto al *follow-up* dei pazienti senza complicanze:

- le figure professionali con maggior frequenza di accesso sono il dietista (4.11 visite/anno) e lo psicologo (4.19 visite/anno). Quest'ultimo, con un costo medio annuo di € 108.77, rappresenta il principale *driver* di spesa, a causa sia della durata delle sedute (≈38 minuti) sia della frequenza elevata;
- il contributo di endocrinologo/diabetologo (€ 52.34), dietologo (€ 37.07) e pediatra (€ 43.05) è anch'esso rilevante, riflettendo il monitoraggio clinico intensivo richiesto da questa popolazione;
- alcuni specialisti (es. cardiologo, pneumologo, ORL, ortopedico) hanno frequenze più contenute, ma costi unitari superiori a € 20–40, incrementando la spesa complessiva quando coinvolti;
- figure come il fisiatra (€ 6.59) o il medico di base (€ 0.14) hanno invece un impatto minimo sul totale.

Tabella 17

Materiali e dispositivi medici utilizzati annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

	N: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Dispositivo di monitoraggio attività fisica	1.67 ± 1.23 (0.88-2.45)	€ 35.38 (17.95-66.67)
Lancetta pungi-dito	16.96 ± 29.88 (0.00-35.94)	€ 220.46 (0.00-467.28)
Strisce reattive per chetoni	17.13 ± 29.88 (0.00-36.11)	€ 95.90 (0.00-202.22)
Totale		**€ 383.03 (35.38-767.45)**

Nei pazienti con complicanze, i materiali e i dispositivi medici assumono un peso economico molto più rilevante rispetto ai pazienti senza complicanze, riflettendo la necessità di un monitoraggio intensivo e continuativo. La tabella 17 mostra che il costo medio complessivo annuo è pari a € 383.03 per paziente, con un *range* estremamente ampio (€ 35.58 – € 767.45), che evidenzia la forte eterogeneità nell'utilizzo:

- il dispositivo di monitoraggio dell'attività fisica rappresenta la voce principale, con un costo medio di € 35.38,

che in alcuni casi può superare € 66.67, quando è necessario l'acquisto di più di un dispositivo;

- le lancette pungidito hanno un costo medio annuo di € 220.46, con grande variabilità dovuta alla frequenza d'uso, che in alcuni pazienti può essere molto elevata;
- le strisce reattive per chetoni hanno un impatto medio di € 95.90.

Nei pazienti che sviluppano complicanze, la frequenza e l'ampiezza degli esami biochimici risultano significativamente maggiori rispetto a quelli senza complicanze, riflettendo la necessità di un monitoraggio clinico più intensivo. La tabella 18 riporta la frequenza media, la variabilità e i costi unitari dei principali esami.

Tabella 18

Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Amilasemia	2.10 ± 1.76 (1.16-3.04)	€ 2.63 (1.45-3.80)
Calcemia	2.31 ± 1.58 (1.47-3.15)	€ 2.20 (1.40-3.00)
Colesterolo HDL	2.72 ± 1.32 (2.07-3.38)	€ 3.81 (2.89-4.73)
Colesterolo LDL	2.44 ± 1.59 (1.60-3.29)	€ 4.27 (2.79-5.75)
Colesterolo totale	2.72 ± 1.32 (2.07-3.38)	€ 2.86 (2.17-3.55)
Creatininemia	2.44 ± 1.38 (1.76-3.13)	€ 2.69 (1.93-3.44)
Emocromo	2.33 ± 1.53 (1.57-3.10)	€ 5.37 (3.61-7.12)
Emoglobina glicata	2.83 ± 1.25 (2.21-3.45)	€ 9.49 (7.41-11.57)
Esame urine per chetonuria	1.71 ± 2.20 (0.49-2.92)	€ 4.35 (1.25-7.46)
Estradiolo (femmine)	1.04 ± 0.84 (0.56-1.52)	€ 3.64 (1.95-5.33)
FSH	1.11 ± 1.11 (0.50-1.72)	€ 3.55 (1.59-5.52)
FT4	1.71 ± 1.10 (1.14-2.27)	€ 4.44 (2.96-5.91)
GammaGT	2.65 ± 1.49 (1.88-3.42)	€ 2.92 (2.07-3.76)
Glicemia a digiuno	3.00 ± 1.46 (2.28-3.72)	€ 3.52 (2.67-4.37)
Insulinemia	2.72 ± 1.32 (2.07-3.38)	€ 10.34 (7.85-12.84)

LH	1.11 ± 1.11 (0.50-1.72)	€ 11.72 (5.24-18.20)
Lipasemia	2.10 ± 1.76 (1.16-3.04)	€ 3.57 (1.97-5.17)
Magnesiemia	2.33 ± 1.68 (1.41-3.26)	€ 2.57 (1.55-3.59)
Microalbuminuria	2.21 ± 1.55 (1.41-3.00)	€ 5.96 (3.80-8.11)
OGTT per glicemia (3 punti)	1.26 ± 0.74 (0.83-1.68)	€ 2.99 (1.97-4.01)
OGTT per insulinemia (3 punti)	1.26 ± 0.74 (0.83-1.68)	€ 13.58 (8.96-18.19)
Potassiemia	2.35 ± 1.54 (1.56-3.14)	€ 1.56 (1.13-3.14)
Proteina C-reattiva (PCR)	1.00 ± 0.20 (0.89-1.112)	€ 1.90 (1.70-2.10)
Sodiemia	2.35 ± 1.54 (1.56-3.14)	€ 2.00 (1.33-2.67)
Test GnRH	0.14 ± 0.33 (0.00-0.40)	€ 4.76 (0.00-13.38)
Testosterone (maschi)	1.04 ± 0.84 (0.56-1.52)	€ 4.94 (2.64-7.24)
Transaminasi ALT/GPT	2.78 ± 1.31 (2.13-3.43)	€ 2.78 (2.13-3.43)
Transaminasi AST/GOT	2.78 ± 1.31 (2.13-3.43)	€ 2.92 (2.23-3.60)
Trigliceridi	2.72 ± 1.32 (2.07-3.38)	€ 2.99 (2.27-3.72)
TSH	1.67 ± 1.08 (1.13-2.21)	€ 4.25 (2.87-5.63)
Uricemia	2.75 ± 1.29 (2.06-3.44)	€ 2.75 (2.06-3.44)
Vitamina D	1.87 ± 0.92 (1.36-2.37)	€ 20.81 (15.16-26.47)
Totale		**€ 158.91 (101.46-220.23)**

Il costo medio annuo per paziente è pari a € 158.91, con un intervallo compreso tra € 101.46 e € 220.23:

- gli esami di *routine* (glicemia, HbA1c, insulinemia, profilo lipidico e transaminasi) vengono effettuati con frequenze comprese tra 2 e 3 volte l'anno, con costi unitari relativamente bassi (€ 2–10), ma che nel complesso costituiscono la parte più consistente della spesa;
- alcuni test endocrini, come vitamina D (€ 20.81), LH (€ 11.72) e TSH/FT4 (≈ €4–5), incidono maggiormente sul costo totale, pur con frequenze più basse;
- esami specialistici come OGTT per insulinemia (€ 13.58) o GnRH test (€ 4.76) contribuiscono in modo più

selettivo, con un peso maggiore in sottogruppi di pazienti;

- esami accessori (microalbuminuria, PCR, esame urine per chetonuria) hanno costi contenuti, ma restano importanti nel monitoraggio clinico delle complicanze.

Il monitoraggio dei pazienti con complicanze richiede l'impiego frequente di indagini strumentali, con un impatto economico significativo sul costo complessivo del *follow-up*. La tabella 19 mostra frequenza, variabilità e costi dei principali esami.

Tabella 19

Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Bioimpedenziometria	1.67 ± 1.23 (0.88-2.45)	€ 25.92 (13.76-38.08)
DXA per composizione corporea	0.73 ± 0.74 (0.26-1.19)	€ 31.43 (11.15-51.71)
Ecocardiogramma	1.06 ± 0.83 (0.62-1.50)	€ 63.91 (37.39-90.43)
Ecografia addominale completa	1.30 ± 0.53 (1.03-1.57)	€ 58.44 (46.24-70.63)
Elettrocardiogramma	1.32 ± 0.92 (0.83-1.81)	€ 15.35 (9.66-21.03)
Fibroscan	0.78 ± 0.69 (0.36-1.20)	€ 28.11 (13.00-43.22)
Holter pressorio 24h	0.75 ± 0.81 (0.28-1.22)	€ 46.38 (17.45-75.31)
Pletismografia	1.01 ± 0.20 (0.90-1.12)	€ 32.32 (28.88-35.76)
Polisonnografia	0.75 ± 0.70 (0.35-1.16)	€ 105.19 (48.87-161.52)
RM del massiccio facciale	1.00 ± 0.20 (0.89-1.11)	€ 187.05 (167.12-206.98)
Rx mano per età ossea	0.76 ± 1.03 (0.07-1.45)	€ 10.79 (1.00-20.59)
Totale		**€ 399.50 (211.00-587.99)**

Il costo medio annuo è pari a € 399.50, con un intervallo compreso tra € 211.00 e € 587.99, riflettendo una notevole eterogeneità tra pazienti:

- le indagini più costose sono la RM del massiccio facciale (€ 187.05) e la polisonnografia (€ 105.19), che da sole coprono circa i due terzi del totale;

- esami cardiologici come ecocardiogramma (€ 63.91), Holter pressorio (€ 46.38) ed ECG (€ 15.35) presentano frequenze relativamente elevate, contribuendo a una quota rilevante della spesa;
- la bioimpedenziometria (€ 25.92) e la pletismografia (€ 32.32) incidono in misura minore, ma il loro utilizzo regolare nei pazienti con complicanze croniche aumenta il peso complessivo;
- esami di secondo livello come fibroscan (€ 28.11) ed ecografia addominale (€ 58.44) risultano rilevanti per sottogruppi di pazienti, incrementando ulteriormente i costi nei percorsi clinici complessi.

La tabella 20 evidenzia che il costo medio annuo per il *follow-up* dei pazienti con complicanze raggiunge € 1404.15 per paziente, con una forchetta molto ampia (€ 591.10 – € 2333.13):

- il costo dei professionisti sanitari (€ 462.72, 30%) riflette la necessità di un'assistenza multidisciplinare più frequente e articolata;
- materiali e dispositivi medici (€ 383.03, 27.3%) da soli rappresentano circa un quarto del totale, soprattutto per l'utilizzo intensivo di dispositivi di monitoraggio e lancette pungidito;
- esami strumentali (€ 399.50, 28.5%) prevedono il ricorso a procedure diagnostiche complesse (es. polisonnografia, ecocardiogramma, RM);
- gli esami biochimici (€ 158.91, 11.3%), pur con costi unitari contenuti, assumono un ruolo importante, grazie alla maggiore frequenza di monitoraggio.

Tabella 20

Costo annuale per il *follow-up* dei pazienti con complicanze

Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 462.72 (243.26-757.46)
Materiali e dispositivi medici	€ 383.03 (35.38-767.45)
Esami di laboratorio	€ 158.91 (101.46-220.23)
Esami strumentali	€ 399.50 (211.00-587.99)
Totale	**€ 1404.15 (591.10-2333.13)**

Il confronto con i pazienti senza complicanze (costo medio annuo € 693.30) mostra chiaramente come la presenza di complicanze determini un incremento sostanziale dei costi, con un rapporto di circa 3:1.

Costi indiretti

Oltre ai costi diretti sanitari, il *follow-up* dei pazienti comporta rilevanti costi indiretti, legati principalmente alla gestione della dieta chetogenica (VLEKD), al supporto nutrizionale e alla perdita di produttività dei *care-giver*.

Per il calcolo dei costi relativi alla dieta, è stato chiesto al *panel* di stimare la durata della dieta chetogenica. Si è assunto che, in entrambi i PICO, la durata *standard* sia di 3 mesi, con un'estensione del 20% nei casi più estremi.

La tabella 21 riporta la stima del costo annuale della dieta VLEKD, distinguendo tra utilizzo di prodotti naturali e prodotti commerciali (pasti sostitutivi). Nei pazienti senza complicanze il costo medio annuo è pari a € 1279.43, mentre in quelli con complicanze risulta leggermente superiore (€ 1322.48).

Tabella 21

Costo annuale VLEKD

	% Utilizzo	**Costo medio**
Pazienti senza complicanze		
% prodotti naturali	61.67%	€ 609.51
% prodotti commerciali	38.33%	€ 669.92
Totale		**€ 1279.43**
Pazienti con complicanze		
% prodotti naturali	56.00%	€ 553.47
% prodotti commerciali	44.00%	€ 769.00
Totale		**€ 1322.48**

La tabella 22 include i costi indiretti legati all'assistenza del dietista e alle ore lavorative perse dai *care-giver*.

Nei pazienti senza complicanze, il costo medio annuo totale è pari a € 1887.08 (*range* € 260.85 – € 3513.32), con la quota principale attribuibile alla perdita di produttività dei *care-giver* (€ 1703.39).

Nei pazienti con complicanze, il costo medio annuo è di € 1781.49 (*range* € 840.51 – € 2722.48), con un peso simile del tempo del *care-giver*, ma anche un incremento del costo per il supporto del dietista (€ 264.29).

Tabella 22 Totale costi indiretti annuali		
	Media ± DS (IC)	**Costo: media (IC)**
Pazienti senza complicanze		
Dietista (numero visite)	1.13 ± 1.15 (0.43-1.82)	€ 183.69 (70.83-296.55)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	9.29 ± 8.92 (1.04-17.54)	€ 1703.39 (190.01-3216.77)
Pazienti con complicanze		
Dietista (numero visite)	1.62 ± 1.65 (0.67-2.58)	€ 264.29 (108.85-419.74)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	9.29 ± 6.06 (4.34-13.66)	€ 1703.39 (796.18-2505.78)
Totale		**€ 1781.49 (840.51-2722.48)**

Costo complessivo

Il costo complessivo considera i costi di inquadramento, quelli diretti relativi al *follow-up* e i costi indiretti relativi a VLEKD per la perdita di produttività del *care-giver*), evidenziando differenze rilevanti tra pazienti in trattamento con dieta chetogenica e VLCD senza e con complicanze (figura 1).

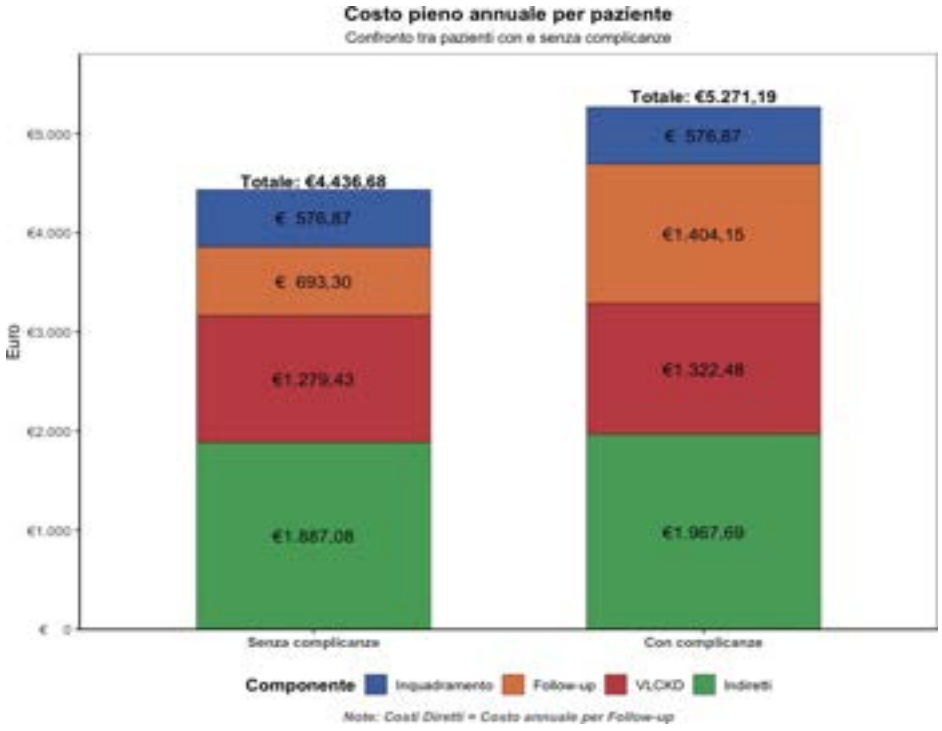


Figura 1 - Costo pieno annuale pazienti senza e con complicanze

L’analisi del costo complessivo annuale per paziente evidenzia una spesa complessiva di € 4436.51 nei soggetti senza complicanze e di € 5271.19 nei pazienti con complicanze. Nei primi, le principali voci di costo sono rappresentate dai costi indiretti (€ 1887.08, pari al 42.5% del totale) e dal percorso VLEKD (€ 1279.43, 28.8%), seguiti dal *follow-up* (€ 693.30, 15.6%) e dall’inquadramento iniziale (€ 576.87, 13.0%). Nei pazienti con complicanze, invece, la distribuzione dei costi cambia: i costi indiretti rimangono la componente predominante (€ 1943.37, 37.3%) seguiti dal *follow-up* (€ 1404.15, 26.6%), poi dal VLEKD (€ 1322.48, 25.1%) e dall’inquadramento (€ 576.87, 10.9%).

Nel complesso, la presenza di complicanze comporta un incremento medio annuo di oltre € 800 per paziente, determinato soprattutto dall’aumento dei costi legati al *follow-up*, che quasi raddoppiano in valore assoluto e passano da un sesto a oltre un quarto della spesa totale.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. [Internet]. Mar 18, 2017. Available from: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001
2. ARAN. Retribuzioni medie PA per macrovoce (2021) [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 8]. Available from: https://www.aranagenzia.it/attachments/article/5152/Retribuzioni%20medie%20PA%20per%20macrovoce_2021.pdf
3. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook. L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2024 [Internet]. 2025. Available from: https://jpcondivisi.s3.eu-west-amazonaws.com/Whitepaper-guide+e+altri+documenti+/Up+to+date/JP+Salary+Outlook_ed_I.pdf
4. Annunziata G, Verde L, Falco A, et al. Very Low Energy Ketogenic Therapy (VLEKT), not only a price matter: a comparison study on average costs of VLEKT with fresh foods and replacement meals. Nutrients 2025, 17: 422. DOI: 10.3390/nu17030422.

10.9.2. PICO 2a e 2b (intervento comportamentale/psicologico strutturato ospedaliero e non)

Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero come oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso obesità, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia.

La revisione è stata condotta interrogando il *database* scientifico MEDLINE. La tabella 1 riporta la strategia di ricerca utilizzata.

Tabella 1

Stringa di ricerca

Popolazione	("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR Obesity[Title/Abstract] OR Overweight[Title/Abstract]) AND (adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR youth*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR teenager*[Title/Abstract])
Intervento	((inpatients[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract] OR rehabilitation*[Title/Abstract]) AND program*[Title/Abstract]) OR inpatients[Title/Abstract] OR "obesity clinic"[Title/Abstract] OR MRP[Title/Abstract] OR "multidimensional rehabilitation program"[Title/Abstract] OR "Endurance Training"[Title/Abstract] OR HIIT[Title/Abstract] OR "high intensity interval training"[Title/Abstract] OR MICT[Title/Abstract] OR "Moderate intensity continuous training"[Title/Abstract] OR "Resistance Training"[Title/Abstract] OR "in-hospital multidisciplinary program"[Title/Abstract] OR "in hospital multidisciplinary program"[Title/Abstract] OR ((Endurance[Title/Abstract] OR Resistance[Title/Abstract]) AND Training[Title/Abstract]) OR "Motion Therapy"[Title/Abstract] OR ABT[Title/Abstract] OR "acceptance based therapy"[Title/Abstract] OR FBT[Title/Abstract] OR "Family-based treatment"[Title/Abstract] OR AFP[Title/Abstract] OR CBT[Title/Abstract] OR "Cognitive

	Behavioural Therapy"[Title/Abstract] OR "CBT-E"[Title/Abstract] OR "cognitive behavioural therapy enhanced"[Title/Abstract] OR DBT[Title/Abstract] OR "Dialectical behavioural therapy"[Title/Abstract] OR MFT[Title/Abstract] OR "multi family therapy"[Title/Abstract] OR "Parental psychoeducation"[Title/Abstract] OR MPT[Title/Abstract] OR EFFT[Title/Abstract] OR "Emotion focused family therapy"[Title/Abstract] OR CRT[Title/Abstract] OR "Cognitive remediation therapy"[Title/Abstract] OR IPT[Title/Abstract] OR "Interpersonal psychotherapy"[Title/Abstract]
Esiti	cost-effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility[Title/Abstract] OR cost-benefit[Title/Abstract] OR economic evaluation[Title/Abstract] OR economic burden[Title/Abstract] OR cost analysis[Title/Abstract] OR health economics[Title/Abstract]

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un adolescente affetto da sovrappeso o obesità.

