

Obezite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar 8

Mahir Coşkun¹

Azad Duman²

Özet

Obezite, prevalansı giderek artan ve metabolik, kardiyovasküler ve endokrin hastalıklarla yakından ilişkili, kronik ve nüks edici bir hastalık olarak günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Obezitenin gelişiminde pozitif enerji dengesi, sedanter yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve bağırsak mikrobiyomu gibi çok sayıda faktör rol oynamakta; bu çok etkenli yapı hastalığın yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle obezite, yalnızca kilo artışı olarak değil, multidisipliner yaklaşım gerektiren karmaşık bir hastalık olarak ele alınmalıdır.

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, uzun dönemli kilo kontrolünde çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir. Bu noktada farmakolojik tedaviler, özellikle GLP-1 reseptör agonistleri ve dual GIP/GLP-1 agonistleri, anlamlı ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlamaları, metabolik parametreleri iyileştirmeleri ve kardiyovasküler koruyucu etkileri nedeniyle tedavi algoritmalarında giderek daha önemli bir yer edinmiştir. Güncel veriler, uygun hasta seçimi ve yakın izleme bu ajanların obezite yönetiminde cerrahiye yakın etkinlik sağlayabildiğini göstermektedir.

Bariatrik cerrahi ise seçilmiş hastalarda en yüksek kilo kaybı ve komorbidite düzelmesi sağlayan tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak cerrahi kararının yalnızca beden kitle indeksine dayandırılmaması, hastanın metabolik durumu, obeziteye bağlı komplikasyonları ve uzun dönem izlem olanaklarının dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak obezite tedavisi, yaşam tarzı düzenlemeleri, medikal tedavi ve cerrahi yaklaşımların hastaya özgü biçimde entegre edildiği, uzun dönemli ve multidisipliner bir strateji gerektirmektedir.

- 1 ORCID: 0000-0002-9827-8152, Department of Endocrinology, Van Yuzuncu Yıl University, Van, Türkiye
- 2 ORCID: 0000-0002-3208-4929, Department of Endocrinology, Van Yuzuncu Yıl University, Van, Türkiye

Obezite Tanımı ve Epidemiyoloji

Obezite, vücutta normalden fazla yağ depolanması sonucu gelişen, birçok vücut sistemini olumsuz etkileyen ve bu nedenle enfeksiyöz olmayan birçok hastalığın riskini artıran bir hastalıktır. Tüm dünyada 1 milyardan fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir ve obezite sıklığı her yıl artarak devam etmektedir. Obezite tanımlanmasında güncel olarak beden kitle indeksi (BKİ) kullanılmaktadır. Beden kitle indeksi hesaplanırken kişinin vücut ağırlığı kilogram (kg) cinsinden hesaplanır sonra boyunun metre cinsinden karesi (m^2) alınır. Bu iki işlem tamamlanınca ortaya çıkan sayılar ağırlık bölü boyun metrekaresi olacak şekilde (kg/m^2) birbirlerine bölünür. Sonuçta çıkan rakam $18,5 - 24,9 kg/m^2$ arasındaysa kişinin BKİ'si normal kabul edilir. BKİ $25 - 29,9 kg/m^2$ arasında ise kişi fazla kiloludur. $BKİ \geq 30 kg/m^2$ olduğunda obezite tanısı konur. $BKİ \geq 30 kg/m^2$ olan hastalarda kendi içlerinde sınıflandırılır. Obezite evresi arttıkça gelişecek komorbidite riski de artar. (Tablo 1) (1, 2)

Tablo 1. BKİ Değerlerine Göre Obezitenin Sınıflandırılması

Sınıflandırma	BKİ (kg/m^2)
Evre 1 Obezite	30.00 – 34.99
Evre 2 Obezite	35.00 – 39.99
Evre 3 Obezite	≥ 40.00

Obezite Gelişimine Neden Olan Faktörler

Besin Alımı ve Enerji Dengesi

Obezitenin temel nedeni kişinin harcadığı kalorigen daha fazla kalori almasıdır. Bu durum pozitif enerji dengesi oluşturur ve yağ depolanmasıyla sonuçlanır. Yağ deposu vücut tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak bu kontrol mekanizmasının olumsuz yanı, fazla yağ depolandığında bu durumun bir süre sonra vücut tarafından normal olarak kabul edilmesidir. Egzersiz gibi yöntemlerle bir miktar kalori harcansa da bu kontrol mekanizmaları ile hızla kompensasyon sağlanır ve iştah artırılarak kalori alımı da artırılır. Sonuçta kalori dengelenir veya daha fazla kalori alınır. Bu nedenle diyet ve egzersiz gibi geleneksel yöntemler tek başlarına obezite tedavisinde çoğunlukla başarısız olmaktadır. Bu yüzden obezite bir irade sorunu olarak tanımlanmamalıdır. (1, 3)

