



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Лечење гојазности

Београд, 2022.



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва,
Републичка стручна комисија за ендокринологију.

Национални водич добре клиничке праксе
ЛЕЧЕЊЕ ГОЈАЗНОСТИ

Београд, 2022.

Израдила Радна група за израду водича добре клиничке праксе за
„Лечење гојазности”

Национални водич добре клиничке праксе „Лечење гојазности”

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Републичка стручна комисија за ендокринологију

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредници: Проф. др Мирјана Шумарац Думановић, председник Радне групе за израду водича „Лечење гојазности”
Виши научни сарадник, Доц. др Снежана Половина, секретар Радне групе за израду водича „Лечење гојазности”

Лектура/коректура и припрема текста:

Институт за истраживање и развој добрих пракси „Well - being International ”

Техничка припрема и штампа: Ивана Малеших

Тираж: 500 комада

ISBN-978-86-80152-18-9

Подршку Радној групи за израду водича „Лечење гојазности” је пружио Институт за истраживање и развој добрих пракси „Well - being International ”, преко пројекта „Фактори ризика и последице гојазности међу одраслим пацијентима у Републици Србији ” (Превенција услед пандемије COVID 19 и унапређење третмана).

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

613.24(083.1)

НАЦИОНАЛНИ водич добре клиничке праксе : лечење гојазности / израдила Радна група за израду водича добре клиничке праксе за "Лечење гојазности" ; [уредник Мирјана Шумарац-Думановић, Снежана Половина]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2022 (Београд : Дигитал Арт). - 55 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

Тираж 500. - Стр. 5: Предговор / Љубица Ђукановић.

Библиографија: стр. 52-55.

ISBN 978-86-80152-18-9

1. Шумарац-Думановић, Мирјана, 1960- [аутор]

а) Гојазност -- Лечење -- Упутства

COBISS.SR-ID 66289417

ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља, дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина, оне постоје још од времена Хипократа који је око 400 година п. н. е. написао *Hippocratic Corpus*, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године и до 2013. објавило преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се установи континуирана израда нових и ажурирање већ постојећих водича, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва да у сарадњи са Министарством организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавремењену верзију *Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе*. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују. А сваки водич оцењују рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које издаје националне водиче.

Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући за лекаре у Србији, али се од лекара очекује да се са њима пажљиво упознају и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Управо због тога препоруке националних водича захтевају да их лекари упознају и примењују, а то ће допринети да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић

Председник Академије медицинских наука СЛД

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Председник

Проф. др Мирјана Шумарац-Думановић,

Медицински факултет Универзитета у Београду

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетски клинички центар Србије

Секретар

Виши научни сарадник, Доц. др Снежана Половина,

Медицински факултет Универзитета у Београду,

Фармацеутски факултет Нови Сад, Универзитет Привредна академија Нови Сад

Клиника за ендокринологију, Универзитетски клинички центар Србије

Чланови радне групе

Академик Драган Мицић,

Српска академија наука и уметности

Медицински факултет Универзитета у Београду

Академик Небојша Лалић,

Медицински факултет Универзитета у Београду

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетски клинички центар Србије

Проф. др Едита Стокић,

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду,

Универзитетски клинички центар Војводине,

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

Проф. др Милица Пешић,

Медицински факултет Универзитета у Нишу,

Универзитетски клинички центар Ниш,

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

Проф. др Александар Ђукић,

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу,

Универзитетски клинички центар Крагујевац,

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

Проф. др Сања Мазих,

Медицински факултет Универзитета у Београду,

Институт за медицинску физиологију „Рихард Буријан“

Проф. др Нађа Васиљевић,

Медицински факултет Универзитета у Београду,

Институт за хигијену и медицинску екологију

Доц. др Огњан Скробић,

Медицински факултет Универзитета у Београду

Универзитетски клинички центар Србије Клиника за дигестивну хирургију

Технички секретар

Миљан Перих,

Министарство здравља Републике Србије

РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. др Вера Поповић-Бркић, интерниста, ендокринолог
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Милош Жарковић, интерниста, ендокринолог
Медицински факултет Универзитета у Београду
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетски клинички центар
Србије

Проф. др Александар Симић, хирург
Медицински факултет Универзитета у Београду
Клиника за дигестивну хирургију, Универзитетски клинички центар Србије

СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА И НИВОИ ДОКАЗА

Степен препоруке

- 1 Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних, контролираних рандомизованих студија високе позданости
- 2а Докази из најмање једне добро дизајниране рандомизоване контролисане експерименталне студије
- 2б Докази из најмање једне добро дизајниране контролисане експерименталне студије, без рандомизације
- 3 Докази из компаративних студија, студија корелације
- 4 Препорука која је заснована на искуствима групе експерата или ауторитета из одређене области или оба

Ниво доказа

- А Заснована на нивоу доказа 1. Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна,
- Б Засновано на нивоу доказа 2. Процена ставова/доказа је у корист употребљивости
- Ц Засновано на нивоу доказа 3 или изведена вредност из нивоа доказа 1 и 2.
- Д Засновано на нивоу доказа 4 или изведена вредност из нивоа доказа 1, 2 и 3. Консензус експерата.

Степен препоруке, ниво доказа и одговарајући израз

- | | |
|-----------------------------------|----------------|
| Степен препоруке 1, ниво доказа А | Неопходно је |
| Степен препоруке 2, ниво доказа Б | Требало би |
| Степен препоруке 3, ниво доказа Ц | Препоручује се |
| Степен препоруке 4, ниво доказа Д | Предлаже се |

САДРЖАЈ:

Сажете препоруке	12
Комуникација у склопу лечења гојазности код одраслих	19
Клиничка евалуација одраслих пацијената са гојазношћу	24
Класификација гојазности	27
Лечење гојазности	30
Промена животног стила и бихејвиорална терапија	32
Исхрана и понашање у исхрани	33
Физичка активност и неактивност	35
Психолошки аспекти	35
Фармакотерапија	37
Баријатријска хирургија	45
Превенција гојазности	50
Закључци и перспектива	50
Литература	52

УВОД

Гојазност је хронична, рецидивирајућа болест чија епидемија је захватила цео свет, укључујући ту и Србију. Гојазност представља значајан фактор ризика за друге незаразне болести као што су дијабетес, срчана обољења и неке врсте карцинома. Према подацима Светске федерације за гојазност очекује се да у 2030. години у Србији буде 27.8% одраслих гојазних особа при чему преваљенца за особе мушког пола са индексом телесне масе ≥ 30 износи 28.47% (Укупно: 916.029), са индексом телесне масе ≥ 35 износи 6.11 % (Укупно: 196.653) и за особе са индексом телесне масе ≥ 40 износи 1.00% (Укупно: 32.076), док се за особе женског пола очекује са индексом телесне масе ≥ 30 27.08% (Укупно: 931.769), са индексом телесне масе ≥ 35 10.24% (Укупно: 352.432) и са индексом телесне масе ≥ 40 3.04% (Укупно: 104.501). Годишње повећање гојазности за одрасле особе у Србији у периоду између 2010-2030 износи 1.7 %, док за децу у истом периоду износи 4.5%. Сви ови нумерички подаци указују на забрињавајући тренд пораста гојазности у Србији, посебно у дечијем узрасту, док апсолутни бројеви особа са гојазношћу показују социјално, медицинско и економско оптерећење за друштво које гојазност изазива, што истовремено намеће и потребу анагажовања читавог друштва у борби против ове болести савремене цивилизације. Један од веома значајних видова ове борбе јесте и едукација лекара опште медицине који се на нивоу примарне здравствене заштите први сусрећу са особама које су гојазне. Србија је свој први водич за гојазност реализовала 2004. године. Појава новог водича за гојазност у 2022. години који су приредили експерти који баве гојазношћу у Србији и који је пред нама представља веома значајан допринос даљој борби са епидемијом гојазности и Републичка стручна комисија за ендокринологију је након детаљне анализе прихватила овај водич и са задовољством препоручује његову употребу у Републици Србији.

Академик Драган Мицић,

Председник Републичке стручне комисије за ендокринологију

САЖЕТЕ ПРЕПОРУКЕ

Препознавање гојазности као јавноздравственог проблема

- Здравствени радници треба да процене сопствени став по питању гојазности као болести и могући утицај тог става на лечење гојазности (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)
- Здравствени радници могу да препознају препреке код пацијента које могу да утичу на здравље и понашање људи са гојазношћу (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- Здравствени радници треба да избегавају увредљиве и осуђујуће речи (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**), фотографије (**Степен препоруке 2б, Ниво доказа Б**) и поступке (**Степен препоруке 2б, Ниво доказа Б**) у раду са особама са гојазношћу
- Препоручујемо да здравствени радници избегавају претпоставке да пацијент има болест или притужбе у вези са својом телесном масом (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Ц**)

Процена способности пацијента са гојазношћу да учествује у активностима током лечења

1. Препоручујемо да лекар пита пацијента да ли има проблема приликом купања, облачења, неге стопала, након дефекације или уринирања (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Ц**)
2. Препоручујемо да лекар пита пацијента да ли је вољан и способан да буде физички активан (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Ц**)
3. Препоручујемо да лекар узме детаљну анамнезу да би установио узрок гојазности (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

Поступак приликом дијагностике гојазности

П 1.1 Предлажемо да свим пацијентима измерите масу (ТМ) и висину (ТВ) да бисте израчунали индекс телесне масе (ИТМ). Мерење обима струка може да пружи додатне информације, нарочито ако је ИТМ <30кг/м². (**Степен препоруке 2б, Ниво доказа Б**)

П 1.2 Препоручујемо да се свим пацијентима измери крвни притисак, одреди ниво гликемије, липидни статус, трансаминазе и евентуално ултразвучни преглед абдомена да се утврди постојање стеатозне јетре. (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Д**)

П 1.3 Препоручујемо да смањење телесне масе код гојазности буде кључ за успостављање хормонске равнотеже (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 1.4 Препоручујемо да узмете у обзир лекове и дијететске суплементе који ометају хормонски баланс и утичу на телесну масу (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Ц**)

П 1.5 Препоручујемо да се размотре психијатријски лекови који могу да допринесу повећању телесне масе (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)

П 1.6 Препоручујемо да се применом метформина и бихејвиоралне терапије превенира повећање телесне масе код пацијената који узимају антипсихотике који повећавају телесну масу. (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)

П 2.1 Препоручујемо код свих пацијената са гојазношћу тестирање функције штитасте жлезде (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.2 Препоручујемо да се тестирање на хипотиреозу обавља одређивањем TSH; ако је TSH повишен, одредити FT4 и TPOAt (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.3 Не препоручујемо рутинско мерење FT3 код пацијената са повишеним TSH (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.4 Предлажемо да референтне вредности за гојазне буду исте као и за нормално ухрањене (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.5 Препоручујемо да се испољени хипотиреоидизам (повишен TSH и снижен FT4) лечи, без обзира на тиреоспецифична антитела (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.6 Не препоручујемо употребу хормона штитасте жлезде за лечење гојазности, у случају нормалне функције штитасте жлезде (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.7 Препоручујемо да се хипертиреотропинемија (повишен TSH и нормалан FT4) не лечи у циљу смањења ТМ (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.8 Предлажемо да се код доношења одлуке о лечењу хипотиреозе са позитивним TPOAt, узме у обзир старост пацијента са гојазношћу (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 2.9 Предлажемо да се ултразвук штитасте жлезде не ради рутински, без обзира на функцију штитасте жлезде (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 3.1 Препоручујемо да се тестирање хиперкортизолемије не ради рутински (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 3.2 Код пацијента са клиничком сумњом на хиперкортизолемију одредити концентрација кортизола (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 3.3 Препоручујемо да се пацијентима који се упућују на баријатријску операцију одреди концентрација кортизола

П 3.4 Предлажемо да референтне вредности кортизола за гојазне буду исте као и за нормално ухрањене (Степен препоруке 4, Ниво доказа Д)

П 3.5 Препоручујемо да се на хиперкортизолемију не тестирају пацијенти који користе кортикостероиде

П 3.6 Ако је потребно тестирање хиперкортизолемије, препоручујемо за први скрининг, преконоћни тест супресије применом 1мг дексаметазона

П 3.7 Ако је преконоћни тест супресије позитиван, препоручујемо да се одреди кортизол у 24 часа у урину или одређивање кортизола из пљувачке

П 3.8 Код пацијената са хиперкортизолемијом измерити концентрацију АСТН и извршити даљу дијагностику узрока хиперкортизолемије

П 3.9 Лечење ендogene хиперкортизолемије, у већини случајева не нормализује ИТМ

П 4.1 Препоручујемо да се рутински не ради биохемијско тестирање хипогонадизма код мушкараца са гојазношћу. Препоручујемо да се истражују кључни клинички знаци хипогонадизма

П 4.2 Код мушкараца са клиничким карактеристикама хипогонадизма предлажемо да се уради мерење укупног и слободног тестостерона, SHBG, FSH и LH

П 4.3 Предлажемо да се за референтну вредност тестостерона узме вредност тестостерона прилагођена узрасту (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 4.4 Препоручујемо да нагласите важност смањења ТМ за обнављање еугонадизма код пацијената са биохемијским и клиничким хипогонадизмом.

П 4.5 Предлажемо лечење тестостероном ако не може да се постигне смањење ТМ и ако биохемијски хипогонадизам траје, али треба узети у обзир контраиндикације ове терапије и искључити друге узроке хипогонадизма. Само присуство гојазности није довољан разлог за надокнаду тестостерона (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 4.6 Предлажемо лечење тестостероном у циљу нормализације концентрације тестостерона (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 4.7 Предлажемо да се прекине терапија тестостероном ако се клинички симптоми хипогонадизма не побољшавају упркос нормализацији биохемијских параметара после 6-12 месеци (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 4.8 Не препоручујемо терапију тестостероном ако је циљ лечења хипогонадизма лечење неплодности (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 5.1 Препоручујемо да се рутински не ради биохемијско тестирање гонадне дисфункције код жена са гојазношћу (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 5.2 Предлажемо да се процени функција гонада код жена са поремећајем менструалног циклуса и хроничном ановулацијом и/или неплодношћу

П 5.3 За процену менструалне неправилности предлажемо да се одреди концентрација LH, FSH укупни тестостерон, SHBG, андростендион, естрадиол, 17 хидроксипрогестерон и пролактин. Ако је менструални циклус неправилан, али донекле предвидљив, предлажемо да се узорковање крви врши у раној фоликуларној фази циклуса

П 5.4 За процену ановулације предлажемо мерење LH, FSH, естрадиола, прогестерона и пролактина

П 5.5 Код клиничких карактеристика синдрома полицистичних јајника (PCOS) предлажемо да се одреди концентрације укупног и слободног тестостерона, андростендиона, SHBG и глукозе. Додатно предлажемо да се испита морфологија јајника помоћу ултразвучног прегледа

П 5.6 Предлажемо да започнете терапију метформином код жена са PCOS које имају и метаболички синдром (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 5.7 Препоручујемо да се не почиње терапија метформином само у циљу смањења ТМ

П 5.8 Препоручујемо да се не почиње надокнада естрогена код гојазних жена у постменопаузи само са циљем смањења ТМ (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.1 Препоручујемо да се не ради рутински тестирање IGF-1/GH (хормон раста) код пацијената са гојазношћу (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.2 Предлажемо да се тестирање IGF-1/GH врши само код пацијената са сумњом на хипопитуитаризам (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.3 Препоручујемо да се GH не користи за лечење гојазности код пацијената са нормалном концентрацијом GH (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.4 Предлажемо да се не ради рутинско одређивање витамина Д код пацијената са гојазношћу (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.5 Предлажемо да се не ради рутинско одређивање паратиреоидног хормона код пацијената са гојазношћу (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

П 6.6 Препоручујемо да се не одређују рутински лептин и грелин, осим ако не постоји сумња на синдромску гојазност

