

הליווי התזונתי במהלך טיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים להשמנה: נייר עמדה

מסמך עמדה מטעם

עמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל

יולי 2026

עמותת הדיאטנים
והתזונאים בישראל



מחברי המסמך

ד"ר תאיר בן-פורת	ראשת התכנית הבינאומית לתואר שני בבריאות הציבור. דיאטנית קלינית ומנהלת המעבדה לחקר התזונה, שינוי התנהגות והשמנה, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה.
ד"ר שירי שרף-דגן	ראשת המחלקה למדעי התזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל; דיאטנית קלינית ומנהלת המעבדה לחקר תזונה והשמנה (NEO Lab), המחלקה לתזונה, אסותא רמת החייל.
לימור בן חיים	דיאטנית קלינית B.Sc מחלקה לתזונה ודיאטה, המכון האנדוקריני - המרכז הרפואי האוניברסיטאי תל אביב ע"ש סוראסקי (איכילוב).
ד"ר אסף בוך	חוקר ומרצה בכיר, דיאטן קליני, המחלקה למדעי התזונה, פקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת אריאל ומכון לאנדוקרינולוגיה, השמנה וסוכרת במרכז הרפואי ת"א איכילוב.
רותם רפאלי	דיאטנית קלינית M.Sc אחראית תחום השמנה, מרכז רפואי רבין - בילינסון, דוקטורנטית במחלקה למדעי התזונה, אוניברסיטת אריאל.

עריכה מדעית

ד"ר תאיר בן-פורת	ראשת התכנית הבינאומית לתואר שני בבריאות הציבור. דיאטנית קלינית ומנהלת המעבדה לחקר התזונה, שינוי התנהגות והשמנה, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה.
ד"ר אסף בוך	חוקר ומרצה בכיר, דיאטן קליני, המחלקה למדעי התזונה, פקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת אריאל ומכון לאנדוקרינולוגיה, השמנה וסוכרת במרכז הרפואי ת"א איכילוב.

תודות

עמית גנור	מנכ"לית עמותת עתיד
מיכל קרייטר	יו"ר עמותת עתיד
גלי קריב אטיאס	דיאטנית קלינית MSc, רכזת פורומים עמותת עתיד.

תוכן עיניינים

3 תוכן עיניינים
4 היבטים ושיקולים תזונתיים בניהול טיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים להשמנה
6 פרקטיקה קלינית: ניהול אתגרים תזונתיים בטיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים
6-9 1. תופעות לוואי במערכת העיכול
10-14 2. שינויים בהרכב גוף
14-15 3. דפוס תזונה והתנהגויות אכילה
15-16 4. חסרים תזונתיים
16-17 5. היבטים נפשיים-רגשיים
18-20 סיכום
21-25 רשימת מקורות

היבטים ושיקולים תזונתיים בניהול טיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים להשמנה

תרופות לניהול השמנה מבוססות-אינקרטינים מציגות מגוון יתרונות בריאותיים, ובהם הפחתה משמעותית במשקל, ויסות משק הסוכר, ושיפור במדדים קרדיו-מטבוליים (1-4). השימוש ההולך וגובר בתרופות אלו מתרחש על רקע העלייה בשכיחות ההשמנה, וההבנה כי אף ששינויים התנהגותיים (כגון דפוס תזונה, פעילות גופנית, שינה, וניהול סטרס) מוגדרים על פי ארגונים מקצועיים שונים כאבני יסוד בטיפול בהשמנה (5), יעילותם לבד בהשגת ירידה במשקל ארוכת טווח הינה מוגבלת (6). הספרות מלמדת כי פעילות גופנית כשלעצמה אינה אסטרטגיה מספקת לירידה במשקל (7). מחקרים שונים הראו כי כ-15% מהמטופלים לערך מצליחים לשמר ירידה משמעותית במשקל (כ-10% ויותר מהמשקל התחלתי) לאורך זמן (8). חוסר הצלחה זה נובע, בין היתר, ממנגנוני פיצוי פיזיולוגיים כדוגמת "אדפטציה מטבולית" (9) ומנגנונים התנהגותיים כגון "התעייפות מהדיאטה" (Diet fatigue) (10,11). אף על פי כן, השימוש בתרופות לניהול השמנה מבוססות-אינקרטינים עשוי להיות כרוך במספר אתגרים תזונתיים (12-15). אתגרים אלה כוללים הופעת תופעות לוואי במערכת העיכול, אובדן מסת גוף רזה ומסת שריר, אשר עלולים להוביל לפגיעה בסטטוס התזונתי, להפחתת ההוצאה האנרגטית, ולהעלאת הסיכון לעלייה חוזרת במשקל, סרקופניה, ושבריריות (12-14). יתרה מזאת, אף כי תרופות לירידה במשקל מבוססות אינקרטינים מדכאות ביעילות את הצריכה האנרגטית הכוללת ומפחיתות את כמות המזון הנצרכת, ייתכן כי שינויים אלה ישפיעו על איכות התזונה ודפוס האכילה, לרבות שינויים בפיזור רכיבי התזונה, בסוגי המזון הנצרכים, ובהיקף הצריכה של מזון אולטרה-מעובד או דל ברכיבים תזונתיים (12, 14-16). שינויים אלו עלולים להגביר את הסיכון לחסרים בוויטמינים ובמינרלים ולהתפתחות התנהגויות אכילה לא תקינות, אשר עשויות לפגוע, בסופו של דבר, בשימור הירידה במשקל וביתרונות הקרדיו-מטבוליים המושגים באמצעות הטיפול התרופתי (15).

