

^{1,2,3}Silvija Canecki-Varžić, ^{1,2*}Ines Bilić-Ćurčić, ⁴Maja Bakula, ^{4,5}Tomislav Bulum, ⁴Maja Čavlović, ^{5,6}Diana Delić-Brkljačić, ^{7,8}Tamara Turk Wensveen, ^{9,10}Daniela Fabris-Vitković, ^{7,11}Dubravka Jurišić-Eržen, ^{7,11}Sanja Klobučar, ⁴Kristina Kljajić, ^{12,13}Mladen Krnić, ^{3,14}Blaženka Miškić, ¹⁴Nataša Moser, ¹⁵Božidar Novoselović, ^{5,16}Ivan Pećin, ^{12,13}Tina Tičinović-Kurir, ^{17,18}Jelena Vučak-Lončar, ^{13,19}Marina Gradišer, ²⁰Maja Cigrovski-Berković, ^{15,21}Gorana Mirošević, ^{2,22}Kristina Selthofer-Relatić, ^{5,23}Miro Bakula

¹Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

²Medicinski Fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

⁴Odjel za dijabetes i endokrinologiju, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

⁵Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

⁶Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

⁷Medicinski fakultet u Rijeci, Sveučilište u Rijeci, 51000 Rijeka, Republika Hrvatska

⁸Centar za endokrinologiju, dijabetes i kardiometabolizam, Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila, Thalassotherapie Opatija, 51410 Opatija, Republika Hrvatska

⁹Odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica Pula, 52100 Pula, Republika Hrvatska

¹⁰Medicinski fakultet, Sveučilište Jurja Dobrile u Puli, 52100 Pula, Republika Hrvatska

¹¹Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma; Klinički bolnički centar Rijeka, 51000 Rijeka, Republika Hrvatska

¹²Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma, Klinički bolnički centar Split, 21000 Split, Republika Hrvatska

¹³Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 21000 Split, Republika Hrvatska

¹⁴Opća bolnica Josip Benčević, 35000 Slavonski Brod, Republika Hrvatska

¹⁵Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

¹⁶Zavod za bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Zagreb, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

¹⁷Odjel za endokrinologiju dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za internu medicinu, Opća bolnica Zadar, 23000 Zadar, Republika Hrvatska

¹⁸Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru, 23000 Zadar, Republika Hrvatska

¹⁹Odjel interne medicine, Županijska bolnica Čakovec, 40000 Čakovec, Republika Hrvatska

²⁰Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

²¹Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

²²Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

²³Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica Sv. Duh, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

Dopisni autor:

Prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, dr. med.

Klinički bolnički centar Osijek

Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Email: ibcurcic@mefos.hr

Popis kratica

95 % CI	95-postotni interval pouzdanosti	HFpEF	kronično zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom
ALT	alanin-aminotransferaza	HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
AOM	lijekovi za liječenje debljine (<i>anti-obesity medications</i>)	ICD-10 / MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
AST	aspartat-aminotransferaza	KVB	kardiovaskularna bolest
BMI	indeks tjelesne mase	MASLD	masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom
DXA	dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (denzitometrija)	MASH	steatohepatitis povezan s metaboličkom disfunkcijom
EASO	European Association for the Study of Obesity	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
eGFR	procijenjena brzina glomerularne filtracije	OA	osteoartritis
GI	gastrointestinalni	OSA	opstruktivna apneja u snu
GIP	glukoza-ovisni inzulinotropni peptid	PCOS	sindrom policističnih jajnika
GLP-1	glukagonu sličan peptid-1	TSH	tireotropni hormon
GRADE	sustav za procjenu kvalitete dokaza i snage preporuka	WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
HbA_{1c}	glikirani hemoglobin	WtHR	omjer opsega struka i tjelesne visine (<i>waist-to-height ratio</i>)
HED	Hrvatsko endokrinološko društvo		

SAŽETAK ZA DONOSITELJE ODLUKA

(Executive Summary)

Debljina je kronična, recidivirajuća i sustavna bolest obilježena prekomjernom masom masnog tkiva koje narušava sveukupno zdravlje pojedinca (1-5). Suvremeni međunarodni okviri, uključujući *Lancet preporuke* (2025.), *EASO konsenzus* (2024.) i *NICE smjernice* (2025.), naglašavaju potrebu za redefiniranjem dijagnostike ove bolesti izvan isključive primjene indeksa tjelesne mase (BMI) te za uvođenjem pristupa liječenju usporedivog s onim koji se primjenjuje u drugih kroničnih bolesti (1-5).

Hrvatska se suočava s visokom prevalencijom debljine uz istodobno ograničene zdravstvene resurse. Suvremena farmakoterapija debljine, uključujući agoniste GLP-1 i GLP-1/GIP receptora (1-3), dostupna je, ali trenutačno

nije financirana iz sredstava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za indikaciju debljine, što dovodi do nejednakosti u pristupu liječenju. Orlistat ostaje jedina široko refundirana farmakološka opcija (6,7). Ovaj dokument pruža okvir, prilagođen hrvatskom zdravstvenom sustavu, za dijagnostiku, stupnjevanje i liječenje debljine, ovisno o prisutnim komorbiditetima i terapijskim prioritetima (1-5). Farmakološke preporuke usklađene su s okvirom Europskog udruženja za proučavanje debljine (EASO) i smjericama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) o primjeni terapija temeljenih na GLP-1 za liječenje debljine, uz naglasak na stupnjeviti pristup i liječenje vođeno komorbiditetima unutar modela skrbi za kronične bolesti (8,9).

1. METODE

1.1. Delphi metodologija postizanja konsenzusa

Ovaj dokument izrađen je primjenom modificiranog *Delphi* postupka postizanja konsenzusa, osmišljenog za strukturirano usuglašavanje mišljenja stručnjaka u područjima s razvojnim znanstvenim dokazima i izraženom nacionalnom kontekstualnom važnošću. Panel od 23 stručnjaka obuhvatio je područja endokrinologije, dijabetologije, interne medicine, medicine debljine, kardiologije, kineziologije i srodnih disciplina. Članovi panela regrutirani su iz kliničkih bolničkih centara, općih i regionalnih bolnica te akademskih institucija diljem Hrvatske, čime je osigurana široka geografska i profesionalna zastupljenost. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno i anonimno.

Početni skup od 33 konsenzusne tvrdnje izradila je upravljačka skupina na temelju: suvremenih međunarodnih smjernica i konsenzusnih dokumenata (*Lancet Commission 2025*, *EASO 2024/2025*, *NICE 2025*), visokokvalitetnih, randomiziranih, kontroliranih ispitivanja i metaanaliza te uočenih nedostataka u hrvatskoj kliničkoj praksi i organizaciji zdravstvene skrbi. Tvrdnje su bile grupirane u sedam domena: konceptualna definicija debljine; dijagnostički kriteriji i probir; načela liječenja; farmakoterapija; barijatrijska/metabolička kirurgija; zdravstveni sustav i javne politike; stupnjevanje dokaza.

Sudionici su ocjenjivali svaku tvrdnju koristeći 9-stupanjsku Likertovu ljestvicu (1–3: ne slažem se; 4–6: neodlučan/na; 7–9: slažem se). Potali su se slobodni tekstualni komentari radi prikupljanja kvalitativnih povratnih informacija i prijedloga za doradu. Pragovi konsenzusa unaprijed su definirani: snažan konsenzus: ≥ 80 % ocjena u rasponu 7–9; umjeren konsenzus: 60–79 % ocjena u rasponu 7–9; bez konsenzusa: < 60 % ocjena u rasponu 7–9.

U prvom krugu stručni panel procijenio je 33 tvrdnje koje su se odnosile na definiciju, dijagnozu, stupnjevanje i liječenje debljine. Snažan konsenzus (≥ 80 % slaganja) postignut je za većinu tvrdnji. Manji broj tvrdnji pokazao je umjeren konsenzus (60–79 %), ponajprije u vezi s: dijagnostičkom formulacijom debljine u odsutnosti očitog oštećenja ciljnih organa, preporučenom učestalosti kontrolnih pregleda, kriterijima za prilagodbu farmakoterapije nakon suboptimalnog odgovora te indikacijama za metaboličku/barijatrijsku kirurgiju pri nižim vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI). Kvalitativni komentari istaknuli su potrebu za jasnijim

razgraničenjem pretkliničke i kliničke debljine, većom fleksibilnošću u intervalima praćenja, eksplicitnom ponovnom procjenom prije intenziviranja liječenja te strožim kriterijima odabira bolesnika za kirurško liječenje pri nižem indeksu tjelesne mase. Sukladno tome, navedene tvrdnje su revidirane i ponovno ocijenjene u drugom krugu.

Nakon ugradnje rezultata prvog kruga i povratnih informacija stručnjaka, proveden je drugi Delphi krug. U drugom krugu svi sudionici ocijenili su sve revidirane tvrdnje unutar raspona slaganja (ocjene 7–9 na 9-stupanjskoj Likertovoj ljestvici), čime je postignut 100 % konsenzus za sve stavke drugog kruga. Niti jedna tvrdnja nije zahtijevala dodatne izmjene te nisu bili potrebni daljnji Delphi krugovi. Konsenzus je stoga formalno postignut nakon dva Delphi kruga.

Završne tvrdnje predstavljaju zajednički stručni konsenzus panela i čine dokaznu i konceptualnu osnovu ovog stajališta o dijagnostici, stupnjevanju i liječenju debljine u Republici Hrvatskoj.