П 6.7 Предлажемо да размотрите секундарне узроке хипертензије у случају хипертензије резистентне на терапију

П 6.8 Препоручујемо да се пацијентима израчуна Едмонтонов скор у процени и претпоставци очекиваног ефекта баријатријске операције на ремисију дијабетеса типа 2 (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Д**)

Препоруке за исхрану

- Препоручујемо да се препоруке за исхрану прилагоде сваком пацијенту, у зависности од енергетских потреба, у складу са културолошким елементима и прихватљивошћу за пацијента на дуже време (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**) и да буду препоручене од стране сертифициваног дијететичара/дијетолога са циљем смањења телесне масе, обима струка, гликемије, липидског статуса и крвног притиска (**Степен препоруке 1а, Ниво доказа А**)

- Пацијенти са гојазношћу и оштећеном глукозном толеранцијом треба променом животних навика да смање телесну масу 5-7%, да би побољшали гликорегулацију, крвни притисак и липидски статус (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**), смање инциденце типа 2 дијабетеса (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**), микроваскуларних компликација, кардиоваскуларних и осталих узрока смрти (**Степен препоруке 1, Ниво доказа Б**)

- Пацијенти са типом 2 дијабетеса треба да смањењем телесне масе 7-15% повећају шансу за ремисију дијабетеса и смање инциденце нефропатије, опструктивне апнее у сну и депресије (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)

Препоруке за физичку активност

Аеробна физичка активност (30-60 минута умерене физичке активности већи број дана у недељи) се препоручује

- Пацијентима који су мало смањили телесну масу (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- Пацијентима који су смањили количину висцералне и ектопичне масти у јетри или око срца, без смањења телесне масе (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)
- Пацијентима који треба да одржавају постигнуто смањење телесне масе (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)

- Пацијентима који треба да повећају кондицију и покретљивост (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)

Медикаментна терапија гојазности

- Фармакотерапија гојазности (лираглутид, налтрексон/бупропион или орлистат) се укључује код пацијената са индексом телесне масе ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² са коморбидитетима гојазности у комбинацији са медицинском нутритивном терапијом, физичком активношћу и психолошким интервенцијама (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- Фармакотерапија може да се користи за одржавање губитка телесне масе који је постигнут променама животних навика и за спречавање поновног добијања у телесној маси (лираглутид 3,0 мг или орлистат) (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- За особе које имају дијабетес тип 2 и ИТМ ≥ 27 кг/м², фармакотерапија може да се користи заједно са променама животних навика ради губитка телесне масе у контроли гликемије: лираглутид 3,0 мг (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**), комбинација налтрексон/бупропион (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**), орлистат (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**).
- Фармакотерапија може да се препоручи у комбинацији са променама животних навика особама које имају преддијабетес и прекомерну телесну масу или гојазност (ИТМ > 27 кг/м²) за одлагање или превенцију дијабетеса типа 2: лираглутид 3,0 мг (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**), орлистат (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**).
- Не предлаже се употреба лекова који се издају на рецепт или без рецепта осим оних одобрених за лечење гојазности (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)
- За особе који имају прекомерну телесну масу или гојазност, предлаже се фармакотерапија за друга здравствена стања, која не утиче на повећање телесне масе (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)

Припрема и праћење пацијената пре и после баријатријске хирургије

- Пре баријатријске хирургије је неопходна комплетна медицинска и нутритивна евалуација пацијената, евентуална корекција нутритивних дефицита и смањење телесне масе најмање 5% у преоперативном периоду (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)
- Езофагогастроуденоскопија је обавезна пре доношења одлука о врсти баријатријске процедуре (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)
- Скрининг за OSAS (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)
- Престанак пушења у циљу смањења периоперативних и постоперативних компликација (**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- Баријатријска хирургија се разматра код пацијената са ИТМ ≥ 40 кг/м² или ≥ 35 кг/м² и бар једним коморбидитетом везаним за гојазност чије побољшање се очекује после операције (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)
- Дуготрајно смањује смртност од свих узрока (**Степен препоруке 2б, Ниво доказа Б**)

- Обезбеђује дуготрајно веће смањење телесне масе у поређењу са фармакотерапијом
(**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)
- Индукује ремисију дијабетеса типа 2, сама или у комбинацији са потентним медикаментима
(**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)
- Побољшава дуготрајну ремисију обољења везаних са гојазношћу као што су дислипидемија, хипертензија, стеатоза јетре и неалкохолни стеатохепатитис (**Степен препоруке 3, Ниво доказа Ц**)
- Може да се размотри и код пацијената са дијабетесом типа 2 и ИТМ $\geq 30\text{кг/м}^2$
(**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**)
- Препоручујемо да избор баријатријске процедуре врши тим лекара који чине конзилијум за баријатријске операције (**Степен препоруке 4, Ниво доказа Д**)
- Препоручујемо да се пацијент после операције јавља лекару на примарном нивоу здравствене заштите у циљу праћења његовог стања и да му се једном годишње ураде основне анализе крви, дају дијететске препоруке и прати телесна маса. Прве године се пацијент на 6 месеци упућује ендокринологу који га је припремао за баријатријску операцију, са лабораторијским налазима, следеће године, након годину дана, а потом се прати код лекара опште медицине, код ендокринолога, по потреби
(**Степен препоруке 2а, Ниво доказа Б**)

ЗАШТО СУ ПОТРЕБНЕ НОВЕ СМЕРНИЦЕ ЗА ГОЈАЗНОСТ?

- Повећана је преваленција гојазности
- Здравствени радници се не осећају довољно оспособљеним за лечење гојазности
- Постоји недостатак препознавања гојазности као хроничне болести
- Око 18 година је прошло од претходног Националног водича за гојазност (2004.)

Први контакт пацијената са гојазношћу је са лекаром опште медицине, чија је континуирана едукација од велике важности због комплексности самог обољења. Овај водич има за циљ да пружи лекарима на примарном здравственом нивоу смернице за препознавање, дијагностику и лечење гојазних пацијената, са нагласком на практичан приступ, у чијем је средишту пацијент. Комуникација и мотивишући (подстичући) разговор са пацијентом, препознавање његове жеље за променом, као и едукација која омогућава адекватно лечење пацијента су основа водича који истиче важност избегавања стигматизације, која може да утиче на губитак самопоуздања и избегавање лечења.

Контрола психолошких аспеката болести, као што је прихватање представе о свом телу и квалитет живота пацијената не смеју бити запостављени. Коначно, овде су дата и разматрања у којима кључ успешног лечења гојазности није велики губитак телесне масе (ТМ) у најкраћем могућем временском периоду, него одрживост постигнутог смањења масне масе тела. Сугерише се да је 5–10 % губитка телесне масе довољно да омогући значајне здравствене добробити кроз смањење коморбидитета. Смањење обима струка требало би да се сматра важнијим од самог губитка ТМ, пошто је смањење обима струка повезано са редукцијом висцералног масног ткива и повезаних кардиометаболичких ризика. Напослетку, превенција повратка ТМ је камен темељац дугорочног лечења, у оквиру свих интервенција које су у употреби (бихејвиорални, фармаколошки и хирушки вид лечења).

Гојазност је велики јавноздравствени проблем због повезаности са повећањем здравствених и других трошкова друштва. Преваленца болести је глобално у сталном порасту, поготову у земљама са ниским и средње-ниским примањима. Стога, напредак у лечењу гојазности у примарној здравственој заштити је есенцијалан зарад контроле коморбидитета и повезаних трошкова, као и побољшања квалитета живота пацијената. Бројни водичи за лечење гојазности су објављени у Европи, САД, Аустралији и Канади.

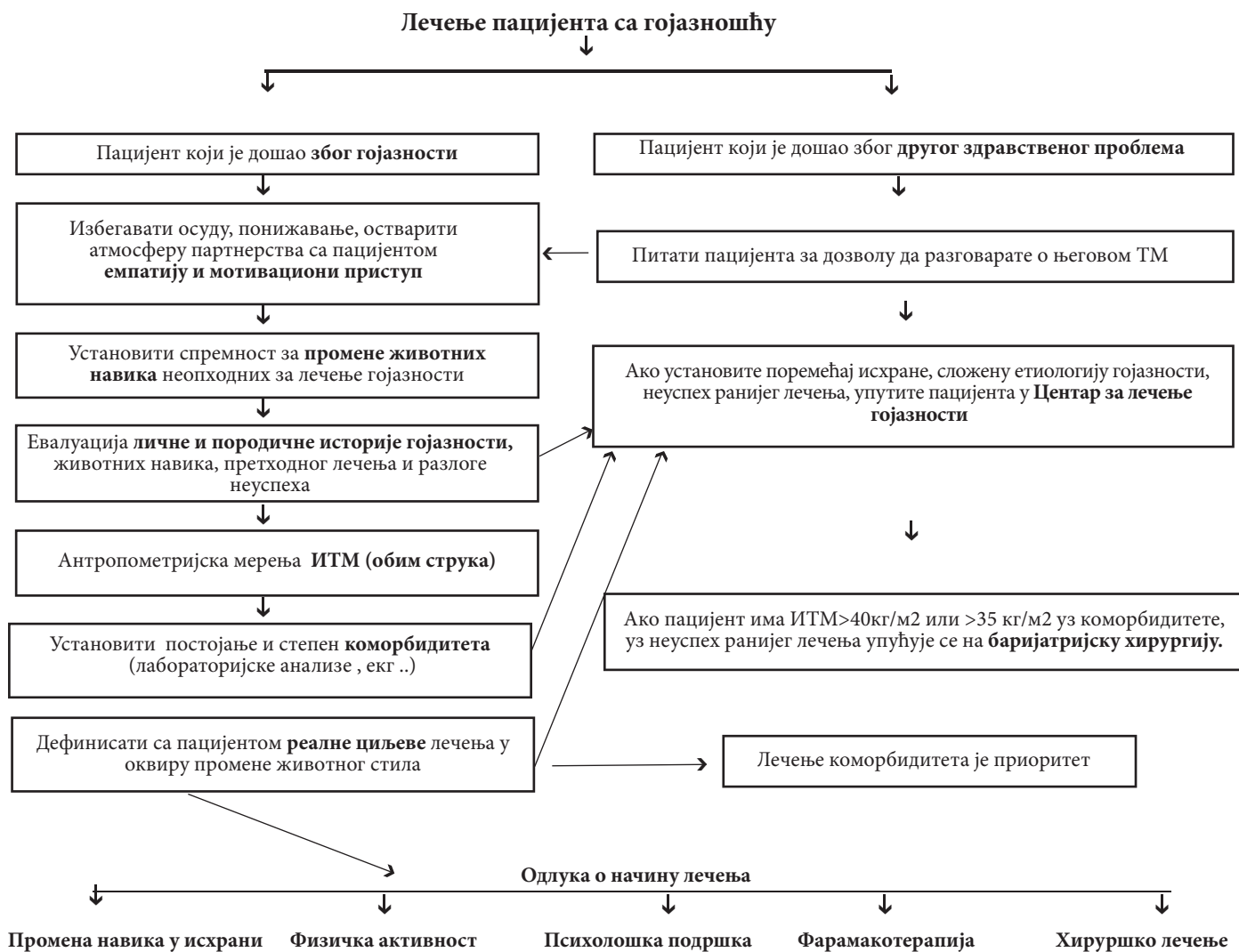
Оформљени су и национални водичи који у разматрање узимају и различитости, специфичности и културалне разлике сваке државе. Без обзира на то, свеукупна глобална стандардизација и хармонизација третмана гојазности остаје још увек недостижна. Један од проблема је тај што се водичи користе од стране различитих специјалиста и стручњака у оквирима јавног здравља. Ови потоњи се фокусирају на лечење гојазности целокупне нације (или велике групе), док специјалности, као што су ендокринолози и акушери, захтевају водиче за третман хетерогених индивидуа са гојазношћу. Све ово сугерише да водичи морају бити прилагођени различитим нивоима едукације у здравству и специјалностима које их користе. Међу медицинским професионалцима, лекари опште медицине су у првим редовима откривања болести и лечења у склопу примарне здравствене заштите, пошто су они прво место контакта за одрасле људе са гојазношћу. Начин на који лекар комуницира са пацијентом је од круцијалне важности за успостављање добре сарадње у терапији. На овај начин лекари опште медицине имају кључну улогу у лечењу гојазности, иако су они свесни да је гојазност такође и социјални проблем који захтева политичке одлуке, које се односе на регулативу хране и промене многих аспеката животне средине.

Циљ овог водича је да омогући концизан, практичан, према пацијенту оријентисан приступ лекара на примарном нивоу здравствене заштите, уз коришћење доказа заснованих на експерименталним и клиничким студијама. Због прегледности, водич је често форматизован у виду набрајајућих листа или теза.

Ове смернице се могу лако применити у свакодневној пракси. Свеобухватни синопсис процеса лечења гојазности, развијен у овом тексту је приказан на цртежу број 1. Различити приступи лечењу гојазности, укључујући лекове за смањење ТМ и баријатријску хирургију базирају се на доброј комуникацији са пацијентом, мотивацији, објективној клиничкој евалуацији и бихевиоралној терапији.

Комуникација у склопу лечења гојазности код одраслих

Фокус у овом делу водича је усмерен ка комуникацији са лекарима опште медицине и едукацији пацијената.



Цртеж 1. Свеобухватни синопсис процеса лечења гојазности

Избегавање стигматизације

Као што је приказано у алгоритму (цртеж 1), комуникација је фундаментална у лечењу гојазности. Морамо истаћи да је дискриминација и стигматизација пацијената са гојазношћу изненађујуће честа у склопу пружања здравствене заштите. То такође укључује лекаре опште медицине, специјалисте за гојазност, психијатре, психологе, акушере, дијетологе и медицинске сестре. Приступу у лечењу гојазности су приказани у Табели 1.

Табела 1. Приступу у лечењу гојазности

Приступу/мере које су предузет	Објашњења/разлози
Побољшање комуникације и мотивације	Мотивација је есенцијална за адхеренцу у лечењу; спремност за промену ће бити испитана дугорочно користећи мотивациони интервју
Избегавање стигматизације у склопу пружања здравствене заштите	Стигматизација је веома честа у току пружања здравствене заштите. Последице су пораст поремећаја исхране, које додатно погоршавају степен гојазности, као и повећање депресивности, суицидалних мисли и у најгорим случајевима суицид; Стигматизација се може смањити уз коришћење мотивационог интервјуа (разговора)
Мерење обима струка	Добар индикатор висцералне масти и користан предиктор кардиометаболичких болести. Може бити мерен у регуларним интервалима зарад праћења редукције висцералне масти. Обим струка контролисати једном месечно у циљу превенције промене ТМ
Лечење коморбидитета	Коморбидитети морају бити третирану приоритетно, највише кардиометаболичке болести, зарад смањења mortalитета
Укљученост мултидисциплинарног тима	Мултидисциплинарни тим (ужи специјалиста за лечење гојазности, нутрициониста, дијететичар, специјалиста који се бави физичком активношћу, психијатар или психолог, медицинска сестра и пацијентов лекар опште медицине) је много ефикаснији; овај тим мора бити умрежен;
Процена губитка у телесној маси	5-10% губитка ТМ у односу на почетну, за три, односно шест месеци је довољно да смањи коморбидитете
Повећање физичке активности	Пацијенти који су физички активни имају нижи mortalитет, посматрајући све етиологије, у односу на седентарне пацијенте са нормалном телесном масом. Додатно, регуларна физичка активност смањује могућност повратка ТМ и ризика осцилације у телесној маси након претходног смањења
Избегавање осцилација у телесној маси	Након губитка ТМ, посебна пажња мора бити усмерена ка одржавању оствареног степена редукције ТМ, спречавању пораста ТМ и осцилације исте. Пацијенти би требало да се мере приближно на две недеље; ако пацијент добије 3-4 кг у кратком временском периоду, не би требало да чека да се обрати свом изабраном лекару зарад даљег третмана

Многе студије су показале да стигматизација често настаје у различитим срединама, попут радног места, у јавности, у медијима, међу члановима породице и пријатељима, као и у срединама у којима се то најмање очекује – у здравственим установама. Одређен број лекара опште медицине и специјалиста у лечењу гојазности сматра да су гојазни пацијенти лењи, несарадљиви, слабе воље, неинтелигентни, са мањком жеље за променом, па чак и неискрени. Многи пацијенти се осећају одбачени од стране њих, те избегавају даље консултације и лечење. Последице стигматизације су озбиљне: учесталија појава поремећаја исхране, смањење физичке активности што води ка даљем погоршању гојазности, као и повећању депресивности, суицидалним мислима или у најгорем случају суициду (Табела 2).

