



Croatian Endocrine Society  
Hrvatsko endokrinološko društvo



KoHOM  
koordinacija hrvatske  
obiteljske medicine

# Priručnik za pristup bolesniku s debljinom u ordinaciji liječnika obiteljske medicine



# PRIRUČNIK ZA PRISTUP BOLESNIKU S DEBLJINOM U ORDINACIJI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

Izv. prof. dr. sc. Silvija Canecki Varžić, dr. med.  
Prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med.  
Izv. prof. dr. sc. Miro Bakula, dr. med.  
Vanja Hmelik, dr. med.  
Ljiljana Čenan, dr. med.  
Zrinka Huđek-Leskovar, dr. med.  
Tomislav Kurevija, dr. med.  
Iva Petričušić, dr. med.  
Dr. sc. Eduard Oštarijaš, dr. med., MPH

## **Izdavači:**

Hrvatsko endokrinološko društvo (HED)  
Koordinacija hrvatske obiteljske medicine (KoHOM)

Osijek, veljača 2026.



# Popis kratica

<b>ALT</b>	alanin-aminotransferaza	<b>MEN 2</b>	multipli endokrini neoplazijski sindrom tipa 2
<b>AST</b>	aspartat-aminotransferaza	<b>MTC</b>	medularni karcinom štitnjače
<b>BMI</b>	indeks tjelesne mase	<b>OGTT</b>	oralni test podnošenja glukoze
<b>DXA</b>	denzitometrija	<b>OSA</b>	opstruktivna apneja u snu
<b>DM2</b>	šećerna bolest tipa 2	<b>PCOS</b>	sindrom policističnih jajnika
<b>eGFR</b>	procijenjena stopa glomerularne filtracije	<b>PHQ-9</b>	“Patient Health Questionnaire” – upitnik za probir depresije
<b>EMA</b>	Europska agencija za lijekove	<b>SARC-F</b>	upitnik za probir sarkopenije (snaga, hod, stolica, stepenice, padovi)
<b>FDA</b>	Američka agencija za hranu i lijekove	<b>s.c.</b>	supkutano
<b>GI</b>	gastrointestinalni (probavni)	<b>TSH</b>	tireostimulirajući hormon
<b>GIP</b>	inzulintropni peptid ovisan o glukozi	<b>UZV</b>	ultrazvuk
<b>GLP-1</b>	inzulintropni peptid ovisan o glukozi	<b>WtHR</b>	omjer struk/visina
<b>HbA1c</b>	glikirani hemoglobin		
<b>HFpEF</b>	zatajivanje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom		
<b>KoHOM</b>	Koordinacija hrvatske obiteljske medicine		
<b>KVB</b>	kardiovaskularne bolesti		
<b>MASLD / MASH</b>	masna bolest jetre povezana s poremećajem metabolizma / steatohepatitis		
<b>MCR</b>	metaboličko-kardiovaskularno-renalni		



# 1

## Definicija i dijagnoza debljine

Debljina se definira kao **kronična, recidivirajuća bolest** obilježena prekomjernim ili abnormalno raspodijeljenim masnim tkivom koje šteti zdravlju. U MKB-10 (Međunarodnoj klasifikaciji bolesti) debljina se klasificira pod šifrom **E66** unutar poglavlja endokrinih bolesti, bolesti prehrane i metabolizma. Klasifikacija dodatnim kodovima razlikuje različite oblike debljine.

Dijagnoza debljine temelji se na **dvostrukoj procjeni**:

- **antropometrijska komponenta** (BMI, opseg struka i omjer struk [cm] / visina [cm]  $\geq 0,5$ )
- **klinička komponenta** (metaboličke, funkcionalne i psihološke komplikacije debljine).

U osoba europskog podrijetla:

- prekomjerna tjelesna masa: BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
- debljina: BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , ili BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  uz omjer struk/visina  $\geq 0,5$  i prisutne komplikacije.

### NAPOMENA

Kod svih osoba s BMI  $< 35 \text{ kg/m}^2$  preporučuje se mjerenje opsega struka radi procjene visceralne debljine, pri čemu se visceralni tip debljine definira vrijednostima  $\geq 88 \text{ cm}$  u žena i  $\geq 102 \text{ cm}$  u muškaraca uz dodatnu procjenu omjera struk/visina (WtHR  $\geq 0,5$ ) kao jednostavnijeg i pouzdanijeg pokazatelja kardiometaboličkog rizika u odnosu na omjer struk/bokovi.

U nejasnim slučajevima, osobito kada BMI i opseg struka ne koreliraju s kliničkom slikom ili kardiometaboličkim rizikom, preporučuje se razmotriti određivanje tjelesne kompozicije metodama bioimpedancije (BIA) ili DXA analizom.

## Suvremena klasifikacija debljine

**Suvremena klasifikacija debljine** temelji se na trokomponentnom pristupu koji uključuje procjenu ukupne mase masnoga tkiva, njegove raspodjele te prisutnosti kliničkih komplikacija. Takav model omogućuje precizniju procjenu individualnog zdravstvenog rizika i usmjerava terapijske odluke.

Prema suvremenoj klasifikaciji definiraju se:

### Pretklinička debljina:

- Stanje prisutnog viška i/ili abnormalne raspodjele masnog tkiva uz očuvanu funkciju tkiva i organa.
- Stanje povećanog rizika za razvoj kliničke debljine i niza drugih nezaraznih kroničnih bolesti (šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularne bolesti, karcinomi, mentalne bolesti).

### Klinička debljina:

- Kronična bolest uzrokovana viškom i/ili nefiziološkom raspodjelom mase masnoga tkiva.