1.2. Stupnjevanje dokaza i snaga preporuka

Kvaliteta dokaza i snaga preporuka stupnjevani su primjenom okvira prilagođenog GRADE metodologiji i recentnim europskim konsenzusnim dokumentima (10). Kvaliteta dokaza klasificirana je kao visoka, umjerena ili niska, ovisno o dizajnu studija, konzistentnosti rezultata i kliničkoj relevantnosti, dok je snaga preporuka (snažna ili uvjetna) odražavala

ravnotežu koristi i rizika, razinu stručnog slaganja, izvedivost te primjenjivost unutar hrvatskog zdravstvenog sustava. Snažne preporuke upućuju na visoko povjerenje u kliničku korist i široku primjenjivost, dok uvjetne preporuke podupiru individualizirano donošenje odluka u okolnostima veće nesigurnosti ili ograničenih resursa.

2. DEFINICIJA I DIJAGNOZA

2.1. Konceptualna definicija

Debljina je kronična, recidivirajuća i sustavna bolest obilježena prekomjernom količinom masnog tkiva koje narušava sveukupno zdravlje pojedinca (1-5). Suvremeni međunarodni okviri naglašavaju da se debljina ne može definirati isključivo tjelesnom veličinom te da indeks tjelesne mase služi kao alat za probir, a ne kao konačni dijagnostički kriterij (1-3). Dijagnoza

zahtijeva potvrdu povećane mase masnoga tkiva uz istodobno postojanje objektivnih pokazatelja zdravstvenog rizika ili disfunkcije, poput metaboličkih, mehaničkih, psiholoških i funkcionalnih posljedica (1-3,5). Ovakva konceptualizacija svrstava debljinu među druge kronične nezarazne bolesti te naglašava potrebu za ranim prepoznavanjem i dugoročnim, kontinuiranim liječenjem.

2.2. Dijagnostika i klasifikacija

Dijagnostika debljine integrira antropometrijska mjerenja s kliničkim dokazima disfunkcije, odražavajući pomak od kriterija temeljenih

isključivo na tjelesnoj masi prema konceptu debljine kao bolesti, u skladu s preporukama EASO (1) i *Lancet Commission* (3).

2.2.1. Antropometrijska komponenta

Antropometrijska procjena ostaje prvi korak u prepoznavanju osoba s povećanim rizikom. Kategorije indeksa tjelesne mase (BMI-ja) slijede smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO): normalna tjelesna masa (18,5–24,9 kg/m²), prekomjerna tjelesna masa (25,0–29,9 kg/m²), debljina I. stupnja (30,0–34,9 kg/m²), debljina II. stupnja (35,0–39,9 kg/m²) te debljina III. stupnja (≥40 kg/m²) (1-3). U hrvatskom kontekstu navedeni BMI pragovi primjenjuju se u općoj populaciji, dok se za osobe azijskog podrijetla preporučuju niži granični kriteriji zbog razlika u riziku povezanom s masom masnoga tkiva (prekomjerna tjelesna masa ≥23 kg/m², debljina ≥27,5 kg/m²) (1-3). Omjer opsega struka i tjelesne visine (*waist-to-height ratio*,

WtHR) omogućuje dodatnu stratifikaciju rizika te ga NICE smjernice iz 2025. godine (2) prepoznaju kao ključni pokazatelj kardiometaboličkog rizika sa slijedećim pragovima: <0,50 (nizak rizik), 0,50–0,59 (povišen rizik) i ≥0,60 (visok rizik). Opseg struka dodatno precizira procjenu rizika, pri čemu se zdravstveno rizičnim smatraju vrijednosti ≥94 cm (povišen rizik) i ≥102 cm (visok rizik) u muškaraca te ≥80 cm (povišen rizik) i ≥88 cm (visok rizik) u žena (1-3). Navedene mjere omogućuju identifikaciju osoba s prekomjernom masom masnoga tkiva, međutim, dijagnoza debljine kao bolesti zahtijeva postojanje odgovarajućih dokaza narušenog zdravlja.

2.2.2. Klinička komponenta

Klinička dijagnoza debljine postavlja se kada prekomjerna masa masnoga tkiva dovodi do mjerljivih zdravstvenih posljedica. Navedeno zahtijeva adekvatnu procjenu kroz metaboličku, mehaničku, psihološku i funkcionalnu domenu, uključujući procjenu razvitka inzulinske rezistencije, preddijabetesa/šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije, arterijske hipertenzije,

opstruktivne apneje u snu, osteoartritisu, depresivnih simptoma, poremećaja hranjenja, ograničenja pokretljivosti, sarkopenije, kao i drugih poremećaja povezanih s debljinom (1–5). Klinička komponenta osigurava da dijagnoza odražava stvarno opterećenje bolešću, a ne samo tjelesnu veličinu, te omogućuje individualizirano planiranje liječenja.

2.3. Lancet 2025 okvir

Lancetova komisija iz 2025. godine predlaže dvostupanjski dijagnostički okvir koji razlikuje pretkliničku i kliničku debljinu (3):

Pretklinička debljina: obilježena je potvrđenom prekomjernom masom masnoga tkiva u odsutnosti disfunkcije ciljnih organa ili funkcionalnih ograničenja. Osobe su klinički asimptomatske, ali imaju povećan rizik progresije u klinički manifestnu bolest.

Klinička debljina: definira se prisutnošću disfunkcije organa ili značajnim funkcionalnim ograničenjima povezanim s prekomjernom masom masnoga tkiva. Dijagnostički kriteriji uključuju:

- najmanje jedan mjerljiv klinički znak oštećenja tkiva ili organa (npr. preddijabetes/šećerna bolest tipa 2, arterijska hipertenzija, masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom, opstruktivna apneja u snu, sindrom policističnih jajnika), ili
- značajna ograničenja u svakodnevnom funkcioniranju, uključujući ograničenu pokretljivost ili smanjenu sposobnost samostalne skrbi.

Ovaj okvir redefinira debljinu kao bolest već u ranijim fazama, prije razvoja teških komplikacija, omogućujući raniju intervenciju i stratifikaciju intenziteta liječenja.

2.4. EASO 2024 okvir

Sustav gradacije EASO-a iz 2024. godine pruža strukturirani pristup procjeni težine bolesti integriranjem mjera mase masnoga tkiva s prisutnošću i opsegom komplikacija povezanih s debljinom. Ovaj okvir razvrstava pojedince u četiri stupnja na temelju kliničkog opterećenja bolešću i funkcionalnog utjecaja (1).

Stupanj 0 označava povećanu masu masnoga tkiva bez prepoznatljivih komplikacija.

Stupanj 1 uključuje osobe s ranim ili blagim poremećajima povezanim s debljinom, poput inzulinske rezistencije/preddijabetesa ili granično povišenih vrijednosti arterijskog tlaka.

Stupanj 2 označava prisustvo razvijene bolesti, uključujući šećernu bolest tipa 2, kardiovaskularnu bolest ili s poremećajem metabolizma udruženu masnu bolest jetre (MASLD).

Stupanj 3 označava teško oštećenje ciljnih organa ili značajnu onesposobljenost, primjerice uznapredovalo zatajivanje srca ili uznapredovali osteoartritis koji ograničava svakodnevne aktivnosti.

Sustav gradacije izravno utječe na odluku o terapiji. Osobe u stupnjevima 0–1 kandidati su za intervencije usmjerene primarno na

promjenu životnog stila, uz mogućnost primjene farmakoterapije u svrhu sprječavanja progresije bolesti. Nasuprot tomu, bolesnici u stupnjevima 2–3 zahtijevaju intenzivno medicinsko liječenje, često uključujući visokoučinkovitu farmakoterapiju za liječenje

debljine te, kada je primjereno, barijatrijsku kirurgiju. Okvir osigurava da intenzitet liječenja odgovara težini bolesti, podupirući pristup liječenju debljine temeljen na načelima precizne medicine.

2.5. NICE 2025 okvir

NICE smjernice iz 2025. godine naglašavaju sveobuhvatnu dijagnostičku strategiju koja integrira antropometrijska mjerenja s kliničkom procjenom kako bi se izbjeglo neprepoznavanje komplikacija u osoba čiji indeks tjelesne mase (BMI) ne odražava u potpunosti rizik povezan s masom masnoga tkiva (2). NICE preporučuje kombiniranu primjenu indeksa tjelesne mase (BMI) i omjera opsega struka i tjelesne visine (WtHR) u svih odraslih osoba, budući da WtHR bolje predviđa kardiometabolički rizik te bi se trebao rutinski koristiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ključno načelo smjernica jest izbjegavanje nekritičnog pripisivanja simptoma debljini,

(*diagnostic overshadowing*), čime se osigurava da se simptomi poput umora, bolova u zglobovima, depresije ili poremećaja spavanja ne pripisuju automatski debljini bez odgovarajuće dijagnostičke obrade. NICE nadalje preporučuje sustavni probir na metaboličke, jetrene, respiratorne, reproduktivne, mehaničke i psihološke komplikacije debljine u trenutku postavljanja dijagnoze, neovisno o kategoriji indeksa tjelesne mase (BMI). Ovakav pristup omogućuje ranije otkrivanje klinički značajne bolesti te je usklađen s modernim modelima skrbi za kronične bolesti koji naglašavaju prevenciju, modifikaciju rizika i individualizirane intervencije.

2.6. Hrvatska adaptacija

Kako bi se međunarodni standardi primijenili unutar hrvatskog zdravstvenog sustava, nacionalni okvir za dijagnostiku i liječenje debljine mora uzeti u obzir lokalnu epidemiologiju, kapacitete zdravstvenog sustava i politike financiranja zdravstvene skrbi. Primarna zdravstvena zaštita predstavlja temelj ranog otkrivanja debljine, pri čemu se preporučuje godišnje mjerenje indeksa tjelesne mase (BMI), opsega struka te izračun omjera opsega struka i tjelesne visine (WtHR) u svih odraslih osoba. Elektronički medicinski zapisi trebali bi uključivati adekvatno dokumentiranje debljine prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti i stanja (MKB-10 (ICD-10): E66) kako bi se osiguralo longitudinalno praćenje bolesnika i omogućila uspostava strukturirane skrbi.

