

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Ελένη Ρέμπελου,ⁱ Νικόλαος Τεντολούρηςⁱⁱ

- ⁱ Επίκουρη Καθηγήτρια Διαβητολογίας και Μεταβολικών Νοσημάτων, Τμήμα Κλινικής και Πειραματικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο της Πίζα, Επισκέπτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- ⁱⁱ Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Παραθέστε αυτό το κεφάλαιο:

Ρέμπελου Ε, Τεντολούρης Ν. Παχυσαρκία και συννοσηρότητες. Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής για τη Διαχείριση της Παχυσαρκίας στους Ενήλικες (Συμμαχία για την Καταπολέμηση της Παχυσαρκίας, έκδοση 1, 2025). Διαθέσιμο στο: <https://www.action4obesity.gr/guidelines>. Πρόσβαση στις [Ημ/νία].

ΒΑΣΙΚΑ ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΟΧΟΥΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

- Υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και πολυνοσηρότητας.
- Η πολυνοσηρότητα εμφανίζεται δεκαετίες νωρίτερα

- στα άτομα με παχυσαρκία, σε σύγκριση με τα άτομα με υγιές βάρος.
- Τα άτομα με παχυσαρκία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για αλλαγές στον τρόπο ζωής, για να μειωθεί το σωματικό βάρος και να βελτιωθεί η υγεία τους.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Συνιστάται οι ασθενείς με παχυσαρκία και συννοσηρότητες να λαμβάνουν ολοκληρωμένες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, που να περιλαμβάνουν άσκηση, δίαιτα και συμπεριφορική ή γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία για τη μείωση του βάρους, την περίμετρο μέσης, την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας – που σχετίζονται με βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση Βαθμού Α).
- Συνιστάται η παροχή εξατομικευμένων συμβουλών και κατάλληλης υποστήριξης στους ασθενείς, με στόχο την

ενίσχυση της σωματικής δραστηριότητας. Στο πλαίσιο της ολιστικής διαχείρισης της υγείας τους, προτείνεται η πραγματοποίηση τουλάχιστον 150 λεπτών άσκησης μέτριας έντασης εβδομαδιαίως (Επίπεδο στοιχείων 2, Σύσταση Βαθμού Β).

- Είναι σημαντικό να επισημαίνεται στους ασθενείς ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής πρέπει να διατηρούνται μακροπρόθεσμα, ακόμη και μετά την επίτευξη απώλειας βάρους, ώστε να διασφαλιστεί η διατήρηση των αποτελεσμάτων και η συνολική βελτίωση της υγείας (Επίπεδο στοιχείων 1a, Σύσταση Βαθμού Α).

Εισαγωγή

Τα άτομα με παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν επιπλοκές, όπως σακχαρώδη διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, οστεοαρθρίτιδα, νευροεκφυλισμό και σοβαρά ζητήματα ψυχικής υγείας.¹⁻¹⁰ Επιπλέον, αντιμετωπίζουν αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, ενώ η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών νεοπλασμάτων.¹¹⁻¹⁵ Η

πολυνοσηρότητα, η οποία ορίζεται ως η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων χρόνιων νοσημάτων, είναι ένα συνεχώς αυξανόμενο ιατρικό πρόβλημα και επιδεινώνει την ποιότητα ζωής.^{16,17} Ο όρος «σύνθετη πολυνοσηρότητα» χρησιμοποιείται όταν εμφανίζονται τέσσερις ή περισσότερες συννοσηρότητες.¹⁸ Είναι τεκμηριωμένο ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στην ηλικία και τον επιπολασμό της πολυνοσηρότητας.¹⁹ Λόγω της βελτίωσης της ιατρικής περίθαλψης και της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, το μέγεθος της πολυνοσηρότητας, τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο, αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω.

Μεγάλες προοπτικές μελέτες, με διάρκεια παρακολούθησης δεκαετιών, έχουν δείξει πως η παχυσαρκία είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη πολυνοσηρότητας. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε σχεδόν ένα εκατομμύριο ανθρώπους κατέδειξε τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και του κινδύνου για πολυνοσηρότητα.²⁰

Κύριες συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα κύρια μεταβολικά όργανα — λιπώδη ιστό, σκελετικό μυ και ήπαρ — αποτελεί τον βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει την παχυσαρκία με την εμφάνιση ΣΔ2. Στα αρχικά στάδια, το πάγκρεας αντιρροπεί την αντίσταση αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης, με στόχο τη διατήρηση της φυσιολογικής γλυκαιμικής ομοιόστασης. Όταν αυτή η αντιρρόπηση καταστεί ανεπαρκής, παρατηρείται σταδιακή αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, οδηγώντας τελικά στην εκδήλωση ΣΔ2.^{21,22} Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αποτελούν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία και το ΣΔ2. Η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2, με τον σχετικό κίνδυνο να είναι αυξημένος κατά 4 έως 5 φορές σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους.²³ Η αύξηση του κινδύνου είναι προοδευτική και συσχετίζεται άμεσα με τον ΔΜΣ, ενώ η κοιλιακή παχυσαρκία ενισχύει περαιτέρω την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Η δυσλιπιδαιμία — με αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης — καθώς και η αρτηριακή υπέρταση, αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα του μεταβολικού συνδρόμου.

Μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος

Η έκτοπη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ αποτελεί βασικό μηχανισμό στην παθογένεση της μεταβολικά σχετιζόμενης στεατωτικής νόσου του ήπατος που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (MASLD). Η MASLD συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, τον ΣΔ2 και το μεταβολικό σύνδρομο, με αρκετούς ερευνητές να την περιγράφουν ως ηπατική εκδήλωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αν και στα αρχικά της στάδια είναι συνήθως ασυμπτωματική, η MASLD μπορεί να εξελιχθεί προοδευτικά σε στεατοηπατίτιδα

που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία του ήπατος (MASH), οδηγώντας σε βαθμιαία ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης, κίρρωσης και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.²⁴

Χρόνια νεφρική νόσος

Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ. Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει την παχυσαρκία με τη ΧΝΝ είναι η σπειραματική υπερδιήθηση, η οποία οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των νεφρών. Παρά ταύτα, ο ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για νεφρική νόσο τελικού σταδίου — ένα φαινόμενο γνωστό ως «παράδοξο της παχυσαρκίας». Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής νόσου αυξάνεται έως και δύο φορές σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.²⁵

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Η παχυσαρκία προδιαθέτει στην εμφάνιση του συνδρόμου της υπνικής άπνοιας (OSAS) κυρίως μέσω μηχανικών μηχανισμών. Η υπερβολική εναπόθεση λίπους γύρω από τον τράχηλο και τους φαρυγγικούς ιστούς προκαλεί στένωση της ανώτερης αεραγωγού, ενώ η κοιλιακή παχυσαρκία περιορίζει την κινητικότητα του διαφράγματος, μειώνοντας τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των πνευμόνων. Ο κίνδυνος εμφάνισης OSAS αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση του ΔΜΣ, με 60% αυξημένο κίνδυνο σε άτομα με παχυσαρκία βαθμού II και έως 3,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε άτομα με ΔΜΣ >40 kg/m².²⁶

Καρδιακά νοσήματα

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής μαρμαρυγής, μέσω συνδυασμού μηχανικών επιβαρύνσεων, μεταβολικών διαταραχών και φλεγμονωδών διεργασιών. Η διαστολική δυσλειτουργία που προκαλείται από την παχυσαρκία οδηγεί συχνά σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), η οποία αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με παχυσαρκία, με επιπολασμό που υπερβαίνει το 50%.²⁷

Οστεοαρθρίτιδα

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και οστεοαρθρίτιδας αποδίδεται τόσο στη μηχανική καταπόνηση των αρθρώσεων λόγω υπερβολικού σωματικού βάρους, όσο και στο προφλεγμονώδες περιβάλλον που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία, το

οποίο συμβάλλει στην εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου.

Διαχείριση της παχυσαρκίας σε ασθενείς με συννοσηρότητες

Η διαχείριση της παχυσαρκίας σε ασθενείς με συννοσηρότητες χρειάζεται ολιστική προσέγγιση που να μην αποσκοπεί μόνο στην απώλεια βάρους, αλλά να περιλαμβάνει μέτρα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης πολυσυννοσηροτήτων και την προαγωγή της υγείας. Αξίζει να σημειωθεί πως σημαντικά κλινικά οφέλη μπορεί να επιτευχθούν ακόμη και με μέτρια απώλεια βάρους (δηλαδή 5–10% του αρχικού σωματικού βάρους) και τροποποίηση του τρόπου ζωής (βελτίωση της διατροφής και μέτρια αύξηση της σωματικής δραστηριότητας).