### Dijagnoza zahtijeva:

1. **Potvrdu viška masnog tkiva** (definiranu povišenim BMI-jem uz dodatni kriterij: opseg struka ili omjer struk/visina) **ili izravno mjerenje tjelesne kompozicije** (pri čemu se patološkim smatra udio masnog tkiva > 35 % u žena i > 25 % u muškaraca).
2. **I barem jedan od sljedećih kriterija:**
  1. Dokaz poremećene funkcije organa ili tkiva, definiran prisutnošću simptoma i/ili kliničkih znakova te laboratorijskih i/ili dijagnostičkih nalaza koji upućuju na razvoj ili postojanje komplikacija povezanih s debljinom, poput metaboličko-kardiovaskularno-renalnog (MCR) sindroma, MASLD-a, HFpEF-a, opstruktivne apneje u snu, PCOS-a, osteoartritisa ili drugih srodnih stanja.
  2. Značajna dobno prilagođena ograničenja u dnevnim aktivnostima (npr. smanjena mobilnost, ograničenja u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti poput hranjenja, oblačenja, kupanja).
  3. Dokaz psihijatrijskih poremećaja povezanih s debljinom.

## Klasifikacija prema WHO-u

**WHO klasifikacija** temeljena na BMI-ju ostaje važan populacijski alat probira, ali ima značajna ograničenja u individualnoj procjeni rizika jer ne razlikuje raspodjelu masnoga tkiva niti identificira kliničke posljedice debljine.

### WHO klasifikacija prema BMI-ju:

1. Normalna tjelesna masa: 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>
2. Prekomjerna tjelesna masa: 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>
3. Debljina:  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>
  - Klasa I: 30–34,9 kg/m<sup>2</sup>
  - Klasa II: 35–39,9 kg/m<sup>2</sup>
  - Klasa III:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

**Dodatni antropometrijski kriteriji** – prema WHO-ovoj klasifikaciji nisu obvezni za postavljanje dijagnoze, već služe za procjenu raspodjele masnog tkiva i stratifikaciju kardiometaboličkog rizika, osobito u osoba s BMI 25–34,9 kg/m<sup>2</sup> ili u nejasnim kliničkim slučajevima.

1. Opseg struka:  $\geq 94$  cm u muškaraca i  $\geq 80$  cm u žena upućuje na povišen kardiometabolički rizik.
2. Omjer struk/visina (WtHR): vrijednost  $> 0,5$  smatra se pokazateljem povećanog rizika neovisno o spolu.
3. Omjer struk/kuk (WHR): patološkim se za europsku populaciju smatra vrijednost  $> 0,90$  u muškaraca i  $> 0,85$  u žena.

## U ordinaciji liječnika obiteljske medicine

1. **BMI** je početni alat za probir.
2. Dijagnoza zahtijeva **potvrdu viška mase masnoga tkiva** upotrebom dodatnog antropometrijskog kriterija – preferira se WtHR ili mjerenje postotka mase masnog tkiva (bioimpedancijom ili DXA-om:  $> 35$  % u žena i  $> 25$  % u muškaraca).
3. Procjena se zaokružuje kroz evaluaciju **kliničkih manifestacija debljine** (potvrda disfunkcije tkiva ili organa, ograničenje dnevnih aktivnosti, psihijatrijski poremećaji).

## Klasifikacija debljine prema stupnjevima (Hrvatsko endokrinološko društvo)

Stupanj	Kriteriji	Fokus liječenja
<b>Stupanj 0 Preklinička debljina</b>	Nema trenutačnog funkcionalnog ili organskog oštećenja, značajnog ograničenja dnevnih aktivnosti niti psihijatrijskih poremećaja povezanih s debljinom.	Strukturirani program promjena životnog stila; godišnje praćenje; razmotriti preventivnu farmakoterapiju (ovisno o preferencijama pacijenta).
<b>Stupanj 1 Blaga klinička debljina</b>	<b>Blagi poremećaji funkcije:</b> rani, reverzibilni metabolički ili hemodinamski poremećaji bez oštećenja ciljnih organa (npr. inzulinska rezistencija / predijabetes, arterijska hipertenzija stupnja $\geq 1$ ).	Strukturirani program promjene životnog stila + nutricionističko savjetovanje + farmakoterapija (razmotriti primarno inkretinsku terapiju).
<b>Stupanj 2 Umjerena klinička debljina</b>	<b>Potvrđena bolest povezana s debljinom</b> (npr. dijabetes tipa 2, MASLD, PCOS, opstruktivna apneja u snu) <b>ili klinički značajno funkcionalno ograničenje</b> , definirano kao smanjenje tjelesne ili metaboličke funkcije koje <b>mjerljivo utječe na svakodnevno funkcioniranje ili radnu sposobnost</b> (npr. smanjena pokretljivost zbog osteoartritisa, intolerancija napora, ograničenja svakodnevnih aktivnosti).	Strukturirani program promjene životnog stila + nutricionističko savjetovanje + psihološka podrška + farmakoterapija (razmotriti primarno inkretinsku terapiju ovisno o profilu pacijenta i dokazima o zaštiti organa). Razmotriti konzultaciju metaboličkog/ barijatrijskog kirurga (u slučaju nemogućnosti zadovoljavajuće kontrole bolesti povezanih s debljinom općim mjerama liječenja i farmakoterapijom).
<b>Stupanj 3 Teška klinička debljina</b>	<b>Dokazi višestrukih organskih oštećenja</b> (npr. kardiovaskularna bolest, uznapredovala MASLD, kronična bubrežna bolest) <b>i/ ili značajna funkcionalna oštećenja</b> , definirana kao izraženo ograničenje svakodnevnih aktivnosti, radne sposobnosti ili sigurnog funkcioniranja (npr. teška opstruktivna apneja u snu).	Strukturirani program promjene životnog stila + nutricionističko savjetovanje + psihološka podrška + farmakološka terapija (odabrati inkretinsku terapiju ovisno o dokazima o zaštiti organa) + multidisciplinarna skrb + strukturirana rehabilitacija.