Prioritet pri probiru treba dati osobama s povišenim rizikom, uključujući one s obiteljskom anamnezom šećerne bolesti tipa 2 ili kardiovaskularnih bolesti, žene u postmenopauzi, trudnice i žene u postpartalnom razdoblju, bolesnike s psihijatrijskim poremećajima te osobe koje uzimaju lijekove povezane s porastom tjelesne mase.

Dijagnostička potvrda u Hrvatskoj trebala bi uključivati antropometrijsku procjenu uz standardizirani laboratorijski panel (glukoza/HbA_{1c}, lipidni profil, ALT, AST, kreatinin, eGFR, urat, TSH; opcionalno još i 25(OH)D₃, KKS, FIB-4). Dodatne laboratorijske i dijagnostičke pretrage poput bioimpedancijske ili DXA analize sastava tijela, polisomnografije kod sumnje na opstruktivnu apneju u snu te slikovnih metoda uključujući ultrazvuk

jetre trebale bi se provoditi kada su klinički indicirane.

Ovakav strukturirani dijagnostički pristup osigurava točnu klasifikaciju bolesti i podupire pravodobno započinjanje intervencija usmjerenih na promjenu životnog stila, farmakološko liječenje i kirurške zahvate (Tablica 1.).

Sažetak hrvatske adaptacije:

- **Primarna zdravstvena zaštita** predstavlja prvu liniju skrbi: svim odraslim osobama potrebno je mjeriti indeks tjelesne mase (BMI), opseg struka te izračunati omjer struka i tjelesne visine (WtHR) najmanje jednom godišnje.
- **Elektronički medicinski zapisi** trebali bi uključivati debljinu kao kroničnu dijagnozu uz odgovarajuće dokumentiranje (MKB-10: E66).
- **Prioritet probira** trebaju imati odrasle osobe s obiteljskom anamnezom šećerne bolesti tipa 2 ili kardiovaskularnih bolesti,

žene u postmenopauzi, trudnice i žene u postpartalnom praćenju, bolesnici s psihijatrijskim poremećajima te osobe na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji potiču porast tjelesne mase (1–5,8).

Dijagnostička potvrda u Hrvatskoj trebala bi uključivati:

- Indeks tjelesne mase (BMI) u kombinaciji s opsegom struka i omjerom opsega struka i tjelesne visine (WtHR).
- Laboratorijsku obradu: glukoza/HbA_{1c}, lipidni profil, ALT, AST, kreatinin, eGFR, TSH (opcionalno i 25(OH)D₃, KKS, FIB-4).
- Bioimpedancijsku ili DXA analizu sastava tijela te slikovne metode poput ultrazvuka jetre i drugih prema kliničkoj indikaciji.
- Polisomnografiju ili drugu validiranu pretragu spavanja kod sumnje na opstruktivnu apneju u snu u specijaliziranim centrima.

Tablica 1. Klasifikacija debljine prema stupnjevima određuje terapijski fokus

Stadij	Kriteriji	Terapijski fokus
Stadij 0 Preklinička debljina	BMI ≥ 30 kg/m ² , WtHR ≥ 0.50 , bez trenutnog oštećenja tkiva ili organa ili funkcionalnog oštećenja	Promjena životnog stila; godišnje praćenje; razmotriti preventivnu farmakoterapiju (ovisno o preferencijama bolesnika)
Stadij 1 Blaga debljina	Blagi funkcionalni učinak (npr. povišeni arterijski tlak, inzulinska rezistencija)	Strukturirani program promjene životnog stila + farmakoterapija (razmotriti inkretinsku terapiju); upućivanje nutricionistu i fizioterapeutu
Stadij 2 Umjerena debljina	Potvrđena bolest povezana s debljinom (npr. šećerna bolest tipa 2, MASLD, PCOS, opstruktivna apneja u snu) ili funkcionalno ograničenje	Intenzivno medikamentozno liječenje (razmotriti inkretinsku terapiju ovisno o dokazima organoprotekcije); razmotriti rano upućivanje na metaboličko/barijatrijsko savjetovanje; psihološka potpora
Stadij 3 Teška debljina	Višestruki komorbiditeti s oštećenjem ciljnih organa ili značajno funkcionalno oštećenje (npr. nemogućnost obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, teška opstruktivna apneja u snu, kronično zatajivanje srca)	Prioritetno upućivanje na kiruršku evaluaciju; kombinirana farmakološka (razmotriti inkretinsku terapiju ovisno o dokazima organoprotekcije), kirurška i multidisciplinarna skrb; strukturirana rehabilitacija

3. OSNOVNA NAČELA LIJEČENJA

Liječenje debljine zahtijeva pristup utemeljen na modelu kronične bolesti koji integrira intervencije usmjerene na promjenu životnog stila, psihološku potporu, farmakoterapiju i metaboličku kirurgiju, u skladu sa stupnjem bolesti, profilom komorbiditeta i preferencijama bolesnika (1–5,8,9). Sveobuhvatni ciljevi

liječenja uključuju sprječavanje progresije iz pretkliničke u kliničku debljinu, postizanje remisije ili poboljšanja statusa komplikacija, smanjenje kardiometaboličkog i mehaničkog opterećenja te unapređenje kvalitete života i psihološke dobrobiti.

3.1. Ciljevi liječenja

Budući da je debljina recidivirajuća kronična bolest, ciljevi liječenja nadilaze isključivo smanjenje tjelesne mase. Ključni ciljevi uključuju poboljšanje metaboličkog zdravlja, sprječavanje ili odgađanje razvoja bolesti povezanih s debljinom, poticanje remisije kada je ona moguća (npr. predijabetes ili MASLD) te smanjenje funkcionalnih ograničenja,

poput onih uzrokovanih osteoartritisom ili opstruktivnom apnejom u snu (1–5,8,9). Terapijski ciljevi trebaju biti individualizirani i redovito revidirani, uz uvažavanje činjenice da umjeren i dugoročno održiv gubitak tjelesne mase kod mnogih bolesnika može donijeti nerazmjerno velike zdravstvene dobrobiti.

3.2. Temeljni stupovi liječenja

Liječenje debljine obuhvaća četiri međusobno povezana temeljna stupa:

1. Promjena životnog stila

Kao temelj svih terapijskih planova, intervencije usmjerene na promjenu životnog stila uključuju individualiziranu medicinsku nutritivnu terapiju, strukturiranu tjelesnu aktivnost, optimizaciju sna i upravljanje stresom. Multidisciplinarna potpora - osobito nutricionista i fizioterapeuta preporučuje se kada je dostupna (1–5,8,9,11).

2. Psihološka potpora

Bihevioralna terapija, motivacijsko intervjuiranje i druge psihološke intervencije pomažu u liječenju emocionalnog jedenja, depresije i anksioznosti kao i smanjenju stigme povezane s prekomjernom tjelesnom masom. Iako je pristup psihološkim intervencijama u mnogim

sredinama ograničen, dokazano je da njihovo uključivanje u process liječenja poboljšava suradljivost bolesnika i dugoročne ishode liječenja (1-5).

3. Farmakoterapija

Lijekovi za liječenje debljine predstavljaju dokazano učinkovitu nadopunu intervencijama usmjerenima na promjenu životnog stila te su indicirani u odraslih osoba s vrijednošću BMI ≥ 30 kg/m² ili ≥ 27 kg/m² uz prisutne komplikacije povezane s prekomjernom tjelesnom masom, uz mogućnost proširenja indikacije na BMI ≥ 25 kg/m² kada omjer opsega struka i tjelesne visine te kliničke značajke upućuju na povišen kardiometabolički rizik (1–5,8,9).

4. Metabolička/barijatrijska kirurgija

Kirurško liječenje predstavlja opciju liječenja za osobe s teškom debljinom ili debljinom praćenom nekontroliranim metaboličkom

bolešću te ostaje najučinkovitija intervencija za dugoročno smanjenje tjelesne mase

i modificiranje tijeka bolesti u pažljivo odabranih bolesnika (1-3,5).

3.3. Farmakoterapija

Farmakoterapija predstavlja jedan od temelja suvremenog liječenja debljine i preporučuje se kao dio sveobuhvatnog pristupa kroničnoj bolesti. Uvođenje lijekova treba temeljiti na vrijednostima indeksa tjelesne mase, stupnju bolesti, profilu komorbiditeta i individualnim prioritetima bolesnika. Svi lijekovi za liječenje debljine trebaju se propisivati uz strukturirane intervencije usmjerene na promjenu životnog stila, uz redovitu procjenu učinkovitosti i podnošljivosti terapije (1-5,8,9).

Opće indikacije

- BMI \geq 30 kg/m² ili
- BMI \geq 27 kg/m² uz prisutnost barem jedne komplikacije/komorbiditeta povezanih s debljinom (npr. preddijabetes, šećerna bolest tipa 2, arterijska hipertenzija, dislipidemija, opstruktivna apneja u snu, MASLD) ili
- BMI \geq 25 kg/m² uz povišen kardiometabolički rizik, definiran omjerom opsega struka i tjelesne visine (WtHR) \geq 0,5 (1-5,8,9).

Farmakoterapiju je potrebno provoditi dugoročno radi održavanja smanjenja tjelesne mase i postignutih kardiometaboličkih dobrobiti, analogno farmakološkom liječenju drugih kroničnih nezaraznih bolesti poput arterijske hipertenzije ili šećerne bolesti.