Табела 2. Потенцијалне последице стигматизације пацијената са гојазношћу

1. Повећан ризик од депресивности
2. Ниско самопоуздање
3. Лоша перцепција сопственог тела
4. Повећана шанса појаве поремећаја у исхрани и преједања
5. Избегавање бављења физичком активношћу
6. Додатно повећање телесне масе
7. Избегавање тражења медицинске консултације
8. Суицид

Да би се избегло компромитовање лечења гојазних особа, негативни ставови медицинских професионалаца могу да се промене предузимањем следећих активности:

<ul style="list-style-type: none"> • Разумевање да је особа са гојазношћу већ хронично изложена негативним искуствима са здравственим радницима у погледу њихове ТМ
<ul style="list-style-type: none"> • Препознавање да гојазност има комплексну етиологију – то је мултифакторска болест изазвана индивидуалним и факторима средине и није у потпуности под свесном контролом
<ul style="list-style-type: none"> • Настојање да се избегавају употребе недолучних или повређујућих речи у сврху одржавања позитивног, конструктивног и потпомажућег односа са пацијентом
<ul style="list-style-type: none"> • Првобитно питати да ли је пацијент жељан да поприча о сопственој телесној маси, пре саме дискусије која се тиче гојазности, поготово у случају кад пацијент није иницијално дошао због тога
<ul style="list-style-type: none"> • Семантички, битно је да се говори о пацијенту са гојазношћу пре него о гојазном пацијенту; то ће бити мање стигматизујуће перципирано од стране пацијента
<ul style="list-style-type: none"> • Омогућити добродошлицу пацијенту у свет здравствене заштите са емпатијом и без икакве осуде или наклоњености

Питања која би здравствени радници могли да поставе себи, пре него што се упусте у лечење гојазности су:

• Које су кључне поруке које бих желео да пренесем пацијенту са гојазношћу?
• Да ли те поруке подстичу мотивацију ка промени животних навика?
• Да ли прекомерна телесна маса сама по себи детерминише предрасуде и пристрасност о нечијем карактеру, интелигенцији, професионалном успеху, животном стилу и капацитету да буде ефикасан и срећан у свакодневном животу?
• Како да одговорим на индивидуалне потребе пацијената са гојазношћу?
• Да ли пацијента слушам пажљиво и да ли сам свестан његових/њених забринутости и потреба?

У свакодневној пракси, следеће поруке и алатке могу бити коришћене у комуникацији са пацијентима:

У погледу технике комуникације, мотивишући разговор помаже пацијенту да се промени (види доле)
• Одређена неадекватна терминологија и изрази коришћени у комуникацији са пацијентом са гојазношћу (повређујући, осуђујући, критички говор) могу да буду девастирајући и довести до компромитовања даљег лечења
• Многи пацијенти су већ више пута покушали са редукцијом ТМ
• Испитати све могуће узроке здравствених проблема, не фокусирати се само на телесну масу саму по себи
• Помоћи пацијенту у одабиру скромних и реалистичних циљева (корак по корак), напомињујући да чак и мали губитак у тежини (5-10% иницијалне масе) доводи до корисних ефеката на коморбидитете (кардиометаболички ризици нпр.)
• Фокусирати се на позитивне промене у понашању више него на притисак или обавезу да се смањи маса. На пример, сугерисати промене као што су већа конзумација воћа и поврћа и повећање физичке активности, пре него усмеравати фокус ка губтику у телесној тежини
• Смањење обима струка може бити и битније од губитка ТМ по себи
• Самоувереност, сопствена афирмација, слика сопственог тела и испуњеност су есенцијални проблеми

Мотивациони разговор (МР)

Мотивација је једна од кључних мера успеха лечења гојазности (попут адхеренце прописаном начину лечења). Мотивација је есенцијална уколико постоји настојање да се промене у понашању одрже кроз дуг временски период. МР је веома ефикасна техника у комуникацији, неосуђујућа, са колаборативним стилем дискусије који дозвољава оснажење пацијентове мотивације и стимулације ка промени у понашању. Како то да адекватно комуницирам са пацијентом, са дозом емпатије и осетљивости кроз МР?

<ul style="list-style-type: none"> • Циљ је да се створи пријатна и топла атмосфера која се базира на обостраном поверењу, тако да се пацијент осећа опуштено и комфортно, уз изградњу снажне терапеутске сарадње
<ul style="list-style-type: none"> • Тоналитет МР је у потпуности емпатичан и подстичући, без икаквих предрасуда или наклоњености, уз коришћење разумљиве терминологије
<ul style="list-style-type: none"> • Пацијент са гојазношћу се сматра да је сопствени експерт и сваки пацијент бира уз помоћ лекара опште медицине одговарајуће промене у специфичним областима у оквиру којих би он/она хтели да започну промене у понашању. Право партнерство се формира са лекаром опште медицине
<ul style="list-style-type: none"> • Суочавање са било каквом потенцијалном променом природно доводи до амбивалентности (неодлучности). Лекар има могућност да помогне пацијенту да разреши његову/њену амбивалентност у смеру промене у понашању, помоћу слушања са разумевањем и помоћу отворених питања. Лекар може да успостави баланс у одлучивању тако што прво постави питања везана за негативне аспекте потенцијалне промене, потом питања везана за позитивне аспекте промена, уз настојање да позитивних аспеката буде више

Приторитет је разрешити недоумице пре почетка програма лечења (Табела 3).

Табела 3. Корисна питања за повећање мотивације пацијента за промену

<ul style="list-style-type: none"> • Можемо ли попричати о вашој телесној тежини (маси)?
<ul style="list-style-type: none"> • Шта ви мислите о својој телесној тежини (маси)?
<ul style="list-style-type: none"> • Колико је вама важно да промените ваше навике у овом моменту?
<ul style="list-style-type: none"> • Колико сте сигурни у себе да можете направити промену у вашем стилу живота?
<ul style="list-style-type: none"> • Постоје ли одређени стресни догађаји у вашем животу који би били баријера у вашем настојању да направите промену?
<ul style="list-style-type: none"> • Ако се одлучите да направите промену, шта бисте променили?
<ul style="list-style-type: none"> • Које би биле две до три предности који би проистекле из тога?
<ul style="list-style-type: none"> • Ако се одлучите за промену, како бисте то урадили?
<ul style="list-style-type: none"> • Како вам наша дискусија помаже да направите следећи корак? Како видите даљу сарадњу?
<ul style="list-style-type: none"> • Шта за вас значи здрава и правилна исхрана?
<ul style="list-style-type: none"> • Да ли константно осећате глад или ситост?
<ul style="list-style-type: none"> • Да ли једете кад а вам је досадно, када сте под стресом или када сте тужни?
<ul style="list-style-type: none"> • У које доба дана би вам највише одговарало да будете физички активни?
<ul style="list-style-type: none"> • Шта за вас значи физичка активност?
<ul style="list-style-type: none"> • Који тип физичке активности вам прија или вам је некад пријао?
<ul style="list-style-type: none"> • Који су разумни циљеви које можете себи поставити везано за вашу телесну масу?
<ul style="list-style-type: none"> • Са којим променама бисте кренули?
<ul style="list-style-type: none"> • Каква би вам помоћ требала да постигнете своје циљеве?

Три кључа за потенцијални успех:

1. Ниво схватања битности промене мора бити висок
2. Пацијент осећа поверење у сопствену могућност да промени навике
3. Ова промена је приоритет пацијенту. Прави је тренутак да то уради

Други битан проблем је како покренути тему везану за прекомерну ТМ/гојазност у току саветовања. Бројне студије истичу да пацијенти са гојазношћу више преферирају термине попут масе и ИТМ када се говори о гојазности за разлику од термина попут дебљина, вишак масти и гојазност, који им не пријају.

Корисно је дати примере општих, практичних питања које лекар опште медицине може поставити у току своје медицине. Ова питања подстичу и помажу повећању мотивације да се изврши промена.

Клиничка евалуација одраслих пацијената са гојазношћу

Водич за адекватну клиничку евалуацију одраслих пацијената са гојазношћу је укључен у скорашње Европске смернице за лечење гојазности код одраслих објављене 2015. године, као и у Швајцарском консензусу о гојазности из 2016. године. Клиничка евалуација укључује анамнезу о гојазности, физикални преглед, процену животних навика, психолошки статус и лабораторијско испитивање.

Анамнеза

Узимање података о историји болести код пацијената са гојазношћу може бити сажето у 12 тачака:

<ul style="list-style-type: none"> • Пацијентова представа, очекивања и мотивација да се промени • Вредности пацијентове ТМ кроз време (од рођења до тренутне ТМ) као и испитивање генетских фактора, егзогених стимулуса и догађаја који су довели до добитка у ТМ или до значајнијег варирања у истој. Другим речима, утврдити да ли гојазност датира још из детињства или је скорашња, пошто је то битан елемент у даљој одлуци у склопу лечења.
<ul style="list-style-type: none"> • Утврђивање разлога за гојазност: лекови, трудноћа, смањење физичке активности, поремећаји исхране, психолошки проблеми, запостављање у детињству, друге болести које узрокују гојазност итд. Независан показатељ промене ТМ је и промена у величини одеће током адултног периода. Неопходно је утврдити у којој је фази је пацијент тренутно: губљење или добијање у ТМ (динамична фаза) или има стабилну ТМ (фаза одржавања). Ако је у динамичној фази, ТМ мора бити стабилизована да би се започела њена редукција
<ul style="list-style-type: none"> • Евалуација претходних третмана и њихових ефеката, као што су типови дијета за мршављење, цикличне промене у ТМ (јо-јо ефекат), успех и неуспех као и став фамилије и пријатеља (или „саботера“ дијете)
<ul style="list-style-type: none"> • Степен мотивације за лечење и разлози
<ul style="list-style-type: none"> • Степен очекивања губитка ТМ и обима струка као и очекивања у смислу успешности промена у животу
<ul style="list-style-type: none"> • Дефинисање професионалног и породичног начина живота у погледу физичке активности (организована спортска активност, време одмора, физичка активност, одржавање активности) као и неактивности и седентног понашања. Промена од активног животног стила или занимања ка неактивном представља ризик од повећања ТМ. Додатно, губитак посла, ступање у брак (или развод) или пролазак кроз сетни период живота такође могу бити окидач за добијање у ТМ
<ul style="list-style-type: none"> • Испитивање породичне анамнезе у потрази за гојазношћу, кардиометаболичким обољењима и малигнитетима везаним за гојазност

<ul style="list-style-type: none"> • Процена психолошког утицаја негативне слике тела на пацијентово самопоуздање, испитивање жељене ТМ и слике тела, брзина губитка у ТМ која је жељена и, пре свега, мотивација да се начин живота промени. Нереални циљеви попут мршављења од 5-10 кг у периоду од 10-14 дана представљају лош прогностички фактор
<ul style="list-style-type: none"> • Процена поремећаја исхране, депресије, анксиозности, стреса, ниског квалитета спавања, психолошког профила и социјалних аспеката (породичне везе)
<ul style="list-style-type: none"> • Процена уноса хране и профила понашања: Шта и како једете? Са ким? Где једете? Место где једете, код куће или негде другде, за столом, гледајући телевизију, користећи смартфон или таблет, слушајући радио... Структура, трајање, време и садржај оброка, величина порције и број порција које се поједу у току оброка, нутритивне грешке, конзумација заслађених пића или алкохола
<ul style="list-style-type: none"> • Битно питање за пацијента: Да ли једете са будном пажњом? Процена психолошких сензација глади и ситости: Колико брзо једе, да ли осећа задовољство током оброка? Учесталост грицкања, преједање, хиперфагија, булимија, једење током ноћи итд.

Главни етиолошки фактори (подељени на ендogene и екзогене) могу бити испитани путем анамнезе (Табела 4).

Табела 4. Етиолошки фактори гојазности

ЕНДОГЕНИ ФАКТОРИ	ЕКЗОГЕНИ ФАКТОРИ
Генетска предиспозиција	Околина
Епигенетика	Занимање
Породични профил	Стил живота
Физиолошка стања (нпр. трудноћа)	Енергетски унос (храна и пиће)
Ендокрини поремећаји	Хипотиреоидизам, хиперкортицизам, хипогонадизам, акромегалија,
Друго	Навике у начину исхране (брзина, уживање у храни) Значајно смањење физичке активности Повреда мозга, тумор мозга Престанак пушења Поремећаји у исхрани (преједање, синдром ноћног једења, булимија, изразито гладовање Психо-социјални фактори Инсомнија, депресија, анксиозност, психоза Лоша перцепција сопственог тела, ниско самопоуздање Лекови Друго

Утицај лекова на телесну масу треба да се узме у обзир код узимања анамнестичких података о могућем узроку гојазности али и код доношења одлуке о терапији различитих обољења.

Табела 5. Утицај лекова на телесну масу

	Лекови који могу да изазову повећање ТМ	Лекови који могу да изазову смањење ТМ
Антипсихотици	<ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin • Clozapin • Olanzapine • Risperidon • Thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole • Haloperidol • Ziprasidon
Антидепресиви	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapine • Selektivni serotonin “reuptake” inhibitor • MAOIs, triciklični antidepressivi • (amitriptilin, klomipramin dohepin, imipramin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Desvenlafaxine • Venlafaxine
Антиепилептици и лекови за стабилизацију расположења	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin • Pregabalin • Carbamazepine • Divalproex sodium • Litijum • Valproična kiselina • Vigabatrin 	<ul style="list-style-type: none"> • Topiramet • Lamotrigin • Zonisamid
Антихиперглицемици	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin • Sulfonilureja • Meglitinidi • Tiazolidindioni 	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 PA • SGLT2 inhibitori • Metformin • Pramlintide • DPP-4 inhibitori- • Inhibitori alfa-glukozidaze
Бета-блокатори	<ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol • Atenolol • Propranolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Carvedilol • Nebivolol
Алфа-блокатори	Terazosin	Doxazosin, Tamsulosin
Глукокортикоиди	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison • Methylprednisolone • Hidrocortison 	<ul style="list-style-type: none"> • NSAIDs • Биолошки antireumatski lekovi
Хормонски лекови	Progestini (medrohuprogesterone, megestrol acetate)	Za kontracepciju razmotriti intrauterini uložak
Антихистаминици	<ul style="list-style-type: none"> • Cetirizine • Ciproheptadin 	Razmotriti nazalne sprejeve

Физикални преглед

Превасходно мора бити наглашено да пацијент са гојазношћу захтева одређене адаптиране методе, начине понашања и спретност у току физикалног прегледа. Клиничка евалуација подразумева следећа мерења:

Телесна маса

ТМ се процењује када је пацијент са што мање одеће у границама практичности и са празним џеповима, све зарад избегавања изазивања било какве нелагодности и стида. Мерење ТМ мора бити обављено у соби која омогућује приватност, ван погледа других особа и након пристанка пацијента. ТМ се мери на адекватној (калибрисаној) скали која мери до 200 кг. Висина се мери када је пацијент изувен.

Из те две горе поменуте варијабле израчунава се индекс телесне масе (ИТМ), познат и као Куетелетов индекс, који се изражава у $\text{кг}/\text{м}^2$:

$$\text{ИТМ} = \text{ТМ у кг} / \text{телесна висина м}^2$$

За децу млађу од 18 година морају се користити адекватни референтни опсези перцентилних скала које се базирају на полу, годинама и ИТМ-у.