### 3

## Inicijalna obrada osobe s debljinom u ordinaciji liječnika obiteljske medicine

Kod svih osoba s debljinom potrebno je provesti sustavnu inicijalnu procjenu koja uključuje sljedeće:

### A. Anamneza i opći podatci

1. Trajanje i dinamika povećanja tjelesne mase (razdoblja najvećeg dobitka na tjelesnoj masi).
2. Povijest prethodnih pokušaja mršavljenja (opće mjere, lijekovi, kirurgija).
3. Detaljna procjena prehrambenih navika, unosa alkohola, tjelesne aktivnosti i emocionalnog jedenja.
4. Fiziološke funkcije i spavanje (trajanje, kvaliteta, sumnja na razvitak OSA-e).
5. Uporaba lijekova koji mogu pridonijeti debljanju, osobito kortikosteroida, inzulina i drugih antidijabetika povezanih s porastom tjelesne mase, antipsihotika, antidepresiva, beta-blokatora, antihistaminika te hormonske kontracepcije, uz procjenu indikacije, doze i mogućih terapijskih alternativa.
6. Potvrđen razvitak komorbiditeta povezanih s debljinom: predijabetes/DM2, arterijska hipertenzija, dislipidemija, MASLD, HFpEF, KVB, artritis, PCOS i drugi.

### B. Fizikalni pregled

1. BMI
2. Procjena raspodjele masnog tkiva (centralna naspram periferne), uz obvezno mjerenje opsega struka i omjera struk/visina (WtHR) kao jednostavnih i validiranih pokazatelja centralne (visceralne) debljine.
3. Krvni tlak, puls, znakovi inzulinske rezistencije ("acanthosis nigricans").
4. Znaci endokrinopatija povezanih s debljinom (status štitnjače, znaci hipotireoze, hipogonadizma te Cushingovog sindroma).

### **C. Osnovna laboratorijska i dijagnostička obrada**

1. Kompletna krvna slika (KKS)
2. Glukoza natašte i/ili HbA1c (ako je GUP  $\geq$  5,6 mmol/L, učiniti OGTT – dijagnoza predijabetesa / dijabetesa tip 2)
3. Lipidni profil
4. Jetreni enzimi (ALT, AST, izračun FIB-4)
5. TSH
6. kreatinin, eGFR, urati
7. 25-OH-vitamin D3 (opcionalno)
8. EKG
9. UZV gornjeg abdomena.

### **D. Procjena kardiovaskularnog rizika**

Preporučuje se istu učiniti primjenom SCORE2 (ili SCORE2-OP u osoba  $\geq$  70 godina), radi procjene 10-godišnjeg rizika fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja te stratifikacije ukupnog rizika.

### **E. Procjena mentalnog i funkcionalnog statusa**

Preporučuje se istu učiniti primjenom PHQ-9, GAD-7 upitnika (probir za razvitak depresije i anksioznosti).

### **F. Po potrebi razmotriti dodatne pretrage i/ili konzultacije u sljedećim okolnostima:**

- Debljina koja počinje u djetinjstvu (monogeniski oblici debljine, mogući genetski sindromi – konzultacija pedijatra ili interniste endokrinologa, genetsko testiranje).
- Izostanak adekvatnog odgovora na promjene životnog stila, uz razmatranje metaboličkih, psiholoških ili terapijom induciranih čimbenika (npr. emocionalno jedenje, psihijatrijski komorbiditeti, lijekovi koji potiču debljanje), uz potrebu za multidisciplinarnom procjenom uključujući konzultaciju psihologa/psihijatra i reviziju popratne farmakoterapije.
- Naglo povećanje tjelesne mase tijekom tjedana ili mjeseci, abnormalna raspodjela masnog tkiva te prisutnost specifičnih simptoma i znakova koji upućuju na moguće endokrine uzroke debljine te zahtijevaju ciljani probir i/ili konzultaciju endokrinologa, uz obvezno isključivanje hipotireoze i Cushingova sindroma.

**G. Evaluaciju sarkopenije treba razmotriti kao dodatnu pretragu u pacijenata s debljinom koji imaju znakove smanjene mišićne mase, mišićne snage ili funkcionalne sposobnosti, osobito u osoba starijih od 60 godina, pacijenata s kroničnim bolestima ili u pacijenata s anamnezom brzog i/ili nenamjernog gubitka tjelesne mase.**

1. SARC-F upitnik ( $\geq 4$  boda = sumnja na sarkopeniju):  
– Snaga, hod, ustajanje sa stolice, penjanje uz stepenice, padovi.
2. Test ustajanja sa stolca:  
Pacijent 5 x zaredom ustaje i sjeda, bez pomoći ruku, što je brže moguće. Vrijeme  $>15$  sekundi ili nemogućnost izvođenja testa ukazuje na smanjenu snagu mišića.
3. Test brzine hoda:  
Pacijent prelazi 4 metra uobičajenim hodom; brzina  $< 0,8$  m/s upućuje na smanjenu funkcionalnu sposobnost i rizik od sarkopenije.

Za više informacija – Procjena sarkopenije u bolesnika s debljinom:

<https://kohompgz.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/01/gap-7.pdf>

**Kada je potrebno pacijenta uputiti endokrinologu?**

- Sumnja na genetski poremećaj (debljina koja počinje u djetinjstvu, monogenetski oblici debljine, mogući genetski sindromi)
- Sumnja na endokrine poremećaje povezane s debljinom (naglo povećanje tjelesne mase/tjedni ili mjeseci, abnormalna raspodjela masnoga tkiva, prisustvo specifičnih simptoma i znakova ili rezultata testova probira koji upućuju na moguće endokrine uzroke debljine)
- Nezadovoljavajući odgovor na inicijalno uvođenje farmakoterapije
- Nemogućnost adekvatne procjene sigurnosti primjene lijeka, korekcije doze ili prekida terapije.