שילוב ייעוץ וליווי תזונתי כחלק ממערך הטיפול בהשמנה קיבל תוקף ממחקרים שונים. נמצא כי במהלך שנה, הסבירות להשיג ירידה של 5% לפחות במשקל, אשר הוכחה כירידה בעלת משמעות פרוגנוסטית בהורדת תחלואה נלווית (17), הינה 15.6% ללא מסגרת טיפולית, 23.1% במסגרת ייעוץ תזונתי, 27.8% במסגרת טיפול תרופתי (יש לציין כי המחקר לא כלל נתונים על התרופות Tirzepatide ו-Semaglutide, וכן לא צוין אם הטיפול התרופתי כלל ייעוץ תזונתי נלווה כלשהו), ועד 93% בניתוחים מטבוליים-בריאתריים (18). בישראל, חוזר מנכ"ל משרד הבריאות שם דגש על שילוב צוות רב מקצועי במרפאות לטיפול בהשמנה, הכולל דיאטן/ית (19). חשיבותה של הדיאטה לבריאות אינה נמדדת רק בירידה במשקל, אלא גם בשימור הסטטוס התזונתי והתפקוד, ובכוחה לשפר פרוגנוזה. כך למשל, מחקר ה-PREDIMED אודות הדיאטה הים תיכונית הראה יעילות בהפחתת הסיכון לתחלואה ולתמותה קרדיווסקולרית (20). עוקבה שבוצעה כשמונה שנים על מחקר ה-Look AHEAD המפורסם הראתה כי גם לאחר עלייה חוזרת במשקל, הקבוצה שהייתה תחת שינוי אינטנסיבי באורחות החיים (לעומת קבוצת ביקורת), ובעיקר במבוגרים, השיגה הגנה טובה יותר מפני ירידה תפקודית פיזית (21). כיום, קיימות עדויות לכך שאסטרטגיות התנהגותיות ותזונתיות, ובהן צריכת חלבון מוגברת, דפוס אכילה עשירים ברכיבי תזונה, אימוץ התנהגויות אכילה אדפטיביות, ושילוב אימוני התנגדות לצד תזונה מותאמת, עשויות לסייע בצמצום

האתגרים התזונתיים והפיזיולוגיים המלווים תהליך של ירידה משמעותית במשקל, וכן לתמוך בשמירה על בריאות קרדיו-מטבולית לאורך זמן (12, 14-16). עם זאת, יישומן של אסטרטגיות אלו כטיפול משלים לצד התרופות החדשות לניהול השמנה מבוססות-האינקרטינים טרם הובהר ולא נחקר לעומק (15).