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi riportanti stime dei costi;
- studi riportanti i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi riportanti informazioni sul percorso assistenziale che consentissero di risalire al costo annuale dei trattamenti.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;
- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

Processo di *screening*

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening,* in cui gli studi inclusi sono stati valutati mediante la lettura del *full text*.

Analisi economica

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso o obesità con interventi comportamentali/psicologici strutturati ospedalieri, è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- numero e tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per la somministrazione della terapia, nonché la tempistica media di somministrazione;
- numero e tipologia di **esami diagnostici e visite specialistiche** che vengono erogate, per l'inquadramento iniziale del paziente e per il *follow-up* (su base annuale);
- inoltre, è stata indagata la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti mediante la somministrazione del questionario e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN). Oltre al punto di vista dell'SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento

oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti per **l'inquadramento iniziale** del paziente;
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia, in termini di **numero e natura dei professionisti coinvolti**;
- costi indiretti relativi alle **perdite di produttività** del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente, senza e con complicanze.

Risultati

Revisione della letteratura

La ricerca bibliografica ha identificato 29 articoli, che sono stati esclusi poiché non conformi ai criteri di eleggibilità (ad esempio, popolazione non pertinente, assenza di analisi economica, studi preclinici o editoriali).

Analisi economica

Poiché le risposte al questionario si sono rivelate di qualità insufficiente, il *panel* ha concordato di non procedere con l'analisi.

10.9.3. PICO 3,4a e 3,4b (farmaci)

Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero come oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso o obesità, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia.

La revisione è stata condotta interrogando MEDLINE e sono state elaborate 3 stringhe di ricerca, una per ciascun trattamento farmacologico.

Tabella 1

Stringa di ricerca

Popolazione	((("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]))
Intervento	• (("Liraglutide"[MeSH Terms] OR ("Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "saxena"[Title/Abstract] OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonists"[Title/Abstract] OR "GLP-1 Ras"[Title/Abstract]))) • ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR ("Semifluid"[Title/Abstract] OR "GLP-1 receptor agonist"[Title/Abstract] OR "Ozempic"[Title/Abstract] OR "rybelsus"[Title/Abstract] OR "Wegovy"[Title/Abstract])) • ("Tirzepatide"[MeSH Terms] OR ("Tirzepatide"[Title/Abstract] OR "LY3298176"[Title/Abstract] OR "zpbound"[Title/Abstract]))
Esiti	((((((((((cost effectiveness analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost analysis)) OR (cost-utility analysis)) OR (economic evaluation)) OR (health economic evaluation)) OR (budget impact analysis)) OR (economic impact)) OR (healthcare costs)) OR (resource allocation)) OR (management))

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un adolescente affetto da sovrappeso/obesità.

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati, sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi riportanti informazioni sul percorso assistenziale che consentissero di risalire al costo annuale dei trattamenti.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati, sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;
- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

Processo di *screening*

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening,* in cui gli studi sono stati valutati mediante la lettura del *full text*.

Analisi economica

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del percorso di gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso/obesità mediante approccio farmacologico, è stato predisposto un apposito questionario che consentisse di raccogliere informazioni su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- numero e tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per la somministrazione della terapia,

nonché la tempistica media di somministrazione.

- posologia **trattamenti farmacologici** e durata dei trattamenti;
- numero e tipologia di **esami diagnostici e visite specialistiche** che vengono erogate, su base annuale, per l'inquadramento iniziale del paziente e per il *follow-up* (su base annuale);
- percentuale di pazienti assistiti, basata sull'opinione degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti mediante la somministrazione del questionario e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il SSN. Oltre al punto di vista dell'SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presenta analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera tre macrocategorie di parametri implicati nell'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti di **inquadramento iniziale** del paziente;
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia, in termini di **numero e natura dei professionisti coinvolti**;
- costi indiretti relativi alle **perdite di produttività** del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente affetto da sovrappeso/obesità senza e con complicanze.

Risultati

Revisione della letteratura

Sono state utilizzate tre stringhe di ricerca, una per ciascuna alternativa farmacologica oggetto di interesse: liraglutide, semaglutide e tirzepatide.

La ricerca bibliografica ha restituito un totale di 79 articoli. Dopo la rimozione di 13 duplicati, sono stati sottoposti a *screening* 66 articoli mediante valutazione di titoli e *abstract*. Di tali studi, 63 sono stati esclusi in quanto non rispondevano ai criteri di eleggibilità (es. popolazione non pertinente, assenza di analisi economica, studi preclinici o editoriali).

Al termine del processo, 3 studi sono stati inclusi per la sintesi qualitativa. Questi studi riguardavano i principi attivi semaglutide e liraglutide, mentre nessuno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione per tirzepatide.

La revisione ha incluso tre studi recenti che si sono concentrati sull'analisi costo-efficacia dei farmaci anti-obesità, con particolare attenzione a semaglutide, valutato sia negli adolescenti che negli adulti. I risultati mostrano chiaramente che semaglutide è uno dei trattamenti più efficaci in termini di salute guadagnata, misurata in termini di qualità di vita pesata per il tempo (QALY), ma il suo costo elevato rappresenta una barriera importante alla sostenibilità economica dell'approccio, specialmente quando confrontato con altre terapie farmacologiche o interventi più invasivi, come la chirurgia metabolica e bariatrica.

Il primo studio del 2023, di Mital e Nguyen (1), ha valutato quattro approcci farmacologici anti-obesità approvati per uso pediatrico in Canada (orlistat, liraglutide, semaglutide e fentermina-topiramato), utilizzando

un modello di microsimulazione Markov su una coorte ipotetica di 10 000 adolescenti con obesità severa ed età compresa tra 12 e 17 anni. L'analisi considerava un orizzonte temporale di 10 anni, e la prospettiva del sistema sanitario americano (*payer*). Escludendo fentermina-topiramato e orlistat, i risultati evidenziano che nessuno dei due farmaci considerati, semaglutide e liraglutide, è risultato costo-efficace rispetto al non trattamento. Semaglutide è stato il più efficace in termini di QALY, con un incremento di 0.15 rispetto all'assenza di trattamento, ma a fronte di un costo incrementale elevato (oltre $ 91 000), ha generato un ICER pari a circa $ 601 000/QALY, superiore alle soglie comunemente accettate di disponibilità a pagare. Liraglutide ha mostrato benefici clinici inferiori (0.08 QALY) e costi ancora più elevati, con un ICER superiore a $1.3 milioni/QALY. In nessuno dei casi il trattamento è risultato costo-efficace. Gli eventi avversi più comuni, come nausea, vomito e disturbi gastrointestinali, sono stati considerati lievi o moderati e non sono stati inclusi direttamente nel calcolo dei costi o dei QALY, ma hanno contribuito ai tassi di abbandono del trattamento, influenzando negativamente gli esiti a lungo termine. Anche nelle analisi di sensibilità, che ipotizzavano benefici clinici protratti nel tempo o orizzonti temporali più lunghi (fino a 30 anni), semaglutide non raggiungeva le soglie di costo-efficacia comunemente accettate.

Il secondo studio del 2023, condotto da Lim et al (2), ha analizzato la costo-efficacia di diverse opzioni terapeutiche per il trattamento dell'obesità negli adolescenti, simulando nel sistema sanitario americano una coorte ipotetica di 100 000 pazienti di 15 anni con BMI medio iniziale di 37 kg/m². L'analisi ha confrontato il solo *counseling* sullo stile di vita con l'aggiunta di liraglutide, semaglutide, fentermina-topiramato a dose media o alta. Escludendo fentermina-topiramato, l'attenzione si concentra su liraglutide e semaglutide. I risultati mostrano che semaglutide è stato l'intervento più efficace in termini di QALYs accumulati in tutti gli orizzonti temporali considerati (13 mesi, 2 e 5 anni). Tuttavia, l'elevato costo associato al farmaco ha determinato ICER ben oltre le soglie di disponibilità a pagare comunemente adottate. A 5 anni, l'ICER di semaglutide rispetto al solo *counseling* superava $ 580.000/QALY, e rispetto alla strategia più efficace (fentermina-topiramato ad alto dosaggio, qui esclusa), variava tra $ 1.1 e $ 3 milioni/QALY. Anche liraglutide ha mostrato un rapporto costo-efficacia sfavorevole: è risultato sistematicamente dominato, ovvero più costoso e meno efficace rispetto ad almeno un'altra strategia, sia nel breve che nel lungo termine. L'effetto sul BMI ha seguito la stessa tendenza: dopo 5 anni, la riduzione stimata del BMI rispetto alla traiettoria naturale era pari a 7.4% per liraglutide e 18.5% per semaglutide, rispetto al solo 2.2% del *counseling*. Lo studio ha considerato, per la stima dei risultati,

anche gli eventi avversi associati ai trattamenti, classificandoli in tre categorie principali: gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), psichiatrici (depressione, ansia) e gravi. La probabilità di insorgenza di tali eventi è stata modellata in base ai dati degli studi clinici ed è stata limitata ai primi mesi di trattamento, quando si verifica la maggior parte delle interruzioni. Pur non proiettandoli oltre la durata degli studi, questi eventi hanno avuto un impatto indiretto sugli esiti, poiché la loro comparsa è associata a tassi più elevati di abbandono del trattamento. In sintesi, sebbene semaglutide sia emerso come il trattamento più efficace in termini clinici, il suo costo elevato ha compromesso la sostenibilità economica del farmaco. Liraglutide, dal canto suo, non si è rivelato efficace né conveniente. Nessuna delle due opzioni risulta quindi costo-efficace rispetto al solo *counseling*, stando alle soglie di spesa comunemente considerate.

Il terzo contributo è una revisione sistematica del 2024 di Asiabar et al (3), che raccoglie i risultati di sette studi condotti in diversi contesti. Il quadro che emerge è coerente con le evidenze raccolte: semaglutide garantisce più QALY rispetto a molti altri farmaci, ma spesso non è costo-efficace, proprio a causa dei costi elevati a cui tale terapia è associata. Solo uno studio (4) ha concluso che semaglutide fosse un farmaco vantaggioso dal punto di vista economico rispetto a fentermina-topiramato; gli altri due, condotti negli Stati Uniti, giungono alla conclusione opposta. Inoltre, quando semaglutide viene confrontato con interventi non farmacologici, come la *sleeve gastrectomy* o l'*endoscopic sleeve gastroplasty*, risulta meno efficace e molto più costoso. Viene anche considerata la tollerabilità dei trattamenti: semaglutide è percepito come più comodo rispetto a liraglutide, perché richiede un'iniezione settimanale anziché giornaliera, ma condivide con quest'ultimo effetti collaterali gastrointestinali, che possono influenzarne l'accettabilità da parte dei pazienti.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono che semaglutide rappresenta un'opzione altamente efficace, ma difficilmente sostenibile dal punto di vista economico. Tuttavia, si evidenza come siano necessarie ulteriori indagini, soprattutto su adolescenti e in contesti sanitari non statunitensi, per comprendere meglio l'effettiva sostenibilità di queste terapie nella pratica clinica quotidiana. Anche il ruolo degli eventi avversi, finora sottovalutato nei modelli economici, dovrebbe essere considerato più attentamente nelle analisi future, in quanto può influenzare sia la qualità della vita percepita dai pazienti che la durata del trattamento.

Analisi economica

Driver di costo

La tabella 2 riporta i costi unitari (€/mg) dei principali agonisti del recettore GLP-1 attualmente disponibili. I valori utilizzati nell'analisi fanno riferimento ai prezzi dei medicinali di classe CCN (classe C non negoziata) o C, soggetti a prescrizione medica (RR) e non rimborsati dal SSN; di conseguenza, sono interamente a carico del paziente e devono essere considerati, in questo contesto, come costi indiretti. Si precisa inoltre che liraglutide (Saxenda) è collocato in CCN, mentre semaglutide (Wegovy) rientra in classe C. Tirzepatide non risulta ancora autorizzato da AIFA e, pertanto, non è stato valorizzato economicamente. Come mostrato in tabella, semaglutide presenta il costo per mg più elevato (95.70 €/mg), nettamente superiore rispetto a liraglutide (4.08 €/mg).

Tabella 2

Costi unitari dei principali principi attivi

Principio attivo	**Costo/mg**	**Fonte**
Liraglutide (Saxenda®)	€ 4.08*	https://farmaciaigea.com/saxenda3-penne-preriempite-sc-3-ml-6-mg-ml (5)
Semaglutide (Wegovy®)	€ 95.70	https://www.aslroma5.it/wp-content/uploads/2025/03/delibera-403-100325.pdf (6)

I costi riportati corrispondono ai prezzi dei medicinali di Classe C, soggetti a prescrizione medica (RR) e non rimborsati dal SSN, quindi totalmente a carico del paziente. Devono essere considerati come costi indiretti.

*Da notare che la scadenza del brevetto FDA ed EMA per liraglutide sta portando all'immissione in commercio di formulazioni generiche, il cui costo sarà probabilmente significativamente inferiore.

La tabella 3 riporta le tariffe relative agli esami di laboratorio di più frequente impiego nella pratica clinica per la diagnosi ed il monitoraggio della condizione clinica dei pazienti, comprendendo sia esami di base (ad esempio glicemia, emocromo, elettroliti) sia indagini più specifiche.

Tabella 3

Tariffe per esami di laboratorio

(fonte Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017, 3)

Codice	Prestazione di laboratorio	Costo
90.33.4	Albuminuria	€ 2.70
90.06.4	Amilasi	€ 1.25
69706	Calcio totale	€ 0.95
P5790A	Celiachia *reflex*	€ 25.00
90.14.3	Colesterolo totale	€ 1.05
90.13.C	Colesterolo HDL	€ 1.40
90.13.C	Colesterolo LDL (determinazione diretta)	€ 1.75
90.15.2	Corticotropina (ACTH)	€ 7.20
90.16.3	Creatinina	€ 1.10
90.62.2	Emocromo	€ 2.30
90.28.1	Emoglobina glicata	€ 3.35
90.44.3	Esame urine	€ 2.55
90.19.2	Estradiolo (E2)	€ 3.50
90.23.3	FSH	€ 3.20
90.42.3	FT4	€ 2.60
90.25.5	Gamma-GT	€ 1.10
	Genetica (pannello per obesità, https://www.ptvonline.it/index.php/mnu-utenti/visite-esami/ambulatorio-medicina-personalizzata-e-di-precisione)	€ 400.00
90.27.1	Glicemia	€ 1.17
90.26.4	Glicemia (curva da carico 3 determinazioni)	€ 2.38
90.35.2	GnRH test	€ 33.75
90.29.1	Insulina	€ 3.80
90.28.5	Insulina (curva da carico o dopo test)	€ 10.80

	Leptina (https://roma.figliedisancamillo.it/wp-)	€ 50.00
90.32.3	LH	€ 10.55
90.30.2	Lipasi pancreatica	€ 1.70
90.32.5	Magnesio	€ 1.10
90.37.4	Potassio	€ 1.00
90.72.3	PCR	€ 1.90
90.40.4	Sodio	€ 0.85
90.41.3	Testosterone	€ 4.75
90.09.2	Transaminasi (GOT/AST)	€ 1.05
90.04.5	Transaminasi (GPT/ALT)	€ 1.00
90.43.2	Trigliceridi	€ 1.10
90.42.1	TSH	€ 2.55
90.44.1	Urea	€ 1.00
90.44.5	Vitamina D (25 OH)	€ 11.15

La tabella 4 riporta il dettaglio dei principali esami strumentali considerati, con i relativi codici e costi (6) , che spaziano da indagini di primo livello (elettrocardiogramma, ecografie) fino a esami di secondo livello (densitometria ossea, polisonnografia).

Tabella 4

Tariffe per esami strumentali

(fonte: Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017)

93.07.1	Bioimpedenziometria	€ 15.55
88.99.3	DXA *total body*	€ 43.35
88.72.2	Eco(color)doppler cardiaco a riposo.	€ 60.15
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore	€ 44.95
89.52	Elettrocardiogramma	€ 11.60

88.74.B	Elastografia transiente epatica	€ 49.75
89.50	Monitoraggio ambulatoriale pressione 24 h	€ 61.97
89.17	Polisonnografia	€ 139.40
88.91.G	RM massiccio facciale senza e con MdC	€ 187.05
88.23.1	Rx polso per età ossea	€ 14.20

Un ulteriore *driver* di costo rilevante riguarda l'impiego delle risorse professionali coinvolte nella presa in carico del paziente. Le tariffe orarie e per minuto di ciascuna figura sanitaria rappresentano un parametro fondamentale per stimare il costo delle prestazioni erogate, sia in ambito diagnostico che terapeutico. Le fonti utilizzate includono i dati ARAN (2022) (9), relativi alle principali figure del SSN, e stime di mercato per specifiche professionalità, come il pediatra.

La tabella 5 riporta il dettaglio delle tariffe orarie e al minuto per ciascun professionista sanitario considerato (medico specialista, psicologo/neuropsicologo, infermiere, fisioterapista, altre figure specialistiche e pediatra). Questi valori costituiscono la base per la quantificazione dei costi diretti legati al personale impiegato nel percorso assistenziale.

Tabella 5

Costo professionisti sanitari

(fonte ARAN 2022, 9)

Figura professionale	**Tariffa oraria**	**Tariffa/minuto**
Medico specialista	€ 41.55	€ 0.69
Infermiere	€ 16.08	€ 0.27
Psicologo/Neuropsicologo	€ 38.91	€ 0.65
Fisioterapista	€ 14.70	€ 0.25
Altre figure specialistiche	€ 14.40	€ 0.24
Pediatra (https://www.salaryexpert.com/salary/job/pediat)	€ 59.00	€ 0.98

Oltre ai costi sanitari diretti, un aspetto rilevante è rappresentato dalle perdite di produttività dovute all'assistenza fornita dai *care-giver*. La stima economica si basa sul guadagno medio orario per classe lavorativa e sulla distribuzione percentuale dei *care-giver* nelle diverse categorie occupazionali, come riportato dal *report Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025 (10).

La tabella 6 presenta i valori di riferimento per ciascuna classe lavorativa (dirigenti, *manager*, impiegati e lavoratori/apprendisti), da cui deriva la perdita di produttività media ponderata, calcolata sia su base oraria sia per minuto.

Tabella 6

Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione *care-giver* tra le classi lavorative

(fonte: *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025, 10)

Figura professionale	**Retribuzione annuale**	**Retribuzione oraria**	**% *care-giver* per classe**
Dirigente	€ 106 606	€ 51.25	1.10%
Manager (livello intermedio)	€ 56 746	€ 27.28	4.40%
Impiegato	€ 33 358	€ 16.04	39.20%
Operaio/Apprendista	€ 27 266	€ 13.11	55.20%
Perdita media di produttività oraria			**€ 15.29**
Perdita media di produttività al minuto			**€ 0.25**

Inquadramento iniziale

La tabella 7 mostra che il costo complessivo medio dell'inquadramento diagnostico risulta pari a circa € 580, con un intervallo piuttosto ampio, che varia da poco meno di € 240 fino a circa € 980. Analizzando le singole componenti, si osserva che la voce più rilevante è rappresentata dagli esami biochimici, che in media pesano per oltre € 200, seguiti dagli esami strumentali, con un costo simile, ma caratterizzato da minore variabilità. I professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi incidono in misura leggermente inferiore sul totale, con un costo medio di circa € 160, ma presentano una forbice molto ampia, segno di possibili differenze nei percorsi diagnostici e nell'intensità di risorse professionali impiegate.

Tabella 7 Costo dell'inquadramento diagnostico iniziale	
Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 161.55 (49.34-331.19)
Esami di laboratorio	€ 217.54 (84.93-350.36)
Esami strumentali	€ 201.29 (103.07-299.52)
Totale	**€ 580.49 (237.33-981.07)**

Follow-up dei pazienti senza complicanze

Per quanto riguarda la terapia farmacologica (tabella 8), i dati evidenziano una marcata eterogeneità nei costi medi delle molecole impiegate:

- liraglutide presenta un costo medio pari a € 3748.50, con una variabilità compresa tra € 3528.00 e € 4410.00, associato a una durata media della terapia di 12 mesi;
- semaglutide, somministrata per 12 mesi, è caratterizzata da costo più elevato, pari a € 7809.06, con un intervallo molto ampio (da € 4593.57 a € 11 024.56), a testimonianza della variabilità della posologia nei diversi pazienti.