Πιο συγκεκριμένα, η κατάλληλη αντιμετώπιση των επιπλοκών της παχυσαρκίας, εκτός από τη διαχείριση του βάρους, θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας, τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔ2, την ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, τη διαχείριση των πνευμονικών διαταραχών όπως το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, τη διαχείριση του πόνου και τη βελτίωση της κινητικότητας στην οστεοαρθρίτιδα, καθώς και τη διαχείριση ψυχολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών και διατροφικών διαταραχών χαμηλής αυτοεκτίμησης και διαταραγμένης εικόνας του σώματος. Η διαχείριση μπορεί να μειώσει την ανάγκη θεραπείας της συννοσηρότητας με φάρμακα.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει πως οι ασθενείς που έλαβαν οδηγίες για εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης νοσηροτήτων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο απλές συστάσεις για τον τρόπο ζωής.^{28,29} Αντίστοιχα ευεργετικά δεδομένα υπάρχουν για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταβολική επέμβαση, στους οποίους επετεύχθη σε μεγαλύτερο ποσοστό ύφεση των πολυνοσηροτήτων, όπως ύφεση του ΣΔ2 και της υπέρτασης.³⁰

Αν και η σημασία της άσκησης στη μείωση των συννοσηροτήτων (ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) θεωρείται βασικός πυλώνας στη θεραπεία των ασθενών με παχυσαρκία, λίγες μελέτες έχουν συγκρίνει την αερόβια άσκηση με ασκήσεις ενδυνάμωσης χωρίς να διαπιστώσουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο είδη άσκησης.³¹⁻³⁴ Σχετικά με τη συχνότητα της άσκησης, οι μεγαλύτερες ιατρικές

εταιρείες, συμπεριλαμβανομένου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) και των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ, συνιστούν τουλάχιστον 150 λεπτά άσκησης μέτριας έντασης την εβδομάδα, στόχος που φαίνεται εφικτός και χωρίς να επιφέρει κινδύνους για την υγεία για τα άτομα με παχυσαρκία και συννοσηρότητες. Παραδείγματα άσκησης μέτριας έντασης αποτελούν το ζωηρό περπάτημα, η ποδηλασία, το κολύμπι και η χρήση διαδρόμου σε ένταση τόση που να μην υπερβαίνει το 70% του μέγιστου προβλεπόμενου για την ηλικία καρδιακού ρυθμού.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης (ISPRM/ESPRM) κατέδειξαν πως η παράταση της φροντίδας και μετά τη φάση απώλειας βάρους οδηγεί σε περαιτέρω μείωση του σωματικού βάρους, σε σύγκριση με τη μη παράταση της φροντίδας, ενώ δεν οδηγεί στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.³⁵

Κλινικό περιστατικό

Ο ασθενής είναι ένας άνδρας 36 ετών. Είχε υγιές βάρος μέχρι την ηλικία των 18 ετών, όταν σταμάτησε να παίζει ποδόσφαιρο σε μια τοπική ερασιτεχνική ομάδα. Έκτοτε εμφάνισε προοδευτική αύξηση βάρους, μέχρι τον σημερινό ΔΜΣ που είναι 39 kg/m². Τους τελευταίους μήνες παραπονιέται ότι είναι «συνέχεια κουρασμένος», ενώ οι συνάδελφοί του αναφέρουν ότι αποκοιμείται εύκολα στη δουλειά. Ροχαλίζει πολλά χρόνια, αλλά η σύζυγός του αναφέρει ότι τον τελευταίο καιρό «φαίνεται να σταματά να αναπνέει όταν κοιμάται». Συστήθηκε μελέτη ύπνου, η οποία έδειξε σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με >15 άπνοιες/υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου. Μετά από αυτή τη διάγνωση, ο ασθενής έχει ανησυχήσει για την κατάσταση της υγείας του. Επέστρεψε στον γιατρό του για έλεγχο. Κατά τη διάρκεια του ιατρικού ελέγχου, η αρτηριακή του πίεση (ΑΠ) ήταν οριακή (140/85 mmHg) και του δόθηκε σύσταση να μειώσει την πρόσληψη αλατιού και να παρακολουθεί την ΑΠ στο σπίτι. Πραγματοποιήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος αίματος, που κατέδειξε διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (HbA1c: 6,7%, δύο τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας: 137 mg/dl και 142 mg/dl). Οι τρανσαμινάσες ήταν επίσης αυξημένες (AST: 38 U/L, ALT: 149 U/L), ενώ οι υπόλοιπες αιματολογικές εξετάσεις του ήταν φυσιολογικές. Ο δείκτης ίνωσης-4 (FIB-4) για την ίνωση του ήπατος ήταν χαμηλός, εξαιρουμένης της προχωρημένης ίνωσης. Πραγματοποιήθηκε επίσης

μέτρηση για την απώλεια αλβουμίνης στα ούρα (ACR), η οποία ήταν φυσιολογική.