3.3. Lijekovi za liječenje debljine dostupni u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je dostupno više lijekova za liječenje debljine koji se razlikuju prema mehanizmu djelovanja, učinkovitosti, podnošljivosti i metaboličkim i organoprotektivnim učincima. Odabir terapije treba biti individualiziran, uzimajući u obzir ciljeve liječenja, očekivani učinak na smanjenje tjelesne mase, sveukupni klinički profil bolesnika i njegove preferencije (Tablica 2.).

Tirzepatid (dualni agonist GIP/GLP-1 receptora)

Tirzepatid je visoko učinkovit lijek za smanjenje tjelesne mase, s prosječnim gubitkom od 15 -21 % zabilježenim u kliničkim ispitivanjima (11-14). Dovodi do značajnog sniženja vrijednosti HbA_{1c} te izrazitog smanjenja rizika progresije iz preddijabetesa u šećernu bolest tipa 2. Dosljedno se bilježe i umjerena sniženja sistoličkog arterijskog

tlaka te poboljšanja vrijednosti triglicerida i ne-HDL kolesterola. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne prirode, osobito tijekom faze titracije doze. Zbog visoke učinkovitosti i snažnih metaboličkih učinaka, tirzepatid je prikladan za osobe koje teže značajnom smanjenju tjelesne mase uz dodatna poboljšanja glikemijskih i lipidnih parametara.

Semaglutid (agonist GLP-1 receptora)

Semaglutid je visoko učinkovit lijek koji dovodi do smanjenja tjelesne mase od 12-21% zabilježenim u kliničkim ispitivanjima (14-18) te rezultira klinički značajnim poboljšanjima glikemijske kontrole, uključujući regresiju iz predijabetesa u normoglikemiju. Također umjereno snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak te poboljšava vrijednosti triglicerida i kolesterola. Gastrointestinalni simptomi povezani su s dozom i u pravilu

su podnošljivi uz postupnu titraciju. Zbog visoke učinkovitosti, organoprotektivnih učinaka i smanjenja kardiovaskularnih rizika semaglutid je prikladan za osobe koje kao prioritet imaju značajno smanjenje tjelesne mase uz dosljedna poboljšanja više kardiometaboličkih čimbenika rizika.

Liraglutid (agonist GLP-1 receptora)

Liraglutid dovodi do umjerenog smanjenja tjelesne mase od 7–9 % (18–20) te poboljšava glikemijsku kontrolu uz dokazano smanjenje rizika progresije iz preddijabetesa u šećernu bolest tipa 2. Učinci na arterijski tlak su umjereni, dok lipidni profil pokazuje smanjenje vrijednosti triglicerida i LDL kolesterola. Svakodnevna primjena u obliku supkutane injekcije i gastrointestinalne nuspojave mogu ograničiti dugoročnu adherenciju u dijela bolesnika, no liraglutid ostaje učinkovita terapijska opcija kada tjedne inkretinske terapije nisu dostupne ili nisu preferirane.

Naltrekson/bupropion (oralna kombinacija)

Kombinacija naltreksona i bupropiona dovodi do smanjenja tjelesne mase od približno 5–6 % (21) te je povezana s manjim poboljšanjima HDL kolesterola i vrijednosti

triglicerida. Međutim, ovaj lijek može povisiti arterijski krvni tlak i srčanu frekvenciju te je kontraindiciran u bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom (21,22). Predstavlja alternativu za osobe koje ne mogu koristiti terapije temeljene na inkretinima ili preferiraju oralni oblik liječenja; međutim, trenutačno nije dostupan u Hrvatskoj.

Orlistat

Orlistat dovodi do skromnog smanjenja tjelesne mase od 3–5 %, ali ima povoljne učinke na vrijednosti LDL kolesterola, ukupnog kolesterola i arterijskog tlaka, što je potvrđeno u više randomiziranih kliničkih ispitivanja (6,7,23,24). Gastrointestinalne nuspojave mogu ograničiti adherenciju, no istodobno mogu potaknuti bolesnike na smanjenje unosa prehrambenih masti. Njegova glavna prednost jest potpuna pokrivenost troškova liječenja od strane nacionalnog osiguravatelja u Hrvatskoj, što ga čini najdostupnijom farmakološkom opcijom u uvjetima ograničenih zdravstvenih resursa.

Tablica 2. Lijekovi za liječenje debljine: učinkovitost, titracija i nuspojave

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

LIJEK	TIRZEPATID (MOUNJARO®)	
NAČIN PRIMJENE	s.c. 1x tjedno	
DOZIRANJE/ TITRACIJA	2,5 mg (4 tjedna) > 5 mg (4 tjedna ili dulje) > 7,5 mg (4 tj.) > 10 mg (4 tjedna ili dulje) > 12,5 mg (4 tj.) > 15 mg	
	<p>Dodatna napomena: 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 5 mg, 10 mg ili 15 mg.</p>	
GLAVNE NUSPOJAVE	GI nuspojave; mogućnost nastanka i akutizacije kolelitijaze; smanjenje učinka oralne kontracepcije; savjetuje se neoralna metoda kontracepcije 4 tj. nakon početka/eskalacije doze	PROSJEČAN GUBITAK TM (%) 20–22%

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

3.5. Stratifikacija prema stupnju bolesti

Farmakološke preporuke u ovoj pozicijskoj izvaji usklađene su s okvirom Europskog udruženja za proučavanje debljine (EASO) koji su predložili McGowan i sur., a koji zagovara odabir lijekova za liječenje debljine temeljen na stupnju bolesti i prisutnim komorbiditetima, uz davanje prednosti lijekovima s dokazanim organoprotektivnim učincima koji nadilaze sam gubitak tjelesne mase (8). Ovakav pristup u skladu je i sa smjericama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) o primjeni terapija temeljenih na GLP-1 za liječenje debljine u odraslih, koje uvjetno preporučuju dugotrajnu primjenu agonista GLP-1 receptora i dualnih agonista GIP/GLP-1 receptora kao dijela integriranog modela skrbi za kronične bolesti, uz izričito razmatranje pitanja pravednosti, dostupnosti i kapaciteta

zdravstvenog sustava (9). Stoga liječenje treba individualno prilagoditi prema stupnju bolesti i prisutnosti komplikacija:

- **Pretklinička debljina:** naglasak je na učinkovitom smanjenju tjelesne mase i sprječavanju progresije bolesti. Visokoučinkoviti lijekovi (tirzepatid, semaglutid) prikladni su za motivirane bolesnike ili za osobe koje se pripremaju za ortopedske ili reproduktivne intervencije.
- **Klinička debljina:** terapiju treba usmjeriti prema dominantnom komorbiditetu, s prioritetom na metaboličke, kardiovaskularne, jetrene, respiratorne ili muskuloskeletne koristi, ovisno o kliničkom profilu bolesnika.

3.6. Dokazi iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT): farmakoterapija debljine u prevenciji i liječenju komorbiditeta

Učinci lijekova za liječenje debljine na kardiometaboličke rizične faktore

Lijekovi za liječenje debljine ostvaruju klinički značajna poboljšanja brojnih metaboličko-kardiovaskularnih čimbenika rizika, neovisno o samom smanjenju tjelesne mase (Tablica 3.). Agonisti GLP-1 receptora i dualni agonisti GIP/GLP-1 receptora pokazuju najsnažnije učinke. Semaglutid poboljšava glikemijsku kontrolu, potiče regresiju iz preddijabetesa u normoglikemiju te smanjuje progresiju u šećernu bolest tipa 2, što je dosljedno pokazano u STEP programu kliničkih ispitivanja (15-18,26). Tirzepatid postiže još izraženiji učinak na glikemiju i približno 90-postotno smanjenje incidencije šećerne bolesti u produženom praćenju studije SURMOUNT-1 (11-13, 26). Semaglutid za 20 % smanjuje rizik za razvoj velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja prema rezultatima studije kardiovaskularnih ishoda SELECT (27), dok je tirzepatid u studiji SUMMIT doveo do smanjenja hospitalizacija zbog zatajivanja srca i kompozitnih kardiovaskularnih ishoda (28). Nadalje, semaglutid je u populaciji bolesnika sa zatajivanjem srca uz očuvanu ejijsku frakciju (HFpEF) značajno poboljšao simptome i funkcionalni kapacitet u studiji STEP-HFpEF (29).

U kontekstu arterijskog tlaka i lipidnog profila, liraglutid i semaglutid dovode do umjerenog sniženja sistoličkog arterijskog tlaka (14-21,30)

te klinički značajnih poboljšanja vrijednosti triglicerida i ne-HDL kolesterola (14-21,30). Tirzepatid pokazuje najsnažniji učinak u pogledu redukcije sistoličkog arterijskog tlaka (31), kao i vrijednosti lipidnog profila (12,13,30). Orlistat snižava LDL kolesterol i ukupni kolesterol te dovodi do manjih smanjenja arterijskog tlaka, što je potvrđeno u više kliničkih ispitivanja (6,7,24,25). Kombinacija naltreksona i bupropiona povezana je s umjerenim poboljšanjima vrijednosti triglicerida i HDL kolesterola, ali može dovesti do porasta arterijskog tlaka i srčane frekvencije, kako je pokazano u studiji COR-I i analizama kardiovaskularne sigurnosti (22,23). Tirzepatid i liraglutid pokazuju povoljne učinke i u drugim metaboličko-kardiovaskularnim stanjima povezanim s debljinom, uključujući klinički značajno smanjenje indeksa apneja-hipopneja u opstruktivnoj apneji u snu (32-34); liraglutid, semaglutid i tirzepatid imaju povoljan učinak na rezoluciju MASLD-a, dok semaglutid i tirzepatid smanjuju fibrozu (35-36). Dokazano je smanjenje boli i poboljšanje funkcionalnosti u bolesnika s osteoartritisom liječenih semaglutidom (38). U cjelini, ovi učinci podupiru preferencijalnu primjenu visokoučinkovitih terapija temeljenih na inkretinima kada su dostupne.