Tabella 8 Costo della terapia farmacologica per i pazienti senza complicanze				
Molecola	**Utilizzo**	**Posologia media** (min-max)	**Durata** (mesi)	**Costo medio** (IC)
Liraglutide (mg/die)	6.32%	2.55 (2.40-3.00)	12.00	€ 3748.50 (3528.00-4410.00)
Semaglutide (mg/settimana)	93.68%	1.70 (1.00-2.40)	12.00	€ 7809.06 (4593.57-11 024.56)

Il *follow-up* clinico coinvolge una pluralità di professionisti sanitari (tabella 9), con un costo complessivo medio annuo pari a € 145.88 per paziente (intervallo € 61.55 – € 230.23).

Tabella 9

Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Professionista	**N visite**: media ± DS (IC)	**Minuti**: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Pediatra	2.36 ± 3.03 (0.61-4.11)	27.92 ± 11.37 (20.69-35.14)	€ 45.40 (11.72-79.08)
Endocrinologo /diabetologo	2.07 ± 1.22 (1.39-2.74)	26.67 ± 9.57 (21.36-31.97)	€ 38.03 (25.57-50.49)
Infermiere	1.42 ± 1.62 (0.39-2.45)	14.70 ± 20.86 (0.00-29.63)	€ 5.58 (1.52-9.64)
Dietista	3.44 ± 2.87 (1.91-4.97)	34.00 ± 21.40 (22.15-45.85)	€ 28.05 (15.55-40.55)
Dietologo	1.81 ± 2.02 (0.648-2.98)	25.83 ± 27.54 (8.34-43.33)	€ 11.23 (3.99-18.47)
Fisiatra	0.30 ± 0.86 (0.00-0.85)	12.00 ± 15.49 (0.92-23.08)	€ 0.88 (0-2.49)
Neuropsichiatra infantile	0.88 ± 1.22 (0.17-1.58)	27.08 ± 22.61 (12.72-41.45)	€ 16.35 (3.20-29.51)
Psicologo	0.05 ± 0.00 (0.00-0.00)	30.00 ± 0.00 (0.00-0.00)	€ 0.36 (-)
Totale			**€ 145.88 (61.55-230.23)**

Tra le figure più frequentemente coinvolte emergono il pediatra (2.36 visite/anno, costo medio € 45.40) e l'endocrinologo/diabetologo (2.07 visite/anno, costo medio €38.03). Anche il contributo del dietista risulta rilevante, con una media di 3.44 visite annuali per un costo di € 28.05, mentre altre figure professionali, come il neuropsichiatra infantile o il fisiatra, sono coinvolte in misura più limitata, con costi inferiori. La presenza dello psicologo appare marginale, con frequenze quasi nulle nel campione analizzato.

Il *follow-up* prevede il ricorso sistematico a un ampio pannello di esami biochimici (tabella 10), con un costo medio annuo complessivo stimato pari a € 86.02 per paziente (intervallo € 48.34 – € 126.94).

Tabella 10

Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Amilasemia	0.90 ± 0.89 (0.41-1.39)	€ 1.13 (0.52-1.74)
Calcemia	0.83 ± 0.65 (0.48-1.19)	€ 0.79 (0.45-1.13)
Colesterolo HDL	1.31 ± 0.60 (0.99-1.63)	€ 1.84 (1.39-2.29)
Colesterolo LDL	1.25 ± 0.68 (0.89-1.61)	€ 2.19 (1.55-2.82)
Colesterolo totale	1.31 ± 0.60 (0.99-1.63)	€ 1.38 (1.04-1.71)
Creatininemia	1.38 ± 0.62 (1.05-1.70)	€ 1.51 (1.15-1.88)
Emocromo	1.31 ± 0.60 (0.99-1.63)	€ 3.02 (2.28-3.76)
Emoglobina glicata	1.31 ± 0.70 (0.94-1.69)	€ 4.40 (3.14-5.65)
Esame urine	0.35 ± 0.63 (0.00-0.72)	€ 5.36 (0.00-10.84)
Estradiolo (femmine)	0.48 ± 0.63 (0.12-0.84)	€ 1.68 (0.41-2.94)
FSH	0.48 ± 0.63 (0.12-0.84)	€ 1.53 (0.38-2.69)
FT4	0.88 ± 0.62 (0.55-1.20)	€ 2.28 (1.42-3.13)
GammaGT	1.25 ± 0.68 (0.89-1.619)	€ 1.38 (0.97-1.78)
Glicemia a digiuno	1.56 ± 0.89 (1.09-2.04)	€ 1.83 (1.28-2.39)
Insulinemia	1.40 ± 0.63 (1.05-1.75)	€ 5.32 (3.99-6.65)
LH	0.48 ± 0.63 (0.12-0.84)	€ 5.05 (1.24-8.86)
Lipasemia	0.83 ± 0.84 (0.37-1.30)	€ 1.42 (0.63-2.21)
Magnesiemia	0.77 ± 0.56 (0.46-1.08)	€ 0.84 (0.50-1.19)
Microalbuminuria	0.81 ± 0.67 (0.44-1.18)	€ 2.18 (1.18-3.18)
OGTT per glicemia (3 punti)	0.76 ± 0.44 (0.48-1.04)	€ 1.80 (1.14-2.47)
OGTT per insulinemia (3 punti)	0.76 ± 0.44 (0.48-1.04)	€ 8.19 (5.19-11.19)
Potassiemia	1.13 ± 0.83 (0.67-1.60)	€ 1.13 (0.67-1.60)

Proteina C-reattiva (PCR)	0.02 ± 0.00 (0.00-0.00)	€ 0.68 (-)
Sodiemia	1.13 ± 0.83 (0.67-1.60)	€ 0.96 (0.57-1.36)
Test GnRH	0.15 ± 0.38 (0.00-0.38)	€ 5.19 (0.00-12.85)
Testosterone (maschi)	0.55 ± 0.62 (0.19-0.91)	€ 2.61 (0.90-4.32)
Transaminasi ALT/GPT	1.38 ± 0.62 (1.05-1.70)	€ 1.38 (1.05-1.70)
Transaminasi AST/GOT	1.38 ± 0.62 (1.05-1.70)	€ 1.44 (1.10-1.79)
Trigliceridi	1.38 ± 0.62 (1.05-1.70)	€ 1.51 (1.15-1.88)
TSH	1.19 ± 0.40 (0.97-1.40)	€ 3.03 (2.48-3.58)
Uricemia	1.13 ± 0.64 (0.78-1.49)	€ 1.13 (0.78-1.49)
Vitamina D	1.06 ± 0.68 (0.70-1.42)	€ 11.85 (7.81-15.89)
Totale		**€ 86.02 (46.34-126.94)**

Tra gli esami di *routine*, risultano particolarmente frequenti la glicemia a digiuno (1.56 volte/anno) e l'HbA1c (1.31 volte/anno), strumenti fondamentali per il monitoraggio del metabolismo glucidico, con un costo rispettivamente di € 1.83 e € 4.40 per paziente. Un peso economico rilevante deriva anche dai test di funzionalità pancreatica e tiroidea: l'insulinemia basale (€ 5.32) e dopo OGTT (€ 8.19) e il dosaggio del TSH (€ 3.03).

Tra i parametri ematochimici e metabolici, i costi risultano contenuti, ma diffusi: il colesterolo LDL (€ 2.19), il colesterolo HDL (€ 1.84), i trigliceridi (€ 1.51) e le transaminasi (€ 1.38–1.44) vengono richiesti con regolarità, riflettendo la necessità di monitorare il profilo lipidico ed epatico. Una voce di spesa significativa è rappresentata dal dosaggio della vitamina D, con un costo medio di € 11.85, che emerge come il singolo esame più costoso.

Altri esami specialistici, come quelli ormonali (estradiolo, testosterone, FSH, LH) o i test dinamici (GnRH test), risultano meno frequenti e quindi contribuiscono marginalmente al totale.

Gli esami strumentali rappresentano una componente significativa del *follow-up*, con un costo medio annuale complessivo pari a € 186.97 per paziente (intervallo € 73.77 – € 301.66) (tabella 11).

Tabella 11 **Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze**		
Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Bioimpedenziometria	1.63 ± 1.08 (1.05-2.21)	€ 25.32 (16.34-34.29)
DXA per composizione corporea	0.27 ± 0.45 (0.00-0.55)	€ 11.56 (0.00-23.84)
Ecocardiogramma	0.54 ± 0.49 (0.25-0.82)	€ 32.44 (15.26-49.62)
Ecografia addominale completa	0.81 ± 0.36 (0.62-1.00)	€ 36.52 (27.91-45.13)
Fibroscan	0.27 ± 0.44 (0.00-0.55)	€ 9.60 (0.00-19.75)
Holter pressorio 24h	0.28 ± 0.43 (0.02-0.54)	€ 17.40 (1.45-33.35)
Polisonnografia	0.37 ± 0.46 (0.09-0.65)	€ 51.47 (12.81-90.13)
Rx mano per età ossea	0.19 ± 0.32 (0.00-0.39)	€ 2.66 (0.00-5.54)
Totale		**€ 186.97 (73.77-301.66)**

Tra le indagini maggiormente prescritte spicca la bioimpedenziometria, effettuata in media 1.63 volte l'anno, con un costo medio di € 253.2, seguita dall'ecografia addominale completa (0.81 volte/anno, costo medio € 36.52). Altri esami di monitoraggio metabolico e funzionale, come la polisonnografia (0.37 volte/anno, costo medio € 51.47) e il monitoraggio pressorio delle 24 ore (0.28 volte/anno, costo medio € 17.40), contribuiscono ulteriormente al totale. Altri approfondimenti diagnostici, tra cui il fibroscan e la DXA, risultano meno frequenti, ma comportano comunque un onere economico non trascurabile (rispettivamente € 9.60 e € 11.56). L'Rx per età ossea appare utilizzata solo occasionalmente (€ 2.66).

Il costo diretto annuale medio del *follow-up* dei pazienti senza complicanze (tabella 12), considerando visite specialistiche, esami biochimici ed esami strumentali, è pari a € 418.87 per paziente (intervallo € 181.66 –€ 658.82). La componente principale è rappresentata dagli esami strumentali, che incidono per € 186.97 (45%), seguiti dal coinvolgimento dei professionisti sanitari, pari a € 145.88 (35%), e dagli esami biochimici, con € 86.02 (20%).

Tabella 12 **Costo annuale per il *follow-up* dei pazienti senza complicanze**	
Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 145.88 (61.55-230.23)
Esami di laboratorio	€ 86.02 (46.34-126.94)
Esami strumentali	€ 186.97 (73.77-301.66)
Totale *follow-up*	**€ 418.87 (181.66-658.82)**
***Follow-up* + liraglutide**	**€ 4167.37 (3708.88-5066.31)**
***Follow-up* + semaglutide**	**€ 8227.94 (4774.44-11 680.87)**

Se si considerano anche i costi delle terapie farmacologiche, emergono differenze sostanziali tra i diversi principi attivi:

- liraglutide, incluso il *follow-up*, comporta un costo complessivo medio di € 4167.37;
- più elevato risulta il costo associato a semaglutide, che raggiunge un totale medio di € 8227.94, con un intervallo che può superare € 11 100 a seconda della posologia.

Follow-up dei pazienti con complicanze

Nei pazienti con complicanze, i costi della terapia farmacologica risultano più elevati rispetto a quelli osservati nei pazienti senza complicanze, sia per durata del trattamento che per intensità posologica (tabella 13):

- liraglutide, utilizzata nel 5.88% dei casi, presenta un costo medio annuo pari a € 3748.50 (intervallo € 3528.00 – € 4410.00) per 12 mesi di trattamento;
- semaglutide (94.12% dei pazienti) è associata a un costo medio di € 7809.06, con un'ampia variabilità (da € 4593.57 a € 11 024.56) per 12 mesi di trattamento.

Tabella 13 **Costo della terapia farmacologica per i pazienti senza complicanze**				
Molecola	**Utilizzo**	**Posologia media** (min-max)	**Durata** (mesi)	**Costo medio** (IC)
Liraglutide (mg/die)	5.88%	2.55 (2.40-3.00)	12	€ 3748.50 (3528.00–4410.00)
Semaglutide (mg/settimana)	94.12%	1.70 (1.00-2.40)	12	€ 7809.06 (4593.57-11 024.56)

L'intervento delle diverse figure professionali nel *follow-up* dei pazienti con complicanze comporta un costo medio complessivo annuo pari a € 210.24 per paziente (intervallo € 114.83 – € 303.05) (tabella 14). Tra le figure professionali, il contributo più rilevante in termini economici è quello dell'endocrinologo/diabetologo, con un costo medio di € 47.80 per circa 2.8 visite annue, seguito dal pediatra (€ 49.34, 2.4 visite/anno) e dal dietista (€ 35.17, 4.3 visite/anno). Anche il neuropsichiatra infantile riveste un ruolo significativo, con una media di 1.5 visite annue. per un costo medio di € 37.60. Le visite del dietologo e dell'infermiere hanno un impatto più contenuto (rispettivamente € 17.46 e € 15.11), mentre il coinvolgimento di altre figure, come il fisiatra, lo psicologo e il pneumologo, risulta sporadico, con contributo trascurabile sul totale.

Tabella 14 **Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze**			
Professionista	**N visite**: media ± DS (IC)	**Minuti**: media ± DS (IC)	**Costo** medio (IC)
Pediatra	2.44 ± 1.75 (1.50-3.370)	29.33 ± 20.60 (17.92-40.74)	€ 49.34 (30.46-68.21)
Endocrinologo /diabetologo	2.76 ± 1.52 (1.98-3.55)	25.06 ± 11.180 (19.31-30.81)	€ 47.80 (34.27-61.33)
Infermiere	2.46 ± 2.15 (1.17-3.76)	22.91 ± 19.95 (9.51-36.31)	€ 15.11 (7.15-23.07)
Dietista	4.29 ± 3.08 (2.71-5.88)	34.13 ± 24.28 (21.19-47.06)	€ 35.17 (22.21-48.13)
Dietologo	2.52 ± 2.26 (1.21-3.82)	28.92 ± 33.04 (8.96-48.89)	€ 17.46 (8.39-26.52)
Fisiatra	0.98 ± 1.34 (0.13-1.83)	26.82 ± 14.19 (17.29-36.35)	€ 6.46 (0.88-12.04)

Neuropsichiatra infantile	1.46 ± 1.76 (0.45-2.48)	37.31 ± 21.08 (24.57-50.04)	€ 37.60 (11.46-63.74)
Pneumologo	0.10 ± 0.00 (0.00-0.00)	30.00 ± 0.00 (0.00-0.00)	€ 0.72 (-)
Psicologo	0.08 ± 0.00 (0.00-0.00)	30.00 ± 0.00 (0.00-0.00)	€ 0.58 (-)
Totale			**€ 210.24 (114.83-303.05)**

Il ricorso a esami biochimici nei pazienti con complicanze determina un costo medio annuo pari a € 220.70 per paziente (intervallo € 82.48 – € 399.86) (tabella 15). Tra gli esami più rilevanti in termini di spesa emergono il dosaggio della vitamina D, che da solo comporta un costo medio di € 16.73, e l'esame delle urine per chetonuria, pari a € 19.62, entrambi indicativi della necessità di un monitoraggio stretto delle complicanze metaboliche. Anche test più specifici, come l'OGTT per insulinemia (€ 11.98), la microalbuminuria (€ 5.58) e gli ormoni tiroidei (TSH € 3.75, FT4 € 3.25) contribuiscono al costo complessivo, insieme ad altri esami di *routine* quali glicemia a digiuno, emoglobina glicata, profilo lipidico e funzionalità epatica, che pur presentando costi unitari contenuti vengono eseguiti con regolarità. Alcuni test specialistici, come il dosaggio della leptina e il test al GnRH, risultano meno frequenti e contribuiscono marginalmente al totale, mentre la PCR è stata riportata solo in casi sporadici.

Tabella 15

Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Amilasemia	1.72 ± 1.63 (0.89-2.56)	€ 2.15 (1.11-3.20)
Calcemia	1.62 ± 1.52 (0.84-2.40)	€ 1.54 (0.80-2.28)
Chetonuria su strisce reattive	1.31 ± 1.89 (0.17-2.45)	€ 6.54 (0.83-12.24)
Colesterolo HDL	2.35 ± 1.22 (1.72-2.98)	€ 3.29 (2.41-4.17)
Colesterolo LDL	2.24 ± 1.35 (1.54-2.93)	€ 3.91 (2.70-5.12)
Colesterolo totale	2.35 ± 1.22 (1.72-2.98)	€ 2.47 (1.81-3.13)

Creatininemia	2.29 ± 1.26 (1.64-2.94)	€ 2.52 (1.81-3.24)
Emocromo	2.12 ± 1.36 (1.42-2.82)	€ 4.87 (3.26-6.48)
Emoglobina glicata	2.18 ± 0.95 (1.69-2.67)	€ 7.29 (5.65-8.93)
Esame urine per chetonuria	1.31 ± 1.84 (0.19-2.42)	€ 19.62 (2.91-36.32)
Estradiolo (femmine)	0.72 ± 0.69 (0.34-1.10)	€ 2.51 (1.18-3.84)
FSH	0.72 ± 0.69 (0.34-1.10)	€ 2.29 (1.08-3.51)
FT4	1.25 ± 1.00 (0.72-1.78)	€ 3.25 (1.86-4.64)
GammaGT	2.24 ± 1.35 (1.54-2.93)	€ 2.46 (1.70-3.22)
Glicemia a digiuno	2.53 ± 1.59 (1.71-3.34)	€ 2.97 (2.01-3.93)
Insulinemia	2.06 ± 1.12 (1.46-2.66)	€ 7.84 (5.56-10.11)
Leptina	1.35 ± 3.39 (0.00-3.50)	€ 67.63 (0-175.18)
LH	0.70 ± 0.71 (0.29-1.10)	€ 7.35 (3.04-11.66)
Lipasemia	1.72 ± 1.64 (0.88-2.56)	€ 2.92 (1.49-4.35)
Magnesiemia	1.59 ± 1.56 (0.76-2.43)	€ 1.75 (0.84-2.67)
Microalbuminuria	2.07 ± 1.52 (1.25-2.88)	€ 5.58 (3.39-7.77)
OGTT per glicemia (3 punti)	1.18 ± 0.67 (0.81-1.55)	€ 2.82 (1.93-3.70)
OGTT per insulinemia (3 punti)	1.11 ± 0.71 (0.73-1.49)	€ 11.98 (7.88-16.08)
Potassiemia	1.88 ± 1.54 (1.09-2.67)	€ 1.88 (1.09-2.67)
Proteina C-reattiva (PCR)	0.02 ± 0.00 (0.00-0.00)	€ 0.04 (-)
Sodiemia	1.88 ± 1.54 (1.09-2.67)	€ 1.60 (0.93-2.27)
Test GnRH	0.23 ± 0.44 (0.00-0.50)	€ 7.84 (0.00-16.77)
Testosterone (maschi)	0.78 ± 0.66 (0.42-1.15)	€ 3.72 (1.99-5.46)
Transaminasi ALT/GPT	2.35 ± 1.22 (1.72-2.98)	€ 2.35 (1.72-2.98)
Transaminasi AST/GOT	2.35 ± 1.22 (1.72-2.98)	€ 2.47 (1.81-3.13)
Trigliceridi	2.35 ± 1.22 (1.72-2.98)	€ 2.59 (1.90-3.28)

TSH	1.47 ± 0.80 (1.06-1.88)	€ 3.75 (2.70-4.80)
Uricemia	2.19 ± 1.42 (1.43-2.95)	€ 2.19 (1.43-2.95)
Vitamina D	1.50 ± 0.52 (1.22-1.78)	€ 16.73 (13.66-19.79)
Totale		**€ 220.70 (82.48-399.86)**

Gli esami strumentali (tabella 16) rappresentano una componente importante nel monitoraggio dei pazienti con complicanze, con un costo medio annuo pari a € 381.29 per paziente (intervallo € 205.15 – € 557.43). L'indagine più frequente è la bioimpedenziometria, eseguita in media 2.2 volte l'anno per un costo di € 33.94, seguita dall'ecografia addominale completa (1.4 esami/anno, € 61.81). Tra gli esami di secondo livello, la polisonnografia rappresenta la voce più onerosa in termini economici (€ 116.88), nonostante una frequenza inferiore a un esame annuo. Anche l'ecocardiogramma (€ 64.10), il monitoraggio pressorio delle 24 ore (€ 48.86) e il fibroscan (€ 28.38) contribuiscono in modo significativo al totale, mentre l'Rx per età ossea rappresenta una voce marginale (€ 6.31).