**Kada je potrebno pacijenta uputiti u specijalizirani centar za multidisciplinarni pristup liječenju debljine:**

- U pacijenata s debljinom stupnja 3 (teškom kliničkom debljinom) koja zahtijeva primjenu svih dostupnih metoda liječenja i multidisciplinarnu skrb.

## 4

# Liječenje debljine u ordinaciji liječnika obiteljske medicine?

## **A. Kako smanjiti stigmatu i psihološke prepreke u liječenju debljine u ordinaciji liječnika obiteljske medicine?**

Stigma vezana uz tjelesnu masu i psihološke barijere glavni su izazovi u započinjanju i kontinuitetu liječenja debljine. Tzv. „6P” pristup u liječenju debljine uključuje: personalizaciju, prevenciju, predviđanje, participaciju pacijenta, psihološku podršku i multidisciplinarno planiranje kako bi se postigli održivi rezultati.

## Koncept „6P“ u liječenju debljine

### PITAJ

Pitajte pacijenta za dopuštenje da razgovarate o njegovoj tjelesnoj masi. Proverite je li spreman za promjenu i potaknite ga na sudjelovanje motivacijskim razgovorom.

### PRATI

Dogovorite pravilne kontrole i praćenja, bilo s liječnikom ili drugim zdravstvenim stručnjacima kao što su nutricionisti ili kineziolozi. Prilagodite učestalost i vrstu praćenja individualnim potrebama pacijenta, jer dugoročna podrška je ključ održivog uspjeha.

### PROCIJENI

Procijenite debljinu i pripadajuće zdravstvene rizike. Identificirajte uzroke i čimbenike koji doprinose prekomjernoj masi, uključujući prehranu, tjelesnu aktivnost, psihosocijalne i okolišne utjecaje.

### POMOZI

Pomozite pacijentu da prepozna prepreke i kako ih prevladati. Pružite resurse poput edukativnih materijala, podržite stjecanje vještina i ponudite nagrade koje nisu povezane s hranom za poticanje napretka.

### POJASNI

Informirajte pacijenta o zdravstvenim rizicima povezanim s debljinom i prednostima zdravijih navika. Fokusrajte se na cjelokupno zdravlje, a ne samo na gubitak mase. Razgovarajte o dostupnim terapijskim opcijama.

### POSTAVI CILJEVE

Zajednički postavite realne, ostvarive ciljeve za gubitak tjelesne mase ili promjenu ponašanja kako bi se održala motivacija i promovirale dobre životne navike.

## B. Liječenje, praćenje i ciljevi

### Kako postaviti cilj?

1. Postaviti realan i mjerljiv terapijski cilj, primjerice redukciju tjelesne mase od 5–10 % unutar 6 mjeseci.
2. Usmjeriti terapijske ciljeve na poboljšanje zdravstvenih ishoda, a ne isključivo na gubitak tjelesne mase (npr. sniženje arterijskog tlaka, poboljšanje glikemijske regulacije, bolja pokretljivost, kvaliteta sna i svakodnevnog funkcioniranja).
3. Primijeniti „6P“ pristup (personalizirani, progresivni, praktični, participativni, pozitivni i dugoročni) te redovito revidirati ciljeve svakih 3 mjeseca.
4. Osigurati redovite kontrole radi procjene učinkovitosti, nuspojava, adhezije i bihevioralne potpore, pri čemu bihevioralni plan uključuje strukturiranu podršku promjenama prehrambenih navika, tjelesne aktivnosti, obrazaca hranjenja i drugih životnih navika. Kontrole se preporučuju svakih 4–8 tjedana tijekom titracije terapije, zatim svaka 3 mjeseca, uz formalnu procjenu ishoda nakon 6 mjeseci, a potom individualno.
5. Razmotriti prekid farmakoterapije u sljedećim slučajevima:
  - ako nakon  $\geq 6$  mjeseci liječenja maksimalnom podnošljivom dozom gubitak tjelesne mase iznosi  $< 5\%$
  - ako nuspojave onemogućuju redovito uzimanje lijeka
  - ako pacijent odbija nastavak liječenja ili ne postoji adekvatna suradljivost
  - u slučaju trudnoće ili planiranja trudnoće, uz savjetovanje o preporučenom razdoblju između prekida terapije i koncepcije
  - kod aktivne onkološke bolesti i/ili aktivnog onkološkog liječenja.

## Zdravstveni ishodi prema postotku gubitka TT

Gubitak TT	Klinički učinak
≥ 5 %	Poboljšanje glikemije, krvnoga tlaka, lipida
≥ 10 %	Remisija predijabetesa, poboljšanje simptoma OSA-e, smanjenje jetrene masti
≥ 15 %	Potencijalna remisija DM2, smanjenje kardiovaskularnog rizika, značajno poboljšanje funkcije zglobova i kvalitete života
≥ 20 %	Ishodi usporedivi s barijatrijskom kirurgijom

### C. Stupnjeviti, multidisciplinarni pristup:

#### 1. Promjene ponašanja (temelj liječenja):

- Individualizirani plan prehrane i tjelesne aktivnosti
  - a. **Prehrana:** ciljati **energetski deficit od 500–750 kcal/dan**, uz nutritivno uravnotežen i dugoročno održiv prehrambeni obrazac (npr. mediteranski), s adekvatnim unosom proteina i vode.
  - b. **Tjelesna aktivnost:** preporučiti **≥ 150 min/tjedno umjerene aerobne aktivnosti** te **vježbe snage ≥ 2 x tjedno**, uz individualnu prilagodbu dobi, komorbiditetima i funkcionalnom statusu.
  - c. **Bihevioralna potpora:** strukturirana podrška promjenama navika (samopraćenje, postavljanje ciljeva, rad na prepoznavanju obrazaca emocionalnog jedenja i adherenciji).
- Motivacijski intervju i „6P“ pristup.
- Podrška kroz digitalne alate ili grupe.