Tablica 3. Učinci lijekova za liječenje debljine na kardiometaboličke čimbenike rizika

Lijek (ključne reference)	Glikemijski učinci	Arterijski tlak	Lipidni učinci	GRADE
Tirzepatid (11-13,26,30,31)	Izraženo sniženje HbA _{1c} ; snažna prevencija T2D	↓ sistolički tlak/ dijastolički tlak	↓ trigliceridi, ↓ ne-HDL; ↑ HDL	Visoka / snažna
Semaglutid (15-18,26,30)	Značajno poboljšanje HbA _{1c} ; prevencija T2D	↓ sistolički / dijastolički tlak	Poboljšanje TG, LDL i ne-HDL	Visoka / snažna
Liraglutid (19-21,26,30)	Poboljšanje HbA _{1c} ; 79 % ↓ progresije u T2D	↓ sistolički tlak (blago)	Poboljšanje TG i LDL	Visoka / snažna
Naltrekson/bupropion (22,23)	Blago poboljšanje HbA _{1c}	Neutralno ili blagi ↑ tlaka/srčane frekvencije	Blagi ↑ HDL, umjereno ↓ TG	Umjerena / uvjetna
Orlistat (6,7,24,25)	Slabi glikemijski učinak; smanjenje incidencije T2D	↓ sistolički/ dijastolički tlak (blago)	↓ LDL, ↓ ukupni kolesterol; umjeren ↑ HDL	Umjerena / uvjetna

Učinci lijekova za liječenje debljine na komorbiditete povezane s debljinom

Lijekovi za liječenje debljine imaju pleiotropne učinke koji imaju važnu ulogu u odabiru terapije jer omogućuju ciljano liječenje prema dominantnom kliničkom fenotipu bolesnika (Tablica 4.).

Kardiovaskularna bolest (KVB)

Ispitivanje SELECT (NEJM, 2023.) pokazalo je da semaglutid u dozi od 2,4 mg smanjuje učestalost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE: kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) za 20 % (HR 0,80; 95 % CI 0,72–0,90) u osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili debljinom i postojećom kardiovaskularnom bolešću, ali bez šećerne bolesti (27). Riječ je o prvom randomiziranom kontroliranom ispitivanju koje je nedvojbeno dokazalo prevenciju kardiovaskularnih događaja primjenom lijeka za liječenje debljine. Nadalje, unaprijed definirane analize pokazale su smanjenu progresiju u šećernu bolest tipa 2 te veći udio regresije preddijabetesa u normoglikemiju. Stoga semaglutid ima prioritet u liječenju bolesnika s debljinom i postojećom kardiovaskularnom bolešću.

Zatajivanje srca (HF)

Studija STEP-HFpEF pokazala je da semaglutid u dozi od 2,4 mg tijekom 52 tjedna značajno poboljšava simptome zatajivanja srca procijenjene pomoću KCCQ-CSS upitnika, kao i toleranciju napora mjerenu šestominutnim testom hoda (29). Ispitivanje SUMMIT pokazalo je da tirzepatid ne samo da poboljšava simptome, već i smanjuje rizik kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti ili pogoršanja zatajivanja srca (HR 0,62; 95 % CI 0,41–0,95) (28). Na temelju ovih rezultata, tirzepatid predstavlja prvi lijek za liječenje debljine s dokazanim smanjenjem neželjenih događaja povezanih sa zatajivanjem srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF).

Opstruktivna apneja u snu (OSA)

Program SURMOUNT-OSA ispitao je učinkovitost tirzepatida u bolesnika s umjerenom do teškom opstruktivnom apnejom u snu i debljinom i to u bolesnika s i bez primjene CPAP uređaja (32). Tirzepatid je doveo do izrazitog smanjenja apneja-hipopneja indeksa (AHI) u usporedbi s placebom (-20 odnosno -23,8 događaja na sat). Liraglutid u dozi od 3,0 mg također je pokazao umjerenom smanjenje AHI-a (razlika -6,1 događaj/sat u odnosu na placebo) (33). Tirzepatid je trenutačno odobren od strane FDA za liječenje OSA u odraslih osoba s debljinom te predstavlja preferirani terapijski izbor u bolesnika s ovom komorbiditetom.

S premećajem metabolizma povezana masna bolest jetre (MASLD/MASH)

Kliničko, randomizirano, kontrolirano ispitivanje s GLP-1 receptor agonistom liraglutidom (studija LEAN) prvo je koje je pokazalo histološku rezoluciju MASH-a u značajnom udjelu bolesnika (39 % u odnosu na 9 % u placebo skupini) (35). Semaglutid je pokazao snažnije učinke: faza 2 ispitivanja (NEJM, 2021.) dokazala je rezoluciju MASH-a bez pogoršanja fibroze, dok je faza 3 - studija ESSENCE (NEJM, 2025.) potvrdila značajna poboljšanja i steatohepatitisa i fibroze (36). Tirzepatid je u studiji SYNERGY-NASH (NEJM, 2024.) također pokazao visoke stope rezolucije MASH-a uz istodobno poboljšanje fibroze (37). Uzimajući navedeno u obzir, semaglutid i tirzepatid imaju prioritet u liječenju bolesnika s debljinom i MASLD-om.

Osteoartritis koljena (OA)

Ključno randomizirano kliničko ispitivanje istražilo je učinke semaglutida u dozi od 2,4 mg u bolesnika s osteoartritisom koljena i debljinom. Semaglutid je doveo do klinički značajnog smanjenja boli prema WOMAC ljestvici te poboljšanja tjelesne funkcije tijekom 68 tjedana praćenja (38). Ovo ispitivanje pokazuje da smanjenje tjelesne mase postignuto semaglutidom može izravno poboljšati muskuloskeletne ishode u bolesnika s osteoartritisom koljena.

Šećerna bolest tipa 2 (prevencija)

Ispitivanje SCALE *Obesity & Prediabetes* pokazalo je da liraglutid u dozi od 3,0 mg smanjuje rizik progresije u šećernu bolest tipa 2 za 79 % (HR 0,21; 95 % CI 0,13-0,34) tijekom 160 tjedana praćenja (19). Tirzepatid je u trogodišnjem produženom praćenju studije SURMOUNT-1 pokazao još snažniji preventivni učinak, smanjujući incidenciju novonastale šećerne bolesti na 1,3 % u usporedbi s 13,3 % u placebo skupini tijekom 176 tjedana (HR 0,07; 95 % CI 0,0-0,1) (12). Klinički program STEP ispitivao je tjednu primjenu semaglutida u dozi od 2,4 mg u odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili debljinom (15-17). U svim studijama semaglutid je značajno povećao stopu regresije u normoglikemiju te smanjio progresiju u šećernu bolest tipa 2 u usporedbi s placebom (15-17,25). Semaglutid je i u studiji SELECT također pokazao signal za prevenciju šećerne bolesti (28). Zaključno, tirzepatid i semaglutid predstavljaju najučinkovitije farmakološke opcije za prevenciju šećerne bolesti tipa 2, dok i liraglutid pruža snažnu zaštitu.

Tablica 4. Sažetak randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) koja pokazuju korist farmakoterapije u prevenciji i/ili poboljšanju komorbiditeta povezanih s debljinom

Komorbiditet / kliničko područje	Lijek (reference)	Ključni nalazi	GRADE
Regresija preddijabetesa i prevencija šećerne bolesti tipa 2	Tirzepatid (12,13)	~90 % smanjenje progresije u T2D (produžetak SURMOUNT-1)	Visoka / snažna
	Semaglutid (15-17)	Visoka stopa povratka u normoglikemiju; smanjena incidencija T2D	Visoka / snažna
	Liraglutid (19-21)	79 % smanjenje progresije u T2D (SCALE)	Visoka / snažna
	Orlistat (6,7)	Smanjena incidencija šećerne bolesti (XENDOS)	Umjerena
MASLD / MASH	Semaglutid (36)	Histološka rezolucija NASH-a + poboljšanje fibroze (ESSENCE)	Visoka / snažna
	Tirzepatid (37)	Rezolucija + poboljšanje fibroze (SYNERGY-NASH)	Visoka / snažna
	Liraglutid (35)	Rano histološko poboljšanje (LEAN)	Umjerena
Kardiovaskularna bolest (ASCVD / MACE)	Semaglutid (27)	20 % smanjenje velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (SELECT)	Visoka / snažna
Zatajivanje srca (HFpEF) – klinički događaji	Tirzepatid (28)	Smanjenje hospitalizacija zbog HF i kompozitnih KV ishoda (SUMMIT)	Visoka / snažna
Zatajivanje srca (HFpEF) – simptomi i funkcija	Semaglutid (29)	Poboljšanje KCCQ-CSS i udaljenosti u 6-minutnom testu hoda (STEP-HFpEF)	Umjerena (ishodi temeljeni na simptomima)
Opstruktivna apneja u snu (OSA)	Tirzepatid (32,34)	Izraženo smanjenje AHI; remisija OSA; FDA odobrenje za OSA	Visoka / snažna
	Liraglutid (33,34)	Umjereno smanjenje AHI (SCALE Sleep Apnea)	Umjerena
Osteoartritis koljena (OA)	Semaglutid (38)	Klinički značajno smanjenje boli i poboljšanje funkcije	Visoka / snažna