Tabella 16

Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Frequenza**: media ± DS (IC)	**Costo**: media (IC)
Bioimpedenziometria	2.18 ± 1.23 (1.55-2.81)	€ 33.94 (24.13-43.74)
DXA per composizione corporea	0.48 ± 0.50 (0.18-0.79)	€ 21.01 (7.92-34.10)
Ecocardiogramma	1.07 ± 0.90 (0.58-1.55)	€ 64.10 (35.13-93.07)
Ecografia addominale completa	1.38 ± 0.50 (1.11-1.64)	€ 61.81 (49.83-73.78)
Fibroscan	0.79 ± 0.81 (0.30-1.28)	€ 28.38 (10.67-46.10)
Holter pressorio 24h	0.79 ± 0.67 (0.38-1.20)	€ 48.86 (23.65-74.08)
Polisonnografia	0.84 ± 0.77 (0.37-1.31)	€ 116.88 (51.60-182.16)
Rx mano per età ossea	0.44 ± 0.48 (0.16-0.73)	€ 6.31 (2.23-10.40)
Totale		**€ 381.29 (205.15-557.43)**

Il costo medio diretto annuo del *follow-up* dei pazienti con complicanze (tabella 17), considerando il contributo di professionisti sanitari, esami biochimici ed esami strumentali, ammonta a € 812.23 per paziente (intervallo € 402.46 – € 1260.34).

Tabella 17

Costo annuale per il *follow-up* dei pazienti con complicanze

Componente	**Costo medio (IC)**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 210.24 (114.83-303.05)
Esami di laboratorio	€ 220.70 (82.48-399.86)
Esami strumentali	€ 381.29 (205.15-557.43)
Totale	**€ 812.23 (402.46-1260.34)**
***Follow-up* + liraglutide**	**€ 4560.73 (3930.46-5670.34)**
***Follow-up* + semaglutide**	**€ 8621.29 (4996.03-12 284.90)**

La componente più rilevante è rappresentata dagli esami strumentali (€ 381.29), mentre il coinvolgimento dei professionisti sanitari (€ 210.24) e gli esami biochimici (€ 220.70) sostanzialmente si equivalgono.

Se si includono anche i costi della terapia farmacologica, le differenze tra i principi attivi diventano particolarmente evidenti. Il trattamento con liraglutide, comprensivo di *follow-up*, comporta un costo medio annuo di € 4560.73, quello con semaglutide raggiunge € 8621.29.

Costi indiretti

Oltre ai costi sanitari diretti, il *follow-up* dei pazienti genera anche spese indirette, legate sia al ricorso a prestazioni non coperte dal SSN sia alla perdita di produttività (tabella 18).

Tabella 18 Totale annuale costi indiretti		
	Media ± DS (IC)	**Costo**: **media (IC)**
Pazienti senza complicanze		
Dietista (N visite/mese non coperte dal SSN)	0.63 ± 0.95 (0.03-1.24)	€ 235.603 (11.52-459.68)
Psicologo (N visite/mese non coperte dal SSN)	0.92 ± 0.97 (0.30-1.53)	€ 825.00 (268.54-1381.46)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	7.56 ± 9.59 (0.18-14.93)	€ 1136.01 (33.32-2738.70)
Totale		**€ 2446.61 (313.38-4579.84)**
Pazienti con complicanze		
Dietista (N visite/mese non coperte dal SSN)	1.02 ± 1.05 (0.38-1.65)	€ 377.72 (142.52-612.93)
Psicologo (N visite/mese non coperte dal SSN)	1.71 ± 1.45 (0.88-2.55)	€ 1542.86 (789.03-2296.68)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	8.80 ± 9.14 (2.26-15.34)	€ 1614.29 (415.08-2813.50)
Totale		**€ 3534.87 (1346.64-5723.11)**

Per i pazienti senza complicanze, i costi indiretti annui ammontano in media a € 203.88 (intervallo € 26.11 – € 381.65). La voce principale è rappresentata dalla perdita di ore lavorative del *care-giver* (€ 115.50), seguita dalle consulenze private dello psicologo (€ 68.75) e, in misura minore, da quelle del dietista (€ 19.63).

Nei pazienti con complicanze, i costi indiretti sono più elevati, raggiungendo un totale medio di € 294.57 (intervallo € 112.22 – € 476.93). Anche in questo gruppo, la voce più rilevante è costituita dalla perdita di ore lavorative del *care-giver* (€ 134.52), seguita dai costi per consulenze private dello psicologo (€ 128.57) e per quelle del dietista (€ 31.48).

Costo pieno annuale

Il costo pieno annuale per paziente, calcolato come somma dei costi di inquadramento, dei costi diretti (principio attivo e *follow-up*) e dei costi indiretti, evidenzia differenze rilevanti tra i diversi farmaci e tra pazienti senza e con complicanze (figura 2):

- nei **pazienti senza complicanze**, il costo complessivo annuale varia da € 7194.47 per liraglutide e € 11 255.03 per semaglutide. In questo scenario, la spesa per il farmaco rappresenta la componente principale del totale (52.10% per liraglutide, 69.38% per semaglutide) ed entrambi sono attualmente interamente a carico del paziente. Considerando anche la restante componente di costi indiretti, la spesa annuale risulta in larga misura a carico delle famiglie, rispettivamente pari a circa 86.11% e 91.12 % del totale;
- nei **pazienti con complicanze** i costi complessivi risultano più elevati, oscillando da € 8676.19 per liraglutide a € 12 736.65 per semaglutide. Anche in questo caso la quota imputabile al trattamento farmacologico rimane rilevante (43.20% per liraglutide, 61.31% per semaglutide) ed è interamente sostenuta dal paziente. Considerando anche la restante componente di costi indiretti, la spesa annuale risulta in larga misura a carico delle famiglie, rispettivamente pari a circa 83.95% e 8907% del totale.

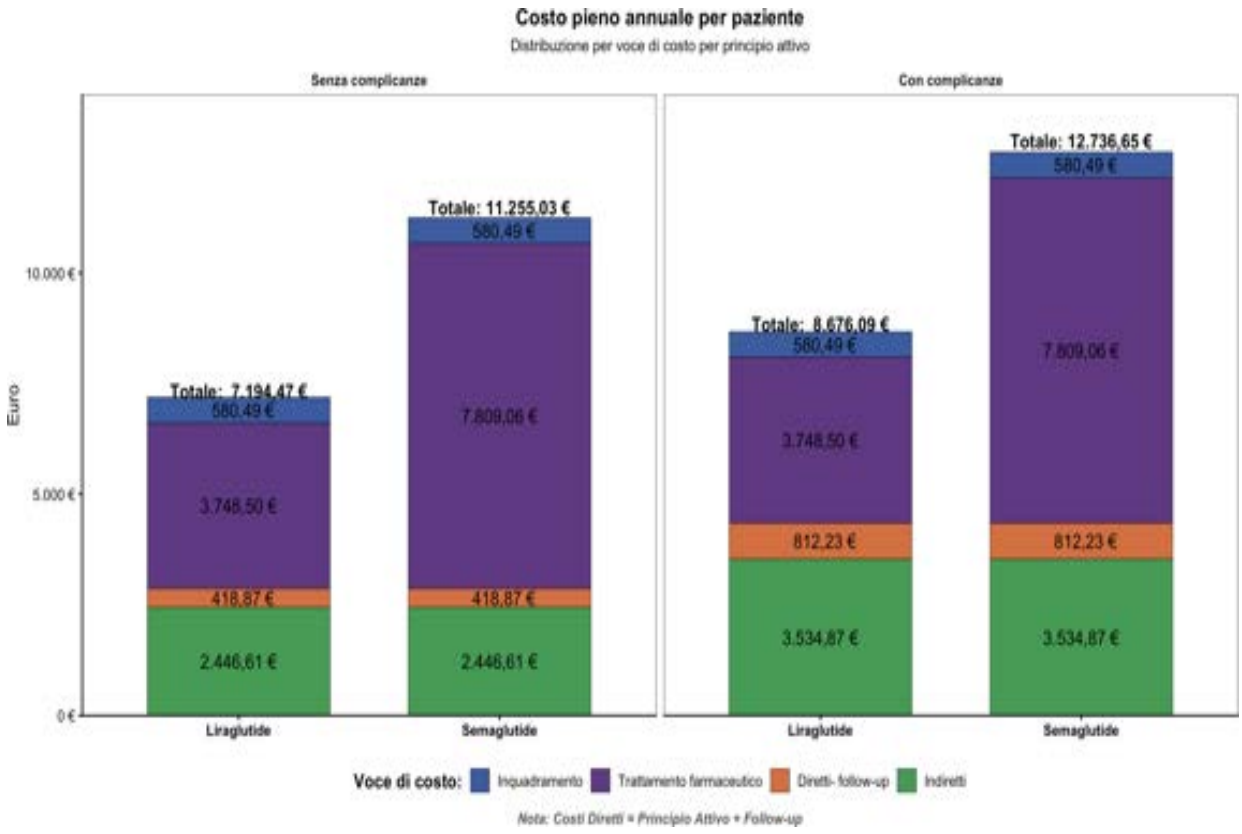


Figura 2 – Costo pieno annuale pazienti senza e con complicanze

Bibliografia

1. Mital S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of antiobesity drugs for adolescents with severe obesity. JAMA

Netw Open 2023, 6: e2336400. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36400.

2. Lim F, Bellows BK, Tan SX, et al. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for the treatment of obesity in adolescents. JAMA Netw Open 2023, 6: e2329178. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29178.
3. Asiabar AS, Rezaei MA, Jafarzadeh D, et al. The cost-effectiveness analysis of semaglutide for the treatment of adult and adolescent patients with overweight and obesity: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2024, 80: 1857–70. DOI: 10.1007/s00228-024-03755-w.
4. Kim E, Tabano D, Garmo V, et al. How often do clinical and non-clinical factors impact physician-reported prescribing for neovascular age-related macular degeneration in real-world clinical practice? J Manag Care Spec Pharm 2022, 28 (10 A-Supplement): S82.
5. Gruppo Farmacie Igea s.r.l. [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 19]. Novo Nordisk Saxenda 3 Penne Preriempite Sc 3 Ml 6 Mg/ml. Available from: https://farmaciaigea.com/saxenda3-penne-preriempite-sc-3-ml-6-mg-ml
6. Regione Lazio - Azienda Sanitaria Locale Roma 5. Deliberazione del direttore generale N°000403. [Internet]. Mar 10, 2025. Available from: https://www.aslroma5.it/wp-content/uploads/2025/03/delibera-403-100325.pdf.
7. Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. [Internet]. Mar 18, 2017. Available from: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015 &artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001
8. ASL AL - Regione Piemonte. Tariffario ASL AL - Regione Piemonte [Internet]. Available from: https://www.aslal.it/bandi/Determina%20n.%201634%20del%2008.10.2020.pdf.
9. ARAN. Retribuzioni medie PA per macrovoce (2021) [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 8]. Available from: https://www.aranagenzia.it/attachments/article/5152/Retribuzioni%20medie%20PA%20per%20macrovoce_2021.pdf.
10. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook. L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2024 [Internet]. 2025. Available from: https://jpcondivisi.s3.eu-west-amazonaws.com/Whitepaper-guide+e+altri+documenti+/Up+to+date/JP+Salary+Outlook_ed_I.pdf.

10.9.4. PICO 5,6a e 5,6b (chirurgia metabolica e bariatrica)

Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero come oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso o obesità, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia.

La revisione è stata condotta interrogando MEDLINE utilizzando una specifica stringa di ricerca (tabella 1).

Tabella 1

Stringa di ricerca

Popolazione	((("Pediatric Obesity"[MeSH Terms] OR "Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "Overweight"[Title/Abstract]) AND ("adolescent*"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "youth*"[Title/Abstract] OR "teen*"[Title/Abstract] OR "teenager*"[Title/Abstract]))
Intervento	((((("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR (((Metabolic[Title/Abstract] AND Bariatric[Title/Abstract] AND Surger*[Title/Abstract]) OR (Metabolic[Title/Abstract] OR Bariatric[Title/Abstract]) AND (Surger*[Title/Abstract] OR Procedure[Title/Abstract])))) OR (("Stomach Stapling"[Title/Abstract] OR "adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ("laparoscopic adjustable gastric band*"[Title/Abstract]) OR ((("sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)"[Title/Abstract]) OR ("Vertical sleeve gastrectomy"[Title/Abstract])) OR (("Gastric Bypass"[Mesh]) OR ("Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Greenville Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR Gastrojejunostom*[Title/Abstract])))) OR (("Roux-en-Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "Roux en Y Gastric Bypass"[Title/Abstract] OR "RYGBP"[Title/Abstract] OR

	"laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)"[Title/Abstract] OR "laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass"[Title/Abstract] OR "Gastroileal Bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomosis Gastric Bypass (OAGB)"[Title/Abstract] OR "LAP-BAND"[Title/Abstract]) OR ((((("one anastomosis gastric bypass"[Title/Abstract] OR "one anastomoses Gastric Bypass"[Title/Abstract]) OR ("LAP-BAND"[Title/Abstract])) OR (((Minigastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract]))))) OR (((mini gastric[Title/Abstract] OR "mini gastric"[Title/Abstract]) AND ("by pass"[Title/Abstract] OR "by-pass"[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract])))))) OR (("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract]) OR ((((("Biliopancreatic Diversion"[Mesh]) OR (((Biliopancreatic[Title/Abstract] OR "Bilio-Pancreatic"[Title/Abstract] OR "Bilio Pancreatic"[Title/Abstract]) AND (Diversion*[Title/Abstract] OR Bypass*[Title/Abstract]))))) OR "Biliopancreatic diversion with duodenal switch"[Title/Abstract] OR "Duodenal switch"[Title/Abstract])) OR ((((single anastomos*[Title/Abstract]) AND ("duodenal ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodenal- ileal bypass"[Title/Abstract] OR "duodeno-ileal bypass"[Title/Abstract]))) OR ("single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy"[Title/Abstract]))))))
Esiti	((((((((((cost effectiveness analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost analysis)) OR (cost-utility analysis)) OR (economic evaluation)) OR (health economic evaluation)) OR (budget impact analysis)) OR (economic impact)) OR (healthcare costs)) OR (resource allocation)) OR (management))

I dati estratti dagli studi individuati mediante la strategia sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annua per la gestione di un adolescente affetto da sovrappeso/obesità per ciascuna tipologia di intervento bariatrico oggetto di indagine:

- bendaggio gastrico;

- *sleeve gastrectomy*;
- Roux-en-Y *Gastric Bypass* (RYGB).

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati, sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi riportanti informazioni sul percorso assistenziale che consentissero di risalire al costo annuale dei trattamenti.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati, sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;
- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di ricorso alle risorse richieste per l'erogazione delle terapie oggetto di indagine.

Processo di *screening*

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening*, in cui gli studi sono stati valutati mediante la lettura del testo integrale.

Analisi economica

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del percorso di gestione dell'adolescente affetto da sovrappeso/obesità mediante approccio chirurgico, è stato predisposto un apposito questionario che consentisse di raccogliere informazioni su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- numero e tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per le procedure chirurgiche, le terapie e le tempistiche medie di somministrazione;
- posologia dei **trattamenti farmacologici** e durata degli stessi;
- numero e tipologia di **esami diagnostici e visite specialistiche** che vengono erogate, su base annuale, per l'inquadramento iniziale del paziente e per il *follow-up* (su base annuale);
- percentuale di pazienti assistiti, basata sull'opinione degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti mediante la somministrazione del questionario in termini di stima della spesa associata al percorso di presa in carico dei pazienti e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il SSN. Oltre al punto di vista dell'SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi considerati nella presente analisi.

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;

3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica raggruppa i *driver* di interesse indagati in tre macrocategorie di parametri implicati nell'erogazione degli interventi chirurgici oggetto di analisi per PICO 5-6a – pazienti senza complicanze e PICO 5-6b – pazienti con complicanze:

- costi diretti di **inquadramento iniziale** del paziente;
- costi diretti relativi all'erogazione della terapia, in termini di **numero e natura dei professionisti coinvolti**;
- costi indiretti relativi alle **perdite di produttività** del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente affetto da sovrappeso/obesità senza e con complicanze.

Risultati

Revisione della letteratura

La ricerca bibliografica ha identificato un totale di 424 articoli. Dopo la rimozione dei duplicati e la valutazione dei titoli e degli *abstract*, 409 studi sono stati esclusi per non pertinenza con la domanda di ricerca. Dei restanti 15 articoli sottoposti a lettura integrale, ulteriori 10 non sono stati ritenuti coerenti con i criteri di eleggibilità, in particolare per:

- popolazioni non adolescenziali;
- assenza di un comparatore adeguato;
- mancanza di una vera analisi economica;
- natura editoriale o narrativa, priva di modello economico;
- *focus* su esiti clinici senza componente economica.

Sono stati infine inclusi 5 studi (2–6): 1 revisione della letteratura (1) e 4 valutazioni economiche primarie.

Le analisi riguardano principalmente tre procedure: *Laparoscopic Adjustable Gastric Banding* (LAGB), Roux-en-Y *Gastric Bypass* (RYGB) e *Sleeve Gastrectomy* (SG).

Questi lavori affrontano il tema della costo-efficacia della chirurgia metabolica e bariatrica in età adolescenziale mettendola a confronto con strategie non chirurgiche, generalmente descritte come *current practice*, *conventional management* o semplicemente *no surgery*, cioè nessun intervento chirurgico associato alla gestione *standard* dell'obesità (interventi dietetico–comportamentali, *counselling*, promozione dell'attività fisica).

Gli studi identificati presentano una certa eterogeneità per quanto riguarda l'età dei partecipanti in termini di coorti cliniche reali e struttura dei modelli utilizzati che assumono un'età iniziale standardizzata: Aikenhead et al (2) e Ananthapavan et al (6) non riportano un'età media specifica, ma definiscono chiaramente la popolazione come adolescenti nella fascia 14–19 anni; nel lavoro di Klebanoff et al (5), la popolazione analizzata è composta da adolescenti con un'età media di 17 anni, mentre Bairdain et al (3) e Panca et al (4) considerano l'età fissa di 18 anni, considerata come età d'ingresso nel modello.

Lo studio di Ananthapavan et al (6), inserito nel contesto del progetto *ACE-Obesity* nel contesto del sistema sanitario australiano, offre una valutazione su scala nazionale della LAGB in adolescenti con grave obesità, ponendo a confronto l'intervento chirurgico con la gestione convenzionale dell'obesità, basata su programmi comportamentali e nutrizionali. In questo caso, l'analisi non si limita alla dimensione clinica, ma considera anche aspetti organizzativi e di equità. A livello di popolazione, gli autori stimano che 4120 adolescenti siano eleggibili per l'intervento; il costo complessivo del programma è di 130 milioni di dollari australiani, pari a circa 31 000 dollari per paziente, di cui circa 6500 a carico diretto delle famiglie. L'intervento comporta una riduzione complessiva di 55 400 unità di BMI e l'evitamento di circa 12 300 DALY (*disability-adjusted life years*). Se si considerano unicamente i costi dell'intervento, il costo è di circa 10 400 dollari australiani per DALY evitato; includendo però i risparmi derivanti dalla riduzione delle malattie correlate all'obesità (i cosiddetti *cost offset*), l'ICER netto si attesta intorno a 4400 dollari per DALY, valore nettamente inferiore alla soglia di 50 000 dollari per DALY spesso utilizzata in Australia. Si tratta quindi di un risultato molto favorevole, che colloca la LAGB tra le strategie più costo-efficaci valutate nel progetto. Tuttavia, anche in questo caso gli autori segnalano criticità in termini di accettabilità, equità di accesso e incertezza sugli esiti a lungo termine dell'intervento.