**2. Indikacije za farmakološko liječenje debljine** temelji se primarno na BMI-ju, uz obveznu procjenu raspodjele masnog tkiva i prisutnosti komplikacija:

- BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, neovisno o komorbiditetima
- BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> uz prisutnost komplikacija povezanih s debljinom
- Razmotriti i kod BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> uz centralnu (visceralnu) raspodjelu masnog tkiva (WtHR  $\geq 0,5$ ) i klinički relevantne komplikacije

**3. Indikacije za kirurško liječenje debljine:**

- BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ili  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> uz komorbiditete (npr. šećerna bolest tipa 2)
- BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> uz loše reguliranu šećernu bolest tipa 2 nakon neuspjeha regulacije bolesti općim mjerama liječenja i farmakoterapijom
- S obzirom na značajan napredak farmakoterapije, klinički ishodi gubitka tjelesne mase uz semaglutid ili tirzepatid mogu biti usporedivi s rezultatima barijatrijske kirurgije. Stoga se preporučuje razmotriti farmakoterapiju kao prvu opciju prije uputnice za barijatrijsku kirurgiju, osobito kod pacijenata bez teških organskih komplikacija.

**4. Psihološka podrška:** kognitivno-bihevioralna terapija (usmjerena na prepoznavanje i mijenjanje nepovoljnih obrazaca mišljenja i ponašanja povezanih s prehranom, tjelesnom aktivnošću i regulacijom emocija, s ciljem poboljšanja adherencije i dugoročnih ishoda liječenja), intervencije protiv stigme.

## D. Dugoročno praćenje

S obzirom na prirodu i tijek potrebna je prilagodba dugoročnog praćenja debljine kao kronične i recidivirajuće bolesti. Praćenje pacijenata mora odražavati tu činjenicu kroz strukturirane i dugoročne modele skrbi, slično kao kod šećerne bolesti ili arterijske hipertenzije.

Stoga se savjetuje:

1. Uvođenje redovitih kontrola umjesto jednokratnih savjeta
  - Redoviti pregledi tjelesne mase svakih 3–6 mjeseci.
  - Integriranje u kontrole kroničnih bolesti, koristiti podsjetnike u e-kartonu.

Savjet: Implementirati razgovor o tjelesnoj masi kao kontinuirani proces.

2. Korištenje multidisciplinarnog pristupa
  - Savjetuje se u skrb uključiti nutricioniste, psihologe i kineziologe
  - Farmakološko liječenje: u pacijenata koji ispunjavaju kriterije treba razmotriti započinjanje farmakoterapije uz, u slučaju potrebe, odgovarajući specijalistički nadzor i redovito praćenje.
  - Metaboličko/barijatrijsko liječenje: u pacijenata s teškom debljinom i/ili značajnim komorbiditetima, prema važećim kriterijima, treba razmotriti metaboličko/barijatrijsko liječenje kao dio intenziviranja terapije.

Savjet: Razviti mrežu upućivanja i suradnje.

3. Praćenje koje je više od praćenja same tjelesne mase
  - Mjeriti opseg struka, omjer struk/visina, krvni tlak, HbA1c, lipidni profil, transaminaze.
  - Bilježiti funkcionalne ishode: energija, spavanje, pokretljivost.

Savjet: Pohvaliti male uspjehe za održavanje motivacije.

4. Planirati intervencije i prilagodbu terapije u slučaju ponovnog porasta tjelesne mase, uz prepoznavanje povrata tjelesne mase kao mogućeg dijela kroničnog tijeka bolesti te pravodobnu prilagodbu terapijskog pristupa prema potrebi.

Savjet: Postaviti realne ciljeve i redovito ih revidirati.

5. Proaktivno se baviti preprekama i čimbenicima ponovnog porasta tjelesne mase, uključujući:
  - redovitu procjenu mentalnog zdravlja, razine stresa i motivacije pacijenata
  - rano prepoznavanje znakova ponovnog porasta tjelesne mase i pravodobnu prilagodbu plana skrbi.

## Algoritam za pristup pacijentu s debljinom u obiteljskoj medicini

Korak	Što učiniti	Postupak
<b>1. Prepoznavanje i započinjanje razgovora</b>	Prepoznati pacijenta s debljinom i započeti razgovor.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pitati za dopuštenje („Biste li htjeli razgovarati o svojoj tjelesnoj masi?“)</li> <li>• Koristiti neutralan, nestigmatizirajući jezik („osoba s debljinom“)</li> <li>• Fokus na zdravstvenim i funkcionalnim ciljevima (energija, san, pokretljivost, glikemija, krvni tlak)</li> </ul>
<b>2. Početna procjena u ordinaciji LOM-a</b>	Provesti početnu kliničku procjenu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antropometrija: BMI, opseg struka, WtHR</li> <li>• Anamneza: prehrana, tjelesna aktivnost, navike, lijekovi, spavanje, psihičko zdravlje</li> <li>• Fizikalni status</li> <li>• Procjena funkcionalnog statusa i kvalitete života (PHQ-9, GAD-7)</li> <li>• Probir na OSA kod simptoma/znakova (npr. STOP-Bang)</li> </ul>
<b>3. Inicijalna obrada</b>	Učiniti osnovne i ciljane pretrage.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukoza natašte i/ili HbA1c, KKS, lipidni profil, transaminaze, FIB-4 (izračun), TSH, kreatinin (eGFR), 25-OH-D3</li> <li>• UZV abdomena (pitanje MASLD-a)</li> <li>• EKG prema indikaciji</li> <li>• Pregled terapije (lijekovi koji potiču debljanje)</li> <li>• Dodatne pretrage prema procjeni</li> </ul>
<b>4. Stupnjevanje bolesti</b>	Definirati radi li se o pretkliničkoj ili kliničkoj debljini.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez dokaza funkcionalne ili organske disfunkcije → pretklinička debljina</li> <li>• Uz funkcionalna ograničenja ili komorbiditete → klinička debljina</li> </ul>