3.7. HED-ov okvir za određivanje prioriteta pri odabiru farmakoterapije

HED-ov okvir za određivanje prioriteta naglašava pristup farmakoterapiji temeljen na stupnju bolesti i dominantnim komorbiditetima, čime se osigurava da intenzitet liječenja odgovara profilu bolesnika i težini bolesti (Tablica 5). U pretkliničkoj debljini prioritet je sprječavanje progresije, bolesti, pri čemu se visoko potentni lijekovi poput tirzepatida i semaglutida preporučuju kada je potreban značajan gubitak tjelesne mase, dok su opcije umjerene i niske potentnosti i dalje prikladne kada dostupnost ili podnošljivost ograničavaju izbor. U kliničkoj debljini terapiju treba prilagoditi dominantnom profilu komorbiditeta,

uz primjenu lijekova s najsnažnijim dokazima za regulaciju glikemije, lipida, krvnog tlaka, kardiovaskularnu zaštitu, te opstruktivne apneje u snu ili mišićno-koštanih simptoma. Trošak i dostupnost sastavni su dio HED preporuka: orlistat ostaje jedini lijek koji je u cijelosti pokriven sredstvima javnog zdravstvenog osiguranja u Hrvatskoj, dok su semaglutid, tirzepatid i liraglutid preferirani kada su financijski dostupni zbog veće učinkovitosti i metaboličkih koristi. Ovaj okvir osigurava pravedan, na dokazima utemeljen i individualiziran odabir terapije u različitim skupinama bolesnika.

Tablica 5. Algoritam farmakoterapije debljine prema stupnju bolesti

Klinički stupanj / profil bolesnika	Cilj liječenja	Preferirane farmakoterapijske opcije	GRADE
Pretklinička debljina Stupanj 0; bez komplikacija	Sprječavanje nastupa kliničke debljine; smanjenje tjelesne mase	Visoko učinkoviti: semaglutid, tirzepatid (visoka) Umjereno učinkoviti: liraglutid (visoka) Niskoučinkoviti: orlistat (umjerena)	Visoka / snažna za visokoučinkovite inkretine
Klinička debljina Stupnjevi 1–3; prisutne komplikacije	Sprječavanje progresije bolesti; organoprotekcija	Terapiju prilagoditi komorbiditetu: <ul style="list-style-type: none"> • KVB/MACE: semaglutid (visoka) • HFpEF: semaglutid ili tirzepatid (visoka) • MASLD/MASH: semaglutid ili tirzepatid (visoka) • Predijabetes/T2D: liraglutid / semaglutid / tirzepatid * (visoka) → orlistat (umjerena) • OSA: tirzepatid (visoka) > liraglutid (umjerena) • OA: semaglutid (visoka) 	Visoka / snažna za inkretine s dokazima organoprotekcije
Bilo koji stupanj uz nedostatan odgovor na terapiju	Optimizacija dugoročnog liječenja	Prijelaz na učinkovitiju terapiju, promjena terapijske klase ili kombinacija s kirurškim liječenjem	Visoka za strategiju eskalacije

* Ijekovi navedeni abecednim redom

Okvir prema trošku liječenja/dostupnosti

U kontekstu hrvatskog zdravstvenog sustava, obilježenog značajnim ograničenjima u nadoknadi troškova farmakoterapije debljine, određivanje terapijskih prioriteta među lijekovima za liječenje debljine, nužno podrazumijeva usklađivanje kliničke učinkovitosti s ekonomskom održivošću. Orlistat, ostaje jedini lijek za liječenje debljine sa široko dostupnom nadoknadom troškova te se posljedično koristi kao prvi izbor u okolnostima u kojima je trošak liječenja ključni ograničavajući čimbenik liječenja, unatoč njegovoj relativno skromnoj učinkovitosti u smanjenju tjelesne mase i ograničenom metaboličkom učinku. U bolesnika s raspoloživim financijskim sredstvima i/ili dodatnim osiguranjem, terapija bi se trebala temeljiti na inkretinima veće učinkovitosti, osobito semaglutidu i tirzepatidu. Razlozi zbog kojeg bi navedeni lijekovi trebali biti temelj njihovog liječenja su njihova superiorna

učinkovitosti u redukciji tjelesne mase i snažni dokazi o višesustavnoj organskoj zaštiti. To uključuje povoljne učinke na kardiovaskularne bolesti, zatajivanje srca, MASLD/MASH, osteoartritis, regresiju preddijabetesa te opstruktivnu apneju u snu. Liraglutid zauzima srednju poziciju unutar ove terapijske hijerarhije, nudeći klinički značajan gubitak tjelesne mase i preventivne metaboličke učinke uz niži trošak u odnosu na novije inkretinske lijekove, čime predstavlja prikladnu alternativu kada semaglutid ili tirzepatid nisu dostupni ili su financijski nedostupni. Kombinacija naltreksona i bupropiona nije dostupna u Hrvatskoj. Ovakav troškovno osjetljiv, hijerarhijski pristup ima za cilj osigurati pravedniji pristup farmakološkom liječenju debljine uz istodobnu optimizaciju kliničkih ishoda kada je primjena učinkovitijih terapija izvediva.

Tablica 6. Prioritizacija prema troškovima i pristupu (u hrvatskom kontekstu)

Troškovni razred (hrvatski kontekst)	Lijekovi	Klinička snaga	Preporučena upotreba	OCJENA
Prva linija (Pokriveno osiguranjem/jeftino)	Orlistat	Niska učinkovitost	Kada su troškovi ograničavajući; skromna metabolička korist	Umjereno/uvjetno
Poželjno ako je pristupačno	Semaglutid Tirzepatid	Visoka učinkovitost	Najbolje za mršavljenje i zaštitu organa (KVB, HFpEF, MASLD, OSA, OA)	Visoko/Jako
Alternativna opcija	Liraglutid	Srednja učinkovitost	Za intoleranciju, kontraindikacije ili ograničen pristup visokopotentnim sredstvima	Umjereno

Procjena indikacija za prekid terapije

Pravila prekida terapije osiguravaju učinkovitu primjenu lijekova za liječenje debljine te omogućuju pravodobno preusmjerenje bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje prema prikladnijim terapijskim opcijama. Terapijski odgovor treba se sustavno procjenjivati nakon uvođenja terapije i postizanja optimalne doze (1-3,8,9).

Vremenski okvir procjene:

- **Početna procjena:** 12 tjedana nakon postizanja maksimalno podnošljive doze.
- **Cjelovita procjena:** nakon 3–6 mjeseci, ovisno o lijeku i brzini titracije.

Farmakoterapiju treba prekinuti ili intenzivirati kada je prisutan bilo koji od sljedećih kriterija:

1. Nedostatan odgovor u pogledu tjelesne mase
 - Gubitak tjelesne mase <5 % nakon 3–6 mjeseci liječenja maksimalno podnošljivom dozom.
 - Kod lijekova veće učinkovitosti (npr. tirzepatid, semaglutid) može se primijeniti individualizirani prag odgovora; međutim, gubitak <5 % i dalje se smatra minimalno prihvatljivim kriterijem.
2. Suboptimalan metabolički odgovor
 - Izostanak poboljšanja glikemije, arterijskog tlaka, vrijednosti triglicerida ili drugih relevantnih metaboličkih pokazatelja unatoč dobroj adherenciji i primjeni pune terapijske doze.

3. Nepodnošljive nuspojave
 - Stalne gastrointestinalne, neuropsihijatrijske ili kardiovaskularne nuspojave koje se ne povlače unatoč prilagodbi doze.
4. Nedostatna adherencija ili prepreke dugotrajnoj primjeni
 - Ako se prepreke adherenciji ne mogu prevladati (npr. trošak terapije, odbojnost prema injekcijskoj primjeni), preporučuje se prelazak na prikladniju terapijsku alternativu.

Kada je ispunjeno pravilo prekida terapije:

- Intenzivirati liječenje primjenom lijeka veće potentnosti (npr. prelazak s liraglutida na semaglutid ili tirzepatid).
- Promijeniti terapijsku skupinu u slučaju da nuspojave ograničavaju podnošljivost lijeka.
- Razmotriti kombinirane pristupe (npr. farmakoterapija u kombinaciji sa strukturiranim programom promjene životnog stila).
- Procijeniti indikaciju za metaboličku/ bariatrijsku kirurgiju u osoba s bolešću stupnja 2–3 ili s perzistentnim komplikacijama.

Ova pravila prekida terapije osiguravaju da liječenje ostane učinkovito, racionalno i usklađeno s načelima liječenja kronične bolesti, sprječavajući dugotrajnu primjenu neučinkovite terapije te omogućujući pravodobnu eskalaciju liječenja u bolesnika koji zahtijevaju intenzivnije terapijske intervencije.

4. BARIJATRIJSKA (METABOLIČKA) KIRURGIJA

Metaboličko-barijatrijska kirurgija predstavlja najučinkovitiju, na dokazima utemeljenu intervenciju za postizanje značajnog i dugotrajnog smanjenja tjelesne mase te poboljšanja statusa brojnih komplikacija povezanih s debljinom (1-5). Kirurško liječenje treba promatrati kao sastavni dio strategije liječenja ove kronične bolesti, a ne kao terapiju posljednjeg izbora.

4.1. Indikacije

Metaboličko-barijatrijska operacija preporučuje se odraslim osobama koje ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija (4):

1. BMI ≥ 40 kg/m² neovisno o prisutnosti komorbiditeta.
BMI ≥ 35 kg/m² uz barem jednu značajnu komplikaciju povezanu s debljinom, uključujući šećernu bolest tipa 2, MASLD, opstruktivnu apneju u snu (OSA), arterijsku hipertenziju ili teški osteoartritis.
2. BMI ≥ 30 kg/m² uz nedostatno reguliranu šećernu bolest tipa 2 unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji.