Yaşam Tarzı ve Aile Öyküsü

Obezite gelişiminde aile genetiği, yaşam tarzı, kronik hastalık varlığı gibi faktörler de rol oynar. Yaşam tarzı açısından en büyük risk, hareketsiz bir

yaşam süren ve kötü beslenme alışkanlıklarına sahip bireylerde görülmektedir. (4, 5)

Microçevre ve Bağırsak Mikrobiyomu

Bağırsak mikrobiyomu düzenli çalıştığında bağırsakta diyet lifleri ve nişastanın fermentasyonunu sağlar. Bunun sonucunda bağırsak epitelinde GLP-1, GLP-2 (Glukagon benzeri peptidler) ve mide inhibe edici peptitler salgılanmasını düzenleyen kısa zincirli yağ asitleri de üretilir. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyomundaki değişimlerin obeziteye neden olabildiği saptanmıştır. Obez bireylerde, kilosu normal olan bireylerle kıyaslandığında bağırsak mikrobiyomunun patolojik yönde bozulduğu gösterilmiştir. Bu bozulma mikrobiyom desteğiyle üretilen hormonlarda da bozulmaya yol açar. Bunun sonucunda insülin ve glukoz metabolizması bozulur ve obezite gelişimine neden olabilir (6-9)

Genetik Faktörler

Son yıllarda çevresel etkilerin obezite üzerinde etkisi artsa da genetik faktörler halen obezite gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik obezitelere monogenik ve sendromik obezite olarak iki sınıfa ayrılabilir. Monogenik obezite nedenleri arasında leptin eksikliği, leptin direnci, POMC (propiomelanokortin) eksikliği, PCSK-1 (proprotein convertaz subtilisin/ keksin tip-1) eksikliği, MC4R (melanokortin 4 reseptör) mutasyonu sayılabilir. En sık görülen MC4R mutasyonudur. Sendromik obezitelere örnek olarak da Prader Willi sendromu, Bardet Biedl sendromu, Alström sendromu verilebilir. En sık görülen sendromik obezite nedeni Prader Willi sendromudur. (1, 10)

OBEZİTE TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Diyet ve Egzersiz

Vücutun yağ dokusunu koruma eğilimi diyet ve egzersiz gibi yöntemleri uzun vadede şüpheli hale getirirse de bu yöntemlerin genel sağlık üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı obezite tedavisinde halen önemli bir yere sahiptirler. Obez bireylere mutlaka ilk yaklaşım olarak diyet ve egzersiz önerilmelidir. Bu yöntemlerde başarı sağlanamasa bile diyet ve egzersiz kesilmemeli diğer yöntemler bu yöntemlerin üzerine eklenerek gidilmelidir. Obez hastalarda hedef kilo kaybı diyet egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle en az %10 olmalıdır. Diyet düzenlenirken belli bir diyet tipine odaklanmak yerine enerji dengesi gözetilmelidir. Bireyin enerji alımı 500-1000 kcal azaltılmalıdır. < 800 kcal/gün olacak şekilde düzenlenen şok diyetlerin kullanılması önerilmez. Egzersiz olarak günde en az 100-250 kcal haftada toplam 1000 kcal enerji

açığı oluşturacak şekilde hastaya uygun egzersizler seçilmelidir. Aerobik egzersizler ve direnç egzersizleri dengeli olacak şekilde düzenlenmelidir. İdeal kilo kaybı 2-4 kg dır. (1, 2, 11)

Medikal Tedavi

Obezitede farmakolojik tedaviye başlamak için hastanın $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olmalı ya da $BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olup en az bir komorbid hastalığı bulunmalıdır.