Гојазност се традиционално дефинише као ИТМ изнад $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Ова гранична вредност није употребљива код деце и адолесцената (постоје граничне вредности у односу на старост и пол) као и код одређених етничких група (нпр. Азијата) код којих су граничне вредности ниже за 2.5 јединице. Код старијих, граничне вредности морају бити коришћене са предострожношћу због најмање два разлога: прво, постоји природан пораст у ТМ од 20 до 65 године у индустријализованим земљама, што је праћено и променом безмасне масе тела са годинама и друго, прекомерно ухрањени пацијенти од 65 до 70 година и више, имају мању стопу морталитета од мршавијих пацијената (парадокс гојазности).

Класификација гојазности

Класификација гојазности применом израчунавања индекса телесне масе је стандардна метода за процену степена ухрањености. Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала степене ухрањености у односу на ИТМ (Табела 6).

Табела 6. СЗО класификација гојазности 1997. године

Степен ухрањености	ИТМ $\text{кг}/\text{м}^2$
Потхрањени	< 18,5
Нормално ухрањени	18,5–24,9
Особе са прекомерном ТМ	25,0–29,9
Гојазност I степена	30,0–34,9
Гојазност II степена	35,0–39,9
Гојазност III степена	≥ 40

Хируршка класификација дефинише стадијуме тешких облика гојазности:

- Тешка гојазност- ИТМ $>40 \text{ кг}/\text{м}^2$
- Морбидна гојазност- ИТМ $40\text{-}50 \text{ кг}/\text{м}^2$
- Супер гојазност ИТМ $>50 \text{ кг}/\text{м}^2$

Код деце се прекомерном телесном масом сматра се ИТМ >85. перцентила, а гојазношћу >95. перцентила, за децу одговарајућег узраста и пола.

За индиректну процену количине телесне масти може да се користи **Деуренбергова једначина** која гласи:

$$\text{Процент телесне масти} = 1,2 (\text{ИТМ}) + 0,23 (\text{године живота}) - 10,8 (\text{пол}^*) - 5,4$$

* пол је означен са 0 за жене и 1 за мушкарце

Код употребе ИТМ за процену степена ухрањености треба имати на уму да је оптимални ИТМ код особа изнад 65 година већи него код млађих особа и да ИТМ не даје информацију о количини висцералне масти и мишићне масе. Мерења састава тела у циљу процене масе масти и немасне масе тела коришћењем дензитометрије (DXA-dual photon X ray absorbtometry), компјутеризоване томографије (СТ) или магнетне резонанце се препоручује у истраживачке сврхе, те ове технике нису неопходне у клиничкој пракси (велика цена, различита прецизност). Процена телесног састава применом биоелектричне импеданце је све доступнија метода. Здравих мушкарци имају 15 до 20% телесне масти, здраве жене од 25 до 30%. Корелација између ИТМ и процента масти је слабија код нижег ИТМ.

Обим струка

Објективно, обим струка је добар индикатор абдоминалне масти и користан предиктор кардиометаболичких обољења. Мерење струка се изводи док је пацијент лако обучен, да би се избегла било каква непријатност по пацијента. Обим струка се мери на крају нормалног експиријума у хоризонталној линији између горњег илијачног набора и доње ивице последњег ребра помоћу траке за мерење постављене хоризонтално тако да не притиска кожу.

Обим струка се објективно сматра добрим показатељем квантитета висцералне масти и може бити коришћен зарад процене кардиометаболичког ризика у односу на распоред масти у телу. Када је ИТМ пацијента изнад 35, важност овог мерења је мање очигледна, сем када се ове две мере не користе у прогностичким моделима.

Референце за нормални обим струка (релативно стриктне вредности, чак и за одређене не-гојазне и старије особе) су <80 цм за жене и <94 цм за мушкарце. Граничне вредности које детерминишу повишен кардиометаболички ризик су >88 цм за жене и >102 цм за мушкарце. Треба нотирати да гиноидни морфотип (нижи однос обима струка и кукова: за жене <0.8, за мушкарце <0.9) представља протекцију од појаве кардиометаболичког ризика.

Остала антропометријска мерења су: мерење кожног набора субскапуларно, у пределу трицепса, бицепса и супраилијачно. Ова мерења су најмање поуздана за процену гојазности.

Крвни притисак

Крвни притисак се мери после 10 минута одмора у седећем положају (у чекаоници или негде другде). Мерење се врши са кафом XXL величине, адаптираном обиму надлактице пацијената. Редовно мерење крвног притиска у кућним условима (уз коришћење одговарајућег и прецизног сфингоманомера) је од додатног значаја за пацијента, јер смањује потенцијалан ефекат белих мантила.

Статус коморбидитета

Испитивање присуства коморбидитета; след испитивања почиње откривањем симптома и знакова главних коморбидитета формирањем комплетног медицинског статуса (Табела 7). Идентификовати индивидуе са гојазношћу које су метаболички здраве, посебно оне са високом кардиореспираторном кондицијом. Испитати присуство асantosis nigricans (браон пребојеност врата или аксила) која је иначе повезана са инсулинском резистенцијом.

Табела 7. Најчешћи коморбидитети гојазности

Дијабетес мелитус тип 2 и преддијабетес
Коронарна болест
Синдром полицистичних јајника (PCOS)
Дислипидемија
Метаболички синдром
Опструктивна апнеа у сну (OSAS)
Остеоартритис
Неалкохолни стеатохепатитис (NAFLD)
Карциноми (дебелог црева, панкреаса, дојке, бубрега, штитасте жлезде...)
Гастрозофагерална рефлуксна болест (ГЕРБ)
Психичка обољења и стања (анксиозност, депресија, поремећај исхране, употреба психоактивних супстанци)

Лабораторијска испитивања

Лабораторијска испитивања су важан део евалуације пацијента и морају се засновати на клиничкој процени. Представљају објективно мерило које надопуњује узимање анамнезе и клиничке процене. Сиже адекватних лабораторијских испитивања у лечењу гојазности је наведен у табели 8. Максимум различитих лабораторијских испитивања је десет, а у пракси је потребан мањи број анализа.

Табела 8. Лабораторијска испитивања код гојазних особа

Концентрација глукозе у крви наште;
Липидни профил (укупни холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди нон HDL-холестерол);
Хепатограм (AST, ALT, гама GT) са додатним испитивањима (ултразвук, биопсија) уколико су ензими јетре повишени;
Параметри бубрежне функције (креатинин и eGFR);
Индекс инфламације (CRP, феритин);
Мокраћна киселина у крви, у случају гихта;
Функција тироидне жлезде (TSH);
Кардиоваскуларна процена (ергометрија, ехокардиографија), уколико је потребно;
Уколико је неопходно, испитивање sleep апнее;
Ендокринолошка евалуација (Кушинг, хипоталамусна обољења), уколико је неопходно.

С обзиром на могући утицај ендокрине дисфункције на појаву гојазности, у табели 9. приказани су очекивани нивои хормона код гојазности и могући патофизиолошки механизам који се налази у позадини евентуалних одступања вредности хормона.

Табела 9. Концентрација хормона код гојазности

Хормон	Концентрација код гојазности	Патофизиолошки механизам
TSH	Н или ↑	↑ лептин и инсулин, ↑ периферно одлагање T4
FT4	Н или благо ↓	↑ одлагање
Кортизол	Н или ↑	↑ CRH, ↑ 11-HSD, ↓ CBG
ACTH	Н или ↑	Хиперактивност НРА осовине ↑ CRH
Хормон раста	Н или ↓	↓ GHRH, ↑ инс, ↓ грелин ↑ соматостатин
IGF-1	Н или ↓	↑ GH сензитивност
Пролактин	?	Повећан хепатички садржај триглицерида Неусаглашени подаци
Тестостерон (м)	↓	↓ SHBG ↑ ароматазе ↓ GnRH
Тестостерон (ж)	↑	Инсулинска резистенција (PCOS) ↓ SHBG
LH/FSH	↓ (м) ↑ LH (ж)	↑ естроген/андроген Инсулинска резистенција
25-ОН витамин D	↓	Заробљен у масном ткиву, ↓ синтеза у јетри
PTH	Н или ↑	Секундарно, због недостатака витамина Д Инсулин Инсулинска резистенција
Ренин	↑	↑ симпатички тонус ↓
Алдостерон	↑	↑ адипокини, ренин-ангиотензин, лептин
GLP-1	↓	↑ слободне масне киселине, микробиота
Лептин	↑	Повећање масне масе, лептинска резистенција
Грелин	↓	Изостанак смањења грелина после оброка

Лечење гојазности

Циљеви лечења

Основни циљеви лечења гојазности су спречавање појаве коморбидитета, настојањем да се пацијент одржи метаболички здрав (уколико је могуће), да се превенирају или лече коморбидитети уколико су већ присутни, борба против стигматизације, поново успостављање осећања задовољства, позитивне слике о свом телу и самопоуздања. Губитак ТМ не сматра се приоритетом сам по себи. Мотивација да се учини промена треба да је дугорочна.

Циљеви у лечењу логично морају бити дефинисани у односу на коморбидитете и компликације гојазности (Табела 10). Такође, проценат губитка у ТМ детерминише и потенцијалне ефекте на смањење кардиометаболичког ризика. Вредности варирају од 5 до 15 % очекиваног губитка ТМ, у зависности од патологије. Познато је да овај проценат губитка ТМ може бити постигнут бихевиоралним третманом.

Табела 10. Потребна редуција ТМ у зависности од коморбидитета

Дијагноза	Губитак ТМ циљ у %	Очекивани исход
Метаболички синдром	10	Превенција типа 2 ДМ
Тип 2 Дијабетес	5-15	Редуција ХБА1ц; редуција у лековима за дијабетес; ремисија дијабетеса ако је кратко трајао
Дислипидемија	5-15	Нижи триглицериди; повећање ХДЛ, смањење ЛДЛ
Хипертензија	5-15	Нижи крвни притисак; мање лекова
Неалкохолни стеатохепатитис (НАSH)	10-40	Редуција интрахепатоћелијских липида и инфламције
Синдром полицистичних оварија	5-15	Овулација; редуција хирзутизма; смањење нивоа андрогена; побољшање инсулинске рсензитивности
Sleep apnea	7-11	Смањење апнеја/хипопнеја индекса
Asthma	7-8	Побољшање форсираног еспираторног волумена у 1 сек (ФЕВ1)
Гастроезофагеална рефлуксна болест (GERD)	10 и више	Редуција симптома

Свеобухватно лечење гојазности код одраслих у оквирима опште медицине

Лекари опште медицине су свесни да пацијент са гојазношћу који му се обраћа можда превасходно није дошао због тог, већ неког другог здравственог проблема. Једноставан алгоритам је представљен у циљу да разјасни, корак по корак, могуће активности које подразумева лечење гојазности у одраслом добу.

Лекари опште медицине сусрећу се са хетерогеном групацијом пацијената, са различитим претходним животним причама и нивоом едукације. Медицинска терминологија може бити баријера пацијентовом разумевању обољења. Едукација пацијента је стога веома важна фаза третмана. Едукација пацијента побољшава ефикасност третмана и пацијентову вољу да се промени у дугорочном смислу. Она треба да омогући пацијенту да повећа и одржи способности које ће му помоћи да живи са својим обољењем. То је стални процес у склопу целоживотног третмана.

Додатно, то је процес у коме је схватање пацијента како гојазност води ка коморбидитетима и процес учења како пацијент треба да води рачуна о себи, уз психолошку потпору и измене у понашању. Едукација пацијента помаже њему и његовој породици да боље разумеју гојазност, да живе здравије и промене представу о сопственом телу, јачају самопоуздање и побољшају квалитет живота, узимајући у обзир њихова уверења и представе о сопственој болести. Морају се узети у обзир пацијентове субјективне и објективне потребе у циљу помоћи да остваре прогресивну самопотпору.

Због великих индивидуалних разлика пацијената са гојазношћу, где сваки пацијент има сопствена уверења, породичну историју и позитивне и негативне ставове везане за неки вид лечења, од фундаменталне важности је да се омогући пацијенту да сам одабере сферу у којој би могао да започне промене у понашању.

Постоје три комплементарне сфере:

- исхрана и понашање у вези са исхраном
- физичка активност
- психолошки аспекти

Приказ одлука које се доносе у складу са процењеним кардиометаболичким ризицима у односу на ИТМ и обим струка се налазе у табели 11. Иницијални ниво интервенције се формира у току разговора са пацијентом.

Табела 11. Терапијски приступ у односу на степен гојазности

ИТМ, кг/м ²	Обим струка <80/<94цм	Обим струка <80/<94цм	Коморбидитети
25.0–29.9	ЖН	ЖН	ЖН ± Л
30.0–34.9	ЖН	ЖН ± Л	ЖН ± Л ± X*
35.0–39.9	ЖН ± Л	ЖН ± Л	ЖН ± Л ± X
≥40	ЖН ± Л ± X	ЖН ± Л ± X	ЖН ± Л ± X

Легенда: ЖН-промена животних навика, Л-лекови, X-хируршко лечење, * пацијенти са дијабетесом тип 2

Промена животног стила и бихејвиорална терапија

Општа разматрања :

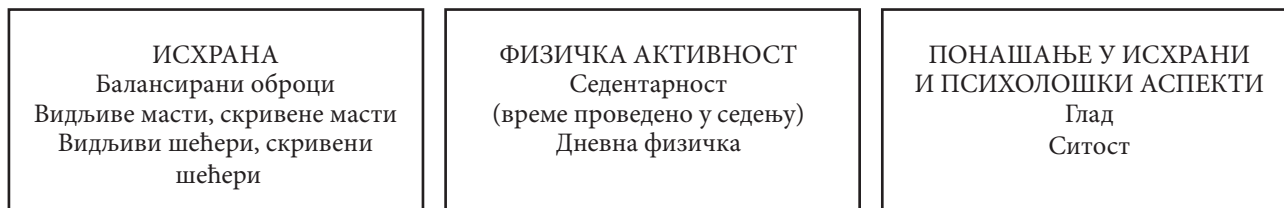
Улога лекара опште медицине није да постиди гојазне пацијенте, већ да избегне њихову стигматизацију, охрабри их, мотивише и подржи у њиховим изборима. У идеалном случају, интердисциплинарни тим састављен од лекара опште медицине, специјалисте за гојазност, дијететичара или нутриционисте, специјалисте за физичке активности, психолога или психијатара и медицинске сестре требало би да брине о пацијенту. Овај тим би требало да ради у мрежном систему.

Пацијенти би могли да имају корист од придруживања групи за самопомоћ, уколико је то могуће. Циљеви, у смислу губитка масе и брзине мршављења, морају бити оствариви и прогресивни (5–10% почетне масе). Циљеви треба да се више фокусирају на промену начина живота, састав тела и смањење обима струка, него на губитак масе пер се. Пацијент се сматра својим стручњаком и бира подручје за модификацију понашања уз подршку свог лекара опште медицине или стручњака за гојазност. (цртеж 2).

Степен мотивације може да се повећа мотивационим разговором.

Едукација пацијената је важна, како би они могли добровољно да прихвате индивидуално предложене промене у вези са исхраном, физичком активношћу и животним навикама. Примена терапијске едукације пацијената доводи до побољшања здравствених исхода укључујући и квалитет живота. Приступ укључује исхрану, понашање у исхрани, физичку активност и неактивност, контролу стимулуса, систематски приступ решавању проблема, смањење стреса, когнитивну бихејвиоралну терапију, психолошко саветовање или терапију, лечење поремећаја у исхрани, анксиозност и депресију, као и мобилизацију структура социјалне подршке путем едукације пацијената. То ће помоћи да се побољша имиџ тела, самопоштовање, самопоштовање и квалитет живота.