Navedene indikacije podržavaju suvremene smjernice metaboličke kirurgije te sve snažnije dokaze da osobe s BMI 30–34,9 kg/m² ostvaruju značajne metaboličke koristi kada šećerna bolest ostaje loše kontrolirana unatoč optimalnom farmakološkom liječenju (4).

Upućivanje i evaluacija

Bolesnike je potrebno procijeniti u specijaliziranim centrima za metaboličku/barijatrijsku kirurgiju u skladu s nacionalnom zdravstvenom strukturom. Procjena mora uključivati (1-5):

- Kardiometaboličku obradu
- Psihološku i nutricionističku procjenu

- Probir na opstruktivnu apneju u snu (OSA) te MASLD/MASH
- Edukaciju o očekivanim ishodima, potrebi za doživotnom nutritivnom suplementacijom i dugoročnim praćenjem

Procedura

Najčešće izvođeni zahvati uključuju sleeve gastrektomiju, želučani *bypass* Roux-en-Y i želučani *bypass* s jednom anastomozom, koji svi rezultiraju značajnim dugoročnim smanjenjem tjelesne mase i poboljšanjem regulacije metaboličkih bolesti.

Postoperativna skrb

Doživotno praćenje bolesnika od ključne je važnosti. Ono uključuje (1-5):

- praćenje mikronutritivnih deficita (željezo, vitamin B12, folna kiselina, vitamin D, kalcij)
- redovitu procjenu statusa glikemije, lipida te bolesti jetre
- kontinuiranu psihološku potporu
- osnaživanje u pridržavanju prehrambenih preporuka i primjerene tjelesne aktivnosti
- rano prepoznavanje kirurških ili nutritivnih komplikacija.

U slučaju ponovnog porasta tjelesne mase može biti potrebna dodatna farmakoterapija, u skladu s modelom debljine kao kronične bolesti.

5. DUGOROČNO PRAĆENJE

S obzirom na kroničnu i recidivirajuću prirodu debljine, nužno je dugoročno, strukturirano praćenje kako bi se održalo smanjenje tjelesne mase i spriječili povratak komplikacija ili pogoršanje stanja (1-5).

Učestalost pregleda

- **Svakih 3 do 6 mjeseci** tijekom faze aktivnog smanjenja tjelesne mase ili titracije farmakoterapije.
- **Svakih 6–12 mjeseci** tijekom faze održavanja tjelesne mase.
- Češće u bolesnika s kompleksnim komorbiditetima, kao što su šećerna bolest tipa 2, HFpEF, MASLD ili opstruktivna apneja u snu (OSA).

Ključne sastavnice

1. Antropometrija

Redovito praćenje tjelesne mase, indeksa tjelesne mase (BMI), opsega struka i omjera struk–visina (WtHR).

2. Status metaboličkih, mehaničkih, psiholoških i funkcionalnih komorbiditeta i komplikacija

Periodična procjena glikemije, lipidnog profila, jetrenih enzima i funkcije jetre, arterijskog krvnog tlaka, simptoma opstruktivne apneje u snu te funkcionalnog statusa, uključujući bolove povezane s osteoartritisom.

3. Revizija farmakoterapije

Procjena učinkovitosti, podnošljivosti, adherencije i primjenjivosti pravila prekida terapije (npr. gubitak tjelesne mase <5 % nakon 3–6 mjeseci).

4. Potpora promjeni životnog stila i prehrane

Kontinuirana edukacija vezana uz prehrambene preporuke, tjelesnu aktivnost, higijenu sna i prema mogućnosti primjena bihevioralnih strategija.

5. Psihološko praćenje

Probir na depresiju, anksioznost, emocionalno jedenje i posljedice stigmatizacije vezane uz tjelesnu masu.

6. Koordinirana skrb

Suradnja između primarne zdravstvene zaštite, endokrinologije, hepatologije, kardiologije, medicine spavanja, ortopedija, timova za metaboličko-bariatrijsku kirurgiju, te po potrebi drugih struka.

6.

PREPORUKE ZA ZDRAVSTVENU POLITIKU U REPUBLICI HRVATSKOJ

Za učinkovito suočavanje s debljinom kao kroničnom bolešću nužna je sveobuhvatna nacionalna strategija. Sljedeće preporuke usklađene su sa suvremenim međunarodnim smjernicama (1–5) te strukturom zdravstvenog sustava Republike Hrvatske.

1. Formalno priznavanje debljine kao kronične bolesti

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje trebao bi formalno priznati debljinu kao kroničnu bolest te osigurati financiranje njezinog liječenja, čime bi se omogućili strukturirani, dugoročni i multidisciplinarni modeli skrbi.

2. Proširenje financiranja farmakoterapije temeljene na dokazima

Sustav financiranja trebao bi se proširiti/ preusmjeriti prema visokoučinkovitim lijekovima za liječenje debljine, poput tirzepatida, semaglutida i liraglutida, koji pokazuju superiorne učinke glede smanjenja tjelesne mase, poboljšanja metaboličke regulacije te ishoda liječenja komplikacija/komorbiditeta, posebice za najrizičnije bolesnike.

3. Uspostava regionalnih centara izvrsnosti

Potrebno je uspostaviti regionalne multidisciplinarnе centre za liječenje debljine koji bi pružali integriranu skrb, uključujući nutricionističko savjetovanje, fizikalnu terapiju, psihološku potporu, farmakoterapiju te metaboličku/barijatrijsku kirurgiju.

4. Financiranje strukturiranih životnih i bihevioralnih programa

Na nacionalnoj razini potrebno je financirati

strukturirane programe promjene životnog stila utemeljene na dokazima, koji bi se provodili u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i zajednici radi implementacije rane intervencije i dugoročne potpore.

5. Edukacija zdravstvenih djelatnika i inicijative za smanjenje stigme

Sveobuhvatnu edukaciju o dijagnostici i liječenju debljine, uključujući smanjenje stigme i predrasuda povezanih s tjelesnom masom, potrebno je integrirati u preddiplomsko i poslijediplomsko medicinsko obrazovanje te programe trajnog stručnog usavršavanja.

6. Rutinski probir debljine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Indeks tjelesne mase (BMI), opseg struka te omjer struka i tjelesne visine (WtHR) trebali bi se procjenjivati najmanje jednom godišnje kod svih odraslih osoba, uz podršku elektroničkih medicinskih zapisa za stupnjevanje debljine i sustavnu procjenu komplikacija odnosno komorbiditeta.

7. Nacionalni sustav praćenja i istraživačka infrastruktura

Potrebno je uspostaviti nacionalni registar radi praćenja prevalencije, kliničkih ishoda, primjene terapija te njihove troškovne učinkovitosti.

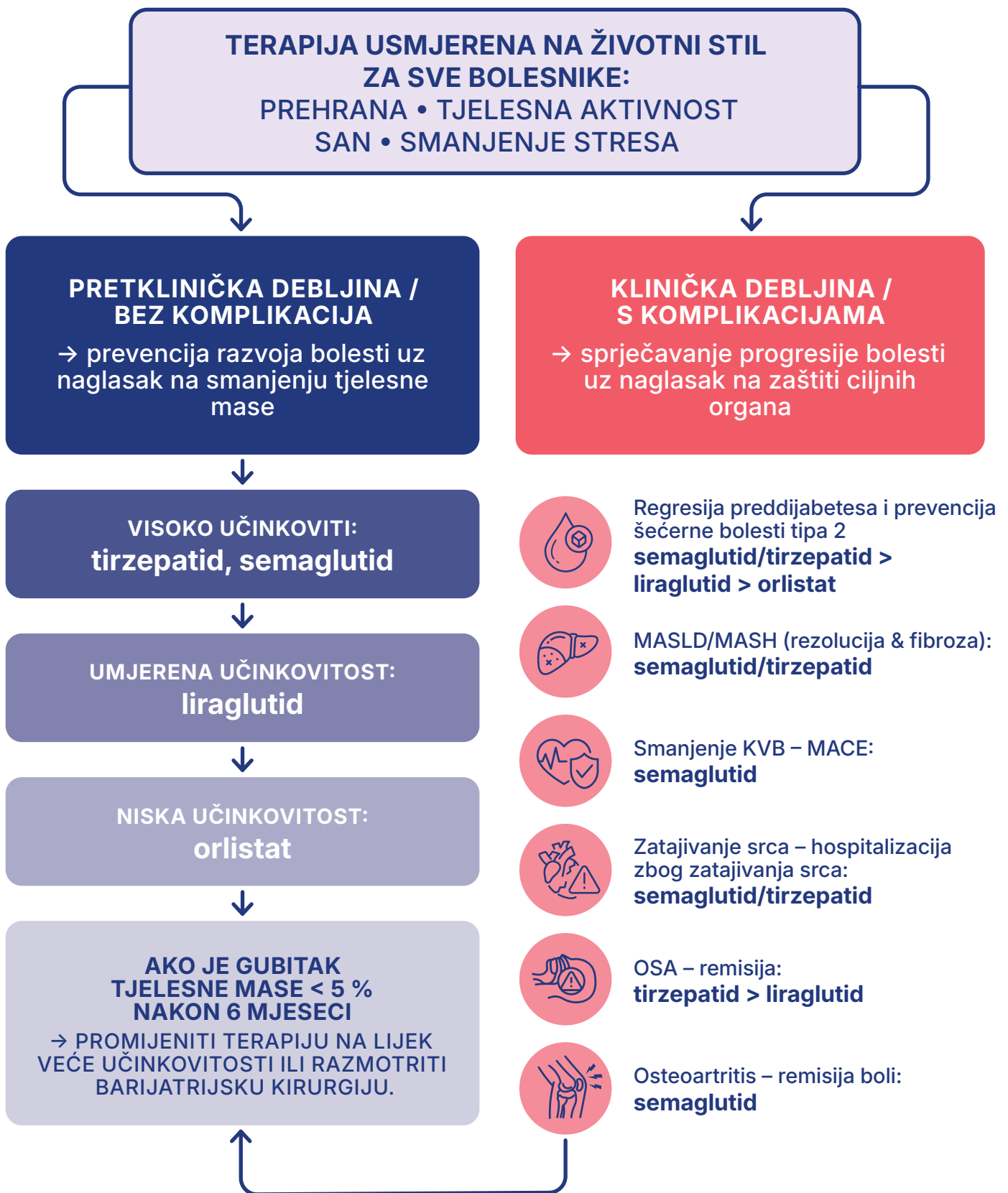
Konačne izjave postignutog Delphi konsenzusa s pripadajućom razinom dokaza i snagom preporuke