Lo studio di Aikenhead et al (2), sempre in Australia e anch'esso parte del progetto *ACE-Obesity*, analizza in maniera strutturata il rapporto tra costi e benefici della LAGB negli adolescenti. Il lavoro non è una valutazione

economica primaria in senso stretto, ma integra una revisione della letteratura esistente con la modellizzazione condotta dal gruppo *ACE-Obesity*. L'intervento considerato è la LAGB, mentre il comparatore è la cosiddetta "pratica corrente", vale a dire la gestione convenzionale dell'obesità adolescenziale mediante interventi nutrizionali e comportamentali. I costi dell'intervento sono stati stimati a partire dai dati reali di 28 adolescenti sottoposti a LAGB e poi proiettati alla popolazione adolescente australiana eleggibile. Il costo per singola procedura è risultato pari a circa 31 553 dollari australiani, escludendo però i risparmi futuri derivanti dalla riduzione delle complicanze. Quando si considerano i DALY evitati, la procedura emerge come costo-efficace: il modello suggerisce un risparmio netto per DALY piuttosto consistente. In altre parole, rispetto alla gestione convenzionale, la LAGB determina un miglioramento degli esiti di salute a fronte di un costo incrementale che, se pesato sui benefici in termini di anni di vita corretti per disabilità, risulta favorevole. Nonostante ciò, gli autori sottolineano con forza le criticità non economiche, in particolare la limitata accettabilità della procedura tra adolescenti, famiglie e comunità, e le importanti questioni legate all'equità di accesso, poiché l'intervento è di fatto più accessibile a chi dispone di coperture assicurative private.

Un approccio diverso è adottato nello studio di Bairdain et al (3), condotto negli Stati Uniti, che utilizza un modello di coorte di tipo Markov per valutare la costo-efficacia del RYGB in giovani adulti che, nella simulazione, entrano nel modello all'età di 18 anni. Anche in questo caso il comparatore è rappresentato dalla strategia "*no surgery*", vale a dire l'assenza di intervento chirurgico e la prosecuzione della gestione *standard* dell'obesità. Il modello tiene conto dei costi pre-operatori (circa $ 2081, principalmente dovuti alla diagnostica), peri-operatori ($ 42 918, di cui oltre $ 29 000 imputabili all'atto chirurgico vero e proprio) e post-operatori ($ 2439 per il *follow-up*), per un costo complessivo medio dell'intervento di $ 25 854 dopo l'aggiustamento *cost-to-charge* (età e sesso). Un elemento di interesse è la quantificazione del risparmio sanitario associato alla riduzione del BMI: ogni unità di BMI in meno viene associata a $ 157 di risparmio annuo sui costi medici futuri. Nel corso dei sette anni di orizzonte temporale considerato, la chirurgia risulta più costosa del non intervento nei primi anni, ma i risparmi legati alla riduzione delle complicanze tendono a crescere nel tempo (da $ 1989 dopo un anno fino a oltre $ 11 000 dopo sette anni). Parallelamente, il RYGB si associa a guadagni piccoli, ma progressivi, in termini di sopravvivenza e a incrementi più sostanziali in termini di QALY (circa 0.06 dopo un anno e 0.457 dopo sette anni). Valutando il rapporto costo-utilità rispetto a una soglia di disponibilità a pagare di $ 100 000 per QALY, gli autori mostrano che l'intervento non risulta

costo-efficace nei primi tre anni, mentre lo diventa a partire dal 4° anno, con una probabilità di costo-efficacia che supera il 75% oltre tale soglia temporale. Questo studio evidenzia con chiarezza come, nel contesto statunitense, la convenienza economica della chirurgia metabolica e bariatrica dipenda in modo cruciale dall'orizzonte temporale considerato: nel breve periodo i costi iniziali prevalgono, ma sul medio termine i risparmi e i benefici di salute tendono a compensare l'investimento.

Lo studio di Panca et al (4), condotto nel contesto del NHS britannico, rappresenta un esempio di analisi costo-utilità di tipo *life-time* e introduce un ulteriore livello di complessità, in quanto confronta due diverse procedure chirurgiche – il RYGB e la SG – con una strategia di non intervento chirurgico. Il comparatore è definito come "*no surgery*", ma con una componente di assistenza usuale piuttosto strutturata: gli adolescenti del gruppo di controllo ricevevano infatti un *follow-up* multidisciplinare nel primo anno, che includeva visite dietetiche, psicologiche e infermieristiche. Il modello Markov utilizzato dagli autori copre un orizzonte fino ai 100 anni di età (82 anni di simulazione), con stati di salute che comprendono assenza di complicanze, diabete, malattia coronarica, *ictus*, carcinoma del colon e morte. Le probabilità di transizione tra gli stati tengono conto di età, sesso e BMI, e gli effetti della chirurgia sono modellati come una riduzione del BMI e, di conseguenza, del rischio di sviluppare le principali complicanze CV e metaboliche. I risultati clinici sono rilevanti: a un anno dalla chirurgia, la riduzione media del BMI è di oltre 12 kg/m² per il RYGB e di oltre 16 kg/m² per la SG. Su un orizzonte *life-time*, rispetto al non intervento, i soggetti sottoposti a chirurgia guadagnano mediamente più di 5.5 QALY, sia nel caso del RYGB sia nel caso della SG, con variazioni minime tra maschi e femmine. Dal punto di vista economico, la chirurgia comporta un incremento dei costi diretti nel corso della vita, legato soprattutto al costo della procedura e al *follow-up* post-operatorio, solo in parte compensati dalla riduzione delle spese legate alle complicanze. L'incremento di costo per persona rispetto al *no surgery* è di circa £ 11 000 sterline per il RYGB e di poco meno per la SG. Tuttavia, quando si esprime questo incremento di costo in rapporto ai QALY guadagnati, emergono ICER estremamente favorevoli: intorno alle £ 2000 per QALY per entrambe le procedure, molto al di sotto delle soglie comunemente adottate da NICE (£ 20 000–30 000 per QALY).

L'ultimo studio incluso è il lavoro di Klebanoff et al (5), anch'esso statunitense, che utilizza un modello Markov con cicli mensili per analizzare la costo-efficacia della chirurgia metabolica e bariatrica (RYGB e SG considerate congiuntamente) rispetto alla non chirurgia su orizzonti temporali di 3, 4, 5 e 6 anni. Il comparatore

è ancora una volta la strategia "*no surgery*" con gestione abituale dell'obesità. I risultati suggeriscono che, a tre anni, la chirurgia determina sì un incremento di QALY (da 2.057 a 2.256), ma a fronte di un aumento dei costi di oltre $ 30 000; l'ICER calcolato è pari a circa $ 154 684/QALY, ben al di sopra della soglia di $ 100 000 comunemente utilizzata, e quindi non considerato favorevole. Estendendo l'orizzonte a quattro anni, il rapporto migliora ($ 114 078/QALY), ma l'intervento rimane *borderline* rispetto alla soglia. È solo al quinto anno che l'ICER scende intorno a $ 91 000/QALY, divenendo così compatibile con i criteri di costo-efficacia adottati dagli autori; la probabilità che la strategia chirurgica sia costo-efficace raggiunge il 78% a cinque anni e sale fino al 98% a sei anni.

Sebbene il numero di studi pubblicati sia limitato, le evidenze disponibili suggeriscono che gli approcci chirurgici, nei contesti in cui sono stati implementati, possano rappresentare strategie complessivamente costo-efficaci rispetto alla gestione non chirurgica dell'obesità severa. La revisione evidenzia anche una serie di criticità metodologiche che vanno considerate nell'interpretazione dei risultati. Uno dei limiti principali è la scarsità di dati longitudinali specifici per la popolazione adolescenziale. Molti modelli, compresi quelli più sofisticati, si basano su stime di efficacia e di rischio derivate da popolazioni adulte, adattandole agli adolescenti mediante funzioni di conversione o ipotesi conservative. Questo introduce un elemento di incertezza non trascurabile, soprattutto considerando che l'evoluzione clinica dell'obesità, la risposta al trattamento e la storia naturale delle complicanze possono differire tra adolescenti e adulti. Inoltre, la maggior parte degli studi si concentra su una finestra di età piuttosto ristretta (generalmente 14–19 anni), che rappresenta la fase finale dell'adolescenza, mentre esistono meno evidenze per interventi in età più precoce.

Un'altra criticità riguarda la variabilità dei comparatori. Le strategie *no surgery*, pratica corrente e gestione convenzionale comprendono tipicamente interventi comportamentali e nutrizionali, ma la loro intensità e qualità variano notevolmente tra Paesi e tra studi. Questa eterogeneità rende più complesso il confronto diretto tra valutazioni economiche e potrebbe in parte influenzare gli ICER osservati. Ad esempio, nei contesti in cui la gestione conservativa è scarsamente strutturata, il vantaggio relativo della chirurgia tende ad apparire maggiore rispetto ai sistemi in cui sono presenti programmi intensivi di cura dell'obesità pediatrica.

Oltre ai **limiti** metodologici, gli studi sottolineano alcuni elementi di natura etica, sociale e organizzativa che devono essere affrontati prima di considerare un'implementazione su larga scala della chirurgia metabolica e bariatrica in adolescenza. In primo luogo, l'accettabilità dell'intervento varia notevolmente: le famiglie

possono esitare di fronte a procedure invasive, nonostante l'elevata efficacia clinica e i potenziali benefici economici. In secondo luogo, la chirurgia metabolica e bariatrica richiede un *follow-up* multidisciplinare strutturato e continuativo, che non tutti i sistemi sanitari sono in grado di garantire. Infine, esistono rilevanti problemi di equità: in molti Paesi, incluso l'Australia al tempo degli studi *ACE-Obesity*, l'accesso all'intervento dipendeva da coperture assicurative private, con conseguente rischio di ampliare le disuguaglianze socioeconomiche.

Un tema trasversale emerso nella revisione riguarda l'età dei partecipanti. Gli studi esaminati si concentrano principalmente su adolescenti tra i 14 e i 19 anni, con alcune coorti che presentano età medie intorno ai 17 anni (come in Klebanoff et al, 2016, 5). Questa uniformità relativa non solo facilita il confronto tra studi diversi, ma sottolinea anche il fatto che la chirurgia metabolica e bariatrica viene generalmente presa in considerazione in una fase avanzata dell'adolescenza, quando il quadro clinico è più stabilizzato e la struttura anatomica è compatibile con procedure chirurgiche maggiori.

Analisi economica

Driver di costo

La tabella 2 presenta una sintesi dei principali costi sanitari associati all'attività chirurgica e alla degenza ospedaliera, espressi in euro.

Tabella 2

Costi unitari sala operatoria/ricoveri

Elemento	Costo	Fonte
N *kit* strumentale/operazione	€ 1870	Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni, Deliberazione del Direttore Generale n. 98 del 1/2/2016, Acquisti in economia di beni sanitari gestiti dalla SC Servizio di Farmacia; provvedimenti (7)
Sala operatoria (minuto)	€ 25.98/minuto	Rossitto et al (2016) (8)
Degenza in reparto ordinario	€ 814.19/die	Libro verde sulla spesa pubblica (9)
Degenza in terapia intensiva	€ 1966.59/die	Tan et al (2008) (10)

In particolare, il costo dei *kit* strumentali per singolo intervento è pari a € 1870, valore desunto da una delibera ufficiale di un'azienda sanitaria italiana (7). Il costo della sala operatoria è stimato in € 25.98/minuto, sulla base dell'analisi economica riportata da Rossitto et al 2016 (8). Per quanto riguarda la degenza, il costo giornaliero in reparto ordinario è pari a € 814.19 (9), mentre il costo giornaliero in terapia intensiva risulta sensibilmente più elevato (€ 1966.59), come indicato in una pubblicazione su *Critical Care Forum* (10). Tale differenza è coerente con la maggiore intensità assistenziale e con l'impiego di risorse tecnologiche e di personale tipici dei contesti di terapia intensiva.

La tabella 3 riporta le tariffe relative agli esami di laboratorio di più frequente impiego nella pratica clinica per la diagnosi e il monitoraggio della condizione clinica dei pazienti, comprendendo sia esami di base (ad esempio glicemia, emocromo, elettroliti) sia indagini più specifiche.

Tabella 3

Tariffe per esami di laboratorio

(fonte Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017, 11)

Codice	Prestazione di laboratorio	Costo
69519	Albuminemia	€ 0.90
90.33.4	Albuminuria	€ 2.70
90.06.4	Amilasi	€ 1.25
90.11.4	Calcio totale	€ 0.95
90.14.3	Colesterolo totale	€ 1.05
90.14.1	Colesterolo HDL	€ 1.40
90.13.C	Colesterolo LDL (determinazione diretta)	€ 1.75
90.16.3	Creatinina	€ 1.10
90.62.2	Emocromo	€ 2.30
90.28.1	Emoglobina glicata	€ 3.35
90.44.3	Esame urine	€ 2.55
90.19.2	Estradiolo (E2)	€ 3.50

90.23.2	Folato	€ 3.05
590.23.3	FSH	€ 3.20
90.42.3	FT4	€ 2.60
90.25.5	Gamma-GT	€ 1.10
90.27.1	Glicemia	€ 1.17
90.26.4	Glicemia (curva da carico 3 determinazioni)	€ 2.38
90.35.2	GnRH test	€ 33.75
90.29.1	Insulina	€ 3.80
90.28.5	Insulina (curva da carico o dopo test)	€ 10.80
90.32.3	LH	€ 10.55
90.30.2	Lipasi pancreatica	€ 1.70
90.32.5	Magnesio	€ 1.10
90.37.4	Potassio	€ 1.00
90.38.5	Protidemia	€ 0.90
90.40.4	Sodio	€ 0.85
90.41.3	Testosterone	€ 4.75
90.09.2	Transaminasi (GOT/AST)	€ 1.05
90.04.5	Transaminasi (GPT/ALT)	€ 1.00
90.43.2	Trigliceridi	€ 1.10
90.42.1	TSH	€ 2.55
90.44.1	Urea	€ 1.00
90.44.5	Vitamina D (25 OH)	€ 11.15

La tabella 4 riporta le tariffe per l'esecuzione degli esami strumentali.

Tabella 4

Tariffe per esami strumentali

(fonte: Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017, 11)

Codice	Prestazione	Costo
93.07.1	Bioimpedenziometria	€ 15.55
88.99.3	DXA *total body*	€ 43.35
88.72.2	Eco(color)doppler cardiaco a riposo.	€ 60.15
88.74.1	Ecografia dell'addome completa	€ 44.95
45.16.1	Esofagogastroduodenoscopia	€ 123.55
88.74.B	Elastografia transiente epatica	€ 49.75
89.50	Monitoraggio ambulatoriale pressione 24 h	€ 61.97
89.17	Polisonnografia	€ 139.40
87.62.1	Rx esofago con MdC	€ 37.40
88.23.1	Rx polso per età ossea	€ 14.20

Un ulteriore *driver* di costo rilevante riguarda l'impiego delle risorse professionali coinvolte nella presa in carico del paziente. Le tariffe orarie e per minuto di ciascuna figura sanitaria rappresentano un parametro fondamentale per stimare il costo delle prestazioni erogate, sia in ambito diagnostico che terapeutico. Le fonti utilizzate includono i dati ARAN (2022) (13), relativi alle principali figure del SSN, e stime di mercato per specifiche professionalità. La tabella 5 riporta il dettaglio delle tariffe orarie e al minuto per ciascun professionista sanitario considerato. Questi valori costituiscono la base per la quantificazione dei costi diretti legati al personale impiegato nel percorso assistenziale.

Tabella 5

Costo professionisti sanitari *(fonte ARAN 2022, 13)*

Figura professionale	**Tariffa oraria**	**Tariffa/minuto**
Medico specialista	€ 41.55	€ 0.69
Infermiere	€ 16.08	€ 0.27
Psicologo/Neuropsicologo	€ 38.91	€ 0.65
Fisioterapista	€ 14.70	€ 0.25
Altre figure specialistiche	€ 14.40	€ 0.24
Pediatra (https://www.salaryexpert.com/salary/job/pediat)	€ 59.00	€ 0.98

Oltre ai costi sanitari diretti, un aspetto rilevante è rappresentato dalle perdite di produttività dovute all'assistenza fornita dai *care-giver*. La stima economica si basa sul guadagno medio orario per classe lavorativa e sulla distribuzione percentuale dei *care-giver* nelle diverse categorie occupazionali, come riportato dal report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025 (14). La tabella 6 presenta i valori di riferimento per ciascuna classe lavorativa (dirigenti, manager, impiegati e lavoratori/apprendisti), da cui deriva la perdita di produttività media ponderata, calcolata sia su base oraria sia per minuto.

Tabella 6

Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione *care-giver* tra le classi lavorative

(fonte: *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook* 2025, 14)

Figura professionale	**Retribuzione annuale**	**Retribuzione oraria**	**% *care-giver* per classe**
Dirigente	€ 106 606	€ 51.25	1.10%
Manager (livello intermedio)	€ 56 746	€ 27.28	4.40%
Impiegato	€ 33 358	€ 16.04	39.20%
Operaio/Apprendista	€ 27 266	€ 13.11	55.20%
Perdita media di produttività oraria			**€ 15.29**
Perdita media di produttività al minuto			**€ 0.25**

Inquadramento iniziale

La tabella 7 mostra che il costo complessivo medio dell'inquadramento diagnostico risulta pari a circa € 580, con un intervallo piuttosto ampio, che varia da poco meno di € 240 fino a circa € 980 (stima completa nel documento relativo al PICO 1a e 1b). Analizzando le singole componenti, si osserva che la voce più rilevante è rappresentata dagli esami biochimici che in media pesano per oltre € 200, seguiti dagli esami strumentali, con un costo simile, ma caratterizzato da una minore variabilità. I professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi incidono in misura leggermente inferiore sul totale, con un costo medio di circa € 160, ma presentano una forbice molto ampia, segno di possibili differenze nei percorsi diagnostici e nell'intensità di risorse professionali impiegate.

Tabella 7

Costo dell'inquadramento diagnostico iniziale

Componente	**Costo medio**	**Int. inferiore**	**Int. superiore**
Professionisti sanitari coinvolti	€ 161.55	€ 49.34	€ 331.19
Esami di laboratorio	€ 217.64	€ 84.93	€ 350.36
Esami strumentali	€ 201.29	€ 103.07	€ 299.52
Totale	**€ 580.49**	**€ 237.33**	**€ 981.07**

Intervento nei pazienti senza complicanze

La tabella 8 presenta il confronto dei costi medi complessivi associati a tre diverse procedure di chirurgia metabolica e bariatrica, LAGB, RYGB e SG, articolando la spesa per singole voci di consumo di risorse sanitarie.

In tutte le procedure, il costo del *kit* chirurgico è uniforme (€ 1870/paziente), rappresentando una componente fissa dell'intervento. La principale voce di variabilità tra le procedure è il tempo di permanenza in sala operatoria, che risulta massimo per il RYGB (210 minuti, € 5455.80), intermedio per LAGB (140 minuti, € 3637.20) e di poco minore per SG (€112.5 minuti, € 2922.75), incidendo in modo rilevante sul costo totale. Anche la presenza di personale chirurgico contribuisce alle differenze di costo: il RYGB richiede un numero medio maggiore di chirurghi e infermieri/strumentisti, con conseguenti costi più elevati rispetto alle altre

procedure. I costi relativi agli anestesisti risultano invece invariati tra i tre interventi.

Per quanto riguarda la degenza, il numero di giorni in reparto ordinario è sensibilmente più elevato per RYGB e SG, con un impatto economico rilevante (rispettivamente € 2442.57 e € 3175.34), mentre il LAGB presenta una degenza più breve (€ 1017.74). L'accesso alla terapia intensiva è previsto esclusivamente per la SG, seppur in misura limitata (0.13 giorni, € 245.82).

Le voci di costo relative alle visite dietistiche e alla fisioterapia risultano marginali rispetto alle altre componenti, ma crescono progressivamente, passando da LAGB a RYGB e SG, riflettendo un maggiore fabbisogno assistenziale post-operatorio.