Различите области у којима пацијент проналази начин да оптимизује своју мотивацију и придржавање третмана приказане су на цртежу 2. Укључене су: 1) исхрана и понашање у исхрани, 2) физичка активност и неактивност и 3) психолошки аспекти као што је контрола стреса.



Цртеж 2. Како комуницирати са гојазним пацијентом? Ову шему лекар опште медицине представља пацијенту током консултације како би му/јој помогли да изабере у којој области би желео/ла да покрене модификацију понашања.

Исхрана и понашање у исхрани

Један број пацијената са гојазношћу више не препознаје физиолошке сензације глади и ситости које контролишу унос хране. Зато једу јер је време за јело, јер то желе, због емоционалне компензације или као рефлекс. Први корак је најважнији: повратити физиолошке осећаје глади и ситости кроз практичне вежбе код куће. Ово ће утицати на унос хране и енергије и помоћи у одржавању метаболичке равнотеже. Неопходно је препознати осећај глади који се поново појављује прогресивно 4-5 сати након „нормалног“ оброка – „рупа“ у стомаку праћена крчањем. Предуго чекање може бити контрапродуктивно, јер може довести до прекомерног уноса калорија. Важно је јести мирно, без узнемиравања или било чега осталог што скреће пажњу, као што је гледање телевизије, коришћење паметног телефона или таблета, слушање радија, шетње, читање часописа.

Један приступ је јести полако и пажљиво, мирисати храну пре јела, жвакати пажљиво, држати је у устима да бисте открили све различите текстуре и укусе, што ће помоћи да се препозна ситост. Овај осећај ће се појавити око 20 минута након почетка оброка и допринеће контроли уноса хране. Корак по корак, задовољство једења ће се смањивати до краја оброка када наступи потпуна ситост. Циљ је да се чин једења доживи свим чулима, поврати задовољство јела и избегну изопачене аутоматске реакције понашања које доводе до преједања.

Практични савети за пацијенте су представљени у Табели 12.

Табела 12. Општи савети о исхрани и понашању које је потребно да се дају пацијентима са гојазношћу

<p>1. Смањити енергетску густину хране; повећати унос поврћа и јести две порције воћа дневно; смањити унос масне хране, посебно засићених масти; смањити рафинисане угљене хидрате, шећер и заслађена пића, смањити величину порције, користити мањи тањир и јести само једну порцију по оброку.</p>
<p>2. Избегавати грицкање и прескакање оброка (доручак, на пример: ако нисте гладни рано ујутру, можете доручковати касније, када будете гладнији)</p>
<p>3. Јести само када се јави осећај глади и престати са јелом када се јави осећај ситости; избегавати унос хране ако нисте гладни</p>
<p>4. Јести полако: осећај ситости ће се појавити око 20 минута након почетка оброка Одвојити тренутак за опуштање и слушање омиљене музике Сести за сто и јести (без стајања или ходања). Не радити било шта друго (телевизија, паметни телефон, таблет, радио, читање итд.) Бити свестан како се интензитет осећаја глади прогресивно смањује током оброка Јести полако и уживати, обраћајући пажњу на укусе, текстуру и температуру хране; спустити нож и виљушку између залагаја Посматрати своје емоције док једете Престати са јелом када се осети ситост и задовољство јелом смањи</p>
<p>5. Водити дневник како би постали свесни свог понашања у исхрани (грицкалице, количина оброка итд.) и идентификовали окидаче за јело када нисте гладни (гледање телевизије, коришћење паметног телефона или таблета, пролазак поред пекаре, осећај досаде или фрустрације итд.)</p>

Физичка активност и неактивност

Данас сматрамо да се и физичка активност и неактивност (тј. физичка активност у свакодневном животу) морају посматрати заједно, јер су оба фактора међусобно повезана: нето повећање физичке активности ће аутоматски смањити неактивност и обрнуто, под условом да не дође до компензације. Важна порука која се може дати пацијенту јесте да су неке недавне студије и мета-анализе показале да људи са гојазношћу који су достигли високи степен кардиореспираторне кондиције, имају нижи ризик од смртности свих узрока од седентних особа нормалне масе, односно оних који седе или леже дуже време. Ова порука може да буде мотивација за повећање физичке активности код неких пацијената. Штавише, анатомски дистрибуција масног ткива је веома важна: гиноидни пацијенти су заштићени од кардиометаболичких болести због више поткожног масног ткива (глутеални регион). Висцерална маст промовише кардиометаболичке болести. Редовна физичка активност мобилише висцералну масноћу и смањује ризике од коморбидитета. Око 300 минута/недељно активности умереног интензитета или 150 минута више интензивне активности је довољно за мобилизацију висцералне масти. Физичка активност се може поделити на више кратких сегмената од најмање 10 минута како би се постигао метаболички утицај. Општи рецепт за популацију је најмање 150 мин/недељно умерене аеробне активности, што је еквивалентно ходању брзином од 5-6 км/час. Бављење спортом није пресудно.

Ходање остаје најбоља физичка активност/вежбање и за нормалне/предгојазне и за гојазне пацијенте из следећих разлога:

1. Не захтева посебну опрему, осим одговарајуће обуће
2. То се може учинити било где, бесплатно
3. Пацијент може сам одлучити о интензитету вежбања, односно самостално одлучивати о брзини ходања, нагибу (позитивном или негативном) и типу терена (ходање по снегу/песку). Ако лекар опште медицине препише ходање 30 минута дневно (или 2×15 или 3×10 мин) пет дана недељно, то је одговарајуће трајање за пацијенте са прекомерном тежином и за гојазне пацијенте. Овај рецепт захтева прогресивно повећање обима и интензитета физичке активности. Када је укупно трајање вежбе дуже од 30 минута (60 или 90 минута), практиковање оваквог начина вежбања може да буде краће. У циљу повећања укупне физичке активности на 45 минута дневно, потребно је прописати око 60 минута ходања, јер придржавање савета има тенденцију да се смањује са трајањем вежбања. Физичка активност може да се комбинује са 2-3 сесије вежби отпора, најмање два пута недељно, које подразумевају 8-10 вежби које укључују велике мишићне групе. Примери прилагођених спортова за пацијенте са гојазношћу су: пливање, гимнастика у води, нордијско ходање, бициклизам, плес, џудо, голф, планинарење, стони тенис, јачање мишића и кардио тренинг под надзором.

Циљ је да се смањи физичка неактивност (време седења) као и да се повећа физичка активност (ефекат замене) и што је више могуће поврати задовољство кретања и активности одабиром одговарајуће физичке активности. Имајте на уму да примена напорних вежби код гојазних пацијената захтева процену од стране кардиолога уз коришћење стрес теста.

За умерено оптерећење (нпр. ходање, нетакмичарско пливање итд.) није потребан овај тест, осим за пацијенте са постојећим коморбидитетом, посебно дијабетесом типа 2.

Психолошки аспекти

Психолошки фактори су веома важни у лечењу гојазности и имају снажан утицај на успех лечења, посебно код особа које пате од екстремне гојазности. Поремећаји у исхрани као што су преједање, синдром ноћног једења и учестало грицкање треба да се лече код психијатра, психолога или специјалисте за гојазност и когнитивном бихејвиоралном терапијом. Генерално, постоји блиска веза између емоционалног стања и стресних ситуација с једне стране и жеље или потребе за јелом с друге стране. Постати свестан да постоји емоционални однос са храном је у основи лечења.

Циљ је смањење компулзивног једења и проналажење нових стратегија за ублажавање ових емоција, односно контролисање емоција на друге начине осим једења. Такође је важно разговарати о пацијентовом познавању хране и исхране.

Поремећаји у исхрани су дефинисани Дијагностичким и статистичким приручником о менталним поремећајима (DCM-5) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), који обухватају грицкање и изоловане или компулзивне поремећаје или преједање, што је све уобичајено код појединаца који болују од гојазности.

Поремећај преједања је дефинисан на следећи начин:

1. Уношење велике количине хране у веома ограниченом временском периоду
2. Дубок осећај губитка контроле над понашањем у исхрани током преједања (нпр. осећај да се не може престати са јелом)
3. Епизоде преједања су повезане са три или више следећих карактеристика:
 - Јести много брже него обично (брзина једења)
 - Претерано јести све док се не појави болан осећај дистензије желуца
 - Унос велике количине хране без икаквог осећаја глади
 - Исхрана у изолацији (или изоловани оброци) због срамоте да се једе толико и тако брзо
 - Осећај гађења према себи, депресивност или осећај кривице због огромне количине хране која је у кратком временском периоду поједена
4. Ово преједање је извор израженог стреса
5. Ово преједање се дешава најмање два пута недељно током шест месеци или више
6. Ово понашање није повезано са неодговарајућим компензаторним понашањима као што су нпр. повраћање или компензационе вежбе

Лекари опште медицине могу да траже ове поремећаје према следећем редоследу:

- Прво, осећај глади, апетит и ситост или рестриктивно понашање
- Затим, грицкање, компулзивно једење, преједање или синдром ноћног једења
- Узимање хране као реакција на позитивне или негативне емоције
- Компензаторна понашања

Постоји позитивна веза између масе гојазности и појаве преједања, као и промена у телесној маси и депресије.

Лечењем поремећаја у исхрани треба да се баве специјалисти (психијатри, психолози).

Когнитивно- бихејвиорална терапија је показала добре резултате:

1. Први корак је повећање мотивације за промену коришћењем мотивационог разговора
2. Други је реструктурирање режима obroка током дана: три obroка дневно, уз прављење пауза између obroка да би се могао осетити физиолошки осећај глади и ситости

3. Важно је не ограничавати исхрану, истраживати и научити да се открију егзогени или ендогени стимуланси који могу довести до губитка контроле. Окидачи су повезани са храном и емоцијама, као што је изложеност особи која једе, забрањена храна, прескакање оброка што доводи до појаве изражене глади, мирис хране и осећај стреса, усамљеност, досада, неактивност, конфликт, умор, осећај неуспеха...

4. Пацијенту треба помоћи да пронађе сопствене стратегије за избегавање грицкања или компулзивног преједања и идентификује окидаче везане за емоције, односно идентификује и изрази своје емоције на друге начине, као и да ужива у изласку из куће или кухиње.

5. На крају, треба испитати и идентификовати аутоматске негативне мисли. Пацијента треба научити да идентификује негативне мисли и стави их у перспективу, да се са њима носи на друге начине осим једења, да тражи позитивне мисли... Треба проценити степен анксиозности и депресије код пацијента.

Психотерапија је често неопходна за лечење депресије и анксиозности. Слика тела, самопоштовање и самопоуздање такође се могу да побољшају психотерапијом. Терапија уметношћу, плес, глума, хипноза и гешталт терапија такође могу помоћи у побољшању квалитета живота.

Пацијенти који пате од компулзивног поремећаја у исхрани имају веома ниско самопоштовање, које је погоршано губитком контроле и резултира дубоким проблемима. Значајан ефекат имало би побољшање слике о сопственом телу, повећање самопоштовања, самопоуздања, самопотврђивања и самим тим квалитета живота преко индивидуалне или групне терапије.

Фармакотерапија

Терапија лековима против гојазности и терапија лековима за лечење коморбидитета могу да допуне промену начина живота, али никада се не могу користити саме. Лекови против гојазности су погодни за пацијенте са ИТМ ≥ 30 кг/м² или са ИТМ ≥ 27 кг/м² са коморбидитетима. Постоји неколико фактора које треба узети у обзир при одређивању одговарајућег избора фармакотерапије за пацијенте са прекомерном телесном масом или гојазношћу. Етиологија гојазности је сложена и хетерогена. Психосоцијални, емоционални и хедонистички аспекти гојазности треба да се препознају и лече тамо где је то могуће. Механизам деловања, нежељени ефекти, безбедност и подношљивост сваког агенса треба да се размотри у контексту сваког пацијента, узимајући у обзир коморбидитете које има и постојеће лекове. Важно је проценити истовремене лекове и њихов допринос повећању телесне масе и размотрити алетрнативни избор тамо где је то могуће. Трошкови лечења, као и начин (орални насупрот субкутаном) и учесталост давања могу да представљају препреку придржавању пацијената и треба и о томе расправљати. Ако се клинички значајан губитак тежине не постигне фармакотерапијом, друге факторе који доприносе неуспеху фармакотерапије треба проценити, укључујући неодговарајуће дозирање или придржавање, препреке у промени животних навика као и психосоцијалне или друге медицинске разлоге. Такође треба признати да постоји знатна хетерогеност у одговору на фармакотерапију било којим фармакотерапијским агенсом. Треба покушати примену другог лека за гојазност ако клинички значајан успех у лечењу гојазности није постигнут након три месеца при пуној/ максимално толерантној дози, а друге евидентне етиологије неуспеха нису очигледне. Тренутно немамо могућност да предвидимо који ће лекови бити од највеће користи нашем пацијенту. Са еволуцијом прецизне медицине, која укључује хормонско и генетско профилисање, у будућности би могло бити могуће предвидети која фармакотерапија може бити од највеће користи за појединачног пацијента. Регулаторне агенције препоручују прекид фармакотерапије за гојазност ако није постигнут губитак тежине од $\geq 5\%$ током три месеца примене терапијске дозе. Међутим, фармакотерапија може да се примени и за одржавање губитка тежине постигнутог претходним терапијским режимима као што је промена животних навика и ниско калорична исхрана. Лекови за гојазност треба да буду део дуготрајне стратегије лечења. Конзистентна клиничка испитивања фармакотерапије гојазности показују поновно добијање на тежини када се активно лечење прекине. Употреба фармакотерапије гојазности се не

препоручује код трудница или дојиља, као ни код жена које покушавају да затрудне. Нема прецизних података колико дуго је потребно прекинути фармакотерапију гојазности пре зачећа.

Данас (2022. године) на тржишту је доступно веома мало лекова против гојазности: само 3 лека су примљена одобрење за клиничку употребу у лечењу гојазности у Европи: орлистат, лираглутид и комбинација бупропиона/налтрексона. Доступност ових лекова варира у европским земљама, и у неким од њих постоје ограничења када се дају на рецепт према националним правилима. У нашој земљи су регистрована два лека са лечење гојазности: комбинација налтрексон/бупропион (Mysimba®) и лираглутид 3мг (Saxenda®), орлистат (Xenical®) је био регистрован закључно са 2021. годином.

Орлистат, полусинтетички дериват липстатина је снажан и селективан инхибитор липазе панкреаса који смањује цревну апсорпцију масти, тако што се инхибира разградња триглицерида из хране у апсорбујуће слободне масне киселине. Као резултат овога, око 30% унетих триглицерида се излучује првенствено фецесом, те тако долази до калоријског дефицита (Табела 13). До данас, орлистат је једини доступни лек за гојазност који неделује посебно ни на апетит нити механизме ситости. Лек је доступан у слободној продаји у дози од 60 мг/дан, а доза на рецепт је од 120 мг/дан. Оба облика се дају уз сваки (масни) оброк (током или до сат времена након оброка) и производе умерен апсолутни губитак масе у поређењу са плацебом. Систематски преглед и мета-анализа рандомизованих контролисаних студија су показали да орлистат у дози од 120 мг три пута дневно показује средњи губитак у ТМ од -2,9% за годину дана (кад аје ефекат плацеба одузет). Поред тога, 54% пацијената је постигло губитак ТМ $\geq 5\%$, а 26% пацијената је постигло губитак тежине и $\geq 10\%$, у поређењу са 33% и 14% на плацебу. Орлистат се показао ефикасним у одржавању губитка ТМ у поређењу са плацебом током три године (4,6 кг према 7,0 кг). Губитак фекалне масти и последични гастроинтестинални симптоми (масна дијареја, ургентност дефекације, надутост) су чести. Ови нежељени ефекти доводе до прекида терапије у оних пацијената који не смање унос масти у исхрани. Дугорочна анализа рађена у Канади је показала шестомесечну, једногодишњу и двогодишњу постојаност од 18%, 6% и 2% на орлистату. Терапија орлистатом може ометати апсорпцију липосолубилних витамина (А, Д, Е и К), па пацијентима треба да се саветује узимање мултивитамина најмање два сата пре или после узимања орлистата. Орлистат је контраиндикован код пацијената са синдромом малапсорпције или холестазом. Неки пацијенти могу да створе повећан ниво оксалата у урину на орлистату; пријављени су случајеви оксалатне нефропатије са бубрежном инсуфицијенцијом. Такође су се јавили ретки случајеви тешког оштећења јетре или акутне инсуфицијенције јетре. Пошто орлистат може ометати апсорпцију витамина К, ИНР треба пажљиво пратити када се истовремено примењују орални антикоагуланси. Орлистат може утицати на апсорпцију левотироксина и/или соли јода, а уочено је и смањење нивоа циклоспорина у плазми. Орлистат може да утиче на апсорпцију антиконвулзаната. Минимални губитак ТМ на терапији орлистатом у односу на плацебо, као и његови чести гастроинтестинални нежељени ефекти, ограничавају његову употребу у терапији гојазности.