Παρά το νεαρό της ηλικίας του, ο ασθενής παρουσιάζει ήδη δύο σημαντικές επιπλοκές της παχυσαρκίας. Ξεκίνησε θεραπεία με συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) και καθώς δεν ήθελε να ξεκινήσει καμία φαρμακευτική αγωγή για τον διαβήτη, του προτάθηκε μια προσαρμοσμένη τροποποίηση της διατροφής του με στόχο την απώλεια τουλάχιστον του 10% του βάρους του. Προγραμματίστηκε μηνιαία

παρακολούθηση στον γιατρό του για παρακολούθηση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος για συννοσηρότητες σε όλους τους ασθενείς με παχυσαρκία, οι οποίες μπορεί να εμφανίζονται και σε νεαρά άτομα. Πρώιμες τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και ενδεχομένως φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητες για την πρόληψη, αντιμετώπιση και ύφεση της παχυσαρκίας και των συννοσηροτήτων της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17(9):961-9. DOI: 10.2337/diacare.17.9.961.
- El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci* 2022;23(20). DOI: 10.3390/ijms232012305.
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):39-48. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-62. DOI: 10.1002/hep.510300604.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-6. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
- O'Donnell DE, O'Donnell CD, Webb KA, Guenette JA. Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med* 2012;2012:818925. DOI: 10.1155/2012/818925.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol* 2008;35(4):677-84. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278832>).
- Felix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health* 2013;13:542. DOI: 10.1186/1471-2458-13-542.
- Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry* 2007;48(1):57-61. DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.05.001.
- Gurpegui M, Martinez-Ortega JM, Gutierrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;37(1):169-75. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.014.
- Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health* 2022;5(1):10-18. DOI: 10.1136/bmjnp-2021-000375.
- Yang J, Ma Z, Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiol Infect* 2020;149:e11. DOI: 10.1017/S0950268820003027.
- Tzenios N, Tzanios ME, Chahine M. The impact of body mass index on prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(45):e30191. DOI: 10.1097/MD.00000000000030191.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8(1):e53916. DOI: 10.1371/journal.pone.0053916.
- Maina JG, Pascat V, Zudina L, et al. Abdominal obesity is a more important causal risk factor for pancreatic cancer than overall obesity. *Eur J Hum Genet* 2023;31(8):962-966. DOI: 10.1038/s41431-023-01301-3.
- Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health* 2019;29(1):182-189. DOI: 10.1093/eurpub/cky098.
- Makovski TT, Schmitz S, Zeegers MP, Stranges S, van den Akker M. Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019;53:100903. DOI: 10.1016/j.arr.2019.04.005.
- The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. London: Academy of Medical Sciences: 2018. (<https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>).
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Shan J, Yin R, Panuthai S. Body mass index and multimorbidity risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;123:105418. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105418.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15(3):318-68. DOI: 10.2337/diacare.15.3.318.
- Kim SH, Reaven GM. Insulin resistance and hyperinsulinemia: you can't have one without the other. *Diabetes Care* 2008;31(7):1433-8. DOI: 10.2337/dc08-0045.
- Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1581-6. DOI: 10.1001/archinte.161.13.1581.
- European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- Panwar B, Hanks LJ, Tanner RM, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;87(6):1216-22. DOI: 10.1038/ki.2014.384.
- Erridge S, Moussa O, McIntyre C, et al. Obstructive Sleep Apnea in Obese Patients: a UK Population Analysis. *Obes Surg* 2021;31(5):1986-1993. DOI: 10.1007/s11695-020-05196-7.
- Bae JP, Kallenbach L, Nelson DR, et al. Obesity and metabolic syndrome in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a cross-sectional analysis of the Veradigm Cardiology Registry. *BMC Endocr Disord* 2024;24(1):59. DOI: 10.1186/s12902-024-01589-2.
- Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56(2):284-93. DOI: 10.1007/s00125-012-2752-5.
- Nurkkala M, Kaikkonen K, Vanhala ML, Karhunen L, Keranen AM, Korpelainen R. Lifestyle intervention has a beneficial effect on eating behavior and long-term weight loss in obese adults. *Eat Behav* 2015;18:179-85. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2015.05.009.
- Sundbom M, Hedberg J, Marsk R, et al. Substantial Decrease in Comorbidity 5 Years After Gastric Bypass: A Population-based

- Study From the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Ann Surg* 2017;265(6):1166-1171. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001920.
31. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, et al. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol* 2011;108(6):838-44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.037.
 32. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol* (1985) 2012;113(12):1831-7. DOI: 10.1152/jappphysiol.01370.2011.
 33. Benito PJ, Bermejo LM, Peinado AB, et al. Change in weight and body composition in obese subjects following a hypocaloric diet plus different training programs or physical activity recommendations. *J Appl Physiol* (1985) 2015;118(8):1006-13. DOI: 10.1152/jappphysiol.00928.2014.
 34. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002;25(3):431-8. DOI: 10.2337/diacare.25.3.431.
 35. Giusti EM, Spatola CA, Brunani A, et al. ISPRM/ESPRM guidelines on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for adults with obesity and related comorbidities. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56(4):496-507. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06232-2.