Tabella 8

Costo intervento

Intervento	**LAGB**		**RYGB**		**SG**	
Kit per paziente	1.00	€ 1870.00	1.00	€ 1870.00	1.00	€ 1870.00
Tempo sala operatoria (minuti)	140.00	€ 3637.20	210.00	€ 5455.80	112.50	€ 2922.75
No. chirurghi	2.50	€ 241.50	3.00	€ 434.70	2.75	€ 213.47
No. anestesisti	1.00	€ 96.60	1.00	€ 96.60	1.00	€ 96.60
No. infermieri/strumentisti	2.50	€ 93.80	1.75	€ 65.66	2.13	€ 79.73
No. giorni in reparto	1.25	€ 1017.74	3.00	€ 2442.57	3.90	€ 3175.34
No. giorni in terapia intensiva (TI)	0.00	€ 0.00	0.00	€ 0.00	0.13	€ 245.82
No. visite dietista	1.25	€ 9.00	1.50	€ 10.80	1.80	€ 12.96
No. fisioterapia	0.33	€ 2.45	0.67	€ 4.90	0.50	€ 3.68
Totale		**€ 6968.29**		**€ 10 381.03**		**€ 8620.35**

Nel complesso, il costo totale medio per intervento risulta più elevato per il RYGB (€ 10 381.03), seguito dalla SG (€ 8620.35) e dal LAGB (€ 6968.29).

La SICOB riconosce, sulla base di una serie di criteri di qualità, 161 centri di chirurgia metabolica e bariatrica distribuiti sul territorio nazionale, 77 nelle regioni del Nord, 34 in quelle del Centro, 35 in quelle del Sud e 16

nelle Isole. Di questi centri, 101 sono pubblici, 58 privati accreditati e 2 privati. I centri SICOB in Italia che eseguono interventi di chirurgia metabolica e bariatrica in pazienti adolescenti sono 65, ma solo 20 di questi hanno eseguito almeno 20 interventi negli ultimi 3 anni: 12 centri ne hanno fatti tra 20 e 30, 5 centri tra 30 e 50, 2 centri tra 50 e 100 e 1 centro più di 100. La tabella 9 illustra i dati relativi agli interventi eseguiti in Italia negli ultimi 3 anni nei pazienti in questa fascia di età.

Tabella 9

Interventi di chirurgia metabolica e bariatrica eseguiti negli ultimi 3 anni in centri accreditati SICOB su pazienti in età adolescenziale

	2023	**2024**	**2025**
LAGB	23	9	16
GBP	5	1	3
Palloncino intragastrico	27	13	8
SG	76	78	76
MiniGBP	3	3	2
Plicatura gastrica	0	2	3
Totale	**134**	**106**	**108**

***Follow-up* dei pazienti senza complicanze**

Le tabelle 10 e 11 riportano le frequenze dei professionisti sanitari coinvolti nella fase post-operatoria del paziente senza complicanze, descrivendo il fabbisogno assistenziale multidisciplinare e i relativi costi, distinguendo tra primo anno post-intervento e anni successivi. Per ciascuna figura professionale sono riportati il numero medio di accessi, la durata delle prestazioni e i costi medi, nonché i valori minimi e massimi stimati. Nel primo anno post-operatorio, il costo complessivo medio del *follow-up* è pari a € 242.92, con un intervallo di variabilità compreso tra € 31.47 e € 672.11. Le principali componenti di costo sono rappresentate dalle prestazioni del pediatra, del dietista, dell'endocrinologo/diabetologo e dello psicologo, riflettendo la necessità

di un monitoraggio clinico, nutrizionale e psicologico più intenso nella fase immediatamente successiva all'intervento. Le prestazioni di infermiere e fisiatra contribuiscono in misura marginale al costo totale, mentre il coinvolgimento del neuropsichiatra infantile, pur meno frequente, comporta un costo unitario più elevato per la maggiore durata delle visite.

Negli anni successivi al primo, il costo medio complessivo del *follow-up* aumenta a € 389,58, con un intervallo più ampio (€ 10.27–1564.72), indicando una maggiore variabilità nell'intensità assistenziale nel lungo periodo. In questa fase, assumono un peso economico crescente le prestazioni del dietista, dello psicologo e del neuropsichiatra infantile, a testimonianza del ruolo centrale del supporto nutrizionale e psicosociale nel mantenimento degli esiti clinici nel tempo. Anche il contributo dell'endocrinologo/diabetologo rimane rilevante per il monitoraggio metabolico.

Tabella 10

Sanitari coinvolti nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze nel primo anno

Professionista	**N visite** media (min-max)	**Minuti** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Pediatra	3.20 (1.16-5.24)	25.00 (18.79-31.21)	€ 78.67 (21.43-160.81)
Endocrinologo/diabetologo	2.80 (0.00-5.63)	20.00 (4.79-35.21)	€ 38.64 (0.00-138.60)
Infermiere	3.60 (1.72-5.48)	16.00 (5.80-26.20)	€ 15.44 (2.67-38.50)
Dietologo	3.22 (0.00-6.63)	28.00 (22.44-33.55)	€ 21.64 (0.00-53.39)
Dietista	5.17 (1.45-8.89)	26.67 (21.25-32.09)	€ 33.07 (7.38-68.43)
Fisiatra	0.18 (0.00-0.87)	30.00 (0.00-30.00)	€ 1.32 (0.00-6.40)
Neuropsichiatra infantile	1.01 (0.00-3.45)	45.00 (0.00-45.00)	€ 31.46 (0.00-117.06)
Psicologo	2.80 (0.00-5.63)	33.75 (0.00-74.51)	€ 22.68 (0.00-100.71)
Totale			**€ 242.92 (31.47-672.11)**

Tabella 11 **Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze negli anni successivi**			
Professionista	**N visite** media (min-max)	**Minuti** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Pediatra	2.25 (0.25-4.25)	25.00 (18.79-31.21)	€ 55.31 (4.58-130.49)
Endocrinologo/diabetologo	2.50 (0.91-4.09)	20.00 (4.79-35.21)	€ 49.17 (4.28-141.64)
Infermiere	2.25 (0.25-4.25)	16.00 (5.80-26.20)	€ 35.40 (1.41-109.56)
Dietologo	2.03 (0.00-4.87)	28.00 (22.45-33.55)	€ 55.76 (0.00-160.76)
Dietista	4.00 (0.00-9.76)	26.67 (21.25-32.09)	€ 104.89 (0.00-307.86)
Fisiatra	0.27 (0.00-3.19)	30.00 (0.00-30.00)	€ 7.97 (0.00-94.18)
Neuropsichiatra infantile	0.52 (0.00-6.62)	45.00 (0.00-45.00)	€ 23.01 (0.00-292.89)
Psicologo	1.75 (0.00-4.47)	33.75 (0.00-74.51)	€ 58.08 (0.00-327.34)
Totale			**€ 389.58 (10.27-1564.72)**

La tabella 12 riporta le frequenze degli esami biochimici nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze, dettagliando la frequenza di esecuzione e i costi associati agli esami di laboratorio previsti nel monitoraggio post-operatorio, distinguendo tra primo anno e anni successivi. Per ciascun esame sono riportati i valori medi, minimi e massimi, sia in termini di frequenza sia di costo, consentendo una valutazione della variabilità assistenziale.

Tabella 12 **Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze**				
Esame	**Primo anno**		**Anni successivi**	
	Frequenza media (min-max)	**Costo** medio (min-max)	**Frequenza** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Albuminemia	1.33 (0.48-2.19)	€ 1.20 (0.43-1.97)	0.67 (0.12-1.21)	€ 2.03 (0.38-3.69)
Amilasemia	2.40 (0.00-4.97)	€ 3.00 (0.00-6.22)	1.40 (0.00-3.28)	€ 1.75 (0.00-4.10)

Calcemia	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.69 (1.09-4.29)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.43 (0.20-2.65)
Colesterolo HDL	2.67 (0.83-4.50)	€ 3.73 (1.16-6.31)	1.67 (0.40-2.94)	€ 2.33 (0.55-4.11)
Colesterolo LDL	2.67 (0.83-4.50)	€ 4.67 (1.45-7.88)	1.67 (0.40-2.94)	€ 2.92 (0.69-5.14)
Colesterolo totale	2.67 (0.83-4.50)	€ 2.80 (0.87-4.73)	1.67 (0.40-2.94)	€ 1.75 (0.42-3.08)
Creatininemia	3.00 (1.37-4.63)	€ 3.30 (1.51-5.09)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.65 (0.24-3.06)
Emocromo	3.00 (1.37-4.63)	€ 6.90 (3.16-10.64)	1.60 (0.00-3.27)	€ 3.68 (0.00-7.51)
Emoglobina glicata	2.33 (1.48-3.19)	€ 7.82 (4.95-10.69)	1.33 (0.79-1.88)	€ 4.47 (2.65-6.28)
Esame urine per chetoni	1.40 (0.00-4.64)	€ 3.57 (0.00-11.83)	0.80 (0.00-3.02)	€ 2.04 (0.00-7.70)
Estradiolo (femmine)	0.83 (0.04-1.62)	€ 2.92 (0.15-5.68)	0.60 (0.00-1.28)	€ 2.10 (0.00-4.48)
Folati	1.67 (0.81-2.52)	€ 5.08 (2.27-7.70)	0.83 (0.40-1.26)	€ 2.54 (1.23-3.85)
FSH	0.80 (0.00-1.84)	€ 2.56 (0.00-5.88)	0.60 (0.00-1.28)	€ 1.92 (0.00-4.10)
FT4	1.33 (0.00-2.91)	€ 3.47 (0.00-7.57)	0.80 (0.00-1.84)	€ 2.08 (0.00-4.78)
GammaGT	2.83 (1.15-4.51)	€ 3.12 (1.27-4.97)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.65 (0.24-3.06)
Glicemia a digiuno	3.17 (1.62-4.71)	€ 3.72 (1.90-5.53)	1.67 (0.40-2.94)	€ 1.96 (0.46-3.45)
Insulinemia	2.17 (0.00-4.41)	€ 8.23 (0.00-16.76)	1.50 (0.05-2.95)	€ 5.70 (0.20-11.20)
LH	0.80 (0.00-1.84)	€ 8.44 (0.00-19.40)	0.60 (0.00-1.28)	€ 6.33 (0.00-13.50)
Lipasemia	2.25 (0.00-6.43)	€ 3.83 (0.00-10.94)	1.50 (0.00-4.26)	€ 2.55 (0.00-7.24)
Magnesiemia	2.83 (1.15-4.51)	€ 3.12 (1.27-4.97)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.65 (0.24-3.06)
Microalbuminuria	1.50 (0.00-3.55)	€ 4.05 (0.00-9.60)	0.75 (0.00-2.27)	€ 2.03 (0.00-6.14)
OGTT per glicemia (3 p)	0.80 (0.00-1.84)	€ 1.90 (0.00-4.38)	0.60 (0.00-1.28)	€ 1.43 (0.00-3.05)
OGTT per insulina (3 p)	1.00 (0.00-2.01)	€ 10.80 (0.00-21.75)	0.60 (0.00-1.28)	€ 6.48 (0.00-13.82)
Potassiemia	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.83 (1.15-4.51)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.50 (0.21-2.79)
Protidemia	2.00 (1.34-2.66)	€ 1.80 (1.20-2.40)	0.83 (0.40-1.26)	€ 0.75 (0.36-1.14)
Sodiemia	2.67 (0.83-4.50)	€ 2.27 (0.70-3.83)	1.50 (0.21-2.79)	€ 1.28 (0.18-2.37)
Test GnRH	0.00 (0.00-0.00)	€ 0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	€ 0.00 (0.00-0.00)
Testosterone (maschi)	0.83 (0.04-1.62)	€ 3.96 (0.21-7.71)	0.60 (0.00-1.28)	€ 2.85 (0.00-6.08)
Transaminasi ALT/GPT	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.83 (1.15-4.51)	1.67 (0.40-2.94)	€ 1.67 (0.40-2.94)

Transaminasi AST/GOT	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.98 (1.21-4.74)	1.67 (0.40-2.94)	€ 1.75 (0.42-3.08)
Trigliceridi	2.67 (0.83-4.50)	€ 2.93 (0.91-4.95)	1.67 (0.40-2.94)	€ 1.83 (0.44-3.23)
TSH	1.50 (0.05-2.95)	€ 3.83 (0.14-7.51)	1.00 (0.12-1.88)	€ 2.55 (0.31-4.79)
Uricemia	2.60 (0.18-5.02)	€ 2.60 (0.18-5.02)	1.60 (0.00-3.27)	€ 1.60 (0.00-3.27)
Vitamina D	2.17 (1.13-3.20)	€ 24.16 (12.65-35.66)	1.17 (0.74-1.60)	€ 13.01 (8.23-17.79)
Totale		**€ 151.09 (41.19-275.61)**		**€ 87.85 (17.33-170.48)**

Nel primo anno post-operatorio, il costo complessivo medio degli esami biochimici è pari a € 151.09, con un intervallo compreso tra € 41.19 e € 275.61. Le principali voci di spesa sono rappresentate dagli esami di monitoraggio glicemico e metabolico (glicemia a digiuno, HbA1c, insulinemia, OGTT), dal profilo lipidico e dagli esami di funzionalità epatica e renale, che riflettono la necessità di un controllo clinico ravvicinato nella fase immediatamente successiva all'intervento. Tra i singoli test, la vitamina D emerge come una delle componenti a maggiore impatto economico, in ragione del costo unitario più elevato e della frequenza di esecuzione.

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo degli esami si riduce a € 87.85, con un *range* più ridotto (€ 17.33-170.48), indicativo di una maggiore eterogeneità nei percorsi di *follow-up* nel lungo periodo. In questa fase, pur riducendosi la frequenza di molti esami routinari, assumono maggiore rilevanza alcuni test di monitoraggio nutrizionale e ormonale (vitamina D, folati, ormoni tiroidei e sessuali), che contribuiscono in modo significativo alla variabilità del costo complessivo.

La tabella 13 riporta la frequenza di utilizzo e i costi associati agli esami strumentali previsti nel monitoraggio post-operatorio dei pazienti senza complicanze, distinguendo tra primo anno e anni successivi. Per ciascuna prestazione sono indicati i valori medi, minimi e massimi, consentendo una valutazione puntuale della variabilità dei percorsi assistenziali.

Nel primo anno post-operatorio, il costo medio complessivo degli esami strumentali è pari a € 501.49, con un intervallo compreso tra € 36.46 e € 1257.69. Le voci a maggiore impatto economico sono rappresentate dalla polisonnografia, dall'EGDS e dagli esami di imaging (ecografia addominale completa, ecocardiogramma e fibroscan), caratterizzati da costo unitario elevato e da ampia variabilità di frequenza. Esami quali la

bioimpedenziometria e la DXA contribuiscono in misura più contenuta, pur risultando rilevanti per la valutazione dello stato nutrizionale e della salute ossea.

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo si riduce a € 272.16, con un *range* pari a € 6.84–654.42, riflettendo una minore intensità di monitoraggio strumentale nel lungo periodo. In questa fase, persistono tuttavia alcune prestazioni ad elevato impatto economico, in particolare EGDS, polisonnografia e gli esami cardiologici e addominali, che continuano a contribuire in modo significativo alla variabilità del costo complessivo.

Tabella 13

Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Esame	**Primo anno**		**Anni successivi**	
	Frequenza media (min-max)	**Costo** medio (min-max)	**Frequenza** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Bioimpedenziometria	1.80 (1.24-2.36)	€ 27.99 (19.36-36.62)	1.00 (0.00-1.00)	€ 15.55 (0.00-15.55)
DXA ossea	0.50 (0.00-1.42)	€ 21.68 (0.00-61.50)	0.58 (0.00-1.38)	€ 24.93 (0.00-59.82)
Ecocardiogramma	1.13 (0.12-2.13)	€ 67.67 (7.45-127.89)	0.65 (0.01-1.29)	€ 39.10 (0.42-77.78)
Ecografia addominale completa	1.50 (0.21-2.79)	€ 67.43 (9.65-125.20)	0.96 (0.14-1.78)	€ 43.15 (6.43-79.88)
Esofagogastro-duodenoscopia	0.80 (0.00-1.84)	€ 98.84 (0.00-227.19)	0.47 (0.00-1.09)	€ 58.07 (0.00-134.31)
Fibroscan	1.10 (0.00-3.18)	€ 39.60 (0.00-114.40)	0.66 (0.00-1.72)	€ 23.76 (0.00-61.90)
Holter pressorio 24h	1.00 (0.00-3.25)	€ 61.97 (0.00-201.42)	0.33 (0.00-1.08)	€ 20.14 (0.00-66.65)
Polisonnografia	0.75 (0.00-2.27)	€ 104.55 (0.0-316.92)	0.33 (0.00-1.08)	€ 45.31 (0.00-149.94)
Rx esofago con MdC	0.26 (0.00-1.05)	€ 9.82 (0.00-39.11)	0.00 (0.00-0.03)	€ 0.28 (0.00-1.17)
Rx mano per età ossea	0.14 (0.00-0.52)	€ 1.95 (0.00-7.44)	0.13 (0.00-0.52)	€ 1.88 (0.00-7.43)
Totale		**€ 501.49 (36.46-1257.69)**		**€ 272.16 (6.84-654.42)**

La tabella 14 riporta il totale dei costi diretti annuali per il *follow-up* dei pazienti senza complicanze, sintetizzando i costi complessivi associati alle tre procedure di chirurgia metabolica e bariatrica considerate (LAGB, RYGB e SG), integrando i costi dell'intervento chirurgico con quelli relativi al *follow-up* nel primo anno e negli anni successivi.

Tabella 14

Totale costi diretti annuali per il *follow-up* dei pazienti senza complicanze

Componente	**Costo medio** (min-max)		
	LAGB	**RYGBP**	**SG**
Intervento	€ 6968.29	€ 10 381.03	€ 8620.35
Primo anno			
Professionisti	€ 242.92 (31.47-672.11)		
Esami di laboratorio	€ 151.09 (41.19-275.61)		
Esami strumentali	€ 501.49 (36.46-1257.69)		
Totale 1° anno	**€ 7863.78 (7077.41-9173.70)**	**€ 11 276.53 (10 490.15-12 586.44)**	**€ 9515.84 (8729.47-10 825.76)**
Anni successivi al primo			
Professionisti sanitari	€ 389.58 (10.27-1564.72)		
Esami di laboratorio	€ 87.85 (17.33-170.48)		
Esami strumentali	€ 272.16 (6.84-654.42)		
Totale *follow-up* anni successivi	**€ 749.59 (34.44-2389.62)**		

Per quanto riguarda il costo dell'intervento, il RYGB risulta la procedura più onerosa (€ 10 381.03), seguito dalla SG (€ 8620.35) e dal LAGB (€ 6968.29).

Nel primo anno di *follow-up*, i costi sono identici per le tre procedure e comprendono i professionisti sanitari (€ 242.92), gli esami biochimici (€ 151.09) e gli esami strumentali (€ 501.49). Il costo totale medio del primo anno, comprensivo dell'intervento, risulta pari a € 7863.78 per LAGB, € 11 276.53 per RYGB e € 9515.84 per

SG. Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo del *follow-up* è pari a € 749.59 per tutte le tre procedure, con un *range* compreso tra € 34.44 e € 2389.62. In questa fase, la principale componente di costo è rappresentata dai professionisti sanitari (€ 389.58), seguita dagli esami strumentali (€ 272.16) e dagli esami biochimici (€ 87.85).

Intervento nei pazienti con complicanze

La tabella 15 riporta i costi medi associati all'atto chirurgico per le tre procedure considerate (LAGB, RYGB e SG) in presenza di complicanze, evidenziando un incremento significativo dell'impiego di risorse rispetto allo scenario senza complicanze.

Tabella 15

Costo intervento

Intervento	**LAGB**		**RYGB**		**SG**	
Kit per paziente	1.00	€ 1870.00	1.00	€ 1870.00	1.25	€ 2337.50
Tempo sala operatoria (minuti)	130.00	€ 3377.40	195.00	€ 5066.10	206.25	€ 5358.38
No. chirurghi	2.00	€ 179.40	3.00	€ 403.65	2.75	€ 391.36.
No. anestesisti	1.00	€ 89.70	1.00	€ 89.70	1.00	€ 89.70
No. infermieri/strumentisti	1.00	€ 34.84	1.75	€ 60.97	2.25	€ 78.39
No. giorni in reparto	1.00	€ 814.19	5.00	€ 4070.95	13.75	€ 11 195.11
No. giorni in terapia intensiva (TI)	0.00	€ 0.00	0.67	€ 1311.06	1.33	€ 2622.12
No. visite dietista	1.00	€ 7.20	1.67	€ 12.00	2.75	€ 19.80
No. fisioterapia	0.50	€ 3.68	1.33	€ 9.80	2.50	€ 18.38
Totale		**€ 6376.41**		**€ 12 894.23**		**€ 22 110.73**

Il costo del *kit* chirurgico rimane invariato per LAGB e RYGB (€ 1870/paziente), mentre risulta più elevato per la SG (€ 2337.50), riflettendo un maggiore consumo di materiali. Il tempo di permanenza in sala operatoria aumenta in particolare per RYGB e SG (rispettivamente, 195 e 206.25 minuti), determinando un rilevante

incremento dei costi chirurgici diretti, che risultano massimi per la SG (€ 5358.38).