Бупропион/налтрексон (Mysimba®) комбинује два лека са централним дејством која су већ одобрена. Бупропион се користи за лечење депресије и као помоћ при престанку пушења. То је неселективни инхибитор транспортера допамина и норепинефрина. Налтрексон је антагонист опиоидних рецептора који се широко користи за лечење зависности од алкохола и опијата. Верује се да је аноректички ефекат комбинације бупропион/налтрексон резултат континуиране активације анорексигених неурона у хипоталамусу. Бупропион централно изазива ситост тако што повећава производњу и ослобађање α -меланоцитног стимулишућег хормона (α -МСХ) и β -ендорфина из про-опиомеланокортинских ћелија у лучном језгру (nucleus arcuatus) хипоталамуса. Налтрексон ремети ауто-инхибиторни ефекат β -ендорфина на ћелије про-опиомеланокортина блокарањем μ -опиоидних рецептора. Комбинација налтрексон/бупропион такође утиче на мезолимбички систем награђивања како би се смањила жудња за храном. Овај синергистички начин деловања поткрепљују докази да употреба само бупропиона или само налтрексона не доводи до клинички значајног губитка телесне масе. Свака таблета комбинације налтрексон/бупропион садржи 8 мг налтрексона и 90 мг бупропиона. Препоручена титрација дозе је једна таблета дневно током прве недеље, са повећањем за једну таблету сваке недеље до дозе одржавања

од две таблете два пута дневно (укупна дневна доза 32мг налтрексона /360мг бупропиона). Међу пацијентима са прекомерном телесном масом или гојазношћу без дијабетеса, налтрексон/бупропион 32 мг/360 мг уз хипокалоричну исхрану (дефити од 500 килокалорија/дан) и вежбање је довело до губитка телесне масе од -6,1% наспрам -1,3% на плацебу. Примећен је губитак ТМ $\geq 5\%$ код 48% пацијената, а губитак ТМ $\geq 10\%$ забележен је код 25% пацијената, у поређењу са 16% и 7% у плацебо групама. Комбинована анализа три налтрексон/бупропион студије је показала да су рана побољшања жудње за храном предвиђала и већи успех у мршављењу.

Лиценца производа захтева губитак масе од 5% након 12 недеља лечења. Ако пацијент не постигне овај циљ, лек би требало прекинути. Лек је регистрован у Србији од 2018. године. Најчешћи пријављени нежељени ефекти су мучнина, која је у већини случајева пролазна током првих неколико недеља третмана. Поред мучнине, јављају се главобоља, вртоглавица, несаница и повраћање, опстипација сува уста који могу ретко да доведу до прекида терапије.

Налтрексон/бупропион је контраиндикован код пацијената са неконтролисаном хипертензијом. Свака употреба опиоида је апсолутна контраиндикација за употребу налтрексон/бупропиона. Опиоидну терапију треба прекинути 7 до 10 дана пре почетка примене налтрексона/бупропиона. Комбинација налтрексон/бупропион је контраиндикована код особа са епилепсијом, анорексијом нервозом, булимijом или пацијената који су на одвикавању од алкохола, као и код оних код којих су нагло прекинути бензодиазепини, барбитурати или антиепилептички лекови. Инхибитори моноамина (МОАИ) могу да повећају ризик од хипертензивних реакција, и стога се налтрексон/бупропион не сме користити најмање 14 дана од прекида узимања инхибитора моноамина. Налтрексон/бупропион не треба узимати са obroком који садржи висок садржај масти ($\geq 55\%$ масти), јер то значајно повећава концентрацију лека. Постоји више потенцијалних интеракција лекова са налтрексоном/бупропионом, који произилази из ефекта бупропиона и његових метаболита на инхибицију јетреног система ензима CYP2D6. Код пацијената који већ примају налтрексон/бупропион, лекове које се метаболишу преко CYP2D6 треба започети у нижим дозама уз опрезну титрацију (нпр. селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, бета блокатори, антипсихотици, антиаритмички агенси типа 1Ц и многи трициклични антидепресиви, као што су циталопрам, метопролол, респеридон, пропafenон и дезипрамин). Бупропион може довести до смањене ефикасности тамоксифена и стога га не треба користити ову комбинацију. Бупропион се примарно метаболише помоћу ензимског система CYP2B6. Стога, доза налтрексона/бупропиона не би требало да прелази једну таблету два пута дневно када се користи са инхибиторима CYP2B6. (нпр. тиклопидином). Налтрексон/бупропион треба избегавати код пацијената који узимају индукторе CYP2B6. јер они могу смањити ефикасност налтрексона/бупропиона смањењем изложености бупропиону (нпр. ритонавир, лопинавир, ефавиренз, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин). Може доћи до токсичног ефекта на централни нервни систем када се користи налтрексон/бупропион. истовремено са допаминергичким лековима (нпр. леводопа, амантадин).

Лираглутид и семаглутид су аналози пептида 1 сличног глукагону (GLP-1) (glucagon-like peptide 1), који заправо имитирају деловање хуманог GLP-1. Хумани GLP-1 је инкретински хормон, који се производи у Л ћелијама танког црева и у мозгу, као одговор на унос хране. GLP-1 утиче на регулацију глукозе у крви директним дејством на панкреас и јетру, смањење апетита и повећање осећаја ситости директним дејством на анорексигене POMC/CART неуроне, и индиректним дејством на NPY/AgRP посредством инхибиторних GABA неурона. Лираглутид и семаглутид припадају групи GLP-1RA лекова (агонисти рецептора за глукагону сличан пептид -1) и спадају у класу хормона ситости. Имају и пролазни ефекат на успорено пражњење желуца. Сем на повећано ослобађање инсулина делују и на смањење глукагона у стању хипергликемије.

Молекуле из групе GLP-1RA, лираглутид и семаглутид, су инцијално одобрене у терапији дијабетес мелитуса тип 2, узимајући у обзир значајну улогу GLP-1 у регулацији нивоа глукозе у крви, и представљају званичну класу лекова за лечење дијабетеса тип 2. Већ се користе за лечење дијабетеса типа 2 у дози од 0,6-1,8 мг/дан (лираглутид, Victosa®), односно 0,5-1,0 мг/дан (семаглутид, Ozempic®).

Међутим, имајући у виду разлике у фармакокинетици и фармакодинамици различитих GLP-1RA, одређене молекуле показују израженије ефекте на редукцију телесне масе при вишим дозама, те су одобрене у терапији гојазности - лираглутид 3,0 мг (Saxenda®) и семаглутид 2,4 мг (Wegovy®).

Лираглутид и семаглутид су молекули настали структурном модификацијом хуманог ГЛП-1 (супституцијом одређених аминокиселина, како би се спречила разградња у организму од стране ензима који брзо разлажу хумани GLP-1 (дипептидил пептидазе – 4 (DPP-4), или додавањем аминокиселина у одређени положај како би се омогућило чврсто везивање за протеине плазме), чиме је продужено њихово полувреме елиминације. Из тог разлога је Saxenda® (лираглутид 3,0 мг) са полувременом елиминације 13х, погодна за примену субкутаном инекцијом (у бутину, абдомен или надлактицу) једном дневно, док је Wegovy® (семаглутид 2,4 мг) због полувремена елиминације у трајању од 1 недеље, погодан за примену субкутаном инекцијом једном недељно.

Доза Лираглутида од 3 мг једном дневно је доступна на тржишту од 2015. за лечење гојазности у Европи особа са или без дијабетеса типа 2, у Србији од 2022. Доза Семаглутида од 2,4 мг једном недељно је доступна на тржишту од 2021. за лечење гојазности у САД и према искуствима из САД сматра се тренутно најпотентнијим леком за лечење гојазности. Лек је регистрован и у Великој Британији, а у Европи је регистрован у јануару 2022. Препоручена почетна доза лираглутида је 0,6 мг дневно, уз повећање за 0,6 мг сваких недељу дана док се не постигне циљна доза од 3,0 мг. Доза семаглутида којом се започиње лечење је 0,25мг, једном недељно. Дозу треба повећавати на сваке 4 недеље (0,25 мг, 0,5мг, 1мг, 1,7 мг) до постизања дозе одржавања од 2,4 мг, једном недељно.

Лираглутид 3,0 мг смањује телесну масу код људи углавном губитком масне масе. Лираглутид регулише апетит повећавајући осећај пуноће и ситости, истовремено смањујући осећај глади и конзумацију конзумацију хране, што доводи до смањеног уноса енергије. Уз примену лираглутида 3,0 мг, у популацији гојазних пацијената или пацијената са прекомерном телесном масом, постиже се супериоран и клинички значајан губитак телесне масе, у односу на плацебо.

Међу особама са нормогликемијом или преддијабетесом, лираглутид 3,0 мг уз модификацију животних навика довео је редукције у ТМ од 8,0% током годину дана у поређењу са 2,6% редукције ТМ у особа које су биле на плацебу (само на одговарајућем хигијенско-дијететском режиму) а губитак килограма се одржава током 56 недеље. Другачије посматрамо губитак ТМ $\geq 5\%$ постигло је 63,2% пацијената на лираглутиду, у поређењу са 27,1% пацијената у плацебо групи, док је 33,1% изгубило више од 10% своје телесне масе на лираглутиду 3,0 мг, а 10,6% на плацебу, док је на лираглутиду постигнут губитак $>15\%$ телесне масе у 14,4% пацијената. Лираглутид 3,0 мг значајно побољшава и гликемијске параметре, укључујући ХbA1c и глукозу у плазми наште (FPG), повећава ниво постпрандијалног инсулина, и побољшава функцију β -ћелија и резистенцију на инсулин. Осим тога примена лираглутида 3,0 мг повезана је са повећањем промене преддијабетеса у нормогликемију, смањеном прогресијом преддијабетеса у дијабетес током периода од 3 године и смањењем ризика од развоја дијабетеса типа 2 за 80%, код особа које су имале преддијабетес на почетку испитивања. Лираглутид 3,0 мг показује и кардиометаболичке предности, укључујући смањење крвног притиска, побољшање липидног и кардиометаболичког профила, и побољшава исходе и квалитет живота пацијената. Пацијенти са преддијабетесом су праћени до три године, са сталним губитком ТМ од -6,1% у групи која је примала лираглутид наспрам -1,9% у плацебо групи. Након губитка тежине од -6,0% уз нискокалоричну дијету, лираглутид 3,0 мг уз савете о здравим животним навикама, довео је до смањења ТМ за још -6,2% у једној години у поређењу са -0,2% у плацебо групи. Већи број пацијената на лираглутиду од 3,0 мг је било у стању да одрже $\geq 5\%$ првобитног губитка ТМ (81,4%) у поређењу са онима који су били на плацебу (48,9%). Мањи број пацијената на лираглутиду од 3,0 мг повратило је $\geq 5\%$ ТМ (1,9%) у поређењу са плацебом (17,5%).

Семаглутид 2,4 мг као и лираглутид ефикасно регулише апетит вишеструким механизмима који укључују смањење глади, повећање осећаја ситости и утицајем на делове мозга који су укључени у путеве награђивања након уношења хране. Семаглутид смањује унос енергије, глад и учесталост жеље за храном, повећава осећај ситости и побољшава контролу исхране, што последично доводи до редукције телесне масе. После 68 недеља од узимања семаглутида 2,4 мг једном недељно, код одраслих са прекомерном телесном масом или гојазношћу, са или без дијабетес мелитуса типа 2 (Т2ДМ), остварује се трајни губитак килограма, у поређењу са плацебом. Гојазни пацијенти без дијабетеса, могу изгубити у просеку од 17-18% телесне масе, док гојазни пацијенти са дијабетесом могу остварити губитак телесне масе до 10,6%. Током примене семаглутида 2,4 мг у периоду од годину дана, 30% гојазних пацијената може остварити редукцију телесне масе и до 20%. Поред значајне редукције телесне масе показано је да семаглутид снижава ниво Хб1Ац у пацијената са Т2ДМ, успоставља гликемијску контролу, доводи до снижења систолног крвног притиска, побољшава липидни профил. Наведени ефекти обезбеђују кардиоваскуларну безбедност и сигурност током примене семаглутида.

Лекови се генерално добро толеришу, нежељени ефекти као што су мучнина и повраћање могу да се јаве на почетку лечења. Најчешћи нежељени ефекат лираглутида мучнина се јавља због пролазног успореног пражњења желуца. Пацијенти такође могу добити опстипацију, дијареју, горушицу и/или повраћање. Постепенија титрација може помоћи у ублажавању гастроинтестиналних нежељених ефеката, ако до њих дође. Употреба лираглутида је повезана са 1,4% већим ризиком од настанка камена у жучној кеси у поређењу са плацебом. Постоји благо повећан ризик од панкреатитиса у поређењу са плацебом, при чему се већина ових случајева дешава у оних који имају холелитијазу. Код пацијената са холелитијазом, ове лекове треба користити са опрезом, тако да брзина губљења телесне масе буде спорија уз додатак урсодеоксихолне киселине. Лираглутид је контраиндикуван код пацијената са личном или породичном анамнезом о постојању медуларног карцинома штитасте жлезде или мултиплом ендокрином неоплазијом типа 2 у личној анамнези, јер је повећан ризик од настанка медуларног карцинома виђен у студијама на глодарима, док ови налази нису потврђени у хуманим студијама. Лираглутид успорава пражњење желуца, што може утицати на апсорпцију истовремено примењених оралних лекова.

Проучавају се и даље нове опције лечења гојазности, које укључују монотерапију или комбинације различитих хормона (*GLP-1, GIP, glucagon, oxyntomodulin, amylin, PYY3-36*). Неке од ових комбинација ГЛП/ГИП-тирзепатид) су у процесу регистрације од стране FDA. Предвиђа се да ће примена комбинације ових хормона бити корисна у борби против прекомерне телесне масе.

Присуство гојазности и ефекте које терапијски режими имају на телесну масу, телесни састав и метаболички статус треба узети у обзир при избору лекова који се користе за лечење коморбидитета повезаних са гојазношћу и болести које нису повезане са гојазношћу, а које се јављају код пацијената са гојазношћу. Лекове који повећавају телесну масу и/или имају негативне метаболичке ефекте треба ако је могуће избегавати или заменити. Лекове који доводе до губитка телесне масе и неутралне лекове требало би бирати. Сажете карактеристике и механизам деловања најчешће коришћених лекова за лечење гојазности су приказани у табели 13, а коморбидитети и доказани ефекти каои мере опреза о којима је потребно водити рачуна при избору терапије у табели 14. Алгоритам који помаже у избору лека за лечење гојазности ових пацијената приказан је на цртежу 4.