Korak	Što učiniti	Postupak
<b>5. Postavljanje ciljeva</b>	Dogovoriti realne i mjerljive ciljeve.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5–10 % tjelesne mase u 6 mjeseci</li> <li>• Fokus na zdravstvene ishode, ne samo tjelesnu masu</li> <li>• Preduvjet za odabir terapijske strategije</li> </ul>
<b>6. Terapijski pristup</b>	Planirati individualizirano liječenje.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promjene životnog stila (prehrana, fizička aktivnost, san, stres)</li> <li>• Farmakoterapija: BMI <math>\geq 30</math> ili <math>\geq 27</math> s komplikacijama; razmotriti od BMI <math>\geq 25</math> + WtHR <math>\geq 0,5</math> + komplikacije</li> <li>• Kirurški pristup: BMI <math>\geq 40</math> ili <math>\geq 35</math> s komorbiditetima; iznimno BMI <math>\geq 30</math> uz loše reguliranu šećernu bolest tipa 2 nakon neuspjeha općih mjera i farmakoterapije</li> <li>• Multidisciplinarna skrb (nutricionist, psiholog, kineziolog, ostale specijalnosti ovisno o komorbiditetima)</li> </ul>
<b>7. Dugoročno praćenje i intenziviranje liječenja</b>	Osigurati kontinuiranu skrb.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrole svakih 3–6 mjeseci</li> <li>• Praćenje tjelesne mase, opsega struka, laboratorijskih i funkcionalnih ishoda</li> <li>• Prilagodba terapije, intenziviranje ili promjena prema odgovoru</li> <li>• Prepoznavanje povrata tjelesne mase</li> </ul>
<b>8. Kada uključiti dodatnu stručnu skrb</b>	Prepoznati potrebu za dodatnom procjenom.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrinolog: sumnja na sekundarne uzroke ili slab odgovor na terapiju</li> <li>• Psiholog/psihijatar: poremećaji hranjenja, emocionalno jedenje</li> <li>• Specijalist za poremećaje spavanja: sumnja na OSA-u</li> <li>• Multidisciplinarni centar za debljinu: stupanj 3 i/ili potreba za kompleksnom skrbi</li> </ul>

## 5

## Farmakoterapija u liječenju debljine

## Kada razmotriti farmakoterapiju?

1. **BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>** ili **BMI  $\geq 27$ –**29,9 kg/m<sup>2</sup>** uz barem 1 komorbiditet (DM2, hipertenzija, dislipidemija, KVB, OSA).**
2. Razmotriti kod **BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> + WtHR  $> 0,5$**  uz metaboličke, funkcionalne ili psihološke posljedice.
3. Uvijek uz korigiranu prehranu, primjerenu fizičku aktivnost i biheviornalne intervencije.
4. Nakon isključivanja kontraindikacija i završene osnovne obrade.
5. **Razmotriti intenziviranje ili prekid terapije** ako je gubitak tjelesne mase  $< 5$  % nakon 6 mjeseci primjene maksimalne podnošljive doze, pri čemu intenziviranje podrazumijeva optimizaciju doze ili promjenu farmakološke opcije, te jačanje biheviornalne i multidisciplinarnu potpore, u skladu s kliničkom procjenom.

## Kontraindikacije za započinjanje farmakoterapije debljine:

Lijek	Kontraindikacije	Napomene
<b>Wegovy®</b> (semaglutid 2,4 mg)  <b>Saxenda®</b> (liraglutid 3 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osobna ili obiteljska anamneza medularnog karcinoma štitnjače (MTC)</li> <li>• Dijagnoza sindroma multiple endokrine neoplazije tip 2 (MEN 2)</li> <li>• Poznata preosjetljivost na semaglutid/liraglutid ili bilo koji pomoćni sastojak lijeka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se tijekom trudnoće i dojenja</li> <li>• Prekinuti terapiju semaglutidom najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluvijeka; liraglutid prekinuti 1 mjesec prije planirane trudnoće</li> <li>• Ako do trudnoće dođe tijekom liječenja – terapiju odmah prekinuti!</li> </ul>
<b>Mounjaro®</b> (tirzepatid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osobna ili obiteljska anamneza medularnog karcinoma štitnjače (MTC)</li> <li>• Dijagnoza MEN 2</li> <li>• Poznata preosjetljivost na tirzepatid ili bilo koji pomoćni sastojak lijeka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se tijekom trudnoće i dojenja.</li> <li>• Prekinuti terapiju najmanje 1 mjesec prije planirane trudnoće</li> <li>• Ako do trudnoće dođe tijekom liječenja – terapiju odmah prekinuti!</li> </ul>

(Izvor: Sažetak opisa svojstava lijeka – inačice EMA i FDA, ažurirano 2025.)

## Pregled lijekova koji se koriste u RH

U Republici Hrvatskoj trenutačno se u liječenju debljine u praksi koriste isključivo inkretinski lijekovi (liraglutid, semaglutid, tirzepatid).

<b>LIJEK</b>	<b>SEMAGLUTID (WEGOVY®)</b>
<b>NAČIN PRIMJENE</b>	s.c. 1× tjedno
<b>DOZIRANJE/ TITRACIJA</b>	0,25 mg > 0,5 mg > 1,0 mg > 1,7 mg > <b>2,4 mg</b> (eskalacija doze svaka 4 tjedna)  <b>Dodatna napomena:</b> U pacijenata s <u>nedostatnim</u> terapijskim odgovorom i dobrom podnošljivošću, može se razmotriti daljnja eskalacija doze na <b>7,2 mg</b> , u skladu s važećim odobrenjem i kliničkom procjenom.
<b>NUSPOJAVE</b> GI nuspojave; mogućnost nastanka i akutizacije kolelitijaze	<b>PROSJEČNI GUBITAK TM (%)</b> 15–21%