Orlistat

Orlistat etkisini gastrik ve pankreatik lipaz enzimlerini reversible inhibe ederek gösterir. Sonuç olarak diyetle alınan yağlar parçalanamaz ve emilimleri bozulur. Bunun sonucunda hastanın günlük aldığı kalori miktarı düşer. Hasta bu ilacı önerilen dozlarda kullandığında diyetle aldığı yağların yaklaşık %30'u emilemeyecektir. Yağlı dışkılama, karın ağrısı, şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Sistemik olarak nerdeyse hiç emilmediği için etkileri çoğunlukla gastrointestinal sistemle sınırlıdır. (12-15)

GLP-1 Reseptör Agonistleri (Liraglutid, Semaglutid, Tirzepatid)

Son yıllarda obezitede en umut verici tedavi seçeneği GLP-1 agonistleri olmuştur. Bu ilaçlar içinde en etkili kilo kaybı sağlayan ajan dual analog olan tirzepatitdir. Bu ilaç hem GLP-1 agonistidir hem de GIP (glucose dependent insulinotropic peptid) agonistidir. GLP-1 yemek yendikten sonra bağırsaktaki L-hücrelerinden salınan bir hormondur. GLP-1 agonistleri etkilerini bu hormona benzer şekilde gösterir. Ancak doğal hormonla kıyaslandığında kanda çok daha uzun süre yüksek kalır. Bu ilaçlar etkilerini çeşitli mekanizmalar üzerinden gösterir:

1. Glikoza bağımlı insülin salınımı: Bu ilaçlar pankreastan insülin salınımını artırır. Ancak sülfonilüre gibi glukozdan bağımsız insülin salınımını artıran ilaçların aksine etkilerini glukoz bağımlı şekilde gösterir. Bu yüzden hipoglisemiye neden olmazlar.

2. Glukogan üzerine etkileri: Pankreastan glukagon salınımını baskırlarlar.

3. Gastrik boşalmanın geciktirilmesi: Mide içeriğinin boşalma hızını azaltırlar. Bu etkileri tokluk hissini artırır ve hastanın aşırı yemesi baskılanır.

4. İştah kontrolü: Bu ilaçların obezite üzerindeki temel etki mekanizması bu yolla olur. Hipotalamusa etki ederek tokluk hissini artırırılar. Kişi hem az yer hem de yeme düşüncesiyle daha az meşgul olur.

5. Kardiyovasküler ve renal etkiler: Hem kardiyak hem de renal koruyucu etkileri mevcuttur. İnflamasyonu azaltarak ateroskleroz riskini düşürürler.

Böbrekten sodyum atılımını artırarak kan basıncının düşürülmesine yardım ederler.

6. Karaciğer ve Yağ Doku: Karaciğerde lipogenezi azaltarak karaciğer yağlanması iyileşmesini sağlarlar. İnsülin duyarlılığını dolaylı yoldan artırarak metabolik durumu iyileştirirler.

7. Obezitede cerrahi tedavi kadar başarılı etki: Obezitede %20 ve üzeri kilo kaybı sağlayarak cerrahiye eşdeğer bir başarı oranı sağlarlar. Bu etki özellikle tirzepatide en belirgin olarak görülmektedir.

GLP-1 agonisti kullanan hastalarda görülebilecek istenmeyen etkiler de olabilir:

1. Gastrointestinal sistem: Mide bulantısı, kusma, ishal veya kabızlık, reflü,
2. Safra kesesi: Hızlı kilo kaybına bağlı safra kesesinde taş oluşumu
3. Pankreas: Nadir görülür ancak pankreatit gelişimine neden olabilirler.
4. Böbrek: Böbrek koruyucu etkileri olmalarına rağmen hastada tokluk hissine bağlı sıvı alımı azalması veya ciddi kusma gibi dehidratasyon yapabilecek yan etkiler nedeniyle akut böbrek hasarı gelişebilir.
5. Göz: Özellikle diyabetik retinopatisi olan hastalarda retinopatide kötüleşme olabileceği bildirilmiştir.
6. Tiroid: Bazı hayvan çalışmalarında tiroid C hücreleri tümörlerine neden olabildiği belirtilmiştir. Ancak henüz insanlarda yeterli çalışma yoktur. Yine de ailesinde medüller tiroid kanseri olan hastalara önerilmez.

Bunlardan başka obezitede kullanılan ilaçlar olsa da bir çoğunun etkinliği oldukça düşüktür ve ülkemizde kullanılmamaktadır. Obezite ilaçlarının genel özellikleri tablo 2 de verilmiştir. (1, 16-23)