Табела 13. Фармакотерапија гојазности (механизам деловања и дозе)

	Orlistat	Liraglutid 3.0 mg/Semglutid 2.4 mg	Naltrexone/Bupropion
На тржишту	US 1999 EU 2012 SRB 2014	US 2014/2021 EU 2015/2022 SRB 2022/-	US 2014 EU 2015 SRB 2019
Механизам деловања	<ul style="list-style-type: none"> * Полусинтетички дериват липстатина * Снажан и селективн инхибитор панкреасне липазе * Инхибира разградњу дијететских триглицерида у апсорбујуће слободне масне киселине * Не делује посебно на апетит нити механизме ситости 	<ul style="list-style-type: none"> * Аналог хуманог GLP-1 * Делује на POMC/CART неуроне како би побољшао засићеност и ситост и смањило глад * Пролазни ефекта за смањење пражњење желудца * Повећава ослобађање инсулина и смањује глукагон у стању повећане гликемије 	<ul style="list-style-type: none"> * Антагонист опоидни рецептора * Изазива ситост повећавајући производњу и ослобађање α-MSH и β-endorfina на POMC ћелија у хипоталамусу * Омета ауто-инхибиторни ефекат β-endorfina на POMC ћелије блокирање μ-описидних рецептора * Утиче на мезолимбички систем награђивања како би се смањила жудња за храном
Препоручене дозе	<ul style="list-style-type: none"> * 120 мг 3 пута дневно (током или до 1 сат после јела) 	<ul style="list-style-type: none"> * Титрација од 0,6 мг дневно сваке недеље док се не постигне циљна доза од 3,0 мг / Титрација 0,25; 0,5; 1; 1,7; 2,4 мг једном недељно сваког месеца 	<ul style="list-style-type: none"> * 2 таблете два пута дневно (укупна дневна доза 32 мг /360 мг ж * Титрација 1 таблета дневно (прва недеља), повећавати за 1 таблету сваке недеље док се не постигне доза одржавања

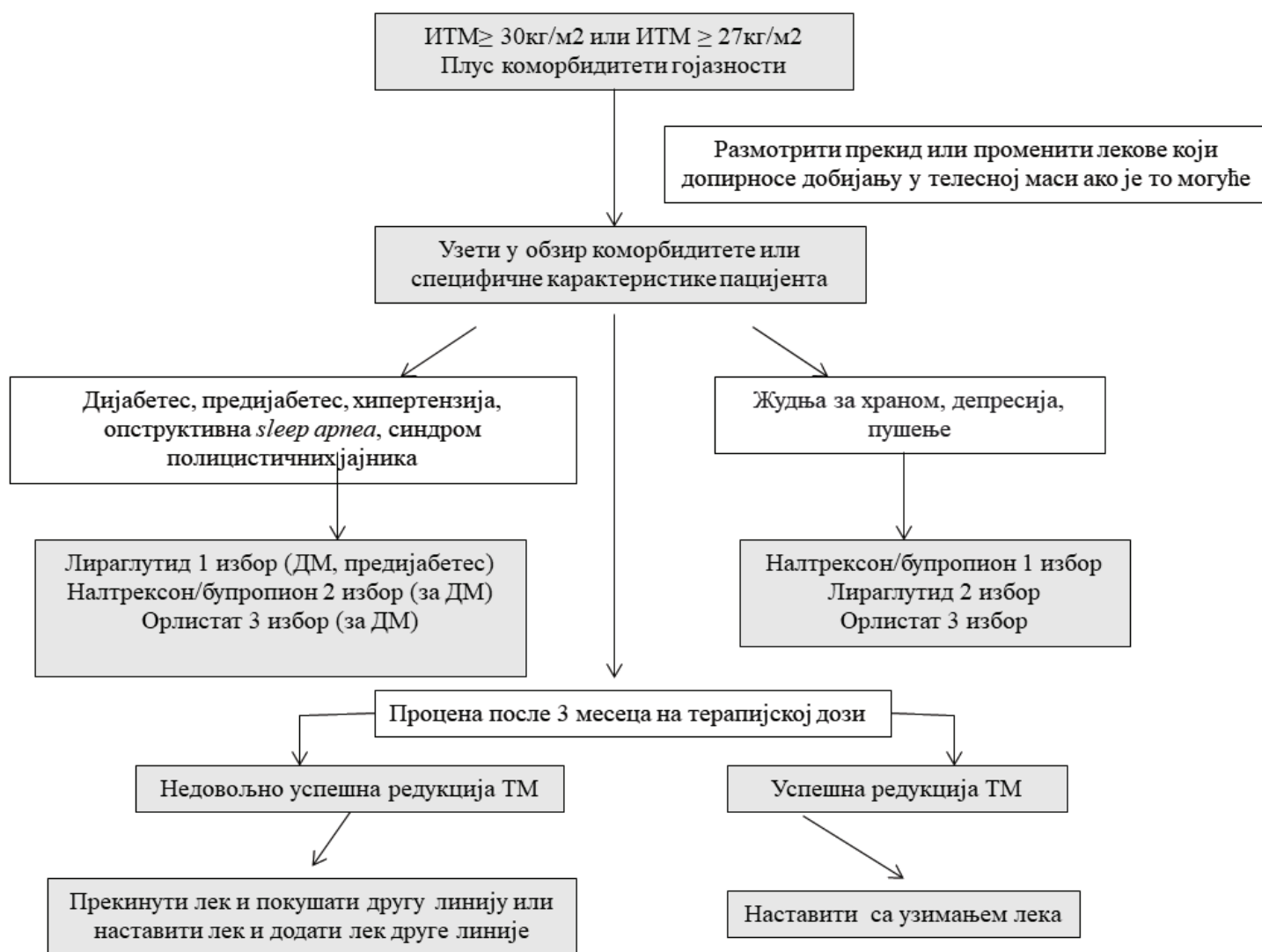
Преузето са: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>

Табела 14. Медикаментна терапија гојазности (подаци од значаја при избору медикаментне терапије гојазности)

	ОРЛИСТАТ	ЛИРАГЛУТИД	НАЛТРЕКСОН/ БУПРОПИОН
Начин примене	Орално	Субкутано	Орално
Доза/фреквенца	120 мг 3 пута/дан	3,0 мг дневно	16/180 мг 2 пута/дан
Ефекат на % губитак ТМ 1 године, плацебо одузет	-2.9%	-5,4%	-4,8%
Ефекат на дуготрајни губитак ТМ, плацебо одузет	-2,8кг током 4 године	-4,2кг током 3 године	Није посебно испитивано
% пацијената који су достигли $\geq 5\%$ губитка ТМ 1 године	54% (вс. 33% на плацебу)	63,2% (вс. 27,1% на плацебу)	48% (вс. 16% на плацебу)
% пацијената који су достигли $\geq 10\%$ губитка ТМ 1 године	26% (вс. 14% на плацебу)	33,1% (вс. 10,6% на плацебу)	25% (вс. 7% на плацебу)
Ефекат на одржавање претходне редуковане ТМ	2,4кг мање поновног добијања у ТМ вс. Плацебо током 3 године	-6,0% додатног губитка када је плацебо одузет током 1 године	Није посебно испитивано
Ефекат на предиабетес	37,3% редуција ризика за ДМ тип 2 током 4 год.	79% редуција ризика за ДМ тип 2 током 3 год.	Није посебно испитивано
Ефекат на КП 1 године, плацебо одузет	-1,9mmHg СКП -1.5 mmHg ДКП	-2.8mmHg СКП -0.9mmHg ДКП	+1.8mmHg СКП 0.9mmHg ДКП
Ефекат на липиде 1 године, плацебо одузет	- 0.27 mmol/L ук.хол - 0.21 mmol/L LDL - 0.02 mmol/L HDL - 0.00 mmol/L TG22	-2.3% ук.хол -2.4% LDL +1.9% HDL -3.9% nonHDL -9.3% TG	1.5 % LDL +7.2% HDL - 9.6 % TG
Ефекат на срчану фреквенцу 1 године, плацебо одузет	Нема промена	+2,4 /min	+1.1 /min
Ефекат на ХбА1ц у пацијената са ДМ 1 године, плацебо одузет	-0.4%	-1.0%	-0.5%
Ефекат на нелакохолни стеатохепатитис	Нема побољшања	Побољшање	Није посебно испитивано

Ефекат на PCOS	Није посебно испитивано	-5,2кг, плацебо одзет током 6 месеци, нема података о менструалној регуларности	Није посебно испитивано
Ефекат на остеоартритис	Није посебно испитивано	Није испитивано	Није посебно испитивано
Ефекат на OSAS	Није посебно испитивано	Редукција АХИ за 6/сат	Није посебно испитивано
Контраиндикације	<ul style="list-style-type: none"> • Холестаза • Хронични малапсорпциони синдром • Трудноћа 	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнеза о панкреатитису • Лична или породична анамнеза о медуларном карциному тиреоидеје • Лична анамнеза о МЕН 2 синдрому • Трудноћа 	<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролисана хипертензија • Употреба опијата • Анамнеза о, или фактор и ризика за епилепсију • Нагли прекид конзумација алкохола • Истовремена примена инхибитора моноамино оксидазе (МАО) • Тешко оштећење јетре • Терминална бубрежна слабост • Трудноћа
Чести нежељени ефекти	Кашасте, масне столице	Мучнина, опстипација, дијареја, повраћање	Мучнина, опстипација, главобоља, сува уста, вртоглавица, дијареја
Ретки нежељени ефекти	<ul style="list-style-type: none"> • Инсуфицијенција јетре • Нефролитијаза • Акутно оштећење бубрега 	<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатитис • Холелитијаза 	<ul style="list-style-type: none"> • Епилепсија • Погоршање депресије
Интеракције са лековима	<ul style="list-style-type: none"> • Липосолубилни витамини • Левотироксин • Циклоспорин • Орални антикоагуланси • Антikonвулзиви 	Могу да утичу на апсорпцију лекова због успореног пражњења желуца	Интеракција лекова који се метаболишу преко CYP2D6 (SSRI, бета блокатори, антипсихотици, тип 1ц антиаритмици, многи трициклични антидепресиви, леводопа)

Преузето из: Endocr Pract 2016;22:1-203 и <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>



Цртеж 4. Алгоритам: Избор фармакотерапије за лечење гојазности

Преузето из: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>

Баријатријска хирургија

Дугорочно гледано баријатријска хирургија је најефективнији и најефикаснији третман за особе које пате од екстремне гојазности. Главни здравствени ефекти баријатријских операција су последица значајног губитка телесне масе, а не операције саме по себи. Међутим, то је најинвазивнији поступак за лечење гојазности и „можда није прикладан за већину пацијената”. Због повољног ефекта на ток и могућу ремисију метаболичких болести узрокованих гојазношћу, термин “баријатријска хирургија” се све чешће замени термином “метаболичка хирургија”.

Пацијенте који имају индикације за баријатријску/метаболичку хирургију лекар опште медицине треба да упуту у специјализоване центре за лечење гојазности, где би били потпуно и објективно информисани, психолошки припремљени и третирано од стране посвећеног и акредитованог мултидисциплинарног тима. Осим тога, њихова одлука да се подвргну операцији треба да се донесе након довољно времена посвећеног свим аспектима оваквог оперативног захвата и сагледавања реалних циљева ове терапијске методе. Први водич за хируршко лечење гојазности је објављен 2004. године. Од тад су неке хируршке технике напуштене, а у то време експериментална метода

“sleeve” латгастректомија је последњих година постала водећа процедура. Појавиле су се и нове технике као што је гастрична пликација, креирање једне анастомозе или ендолуминалне процедуре (интрагастрични балон и ендобаријера).

- Индикације за баријатријску хирургију:
- ИТМ > 40 кг/м² или ИТМ > 35 кг/м² са коморбидитетима, кад се очекује побољшање коморбидитета после операције (снажна препорука)
- ИТМ 30- 35 кг/м² код особа са дијабетесом тип 2 или/и хипертензијом који не одговарају на конзервативну терапију (снажна препорука)

Баријатријска хирургија се разматра на индивидуалној основи код особа од 18 до 60 година старости, код којих нема контраиндикација за лапароскопске операције, када је конвенционално лечење завршено или када у одређеном временском периоду није дало очекивани резултат. Предуслов за хируршко лечење гојазности јесте да је пацијент претходно конзервативним методама лечења смањивао телесну масу најмање 5% или да је раније смањивао и поново повећавао телесну масу. Пацијенту треба предочити да је неопходно његово ангажовање у промени животног стила пре операције, као и придржавање препорука за исхрану и физичку активност после операције. Реална очекивања пацијента од хируршког лечења су важна за очување мотивације за лечење гојазности у постоперативном периоду.

Контраиндикације за баријатријску/метаболичку хирургију су:

- Несарадња пацијента у спровођењу дијетотерапије и физичке активности у преоперативном периоду
- Хиатална хернија већа од 5 цм, улкусна болест желуца или дванаестопалачног црева,
- Нелечени гастритис и езофагитис
- Претходна баријатријска операција на желуцу, осим у случају ревизионих процедура
Психозе, тешки поремећаји личности, поремећаји исхране, неспособност пацијента да се брине о себи

Преоперативна обрада пацијента

Ерадикација *H.Pylori* је значајна код планираног гастричног бајпаса (RYGB) јер је примећена већа учесталост улкуса на месту шавне линије, док код других типова операције није доказана повезаност инфекције *H.Pylori* и постоперативних компликација (**условна препорука, зависно од типа операције**)

Дијетотерапија и смањење телесне масе пре операције олакшава извођење операције, а постоперативно саветовање са нутриционистом обезбеђује адаптацију редукованих и/или реанранжираних органа дигестивног тракта на поновни унос хране и део је холистичког приступа у лечењу гојазности (**снажна препорука**).

Ендоскопија пре баријатријске операције може да утиче на одлуку о времену или врсти операције, ако се установи хиатална хернија, гастритис или пептички улкус. Препорука је да се езофагогастроуденоскопија преоперативно ради код пацијената са симптомима болести горњег дигестивног тракта (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**).

Психолошка процена и саветовање у преоперативном и постоперативном периоду се препоручује због веће учесталости поремећаја менталног здравља код кандидата за баријатријске операције у поређењу са општом популацијом.

Психозе, тешки поремећаји личности, поремећаји исхране, неспособност пацијента да се брине о себи су контраиндикација за баријатријске операције. Због недовољне количине доказа о повезаности преоперативне депресије са постоперативним губитком телесне масе, препорука за консултацију психолога/психијатра пре и после операције је условна.

Преоперативна припрема пацијената

Дијагностика опструктивне апнеје у сну (OSAS) се препоручује код пацијената који хрчу у сну или чији партнери или чланови породице наводе да имају прекиде дисања у сну. Спровођење полисомнографије је исплативо код пацијената са сумњом на OSAS (**Степен препоруке 1, Ниво доказа Б**).

Примена апарата са континуираним позитивним притиском у дисајним путевима (CPAP) је препоручљива код особа са OSAS које се припремају за баријатријску операцију (**снажна препорука**).

Ендоскопске и оперативне процедуре

Постављање интрагастричног балона је неинвазивна метода у којој се интрагастрични балон пласира гастроскопски, у аналгоседацији. У желуцу изазива осећај пуноће и смањује се потреба за уносом хране. Након 6 или 12 месеци балон се, такође ендоскопски, одстрањује из желуца. Контраиндикација за пласирање балона је постојање веће хиаталне херније.

Постављање ендобаријере у желудац и танко црево врши се ендоскопски. Процедура је заживела у неким земљама, али се сама ендобаријера још усавршава.

Баријатријске операције се деле на рестриктивне ("sleeve" гастректомија) и комбиноване, рестриктивно-малапсорптивне (гастрични бајпас, бајпас са једном анастомозом и билиопанкреатична операција).

Код пацијената са доказаним Бареттовим једњаком је контраиндикована "sleeve" гастректомија. Резиме две најчешће баријатријске процедуре дат је у табели 15.