Anche il personale sanitario contribuisce all'aumento dei costi: il numero di chirurghi e di infermieri/strumentisti è maggiore per RYGB e SG, mentre il costo degli anestesisti rimane costante tra le procedure. Tuttavia, la principale voce di spesa è rappresentata dalla degenza ospedaliera, che cresce in modo marcato in presenza di complicanze. In particolare, la SG mostra un numero medio di giorni in reparto molto elevato (13.75 giorni, € 11 195.11) e un ricorso più frequente alla terapia intensiva (1.33 giorni, € 2622.12), incidendo in maniera determinante sul costo complessivo.

Le prestazioni di supporto, quali visite dietistiche e fisioterapia, pur aumentando rispetto allo scenario senza complicanze, rappresentano una quota marginale del costo totale.

Nel complesso, il costo medio dell'intervento con complicanze risulta pari a € 6376.41 per LAGB, € 12 894.23 per RYGB e raggiunge un valore nettamente superiore per la SG (€ 22 110.73).

Follow-up **dei pazienti con complicanze**

Le tabelle 16 e 17 riassumono i professionisti sanitari coinvolti nella fase post-operatoria del paziente con complicanze, descrivendo il fabbisogno assistenziale multidisciplinare e i relativi costi, distinguendo tra primo anno post-intervento e anni successivi.

Tabella 16

Sanitari coinvolti nel *follow-up* dei pazienti con complicanze nel primo anno

Professionista	**N visite** media (min-max)	**Minuti** media	**Costo** medio (min-max)
Pediatra	3.20 (1.16-5.24)	24.00	€ 75.52 (19.61-158.71)
Endocrinologo/diabetologo	3.00 (0.22-5.78)	22.00	€ 45.54 (0.90-152.21)
Infermiere	4.00 (2.04-5.96)	16.00	€ 17.15 (3.17-41.87)
Dietologo	3.61 (0.39-6.83)	28.00	€ 24.26 (2.12-54.97)
Dietista	5.67 (2.11-9.22)	26.67	€ 36.27 (10.78-71.00)
Fisiatra	1.68 (0.00-6.82)	30.00	€ 12.32 (0.00-50.11)

Neuropsichiatra infantile	1.34 (0.00-4.17)	50.00	€ 46.35 (0.00-205.70)
Psicologo	2.83 (0.14-5.52)	42.50	€ 28.90 (0.60-89.76)
Totale			**€ 286.31 (37.17-824.35)**

Nel primo anno post-operatorio, il costo medio complessivo delle prestazioni professionali è pari a € 286.31, con un intervallo compreso tra € 37.17 e € 824.35, evidenziando una marcata variabilità legata alla gravità e alla gestione delle complicanze. Le principali componenti di costo sono rappresentate dalle prestazioni del pediatra, del dietista, dell'endocrinologo/diabetologo e del neuropsichiatra infantile, figure centrali nel monitoraggio clinico, nutrizionale e psicosociale del paziente complesso. Il maggiore numero di accessi e la maggiore durata media delle visite rispetto allo scenario senza complicanze determinano un incremento dei costi medi per quasi tutte le figure professionali.

Tabella 17

Sanitari coinvolti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze negli anni successivi

Professionista	**N visite** media (min-max)	**Minuti** media	**Costo** medio (min-max)
Pediatra	2.00 (0.48-3.52)	24.00	€ 47.20 (8.11-106.63)
Endocrinologo/diabetologo	1.60 (0.00-3.48)	22.00	€ 34.61 (0.00-130.80)
Infermiere	1.80 (0.18-3.42)	16.00	€ 28.32 (1.03-88.09)
Dietologo	2.01 (0.26-3.75)	28.00	€ 55.23 (5.81-123.69)
Dietista	2.40 (1.29-3.51)	26.67	€ 62.93 (26.94-110.76)
Fisiatra	1.01 (0.00-3.46)	30.00	€ 29.80 (0.00-101.98)
Neuropsichiatra infantile	0.68 (0.00-2.07)	50.00	€ 33.27 (0.00-145.41)
Psicologo	1.60 (0.18-3.02)	42.50	€ 66.87 (3.13-200.82)
Totale			**€ 358.23 (45.02-1008.18)**

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo aumenta ulteriormente a € 358.23, con un *range* compreso tra € 45.02 e € 1008.18, riflettendo la necessità di un *follow-up* più prolungato e intensivo nel lungo periodo. In questa fase assumono un peso economico crescente le prestazioni del dietista e dello psicologo, a conferma dell'importanza del supporto nutrizionale e psicologico nella gestione delle complicanze e nel mantenimento dell'aderenza terapeutica. Rimane rilevante anche il contributo del neuropsichiatra infantile, in considerazione della complessità clinica e comportamentale di questa popolazione.

La tabella 18 riporta la frequenza di esecuzione e i costi associati agli esami di laboratorio previsti nel monitoraggio post-operatorio dei pazienti che presentano complicanze, distinguendo tra primo anno e anni successivi. Per ciascun esame sono indicati i valori medi, minimi e massimi, consentendo una valutazione dettagliata della variabilità assistenziale.

Tabella 18

Esami di laboratorio eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Primo anno**		**Anni successivi**	
	Frequenza media (min-max)	**Costo** medio (min-max)	**Frequenza** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Albuminemia	1.83 (0.80-2.87)	€ 1.65 (0.72-2.58)	1.00 (0.34-1.66)	€ 3.05 (1.03-5.07)
Amilasemia	2.50 (0.54-4.46)	€ 3.13 (0.67-5.58)	1.33 (0.25-2.42)	€ 1.67 (0.31-3.02)
Calcemia	3.33 (1.75-4.91)	€ 3.17 (1.67-4.67)	1.67 (0.81-2.52)	1.58 (0.77-2.40)
Colesterolo HDL	3.17 (1.49-4.85)	€ 4.43 (2.08-6.79)	1.67 (0.81-2.52)	€ 2.33 (1.13-3.53)
Colesterolo LDL	3.17 (1.49-4.85)	€ 5.54 (2.60-8.48)	1.67 (0.81-2.52)	€ 2.92 (1.42-4.42)
Colesterolo totale	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.33 (1.56-5.09)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.75 (0.85-2.65)
Creatininemia	3.33 (1.75-4.91)	€ 3.67 (1.93-5.40)	1.83 (1.04-2.62)	€ 2.02 (1.15-2.89)
Emocromo	3.33 (1.75-4.91)	€ 7.67 (4.03-11.30)	1.83 (1.04-2.62)	€ 4.22 (2.40-6.03)
Emoglobina glicata	2.17 (1.74-2.60)	€ 7.26 (5.82-8.69)	1.50 (0.93-2.07)	€ 5.03 (3.10-6.95)
Esame urine per chetoni	1.840 (0.00-4.89)	€ 4.59 (0.00-12.47)	0.40 (0.00-1.08)	€ 1.02 (0.00-2.75)
Estradiolo (femmine)	1.00 (0.06-1.94)	€ 3.50 (0.21-6.79)	0.67 (0.12-1.21)	€ 2.33 (0.44-4.23)

Folati	2.50 (0.32-4.68)	€ 7.63 (0.99-14.26)	1.50 (0.62-2.38)	€ 4.58 (1.90-7.25)
FSH	0.80 (0.00-1.84)	€ 2.56 (0.00-5.88)	0.60 (0.00-1.28)	€ 1.92 (0.00-4.10)
FT4	1.40 (0.00-3.07)	€ 3.64 (0.00-7.97)	0.60 (0.00-1.28)	€ 1.56 (0.00-3.33)
GammaGT	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.48 (1.63-5.33)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.83 (0.89-2.78)
Glicemia a digiuno	4.50 (0.53-8.47)	€ 5.28 (0.62-9.94)	2.67 (0.83-4.50)	€ 3.13 (0.97-5.29)
Insulinemia	2.33 (0.27-4.40)	€ 8.87 (1.03-16.71)	1.33 (0.06-2.60)	€ 5.07 (0.24-9.90)
LH	0.80 (0.00-1.84)	€ 8.44 (0.00-19.40)	0.60 (0.00-1.28)	€ 6.33 (0.00-13.50)
Lipasemia	2.33 (0.17-4.50)	€ 3.97 (0.28-7.65)	1.33 (0.25-2.42)	€ 2.27 (0.42-4.11)
Magnesiemia	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.48 (1.63-5.33)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.83 (0.89-2.78)
Microalbuminuria	2.40 (0.00-5.26)	€ 6.48 (0.00-14.20)	1.00 (0.00-2.52)	€ 2.70 (0.00-6.81)
OGTT per glicemia (3 p)	1.40 (0.29-2.50)	€ 3.33 (0.69-5.98)	0.80 (0.00-1.84)	€ 1.90 (0.00-4.38)
OGTT per insulina (3 p)	1.40 (0.29-2.50)	€ 15.12 (3.13-27.11)	0.80 (0.00-1.84)	€ 8.64 (0.00-19.86)
Potassiemia	3.33 (1.75-4.91)	€ 3.33 (1.75-4.91)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.67 (0.81-2.52)
Protidemia	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.55 (1.04-4.06)	1.17 (0.74-1.60)	€ 1.05 (0.66-1.44)
Sodiemia	3.33 (1.75-4.91)	€ 2.83 (1.49-4.18)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.42 (0.69-2.14)
Test GnRH	0.00 (0.00-0.00)	€ 0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	€ 0.00 (0.00-0.00)
Testosterone (maschi)	1.00 (0.06-1.94)	€ 4.75 (0.29-9.21)	0.67 (0.12-1.21)	€ 3.17 (0.59-5.74)
Transaminasi ALT/GPT	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.17 (1.49-4.85)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.67 (0.81-2.52)
Transaminasi AST/GOT	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.33 (1.56-5.09)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.75 (0.85-2.65)
Trigliceridi	3.17 (1.49-4.85)	€ 3.48 (1.63-5.33)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.83 (0.89-2.78)
TSH	1.60 (0.18-3.02)	€ 4.08 (0.47-7.69)	0.80 (0.24-1.36)	€ 2.04 (0.62-3.46)
Uricemia	2.83 (1.15-4.51)	€ 2.83 (1.15-4.51)	1.67 (0.81-2.52)	€ 1.67 (0.81-2.52)
Vitamina D	2.33 (1.79-2.88)	€ 26.02 (19.97-32.06)	1.33 (0.79-1.88)	€ 14.87 (8.82-20.91)
Totale		**€ 176.57 (62.14-299.51)**		**€ 95.51 (31.77-165.83)**

Nel primo anno post-operatorio, il costo medio complessivo degli esami biochimici è pari a € 176.57, con un intervallo compreso tra € 62.14 e € 299.51, superiore rispetto allo scenario dei pazienti senza complicanze. L'aumento dei costi è principalmente attribuibile alla maggiore frequenza di monitoraggio degli indici metabolici (glicemia a digiuno, HbA1c, insulinemia, OGTT, profilo lipidico), nonché degli esami di funzionalità epatica, renale ed elettrolitica, necessari per la gestione clinica delle complicanze. Anche in questo contesto, la vitamina D rappresenta una delle voci di costo più rilevanti, per effetto del costo unitario elevato e della frequenza di esecuzione.

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo diminuisce a € 95.51, con un *range* compreso tra € 31.77 e € 165.83, evidenziando una diminuzione dell'intensità di monitoraggio laboratoristico nel lungo periodo. In particolare, assumono un peso economico significativo gli esami di valutazione nutrizionale e ormonale, che contribuiscono in modo sostanziale alla variabilità del costo complessivo.

La tabella 19 riporta la frequenza di utilizzo e i costi associati agli esami strumentali previsti nel monitoraggio post-operatorio dei pazienti che presentano complicanze, distinguendo tra primo anno e anni successivi.

Tabella 19

Esami strumentali eseguiti annualmente nel *follow-up* dei pazienti con complicanze

Esame	**Primo anno**		**Anni successivi**	
	Frequenza media (min-max)	**Costo** medio (min-max)	**Frequenza** media (min-max)	**Costo** medio (min-max)
Bioimpedenziometria	2.20 (1.16-3.24)	€ 34.21 (18.06-50.36)	1.00 (0.00-1.00)	€ 15.55 (0.00-15.55)
DXA ossea	1.00 (0.12-1.88)	€ 43.35 (5.29-81.41)	0.66 (0.07-1.25)	€ 28.61 (2.91-54.31)
Ecocardiogramma	1.34 (0.18-2.50)	€ 80.60 (10.62-150.58)	0.76 (0.34-1.18)	€ 45.71 (20.61-70.82)
Ecografia addominale completa	2.33 (0.38-4.29)	€ 104.88 (17.05-192.71)	1.60 (0.66-2.54)	€ 71.92 (29.73-114.11)
Esofagogastro-duodenoscopia	1.20 (0.16-2.24)	€ 148.26 (19.91-276.61)	0.84 (0.05-1.62)	€ 103.37 (6.34-200.40)
Fibroscan	1.42 (0.00-2.92)	€ 51.00 (0.00-104.98)	1.05 (0.00-2.15)	€ 37.80 (0.00-77.33)

Holter pressorio 24h	1.26 (0.00-2.53)	€ 78.08 (0.00-156.48)	0.48 (0.00-1.08)	€ 29.75 (0.00-67.20)
Polisonnografia	1.41 (0.00-3.28)	€ 196.55 (0.00-457.08)	0.66 (0.00-1.72)	€ 92.28 (0.00-239.63)
Rx esofago con MdC	0.81 (0.00-1.84)	€ 30.14 (0.00-68.67)	0.40 (0.00-1.083)	€ 15.03 (0.00-40.39)
Rx mano età ossea	0.30 (0.00-0.86)	€ 4.32 (0.00-12.14)	0.30 (0.00-0.86)	€ 4.29 (0.00-12.14)
Totale		**€ 771.40 (70.93-1551.03)**		**€ 444.32 (59.58-891.90)**

Nel primo anno post-operatorio, il costo medio complessivo degli esami strumentali è pari a € 771.40, con un intervallo compreso tra € 70.93 e € 1551.03, evidenziando un marcato incremento rispetto ai pazienti senza complicanze. Le principali voci di spesa sono rappresentate dalla polisonnografia (€ 196.55), dall'EGDS (€ 148.26) e dall'ecografia addominale (€ 104.88), esami caratterizzati da un costo unitario elevato e da una maggiore frequenza di esecuzione in presenza di complicanze. Contributi rilevanti derivano anche dagli esami cardiologici (ecocolordoppler e Holter pressorio) e dal fibroscan, a testimonianza di un monitoraggio clinico più intensivo e multisistemico.

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo si riduce a € 444.32, con un *range* compreso tra € 59.58 e € 891.90, pur rimanendo significativamente superiore rispetto allo scenario senza complicanze. In questa fase persistono prestazioni ad alto impatto economico, in particolare la polisonnografia (€ 92.28), l'EGDS (€ 103.37) e l'ecografia addominale (€ 71.92), che continuano a contribuire in modo sostanziale alla variabilità del costo complessivo.

La tabella 20 fornisce una sintesi complessiva dei costi diretti associati alle tre procedure di chirurgia metabolica e bariatrica (LAGB, RYGB e SG) in presenza di complicanze, integrando i costi dell'intervento con quelli del *follow-up* nel primo anno e negli anni successivi.

Per quanto riguarda il costo dell'intervento, si conferma un marcato gradiente crescente tra le procedure, con un valore pari a € 6376.41 per LAGB, € 11 583.17 per RYGB e nettamente superiore per la SG (€ 22 110.70), riflettendo la maggiore complessità clinica e assistenziale in caso di complicanze.

Nel primo anno di *follow-up*, i costi risultano identici tra le procedure e comprendono l'intervento dei professionisti sanitari (€ 286.31), gli esami biochimici (€ 176.57) e gli esami strumentali (€ 771.40). Il costo totale medio del primo anno, comprensivo dell'intervento, risulta pari a € 7610.69 per LAGB, € 12 817.45 per

RYGB e raggiunge € 23 345.01 per SG, con un'ampia variabilità (fino a € 48 203.60 per SG), fortemente influenzata dall'intensità del monitoraggio strumentale e dalla gestione delle complicanze.

Negli anni successivi al primo, il costo medio annuo del *follow-up* è pari a € 991.85 per tutte le tre procedure, con un *range* compreso tra € 208.96 e € 2229.69. In questa fase, le principali componenti di costo sono rappresentate dagli esami strumentali (€ 444.32), seguite dalle prestazioni dei professionisti sanitari (€ 358.23) e dagli esami biochimici (€ 189.31), evidenziando il perdurare di un fabbisogno assistenziale elevato anche nel lungo periodo.

Tabella 20

Totale costi diretti annuali per il *follow-up* dei pazienti con complicanze

Componente	**Costo medio** (min-max)		
	LAGB	**RYGBP**	**SG**
Intervento	€ 6376.41	€ 12 894.23	€ 22 110.73
Primo anno			
Professionisti	€ 286.31 (37.17-824.35)		
Esami di laboratorio	€ 176.57 (62.14-299.51)		
Esami strumentali	€ 771.40 (70.93-1551.03)		
Totale 1° anno	**€ 7610.699 (3761.88-7276.45)**	**€ 14 128.51 (4502.28-30 779.13)**	**€ 23 345.01 (4421.34-48 203.60)**
Anni successivi al primo			
Professionisti sanitari	€ 358.23 (45.02-1008.18)		
Esami di laboratorio	€ 95.51 (31.77-165.83)		
Esami strumentali	€ 444.32 (101.77-891.90)		
Totale *follow-up* anni successivi	**€ 898.06 (136.37-2065.92)**		

Costi indiretti

Oltre ai costi sanitari diretti, il *follow-up* dei pazienti genera anche spese indirette, legate sia al ricorso a prestazioni non coperte dal SSN sia alla perdita di produttività. La tabella 21 riassume i costi indiretti annuali sostenuti dai pazienti e dai *care-giver* nel percorso post-operatorio, distinguendo tra pazienti senza complicanze e con complicanze. I costi sono stimati sulla base della frequenza media mensile delle prestazioni o delle ore perse, con indicazione della variabilità (limiti inferiori e superiori) e della relativa valorizzazione economica annuale.

Per i pazienti senza complicanze, il costo indiretto totale medio annuo è pari a € 4321.45, con un intervallo compreso tra € 1394.66 e € 7500.35. La principale componente di costo è rappresentata dalle consulenze private dello psicologo non coperte dal SSN (€ 2700.00 annui), seguite dalla perdita di ore lavorative del *care-giver* (€ 1100.65) e dalle consulenze private del dietista (€ 520.80). Questi dati evidenziano come, anche in assenza di complicanze cliniche, il percorso assistenziale comporti un impatto economico rilevante a carico del paziente e della famiglia.

Nei pazienti con complicanze, il costo indiretto totale medio annuo aumenta sensibilmente, raggiungendo € 6407.73, con un *range* più ampio (€ 862.70–12 758.67). L'incremento è guidato sia dalla maggiore frequenza di consulenze psicologiche private (€ 3600.00), sia da un aumento significativo della perdita di ore lavorative del *care-giver* (€ 2063.73). Anche le consulenze dietistiche private risultano più frequenti e onerose rispetto allo scenario senza complicanze.