Tablo 2. Obezitenin Medikal Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İlaç	Etki Mekanizması	Doz	Uyarı / Monitorizasyon	Kontrendikasyonlar	Yan Etkiler
Orlistat	Pankreatik ve gastrik lipaz inhibitörü	Günde 3 kez 120 mg (oral)	Hepatit, karaciğer yetmezliği; ADEK vitamin desteği; kolelitiazis, nefrolitiazis	Gebelik, emzirme, kronik malabsorpsiyon sendromları, kolestaz	Steatore, fekal inkontinans, abdominal ağrı, baş ağrısı, oksalat nefropatisi
Liraglutid	GLP-1 reseptör agonisti	Günde 1 kez 3 mg (sc) (0,6 → 3,0 mg titre edilir)	Akut pankreatit, safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi, dehidratasyon	Gebelik, emzirme, MTC, MEN 2, pankreatit öyküsü, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, dispepsi, kalp atım hızında artış
Semaglutid	GLP-1 reseptör agonisti	Haftada 1 kez 2,4 mg (sc) (0,25 → 2,4 mg titre edilir)	Akut pankreatit, safra kesesi hastalıkları, retinopati progresyonu	Gebelik, emzirme, MTC, MEN 2, pankreatit öyküsü, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, dispepsi
Tirzepatid	GIP/GLP-1 reseptör agonisti	Haftada 1 kez 5–15 mg (sc) (2,5 mg'dan titre edilir)	Akut pankreatit, safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi	Gebelik, emzirme, MTC, MEN 2, pankreatit öyküsü, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, dispepsi

Bariatrik Cerrahi

Obez hastalarda bariatrik cerrahi de bir tedavi seçeneğidir. BKİ'si >40 kg/m² olan veya BKİ >35 kg/m² olup komorbid durumu olan hastalarda diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli kilo kaybı sağlanamamışsa bariatrik cerrahi yapılabilir. Güncel yayınlarda BKİ >35 kg/m² olan hastalarda komorbiditeden bağımsız olarak ve BKİ 30–34.9 kg/m² aralığında komorbidite varlığında cerrahi düşünülebileceği tartışılmaktadır. Bununla birlikte artık sadece BKİ odaklı değil bireyselleştirilmiş hasta odaklı cerrahi kararı verme ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşımda sadece BKİ yerine hastalarda yağ dokunun meydana getirdiği komplikasyonlarda göz önüne alınmaktadır. Bariatrik cerrahide biliopankreatik diversiyon, sleeve gastrektomi, Roux-en-Y gastrik bypass ve gastrik bant uygulaması gibi çeşitli teknikler uygulanabilir. Bariatrik cerrahide gelişebilecek komplikasyonlar erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılabilir.

Erken dönem komplikasyonlar

1. Kanama: Staple hattı/anastomoz kanaması, intraluminal veya intraabdominal kanama görülebilir. Post op kanamalar yıllar içinde gelişen cerrahi teknikle oldukça azalmıştır.
2. Venöz Tromboembolizm: Cerrahi sonrası mortalite ile ilişkilendirilen en önemli komplikasyonlar arasındadır. İnsidansı düşüktür ancak klinik açıdan anlamlıdır.

Geç dönem komplikasyonlar

1. Marjinal Ülser: Anastomoz hattında ülserler oluşabilir. Özellikle sigara içimi, H. pylori enfeksiyonu ve tekniğin uygulanması gibi risk faktörleri bu durumu kolaylaştırır.
2. Safra Reflüsü ve Gastroözofageal Reflü: Var olan gastroözofageal reflü cerrahi sonrası kötüleşebilir.
3. Malnutrisyon ve mikro besin eksiklikleri: Hastalarda cerrahi sonrası beslenmenin azalmasına bağlı demir, B12 vitamini, folik asit, D vitamini, bakır, çinko gibi vitamin ve eser element eksiklikleri görülebilir.

Tüm bilgiler göz önüne alındığında bariatrik cerrahi kararı, multidisipliner ekip tarafından, hastanın metabolik durumu, komorbiditeleri ve uzun dönem izlem olanakları göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Son yayınlarda bariatrik cerrahinin halen GLP-1 temelli tedaviden daha çok kilo kaybı sağladığına ilişkin veriler mevcuttur. Bariatrik cerrahi, obezite tedavisinde her zaman son seçenek olarak değerlendirilmelidir. (1, 24-30)

SONUÇ

Obezite, artan prevalansı ve çok sayıda metabolik, kardiyovasküler ve endokrin hastalıkla olan güçlü ilişkisi nedeniyle günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Obezitenin gelişiminde enerji dengesizliği, yaşam tarzı faktörleri, genetik yatkınlık ve bağırsak mikrobiyomu gibi çok sayıda etken rol oynamakta; bu durum hastalığın tek boyutlu yaklaşımlarla yönetilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle obezite, basit bir kilo artışından ziyade, kronik ve nüks edici bir hastalık olarak ele alınmalıdır.