Табела 15. Поређење две главне баријатријске хируршке процедуре за лечење тешке гојазности

Гастрични бајпас	Sleeve гастректомија
Веома дуго техничко искуство	Једна деценија искуства
Бајпас желуца и танког црева, а желудац смањен на веома малу величину	Желудац редукован вертикално (80% уклоњено)
Обим уноса хране значајно смањен; смањена апсорпција хранљивих материја	Ограничава количину хране
Очекује се масиван губитак телесне масе (14-20 јединици ИТМ)	Веома значајан губитак телесне масе Очекиван (10-18 јединица ИТМ)
Делимично реверзибилна процедура	Иреверзибилна процедура

Планирано мултидисциплинарно праћење оперисаних пацијената уместо стандардног лекарског прегледа

Надокнада минерала и витамина

Навике у исхрани треба прилагодити новој физиологији гастроинтестиналног тракта. Дефицити у исхрани се јављају у зависности од врсте баријатријске процедуре. Ограничење уноса хране након свих баријатријских хируршких процедура, као и малапсорпција хранљивих материја после бајпас процедура могу да изазову дуготрајне мултипле недостатке у исхрани (нпр. протеина, неколико витамина, минерала и микроелемената). Зато је потребно да се у зависности од коришћене хируршке процедуре свим пацијентима пропише дуготрајна суплементација минералима и мултивитаминима. Осим тога, периодичне лабораторијске контроле су потребне да идентификују нутритивне дефиците, па ће и одговарајући суплементи бити индивидуализовани у складу са тим налазима.

Пацијенти са доказаним недостатком микронутријената биће лечени одговарајућом суплементацијом (снажна препорука).

Остале препоруке:

Примена урсодеоксихолне киселине у фази смањења телесне масе после баријатријске операције

Препоручује се убрзо после баријатријске операције и током периода губитна телесне масе, у циљу превенције холелитијазе (**условна препорука**)

Примена блокатора протонске пумпе се препоручује код пацијената након гастричног бајпаса у циљу превенције маргиналних улкуса (**снажна препорука**)

Препорука је да се езофагогастроуденоскопија ради преоперативно једном годишње код пацијената након “sleeve” гастриктомије (**Степен препоруке 1, Ниво доказа А**).

Одлагање трудноће после баријатријске операције се препоручује док траје фаза смањења телесне масе, да би се избегао нутритивни и минерално витамински дефицит плода (**снажна препорука**).

Лечење болести повезаних са гојазношћу мора бити прилагођено губитку ексцесивне телесне масе. Специфични проблеми могу да се појаве код пацијената који имају психолошке потешкоће у прилагођавању, израженим променама у понашању и променама у исхрани, у изгледу тела због великог губитка телесне масе који се дешава у року од годину дана или више.

Одржавање или рецидив поремећаја у уносу хране и поремећаја у исхрани (који се не могу излечити операцијом) као и психичке дисфункције често се уочавају и захтевају даље праћење од стране психијатра/психотерапеута.

Коначно, рецидив повећања телесне масе (различитог степена) се генерално јавља након неколико година, па и након декада. Потребно је да се спроводи рани покушај превенције враћања телесне масе кроз промену начина живота, са посебним фокусом на физичку активност и, у случају поновног повећања телесне масе, на евентуално лечење лековима против гојазности.

Баријатријски пацијенти захтевају додатно доживотно медицинско праћење и лечење након баријатријске операције. Спровођење постбаријатријског мултидисциплинарног програма праћења представља саставни део клиничког пута у центрима за баријатријску хирургију. Међутим, део праћења, посебно у периоду непосредно после хируршке интервенције, може бити спроведен на нивоу примарне здравствене заштите (од стране лекара опште медицине), под условом да су ови лекари за то обучени.

Резиме

Свеобухватан поглед различитих третмана гојазности, шематски приказ о начину живота и бихејвиоралној терапији, фармакотерапији и баријатријској/метаболичкој хирургији, приказан је у Табели 11.

Које су важне тачке за успешно лечење гојазности?

1. Избегавање стигматизације од стране лекара опште медицине, медицинских сестара, психолога, психијатара, дијететичара, нутрициониста, специјалиста за гојазност и њихових тимова, уз коришћење одговарајућег језика и комуникационих техника (мотивационо интервјуисање) и одговарајуће опреме (величина манжетне, ваге, дискретна просторија за мерење пацијента, столице без наслона за руке итд.)
2. Коришћење мотивационог интервјуа за подизање мотивације пацијената за лечење
3. Унапређење знања, придржавање лечења, мотивација за промену и квалитет живота кроз терапијску едукацију пацијената
4. Испитивање психолошких аспеката као што су поремећаји у исхрани, поремећаји спавања, стрес, депресија и њихов засебан третман
5. Трагање за метаболички здравим пацијентима са гојазношћу и њихово охрабривање да модификују начин живота како би били метаболички здрави што је могуће дуже
6. Побољшање телесне композиције (смањење масне масе уз минималну мобилизацију безмасне масе) кроз промену начина живота, уз повећање опште физичке активности
7. Лечење било каквих коморбидитета модификацијом начина живота и фармакотерапијом ако је потребно
8. Предвидети фармаколошку терапију и баријатријску хирургију ако модификација начина живота и бихејвиорални третман не успеју и ако је ово последња расположива опција
9. Лечење би могло да се сматра успешним ако је пацијент са гојазношћу променио начин живота дугорочно, побољшао састав тела, смањив коморбидитете или је и даље метаболички здрав, стабилизоване масе или је достигао губитак масе од 5–10% у односу на почетну масу; ако су побољшани слика о сопственом телу, самопоштовање, самопоуздање, самопотврђивање и квалитет живота и ако постоји довољна мотивација да се одржи постигнут модификовани начин живота у дужем временском периоду

Укратко, постоји девет кључних практичних порука за лечење гојазности код одраслих особа, које укључују комуникацију, мотивацију и терапијску едукацију пацијената, као и различите приступе лечењу:

1. Разговарати с пацијентима о њиховој личној ситуацији, након што сте прикупили све релевантне информације, резултате, процену кардиометаболичких ризика и процену других фактора ризика
2. Проценити степен мотивације пацијента и помоћи му да донесе најбољи избор
Када је у питању губитак телесне масе, имати у виду да је и скромно мршављење (нпр. 3–5% од почетне телесне масе) корисно за здравље
3. Проценити разумевање вашег пацијента и идентификовати потенцијалне препреке за постизање циљева
4. Заједно са пацијентом израдити календар и поставити реалне циљеве који се заснивају првенствено на промени састава тела (губитак масне масе) и смањењу обима струка, а не на губитку телесне масе пер се

5. Што се тиче лечења, први циљ лечења је стабилизација телесне масе

Лекар опште медицине може пратити губитак масе и обим струка сваке 1-2 недеље током првих месеци да би се проценила ефикасност плана лечења заједно са пацијентом и напредовање корак по корак. „Ако нема губитка масе тела (мање од 1% телесне масе или нема промена у обиму струка) након 3 месеца активног лечења и промена у начину живота, треба преиспитати узроке повећања телесне масе“. Након 6 месеци, праћење једном месечно може бити довољно. Лекар опште медицине може да пита пацијента колико често жели да има консултације

6. Изаберите, у договору с пацијентом, његову омиљену специфичну тему (физичка активност и неактивност, исхрана или понашање у исхрани, психолошки аспекти, стрес, итд.) као полазну тачку у лечењу гојазности. Све ове процедуре могу бити подржане мотивационим интервјуима и другим терапијским едукационим техникама

7. Важно је најпре лечити коморбидитете, без обзира на губитак телесне масе

8. Након губитка телесне масе, посебна пажња се мора посветити избегавању циклизма у телесној маси (jo-jo ефекат), а пацијент мора бити обавештен о ризику од поновног добијања телесне масе

9. „Дуготрајно лечење гојазности може бити успешније ако укључује принцип самоконтроле, континуирани контакт са здравственим радницима и стратегије понашања за одржавање мотивације. Стратегије самоконтроле у дугорочном лечењу гојазности подразумевају држање принципа здравог начина живота, идентификовање начина да се контролише глад, постављање и преиспитивање циљева и редовно мерење телесне масе“.

Превенција гојазности је такође важна

Мере примарне превенције су фундаменталне за контролу и утицај на природан ток развоја гојазности. Лекари опште медицине играју кључну улогу у превенцији прегојазности и гојазности. Три категорије превенције су познате: примарна, секундарна и терцијарна (и четврта, кватернарна превенција у којој је главни циљ да се идентификује пацијент у ризику од примене прекомерног лечења и предложе интервенције које су етички прихватљиве). То такође укључује спречавање стигматизације, избегавање употребе неодговарајућег лечења и неадекватних терапијских циљева и превенцију “магичних“ (тј. оних које нису засноване на доказима) интервенција/хируршких приступа). Лекари опште медицине играју централну улогу посебно у примарној и кватернарној превенцији.

Закључци и перспектива

Лекари опште медицине су камен темељац у лечењу гојазности. Они су први који процењују пацијенте, дијагностикују гојазност и лече пратеће болести. Они су неизоставни део тима за гојазност и играју кључну улогу у свеобухватном и континуираном третману ових болесника. У идеалном случају, први задатак лекара опште медицине је превенција гојазности. Примарна превенција гојазности је од суштинског значаја, а када се дијагноза гојазности постави захтева сложену, тешку и скупу терапију. Такође је важно позабавити се регулативом јавног здравља због великих економских и еколошких утицаја као што је комерцијална промоција хране богате мастима и шећером. Штавише, што дуже пацијент пати од гојазности, то је теже пацијента лечити. Пацијент се сматра партнером и игра централну улогу у одлукама о лечењу. Са њим/њом се поступа с поштовањем, обзирношћу и без стигматизације. Ако постоји, мултидисциплинарни тим који укључује лекаре опште медицине, стручњаке за гојазност, нутриционисте/дијететичаре, психологе/психијатре, специјалисте за физичку активност и медицинске сестре, чини се данас најефикаснијим начином лечења гојазности.

Колаборативни центри за лечење гојазности (COM) развијени су у Европи (у оквиру European Association for the Study on Obesity) да би се осигурао квалитет лечења гојазности. Један од центара постоји у УКЦС у Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма. Коначно, лечење хроничних болести од стране лекара опште медицине је парадоксално повезано са ниским нивоом лечења заснованог на доказима. Као резултат тога, аутори у потпуности признају да сви лекари опште медицине можда неће моћи стриктно и темељно да поштују све препоруке наведене у овом водичу, због временског ограничења или других фактора. Уместо тога, они могу појединачно изабрати неопходне и релевантне информације на основу сопственог мишљења, расуђивања и погледа везаних за „филозофију лечења гојазности“. Свакако лекари опште медицине имају значајну улогу у подизању свести о овом јавноздравственом проблему, примени али и конципирању смерница.

Литература:

ГОЈАЗНОСТ. Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити, Радна група за израду водича, руководилац Драган Мицић. Издавач Медицински факултет Универзитета, Министарство здравља Републике Србије, новембар 2004.

Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer, V, Gan, L, Grimm, S, Wrighton. The Conduct of In Vitro and In Vivo Drug-Drug Interaction Studies: A PhRMA Perspective. *J Clinical Pharmacol.* 2003;43: 443-469.

Blackman, A, Foster, GD, Zammit, G, Rosenberg, R, Aronne, L, Wadden, T, 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.* 2016; 40: 1310-1319.

Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint, A., Gibbons, C, Kvist, T, Hjerpsted, J. B.. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19: 1242-1251.

Collaboration NC; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128

9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390: 2627–2642.

Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner, R, Lewin Int J Obes, A, Skjøth, TV, NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314: 687-699.

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht, A, Pedersen, SD, Perreault, L, STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397: 971-984.

Di Lorenzo N, Antoniou S, Batterham R, Busetto L, Godoroja D, Iossa A. et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IF-SO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34: 2332-2358.

Friedrichsen, M, Breitschaft, A, Tadayon, S, Wizert, A, Skovgaard, D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23: 754–762.

Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract.* 2016; 22 Suppl 3: 1-203.

Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar, S, Guttadauria, M, Erickson, J, COR-I study group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376: 595-605.

Hollander P, Gupta A, Plodkowski R, Greenway, F, Bays, H, Burns, C, COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36: 4022-4029.

Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11: 361-371.

Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4: 61–64.

Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14:1-8.

Jensen CB, Secher, A, Hecksher-Sorenson, J, Lu, TT., Barkholt, P, Conradsen, K, Knudsen, LB. Quantification of semaglutide distribution and action in mouse brain regions associated with reward and food intake. *Diabetes.* 2017;66: Abstract 1145-P.

Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10: 155.

Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen, NL., Madsen, K, Pedersen, FZ., Agersø, H. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 2000;43: 1664–1669.

Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. *Clin Obesity.* 2015;5: 237-244.

Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway, F, Lau, DC, Van Gaal, L, Farrell, J. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-1409.

Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz, FG., Jódar, E, Leiter, LA., Vilsbøll, T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Engl J Med.* 2016;375: 1834-1844.

Masheb, RM, Ramsey, CM, Marsh, AG, Decker, SE, Maguen, S, Brandt, CA, Haskell, SG. DSM-5 eating disorder prevalence, gender differences, and mental health associations in United States military veterans. *Int J Eat Disord.* 2021;54: 1171-1180.

Miras AD, Le Roux CW. Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery?. *Int J Obes.* 2014; 38: 325-333.

Mysimba® (bupropion/naltrexone, 90mg/8mg), ALIMS 02/2018.

National Institutes of Health. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, NIH, 2000. “<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/>” (accessed November 30, 2015)

Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden, T, Buse, JB., Bakris, G, 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;315: 990-1004.

Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes.* 2007;31: 1567- 1570.

Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy in Obesity Management. Available from: “<https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment>” Version 1, August 4, 2020

- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway, F, Halpern, A, Krempf, M, Wilding, JP. A Randomized, Controlled Trial of 3.0mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373: 11-22.
- Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro, S, Niskanen, L, Madsbad, S, Rissanen, A. Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2007;30: 27-32.
- Rosenstock J, Klaff L, Schwartz S, Northrup, J, Holcombe, JH., Wilhelm, K, Trautmann, M. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33: 1173-1175.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse, D, Greenway, FL., Jensen, C, 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;*325: 1414-1425.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW, Janeiro R De. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight : updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335: 1194-1199.
- Rueda-Clausen CF, Poddar M, Lear SA, Poirier P, Sharma AM. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Assessment of People Living with Obesity. Available from: “<https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment>” Version 1, August 4, 2020.
- Saxenda® (liraglutid 3,0 mg), ALIMS 03/2022.
- Schutz DD, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk, Schutz Y: European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12: 40–66.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen, J, Cowley, MA, Dalbøge, LS, Knudsen, LB. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124: 4473- 4488.
- Smith S, Fujioka K, Gupta A, Billes, SK., Burns, C, Kim, D, Greenway, FL. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15: 863-866
- Takeda Pharmaceuticals America I. Highlights of Prescribing Information. Retrieved from https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf. 2014.
- Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M, 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;27:155-161.
- Valeant. Product Monograph-Contrave. Retrieved from https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849PDF. 2018. 3
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies, M, Frias, JP, Koroleva, A, STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021; 325: 1403-1413.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill, JO., Klein, S, O’neil, PM, Dunayevich, E. Weight Loss With Naltrexone SR / Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification : The COR-BMOD Trial. *Obes (Silver Spring.* 2011;19: 110-120.

Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender, K, Woo, V, Hale, PM , Aronne. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss : The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013;37: 1443-1451.

Weir, MA, Beyea, MM, Gomes, T, Juurlink, DN, Mamdani, M, Blake, PG , Garg, AX. Orlistat and acute kidney injury: An analysis of 953 Patients. *Arch Intern Med.* 2011;171: 702-710.

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies, M, Van Gaal, LF, Lingvay, I, Kushner, RF. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021.

Wilson, NS, Shah, N, Manitpisitkul, W, Twadell, WS, Barth, RN, Philosophe, B , Fayek, S. A. Liver failure requiring transplantation after orlistat use. *Pharmacotherapy: J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2011;31: 1145-1145.

Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al.; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015; 8: 402–424.