<b>LIJEK</b>	<b>TIRZEPATID (MOUNJARO®)</b>
<b>NAČIN PRIMJENE</b>	s.c. 1× tjedno
<b>DOZIRANJE/ TITRACIJA</b>	2,5 mg (4 tjedna) > <b>5 mg</b> (4 tjedna ili dulje) > 7,5 mg (4 tj.) > <b>10 mg</b> (4 tjedna ili dulje) > 12,5 mg (4 tj.) > <b>15 mg</b>  <b>Dodatna napomena:</b> Ako je potrebna eskalacija doze, prvo se koriste međudoze (2,5 mg, 7,5 mg ili 12,5 mg kroz 4 tjedna). U pacijenata sa <u>zadovoljavajućim</u> terapijskim odgovorom i dobrom podnošljivošću, može se nastaviti terapija održavanja u dozama <b>5 mg, 10 mg ili 15 mg</b> .
<b>NUSPOJAVE</b> GI nuspojave; mogućnost nastanka i akutizacije kolelitijaze; smanjenje učinka oralne kontracepcije; savjetuje se neoralna metoda kontracepcije 4 tj. nakon početka/eskalacije doze	<b>PROSJEČNI GUBITAK TM (%)</b> 20–22%

<b>LIJEK</b>	<b>LIRAGLUTID (SAXENDA®)</b>	
<b>NAČIN PRIMJENE</b>	s.c. 1× dnevno	
<b>DOZIRANJE/ TITRACIJA</b>	0,6 mg > 1,2 mg > 1,8 mg > 2,4 mg > <b>3,0 mg</b> (eskalacija doze svakih tjedan dana, prema podnošljivosti)	
<b>NUSPOJAVE</b> GI nuspojave; mogućnost nastanka i akutizacije kolelitijaze	<b>PROSJEČNI GUBITAK TM (%)</b> 8–10%	

### Trajanje terapije

1. Farmakoterapija debljine je **dugoročna terapija** – primjenjuje se onoliko dugo dok je učinkovita i dobro podnošljiva.
2. Prekid terapije najčešće dovodi do povratka tjelesne mase, stoga se preporučuje **kontinuirano liječenje**, uz redovite kontrole svakih 3–6 mjeseci.

### Prelazak s jednog lijeka na drugi

Ako se na maksimalnoj dozi jednog lijeka ne postiže zadovoljavajući učinak ili postoje nuspojave:

1. Razmotriti **prelazak na drugi inkretinski lijek** (npr. liraglutid > semaglutid ili tirzepatid)
2. Novi lijek započeti **1 tjedan nakon prekida** prethodnog, s titracijom od početne doze (slijediti sažetak opisa svojstava lijeka)

### Minimalna dokumentacija u kartonu pacijenta

1. Početno stanje i indikacija i (BMI, WtHR, komorbiditeti).
2. Izbor lijeka + obrazloženje, isključene kontraindikacije.
3. Plan titracije i ciljevi (3 i 6 mj.).
4. Plan praćenja (termini, što mjerimo, kriteriji nastavka/prekida).
5. Edukacija pacijenta: prehrana, aktivnost, nuspojave, trudnoća/kontracepcija.

## Redoslijed farmakoterapije u liječenju debljine

### Prema stadiju debljine:

#### 1. Pretklinička debljina

- Višak masnog tkiva bez kliničkih, laboratorijskih ili dijagnostičkih dokaza poremećene funkcije organa te bez bolesti povezanih s debljinom.
- Glavni cilj: **smanjenje nakupljanja** masnoga tkiva **radi prevencije organske disfunkcije**.
- **Optimalna farmakoterapija:**
  1. semaglutid 2,4 mg/tirzepatid (visoka učinkovitost, prva linija ako su dostupni/cjenovno prihvatljivi)
  2. liraglutid (umjerena učinkovitost, ako novije inkretinske opcije nisu dostupne/cjenovno prihvatljive)

#### 2. Klinička debljina

- **Višak masnog tkiva uz dokaze poremećene funkcije organa ili tkiva i/ili prisutnost bolesti povezanih s debljinom**, potvrđene kliničkim, laboratorijskim i/ili dijagnostičkim nalazima (npr. dijabetes tipa 2, MASLD, arterijska hipertenzija, kardiovaskularna bolest, opstruktivna apneja u snu, osteoartritis, PCOS).
- **Daljnji odabir terapijske opcije** temelji se na **vrsti i težini pridruženih komorbiditeta**, stupnju funkcionalnog oštećenja te **kliničkim dokazima o učinkovitosti i organo-specifičnim koristima pojedine farmakološke intervencije**.

## Odabir lijeka/preporučena farmakoterapija ovisno o prisutnim komorbiditetima

Komorbiditet	Preferirani lijekovi
Kardiovaskularna bolest (KVB)	semaglutid 2,4 mg
Zatajivanje srca (HFpEF)	semaglutid 2,4 mg ili tirzepatid
Opstruktivna apneja u snu (OSA)	tirzepatid > liraglutid
Osteoartritis koljena (OA)	semaglutid 2,4 mg
Metabolički povezana masna bolest jetre (MASLD / MASH)	semaglutid 2,4 mg ili tirzepatid > liraglutid
Predijabetes / prevencija šećerne bolesti tipa 2	semaglutid 2,4 mg ili tirzepatid > liraglutid

\* U situacijama u kojima su klinički dokazi o učinkovitosti usporedivi, lijekovi su navedeni abecednim redoslijedom; znak „>“ označava prednost temeljem dostupnih kliničkih dokaza.