Domena	Br.	Završna Delphi izjava	Kvaliteta dokaza	Snaga preporuke
Konceptualna definicija	A1	Debljina je kronična, recidivirajuća, sistemska bolest uzrokovana viškom ili abnormalnom raspodjelom masnog tkiva koje narušava zdravlje.	Visoka	Jaka
	A2	BMI je alat za probir, a ne dijagnostička krajnja točka.	Visoka	Jaka
	A3	Dijagnoza debljine zahtijeva dokaz viška ili abnormalne raspodjele masnog tkiva, uz stratifikaciju na pretkliničku debljinu (povećan zdravstveni rizik bez očite disfunkcije organa) i kliničku debljinu (s utvrđenim komplikacijama ili disfunkcijom povezanom s debljinom).	Visoka	Jaka
	A4	Usvojiti okvir Lancet 2025: pretklinička nasuprot kliničkoj debljini.	Umjerena	Jaka
	A5	Koristiti EASO 2024/2025 stupnjevanje (0–3) za određivanje težine bolesti.	Umjerena	Jaka
Dijagnostički kriteriji i probir	B1	Koristiti WHO granične vrijednosti BMI-a; primijeniti azijske pragove gdje je primjereno.	Visoka	Jaka
	B2	Kombinirati BMI s opsegom struka ili omjerom struk/visina (WtHR) za stratifikaciju rizika.	Visoka	Jaka
	B3	U primarnoj zdravstvenoj zaštiti jednom godišnje mjeriti BMI i opseg struka/WtHR.	Umjerena	Jaka
	B4	Dokumentirati stupanj debljine koristeći ICD-10 kôd E66.	Umjerena	Jaka
	B5	U svih novodijagnosticiranih bolesnika učiniti probir na metaboličke, jetrene, respiratorne, reproduktivne, mehaničke i psihološke komorbiditete.	Umjerena	Uvjetna
	B6	Početna obrada treba uključivati osnovni laboratorijski panel (glukoza ili HbA _{1c} , lipidni profil, ALT, AST, kreatinin ili eGFR, TSH), uz dodatne pretrage prema kliničkoj indikaciji.	Umjerena	Jaka
	B7	Učiniti polisomnografiju kod sumnje na OSA-u. Učiniti analizu tjelesnog sastava/slikovnu obradu prema indikaciji u specijalističkoj skrbi.	Umjerena	Jaka
	B8	Dati prioritet probiru u visokorizičnim skupinama.	Umjerena	Jaka

Domena	Br.	Završna <i>Delphi</i> izjava	Kvaliteta dokaza	Snaga preporuke
Načela liječenja	C1	Liječenje debljine treba uključivati promjenu životnog stila, psihološku potporu, farmakoterapiju i barijatrijsku kirurgiju.	Visoka	Jaka
	C2	Primarni ciljevi su: sprječavanje progresije, postizanje remisije kada je moguće, smanjenje opterećenja bolešću i poboljšanje kvalitete života.	Visoka	Jaka
	C3	Debljinu treba liječiti kao cjeloživotno stanje uz dugotrajno praćenje.	Visoka	Jaka
	C4	Bolesnike treba redovito pratiti, svakih 3–6 mjeseci tijekom uvođenja terapije i aktivnog smanjenja tjelesne mase ili uz dulje intervale (6–12 mjeseci) u stabilnoj fazi, individualizirano prema težini bolesti, komorbiditetima i razini skrbi.	Umjerena	Jaka
Farmakoterapija	D1	Indikacije za farmakološko liječenje: BMI ≥ 30 kg/m ² ; ≥ 27 kg/m ² uz komorbiditet; ili ≥ 25 kg/m ² uz WtHR $\geq 0,5$ i prisutne komplikacije.	Visoka	Jaka
	D2	Primjenjivati liječenje prema stupnju: stupnjevi 0–1 = promjena životnog stila \pm AOM; stupnjevi 2–3 = intenzivna AOM terapija \pm barijatrijska kirurgija.	Umjerena	Jaka
	D3	Lijekovi prvog izbora: semaglutid, tirzepatid; liraglutid kao alternativa; orlistat u slučajevima ograničenih financijskih mogućnosti.	Visoka	Jaka
	D4	Ako se nakon 6 mjeseci primjene maksimalno podnošljive doze ne postigne ≥ 5 % smanjenja tjelesne mase, potrebno je procijeniti adherenciju i sekundarne uzroke te modificirati terapijsku strategiju, najčešće promjenom lijeka.	Visoka	Jaka
	D5	Farmakoterapiju treba uskladiti s dominantnim komorbiditetom (šećerna bolest tipa 2, KV bolest, MASLD, zatajivanje srca, OSA, osteoartritis).	Umjerena	Jaka
	D6	Odabir farmakoterapije treba se prvenstveno temeljiti na kliničkoj prikladnosti, uz istodobno razmatranje troškova liječenja i stvarne dostupnosti kako bi se osigurala pravedna skrb.	Umjerena	Uvjetna

Domena	Br.	Završna <i>Delphi</i> izjava	Kvaliteta dokaza	Snaga preporuke
Barijatrijska / metabolička kirurgija	E1	Indikacija: BMI ≥ 40 ili ≥ 35 uz komorbiditet.	Visoka	Jaka
	E2	Metabolička/barijatrijska kirurgija može se razmotriti u pažljivo selekcioniranih bolesnika s nekontroliranom šećernom bolešću tipa 2 i BMI ≥ 30 kg/m ² , nakon neuspjeha ili nepodnošenja optimalne farmakološke i nefarmakološke terapije, uz multidisciplinarnu procjenu.	Umjerena	Uvjetna
	E3	Zahtijeva multidisciplinarnu procjenu i cjeloživotno praćenje.	Visoka	Jaka
Zdravstveni sustav i politike	F1	Debljinu je potrebno u Republici Hrvatskoj klasificirati kao kroničnu bolest unutar HZZO-a.	Umjerena	Jaka
	F2	Podmirenje troškova liječenja treba obuhvatiti i suvremene lijekove za liječenje debljine.	Umjerena	Jaka
	F3	Razviti regionalne centre izvrsnosti za liječenje debljine.	Niska–umjerena	Jaka
	F4	Uvesti javno financirane programe promjene životnog stila u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.	Umjerena	Jaka
	F5	Osigurati nacionalne programe edukacije radi smanjenja stigme i unapređenja skrbi za osobe s debljinom.	Umjerena	Jaka
Vrednovanje dokaza	G1	Završne izjave trebaju uključivati stupnjevanje snage dokaza.	Visoka	Jaka
	G2	Stupnjevanje treba uključivati randomizirana kontrolirana ispitivanja, metaanalize i visokokvalitetne opservacijske studije.	Visoka	Jaka

ALGORITAM FARMAKOTERAPIJE DEBLJINE



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, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Sattar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabhji J, Blüher M, Bornstein SR, Grill HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfaris NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Luna Fuentes JR, Mooney VM, Nadglowski J Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Mingrone G. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Epub 2025 Jan 14. 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, Aarts E, Brown W, Cohen RV, Di Lorenzo N, Faria SL, Goodpaster KPS, Haddad A, Herrera M, Rosenthal R, Himpens J, Iossa A, Kermansaravi M, Kow L, Kurian M, Chiappetta S, LaMasters T, Mahawar K, Merola G, Nimeri A, O’Kane M, Papasavas P, Piatto G, Ponce J, Prager G, Pratt JSA, Rogers AM, Salminen P, Steele KE, Suter M, Tolone S, Vitiello A, Zappa M, Kothari SN. 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, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: 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, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; 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, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; 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. 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. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00226-8. Epub 2025 Sep 14. PMID: 40961952.
19. 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.
20. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, Naguib MM, Malnev D, Durrani J, Bailey R, Tsyunchyk A, Ibrahim L, Zavgorodneva Z, Sherazi A. 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.
27. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
28. 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
29. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Emerson SS, Kahn SE, Kitzman DW, Lingvay I, Mahaffey KW, Petrie MC, Plutzky J, Rasmussen S, Rönnbäck C, Shah SJ, Verma S, Weeke PE, Lincoff AM; 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 Sep 7;404(10456):949-961. .
30. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, Li J, Zhang M, Wang Y, Liu R, Xu D, Zhang J. 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.
31. 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.
32. 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. Epub 2024 Jun 21. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1464.
33. 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.

34. 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.
35. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. 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.
36. 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.
37. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, Behling C, Cummings OW, Tang Y, Brouwers B, Robins DA, Nikooie A, Bunck MC, Haupt A, Sanyal AJ; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):299-310.
38. 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.