Tabella 21

Totale annuale costi indiretti

	Media ± DS (IC)	**Costo medio (min-max)**
Pazienti senza complicanze		
Dietista (N visite/mese non coperte dal SSN)	1.4 ± 1.74 (0.0-3.5)	€ 520.80 (0.00-1293.70)
Psicologo (N visite/mese non coperte dal SSN)	3.0 ± 1.4 (1.2-4.8)	€ 2700.00 (1119.62-4280.38)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	6.0 ± 2.8 (1.5-10.5)	€ 1100.65 (275.04-1926.26)
Totale		**€ 4321.45 (1394.66-7500.35)**

Pazienti con complicanze		
Dietista (N visite/mese non coperte dal SSN)	2.0 ± 2.0 (0.0-4.5)	€ 744.00 (0.00-1667.80)
Psicologo (N visite/mese non coperte dal SSN)	4.0 ± 2.4 (1.0-7.0)	€ 3600.00 (862.70-6337.30)
Care-giver (ore lavorative perse/mese)	11.2 ± 9.2 (0.0-25.9)	€ 2063.73 (0.00-4753.57)
Totale		**€ 6407.73 (862.70-12 758.67)**

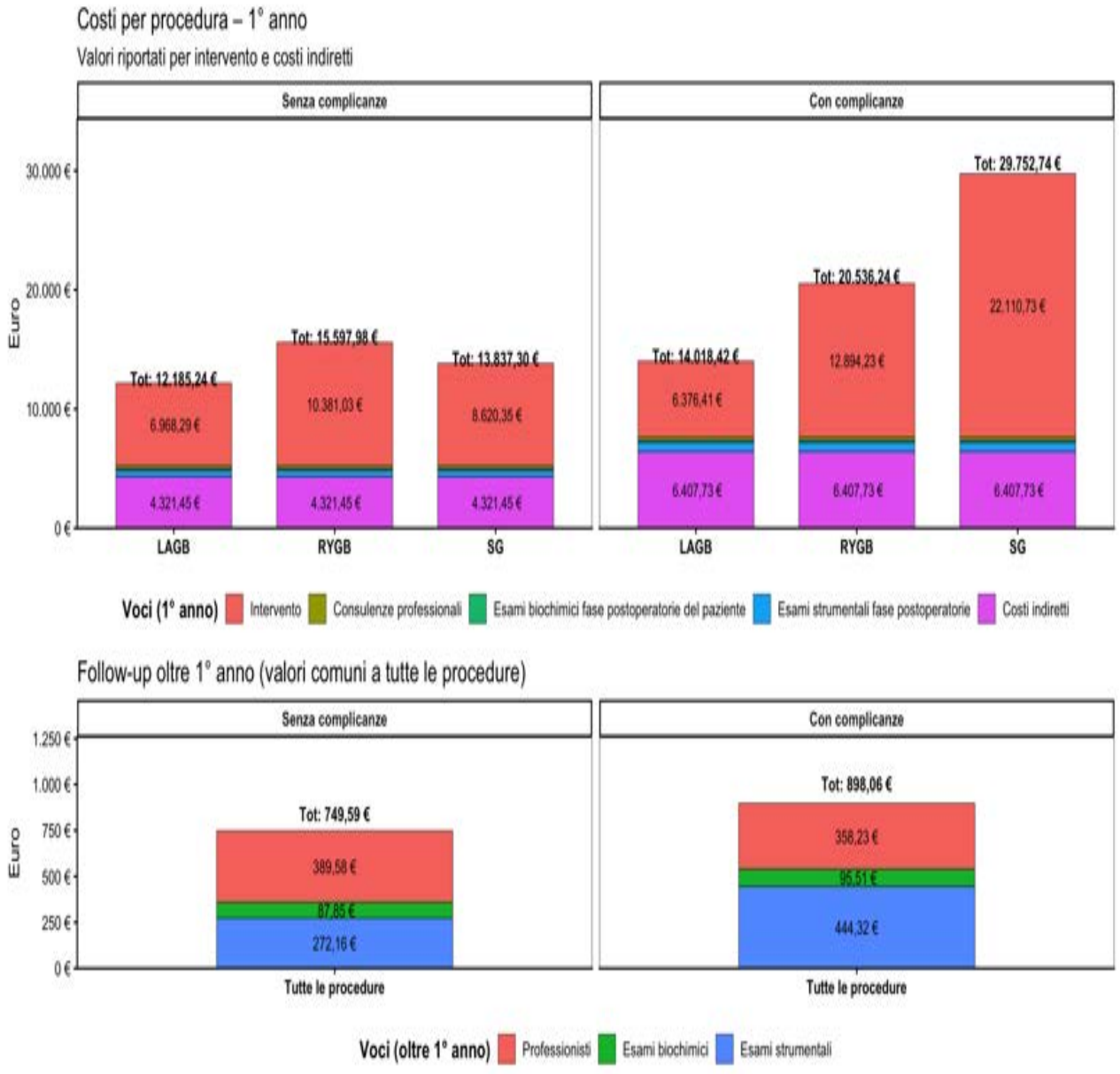


Figura 3 - Costo pieno annuale pazienti senza e con complicanze

Costo pieno annuale

La figura 3 riassume il costo pieno annuale per procedura, integrando costi diretti sanitari (intervento, *follow-up* clinico e diagnostico) e costi indiretti (a carico del paziente e del *care-giver*), distinguendo tra pazienti senza e con complicanze, nel primo anno e oltre il primo anno.

Nel primo anno post-intervento, in assenza di complicanze, il costo complessivo varia in funzione della procedura ed è pari a € 12 185.24 per LAGB, € 15 597.98 per RYGB e € 13 837.30 per SG. In tutti i casi, la componente principale è rappresentata dal costo dell'intervento chirurgico, mentre i costi indiretti (circa € 4321 annui) incidono in modo rilevante e costante tra le procedure. I costi di *follow-up* clinico e diagnostico contribuiscono in misura minore, ma non trascurabile.

In presenza di complicanze, il costo pieno del primo anno aumenta in maniera significativa, raggiungendo € 14 018.42 per LAGB, € 20 526.24 per RYGB e € 29 752.74 per SG. L'incremento è determinato principalmente dall'aumento dei costi diretti sanitari, in particolare per la SG, dove il costo dell'intervento e della gestione clinica delle complicanze risulta particolarmente elevato. Anche i costi indiretti crescono sensibilmente (€ 6407.73 annui), contribuendo in modo sostanziale al carico economico complessivo.

Nel *follow-up* oltre il primo anno, i costi risultano comuni a tutte le procedure. In assenza di complicanze, il costo annuo medio è pari a € 749.59, mentre in presenza di complicanze sale a € 898.06. In entrambe le condizioni, la componente principale è rappresentata dagli esami strumentali, seguiti dai costi dei professionisti sanitari e dagli esami biochimici, a conferma di un fabbisogno assistenziale continuativo nel tempo.

Nel complesso, l'analisi del costo pieno annuale evidenzia che:

- le differenze economiche tra le procedure sono guidate prevalentemente dal costo dell'intervento e dalla presenza di complicanze;
- i costi indiretti rappresentano una quota rilevante del carico economico complessivo, soprattutto nel primo anno;
- le complicanze determinano un aumento marcato e strutturale dei costi, amplificando le differenze tra le procedure e incidendo in modo significativo sul costo totale sostenuto dal sistema e dalla società.

Bibliografia

1. Dugel PU, Tong KB. Development of an activity-based costing model to evaluate physician office practice

profitability. Ophthalmology 2011, 118: 203–208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.035.

2. Aikenhead A, Knai C, Lobstein T. Effectiveness and cost-effectiveness of paediatric bariatric surgery: a systematic review. Clin Obes 2011, 1: 12–25. DOI: 10.1111/j.1758-8111.2010.00003.x.
3. Bairdain S, Samnaliev M. Cost-effectiveness of adolescent bariatric surgery. Cureus 2015, 7: e248. DOI: 10.7759/cureus.248.
4. Panca M, Viner RM, White B, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery in adolescents with severe obesity in the UK. Clin Obes 2018, 8: 105–113. DOI: 10.1111/cob.12232.
5. Klebanoff MJ, Chhatwal J, Nudel JD, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery in adolescents with obesity. JAMA Surg 2017, 152: 136-141. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.3640.
6. Ananthapavan J, Moodie M, Haby M, Carter R. Assessing cost-effectiveness in obesity: laparoscopic adjustable gastric banding for severely obese adolescents. Surg Obes Relat Dis 2010, 6: 377–385. DOI: 10.1016/j.soard.2010.02.040.
7. Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni. Deliberazione del Direttore Generale n. 98 del 1/2/2016. Acquisti in economia di beni sanitari gestiti dalla SC Servizio di Farmacia; provvedimenti. [Internet]. 2016. Available from: https://www.aospterni.it/assets/3930_delibera_98_2016.pdf.
8. Rossitto C, Gueli Alletti S, Romano F, et al. Use of robot-specific resources and operating room times: the case of Telelap Alf-X robotic hysterectomy. Int J Med Robotics Comput Assist Surg 2016, 12: 613–619. DOI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcs.1724.
9. Ministero dell'Economia e delle Finanze – Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica [Internet]. 2015. Available from: https://www.rgs.mef.gov.it/_Documenti/VERSIONE-I/Attivit--i/Bilancio_di_previsione/Missioni_e_programmi_delle_ACdS/LaPrecedentestrutturadelbilancio468/Libro-verde-sulla-spesa-pubblica/Sanit-.pdf.
10. Tan S, Martin J, Pezzi A, et al. Microcosting study of ICU costs in three European countries. Crit Care 2008, 12 suppl 2: P526.
11. Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. [Internet]. Mar 18, 2017. Available from: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=

17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001

12. ASL AL - Regione Piemonte. Tariffario ASL AL - Regione Piemonte [Internet]. Available from: https://www.aslal.it/bandi/Determina%20n.%201634%20del%2008.10.2020.pdf.
13. ARAN. Retribuzioni medie PA per macrovoce (2021) [Internet]. 2022. Available from: https://www.aranagenzia.it/attachments/article/5152/Retribuzioni%20medie%20PA%20per%20macrovoce_2021.pdf

Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook. L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2024 [Internet]. 2025. Available from: https://jpcondivisi.s3.eu-west-amazonaws.com/Whitepaper-guide+e+altri+documenti+/Up+to+date/JP+Salary+Outlook_ed_I.pdf.

10.10. Appendice 10. Altra documentazione

10.9.5. Votazione

Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Le votazioni sono state ritenute valide in presenza del 50% +1 dei partecipanti aventi diritto al voto; in ogni votazione, a seguito di discussione, si è raggiunta l'unanimità.

10.9.6. Dichiarazioni

LEA

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo "Conformità delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA".

Altre dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

10.9.7. Conflitti di interesse

CTS	
Marco Cappa	Partecipazione *board* Merck e Novo Nordisk su farmaci non inerenti alla LG
Federica Ferrari	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annunziata Lapolla	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudio Maffeis	Componente del *board* e iscrizione a congressi da Novo Nordisk Partecipazione dell'unità operativa che dirige a studi clinici multicentrici internazionali in corso promossi da Eli Lilly e Novo Nordisk
Melania Manco	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Barbara Paolini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Flavia Prodam	Componente del *board* e iscrizione a congressi da Amryt, Chiesi e Novo Nordisk
Giovanni Spera	Consulenza New Penta Srl per uso pasti sostitutivi

***Panel* degli estensori della LG**	
Edoardo Accomazzi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Tiziana Marcella Attardo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Carmela Bagnato	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Emanuela Bianciardi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Carla Bizzarri	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Grazia Carbonelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio De Luca	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonella Diamanti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvana Gaetani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Alessandra Gambineri	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Graziano Grugni	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Rosaria Licenziati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Chiara Mameli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enzo Nisoli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonia Parmeggiani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Roberta Ricotti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Elisabetta Torlone	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giuliana Valerio	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentina Vanzi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Elvira Verduci	Aboca utilizzo di integratori per microbiota
Roberto Vettor	Partecipazione a stesura PDTA
Mikiko Watanabe	Gettone per attività educazionali da Novo Nordisk, Eli Lilly e Theras Lifetech; finanziamenti istituzionali per ricerca o studi clinici da Novo Nordisk e Boehringer Ingelheim; partecipazione a comitato scientifico e/o attività di consulenza per Novo Nordisk, Theras Lifetech ed Eli Lilly.

ERT	
Michele Basile	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Michela Cinquini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marien Gonzalez Lorenzo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Veronica Andrea Fittipaldo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvia Minozzi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Camilla Parrino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Bernardo Sousa Pinto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Ilaria Valentini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rafael Vieira	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Donatella Ballardini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rocco Barazzoni	*Advisory board* di Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim
Luca Busetto	Componente del *board* scientifico di Amgen, Boehringer Ingelheim, Bruno Farmaceutici, Eli Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, Recordati, Regeneron, Roche. Compensi come relatore da Pronokal, Rythm Pharmaceuticals.
Margherita Caroli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentino Cherubini	Componente del *board* scientifico di Novo Nordisk, Sanofi, Theras, Movi. Ha ricevuto fondi per la ricerca da Medtronic, Lilly, Movi, Sanofi.
Annamaria Colao	Compensi per la partecipazione a *Board* Scientifici da Novo Nordisk ed Eli Lilly.
Cristina Fatone	Ha partecipato a "gruppi di miglioramento" con Novo Nordisk.
Diego Ferone	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Frasoldati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Piernicola Garofalo	Collaborazioni a vario titolo: IBSA – Diurnal – Uriac. Nessun conflitto riferibile all'argomento oggetto della presente linea guida.
Giovanni Gravina	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Ada Maffettone	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annalisa Maghetti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Barbara Martinelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giuseppe Navarra	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Basilio Pintaudi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Laura Reali	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Roberto Risicato	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudio Romano	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Mariacarolina Salerno	*Advisory board* di Novo Nordisk e Merck. Nessun conflitto di interessi sul tema dell'obesità.
Maria Rita Spreghini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Patrizia Todisco	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Dario Tuccinardi	*Advisory board* e *principal investigator* in studi multicentrici promossi da Novo Nordisk, Eli Lilly, Amgen, Boehringer.
Malgorzata Wasniewska	Componente dell'*advisory board* di Novo Nordisk, Merck, Kyowa Kirin, Alexior. Nessun conflitto di interessi sul tema dell'obesità.
Iris Zani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

10.9.8. Richieste dei revisori

I commenti dei revisori sono stati valutati dal *panel*: la maggior parte è stata integrata nel testo dopo discussione; la tabella sottostante illustra le richieste che sono state respinte con relativa motivazione.

Richiesta	Motivazione per il rifiuto
Introduzione	
La parte introduttiva della LG, in particolare i paragrafi 1.3 e 1.4, appare troppo ricca di informazioni che vengono approfondite molto, limitando anche la possibilità di una consultazione snella del documento.	La parte introduttiva vuole rappresentare una introduzione al problema che ne affronta le varie sfaccettature. Per facilitare il lettore più frettoloso o con meno disponibilità di tempo, verrà fornita una versione breve del documento, che ne riassumerà in formato "tascabile" tutti i punti salienti.
Pg 29. Citando i DNA associati all'obesità manca l'ARFID. Sebbene associato al sottopeso, può presentarsi anche in ragazzi con obesità che hanno una dieta estremamente selettiva, portando a carenze di micronutrienti nonostante l'eccesso calorico (Fonseca NKO, et al. Avoidant restrictive food intake disorder: recent advances in neurobiology and treatment. J Eat Disord 2024, 12: 74).	Non sembra esservi una relazione diretta tra ARFID e obesità. La selettività alimentare non è associata in modo significativo al sovrappeso o all'obesità secondo le evidenze attuali.
Pg 84. Farmaci in fase avanzata di sviluppo. Capitolo di scarso interesse nel contesto di questa linea guida. Io rimuoverei. Tra l'altro mancano alcuni farmaci in fase tre (maridebart/cafraglutide ad esempio).	Il *panel* ha ritenuto utile offrire al lettore una panoramica delle prossime molecole che si affacceranno sul mercato. È stato introdotto un paragrafo riguardante maridebart/cafraglutide.
Raccomandazioni e indicazioni per la buona pratica clinica	

Le raccomandazioni n°3 e n°4 pongono dubbi di implementazione pratica. Entrambe sono condizionate a favore dell'intervento. Entrambe riguardano la medesima popolazione. Nella n° 3 il Panel suggerisce l'utilizzo di liraglutide. Nella n° 4, il Panel suggerisce l'utilizzo di semaglutide. Sarebbe opportuno specificare quale tra i due farmaci offre i migliori vantaggi rispetto agli outcomes considerati e quindi quale viene preferibilmente consigliato per l'utilizzo.	Nei pochi lavori pubblicati non ci sono dati sufficienti per avvalorare una raccomandazione sul singolo farmaco.
Appendici	
Pg 249. Non vedo incluso nell'analisi il fattore tempo di pratica di una dieta chetogenica che in genere è limitato a max 3 mesi ed è consigliata in caso di obesità con gravi complicanze cardiorespiratorie. Inoltre non è valutato l'impatto delle supplementazioni di vitamine e Sali minerali necessari e indispensabili in caso di diete vegane e che comunque vanno ad incidere sulla produzione di CO2 e altre sostanze. Infine il confronto non può essere fatto con le diete veg in genere in quanto queste non sono consigliate nel trattamento dell'obesità, ma con la dieta mediterranea.	Il *panel* ha discusso della durata delle diete, del fatto che la dieta chetogenica contiene meno calorie rispetto alla dieta mediterranea, del fatto che non venivano considerati integratori, che la dieta vegana non è indicata in questa fascia di età. In assenza di dati di letteratura, considerato che si tratta di un dominio nuovo e "sperimentale", il *panel* ha votato l'effetto come "piccolo".

10.9.9. AGREE *Reporting Checklist*



Dimensione 1	**OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE**
Dimensione 2	**COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDERS***
Dimensione 3	**RIGORE METODOLOGICO**
Dimensione 4	**CHIAREZZA ESPOSITIVA**
Dimensione 5	**APPLICABILITÀ**
Dimensione 6	**INDIPENDENZA EDITORIALE**

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
1. OBIETTIVI *Riportare gli obiettivi generali della linea guida.* *I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.*	X Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, **trattamento**, ecc.)	112
	X Target (es. paziente, popolazione, società)	112
	X Benefici o risultati attesi	112
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	X Popolazione target	112
	X Interventi o esposizioni	115-124
	X Confronti (se appropriati)	115-124
	X Outcome	115-124
	X Setting o contesto assistenziale	112
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	X Popolazione target, genere ed età	115-124
	X Condizioni cliniche (se rilevanti)	115-124
	X Severità/stadio della malattia (se rilevante)	115-124
	X Comorbilità (se rilevanti)	115-124
	X Popolazioni escluse (se rilevanti)	115-124

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI *STAKEHOLDERS*		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
4. MEMBRI DEL GRUPPO *Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.*	X Nome e cognome	14-21
	X Professione (es. medico, ostetrico, economista)	14-21
	X Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	14-21
	X Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	14-21
	X Area geografica (es. Seattle, WA)	14-21
	X Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	14-21
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET *Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.*	X Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	113, 126, 128
	X Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	113
	X Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	126,128

	X Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	126,128
6. UTILIZZATORI TARGET *Riportare gli utilizzatori target della linea guida*	X Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	113
	X Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, ecc.)	113

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA *Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.*	X Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	124, 158-177
	X Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	124, 158-177
	X Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, ecc.)	124, 158-177
	X Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	158-177
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	X Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	115-124
	X Disegno di studio	124
	X Interventi (o esposizioni)	124
	X Confronti (se rilevante)	124
	X Outcome	115
	☐ Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE *Descrivere punti di forza e*	X Disegno degli studi inclusi	208-218
	X Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di	399-403

limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.	analisi dei dati	
	X Rilevanza degli outcome primari e secondari	115-124
	X Consistenza dei risultati tra i diversi studi	404-422
	X Direzione dei risultati tra i diversi studi	404-422
	X Entità dei benefici rispetto ai rischi	404-422
	X Applicabilità al contesto assistenziale reale	148
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI *Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.*	X Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. *step* del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	126
	X Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	519
	X Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni	519

	finali e raccomandazioni, ecc.)	

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI *Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.*	X Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	219-398
	X Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	219-398
	X Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	219-398
	X Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	22, 135
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI *Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.*	X Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	125-128
	X Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	219-398
	X Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	242, 280, 304, 329, 357, 385

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.*	X Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.)	148
	X Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	148
	X Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	18-21
	X Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	525-526
	X Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	525
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO	X Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	152

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.	X Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	152
	X Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	152

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	**Criteri di *reporting***	**Pagina #**
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE *Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.*	☒ Raccomandazione	22-24, 136-138
	☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	22
	☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	22
	☐ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	☐ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE *Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.*	☒ Descrizione delle varie opzioni	66-76, 86-89
	☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	22-24
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI *Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.*	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come *flow chart* o algoritmi	22-24
	☒ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	22-24

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE *Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.*	X Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	151
	X Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. *feed-back* dei principali *stakeholders*, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	151
	X Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	151
	X Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	151

19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE *Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.*	X Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali *how-to* o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	149

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE *Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.*	X Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	424-516
	X Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)	423-516
	X Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	423-516
	X Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	154-157
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO *Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.*	X Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	151
	X Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	151
	X Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	151
	X Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	151

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
22. ENTE FINANZIATORE *Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.*	X Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	153
	X Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	153
23. CONFLITTI DI INTERESSE *Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.*	X Tipologie di conflitti di interessi considerate	153-153
	X Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	153-153
	X Descrizione dei conflitti di interesse	521-523
	X Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	153