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri her zaman temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, uzun dönem kilo kontrolünün sağlanmasında çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir. Bu noktada farmakolojik tedavi seçenekleri, özellikle GLP-1 reseptör agonistleri ve dual agonistler, anlamlı

ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlamaları, metabolik parametreler üzerindeki olumlu etkileri ve kardiyovasküler koruyucu özellikleri nedeniyle tedavi algoritmalarında giderek daha merkezi bir yer edinmiştir. Güncel veriler, uygun hasta seçimi ve yakın izlemle bu ajanların obezite yönetiminde cerrahiye yakın etkinlik sağlayabildiğini göstermektedir.

Bariatrik cerrahi ise seçilmiş hastalarda en etkili kilo kaybı ve komorbidite düzelmesi sağlayan tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak güncel yaklaşımlar, cerrahi kararının yalnızca beden kitle indeksine dayandırılmaması, hastanın metabolik durumu, obeziteye bağlı komplikasyonları, eşlik eden hastalıkları ve uzun dönem izlem olanaklarının da göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda bariatrik cerrahi, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve bireyselleştirilmiş bir tedavi stratejisinin parçası olarak planlanmalıdır.

Sonuç olarak obezite tedavisi, yaşam tarzı düzenlemeleri, medikal tedavi ve cerrahi seçeneklerin hastaya özgü biçimde entegre edildiği, uzun dönemli ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Güncel bilimsel veriler ışığında geliştirilen bu bütüncül tedavi stratejileri, obeziteye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel rol oynamaktadır.

Referanslar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2024.
2. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.
3. King N, Horner K, Hills A, Byrne N, Wood R, Bryant E, et al. Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss. *British journal of sports medicine*. 2012;46(5):315–22.
4. Romero-Ibarguengoitia ME, Vadillo-Ortega F, Caballero AE, Ibarra-González I, Herrera-Rosas A, Serratos-Canales ME, et al. Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Structural equation modeling approach*. *PloS one*. 2018;13(2):e0193138.
5. Fitzgerald MP, Hennigan K, O’Gorman CS, McCarron L. Obesity, diet and lifestyle in 9-year-old children with parentally reported chronic diseases: Findings from the growing up in Ireland longitudinal child cohort study. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2019;188(1):29–34.
6. Honce R, Karlsson EA, Wohlgemuth N, Estrada LD, Meliopoulos VA, Yao J, et al. Obesity-related microenvironment promotes emergence of virulent influenza virus strains. *MBio*. 2020;11(2):10.1128/mbio.03341–19.
7. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2004;101(44):15718–23.
8. Gill P, Van Zelm M, Muir J, Gibson P. Short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;48(1):15–34.
9. Gao R, Zhu C, Li H, Yin M, Pan C, Huang L, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity. *Obesity*. 2018;26(2):351–61.
10. Kasuga M. [Genetic factor for diabetes and obesity]. *Nihon Rinsho*. 2010;68 Suppl 8:359–63.
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102–38.

12. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20(3):270–9.
13. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;281(3):235–42.
14. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet*. 1998;352(9123):167–72.
15. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clinical Diabetology*. 2004;5(2):95–104.
16. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus. *Journal of clinical medicine*. 2022;12(1):145.
17. Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Frontiers in public health*. 2022;10:996179.
18. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. *Bmj*. 2024;385.
19. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989–1002.
20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205–16.
21. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Rodríguez-Yáñez T, Soler MJ. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. 2024.
22. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9):891–2.
23. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once week-

- ly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503–15.
24. Telles S, Gangadhar BN, Chandwani KD. Lifestyle modification in the prevention and management of obesity. *Journal of obesity*. 2016;2016:5818601.
25. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015;11(1):238–47.
26. Mitra A, Bhambri A, Fehervari M, Parmar C. Long-Term Outcomes of One Anastomosis Gastric Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5-Year and Beyond. *Obesity Surgery*. 2025:1–17.
27. Aleassa EM, Papasavas P, Augustin T, Khorgami Z, Benson-Davies S, Ghiassi S, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery literature review on the effect of Roux-en-Y gastric bypass limb lengths on outcomes. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2023;19(7):755–62.
28. Bharani T, Agarwal D, Nimeri A, Tsai T, Ghushie N, Robinson M, et al. Evaluating National Trends in Bleeding Associated with Metabolic Bariatric Surgery over 7 Years. *Obesity Surgery*. 2025;35(10):4079–86.
29. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery. Springer; 2023.
30. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnecaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update. *Endocr Pract*. 2025;31(11):1351–94.