## Odabir lijekova prema cijeni i dostupnosti u Hrvatskoj

1. liraglutid (dostupan, srednja učinkovitost i cijena)
2. semaglutid 2,4 mg/tirzepatid (dostupni, visoka učinkovitost, visoka cijena ovisna o dozi lijeka)

## Dodatne napomene za praksu

1. Farmakoterapiju uvijek započeti uz strukturirani plan prehrane, poticanje primjerene fizičke aktivnosti i bihevioralnu podršku.
2. Procjenu učinka provesti svakih 3–6 mjeseci uz praćenje osnovnih parametara (tjelesna masa, opseg struka, krvni tlak, GUP/HbA1c, lipidni profil, kvaliteta života).
3. Ako je postignut cilj i terapija se dobro podnosi – liječenje **nastaviti dugoročno**.
4. Liječenje debljine zahtijeva **kontinuiran pristup** i suradnju pacijenta, liječnika obiteljske medicine i prema potrebi multidisciplinarnog tima.

## Dugoročni odabir doze, doza održavanja i prekid liječenja

- **Doza održavanja** odabire se **individualno** kao **najniža učinkovita i dobro podnošljiva doza** koja omogućuje održavanje postignutih metaboličkih i kliničkih koristi, a ne nužno maksimalna doza.
- **Dugoročno liječenje** treba promatrati u kontekstu **kronične bolesti**, uz redovitu procjenu **učinkovitosti, sigurnosti, adhezije i koristi za pacijenta**.
- **Razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja** u slučaju:
  - trajnog izostanka kliničke koristi
  - nepodnošljivih nuspojava
  - promjene kliničkog statusa (npr. trudnoća, nova kontraindikacija)
  - preferencije pacijenta nakon informirane odluke.
- Nakon prekida terapije preporučuje se **pojačana bihevioralna i multidisciplinarna potpora** radi smanjenja rizika ponovnog porasta tjelesne mase.

## Ključne poruke za liječnike obiteljske medicine:

1. Debljinu tretirati kao **kroničnu bolest**, ne samo "stil života".
2. Razgovor s pacijentom voditi **nenametljivo i bez stigme**.
3. Terapija i ciljevi moraju biti **individualizirani**.
4. Praćenje je **dugoročno i strukturirano**, kao i kod ostalih kroničnih nezaraznih bolesti.



# Reference

1. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 30, 2395–2399 (2024).
2. Overweight and obesity management. NICE Clinical Guidelines, No. 246. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2025 Jan 14. ISBN-13: 978-1-4731-6763-6
3. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):e6.
4. De Luca M, Shikora S, Eisenberg D, Angrisani L, Parmar C, Alqahtani A, Aminian A, et al. Scientific Evidence for the Updated Guidelines on Indications for Metabolic and Bariatric Surgery (IFSO/ASMBS). *Obes Surg.* 2024 Nov;34(11):3963-4096.
5. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. AGA Clinical Guidelines Committee et al. *Gastroenterology*, Volume 163, Issue 5, 1198 - 1225
6. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Mar;24(3):306-13.
7. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENICAL in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):155-61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155. Erratum in: *Diabetes Care.* 2004 Mar;27(3):856. PMID: 14693982.
8. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Nat Med.* 2025;31(10):3229-3232.
9. World Health Organization. Guideline on the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) therapies for the treatment of obesity in adults. WHO; 2025. <https://www.who.int/news/item/01-12-2025-who-issues-global-guideline-on-the-use-of-glp-1-medicines-in-treating-obesity>
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008 May 10;336(7652):1049-51.
11. Wadden, T.A., Chao, A.M., Machineni, S. et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 29, 2909–2918 (2023).
12. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, Wilding JPH, Perreault L, Zhang S, Battula R, Bunck MC, Ahmad NN, Jouravskaya I; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med.* 2025 Mar 6;392(10):958-971.
13. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.
14. Wang JY, Kang JW, Wu CY, Peng TR, Liao LM, Lee MC, Lee JA, Chen SM. The effects of incretin-based therapies on weight reduction and metabolic parameters in children with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2024 Apr;25(4):e13686. doi: 10.1111/obr.13686. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38204284.
15. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
16. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, et al.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
17. Perreault L, Davies M, Frias JP, Laursen PN, Lingvay I, Machineni S, Varbo A, Wilding JPH, Wallenstein SOR, le Roux CW. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022 Oct 1;45(10):2396-2405.
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22.
19. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, et al.; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):687-99.

20. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409.
21. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):935-43.
22. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, Perez A, Smith SR. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Mar 8;315(10):990-1004.
23. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, Pirro M. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017 Aug;122:53-65. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.022.
24. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Kovanen PT, Pedone C, Simental-Mendía M, Cicero AFG. Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials. *J Am Soc Hypertens*. 2018 Feb;12(2):80-96.
25. Salamah HM, Marey A, Abugddia M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, Naguib MM, et al.. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jun 14;16(1):129.
26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
27. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunck MC, Hurt KC, Murakami M, Borlaug BA; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437.
28. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Emerson SS, et al.; SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456):949-961.
29. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, Li J, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 27;79:103020.
30. Krumholz HM, de Lemos JA, Sattar N, Linetzky B, Sharma P, Mast CJ, Ahmad NN, Bunck MC, Stefanski A. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart*. 2024 Sep 16;110(19):1165-1171. doi: 10.1136/heartjnl-2024-324170.
31. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Dunn JP, Chakladar S, Bunck MC, Bednarik J; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024 Oct 3;391(13):1193-1205. doi: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1464.
32. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Aug;40(8):1310-9.
33. Li M, Lin H, Yang Q, Zhang X, Zhou Q, Shi J, Ge F. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2025 Apr 11;48(4):zsae280. doi: 10.1093/sleep/zsae280. PMID: 39626095.
34. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, et al.. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-690.
35. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, Cali AMG, Bugianesi E, Rinella ME, Roden M, Ratziu V; ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025 Jun 5;392(21):2089-2099.
36. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, et al.; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):299-310.
37. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæsæth J, Hoffmann Morville T, Koroleva A, Skov Neergaard J, Vélez Sánchez P, Wharton S, Wizert A, Kristensen LE; STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1573-1583.
38. Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, Quiroga M, Rosenstock J, Garvey WT; STEP UP trial group. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Nov;13(11):949-963.