מסמך זה סוקר את הידע העדכני הקיים כיום בנוגע לאסטרטגיות תזונתיות אשר מטרתן למתן את ההשפעות השליליות האפשריות, ולשפר את התועלות המטבוליות והתפקודיות של תרופות לירידה במשקל מבוססות-אינקרטינים. חשיבותם של שיקולים אלה גוברת נוכח העלייה המתמשכת בשימוש בתרופות אלו לטיפול בהשמנה, היקף הירידה במשקל המושג באמצעותן, והשלכותיהן עבור אוכלוסיות בסיכון, ובהן מבוגרים עם נטייה לירידה במסת שריר ולפגיעה תפקודית, אנשים עם חסרים תזונתיים קיימים, מטופלים עם מחלות כרוניות, ואלו המתמודדים עם דפוסי אכילה שאינה מאוזנת. הפרק מתבסס, בין היתר, על מאמר סקירה שפורסם לאחרונה ונכתב על ידי כותבי מסמך זה (15). במהלך כתיבת המסמך הנוכחי עודכנו חלק מהפרקים או הורחבו על בסיס ראיות מדעיות נוספות אשר פורסמו עת כתיבת שורות אלו.

פרקטיקה קלינית: ניהול אתגרים תזונתיים בטיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים

1. תופעות לוואי במערכת העיכול. תופעות הלוואי במערכת העיכול, ובהן בחילות, הקאות, שלשולים, עצירות וכאבי בטן, הינן שכיחות במהלך טיפול תרופתי לניהול השמנה מבוסס-אינקרטינים (22). אף שהתסמינים לרוב קלים עד בינוניים וחולפים עם הזמן, הם נוטים להופיע מחדש בשלבי העלאת המינון השונים (23,24).

השלכות תזונתיות. כאשר התסמינים במערכת העיכול מתמשכים, הם עשויים לפגוע בהיענות לטיפול התרופתי, להפחית ולשנות באופן משמעותי את צריכת המזון והנוזלים, לפגוע באיכות החיים, ולעיתים אף להוביל להפסקת הטיפול התרופתי, בעיקר כאשר הם מופיעים בדרגת חומרה בינונית עד חמורה (15,16,25). ירידה מתמשכת בצריכת המזון ושינוי באיכות רכיבי התזונה בעקבות תסמינים אלו עלולה להחמיר את הסיכון לחסרי תזונתיים ולאובדן מסת שריר, מעבר להשפעה מדכאת התיאבון של הטיפול עצמו (15,16,25).

אסטרטגיות טיפוליות יישומיות. למרות שכיחות התסמינים הגבוהה, הספרות המדעית הדנה בסיכונים התזונתיים הנלווים להם וביעילותן של התערבויות תזונתיות ייעודיות נותרה מוגבלת (15). לפיכך, ההמלצות הקליניות הקיימות למניעה ולטיפול בתופעות הלוואי מבוססות ברובן על קונצנזוס מומחים וניסיון קליני מצטבר, וכן על עקרונות מניהול תסמינים במערכת העיכול במגוון מצבים רפואיים אחרים, כגון גסטרופרזיס, ריפלוקס, תסמונת המעי הרגיש (IBS), והפרעות תפקודיות של מערכת העיכול (14,15).

עקרונות מרכזיים במניעה ובטיפול בתופעות לוואי במערכת העיכול במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים כוללים הדרכה מוקדמת של המטופל טרם התחלת השימוש בתרופה, יישום התאמות תזונתיות ואורחות חיים לניהול תופעות לוואי ספציפיות, טיפול תרופתי מותאם לסימפטום במידת הצורך (לדוגמה העלאת מינון הדרגתית ומותאמת אישית), וכן הקפדה על מעקב רב-מקצועי מתמשך (14,16,26,27). חשוב לציין כי מאמר שפורסם לאחרונה הראה כי טיטרציה איטית לעומת פרוטוקול ההזרקה המקובל של אוזמפיק במטופלים עם סוכרת והשמנה הפחיתה תופעות לוואי במערכת העיכול, ובראשן בחילה (28).

היבטים עיקריים בהדרכה מוקדמת של אורחות החיים לצמצום תופעות הלוואי במערכת העיכול כוללים הפחתת גודל המנות ופיזור הארוחות לאורך היום, הקפדה על אכילה מודעת ותשומת לב לאיתותי רעב ושובע, שמירה על תזונה מאוזנת ומגוונת תוך הפחתת מזונות עתירי שומן/ סוכר/ מלח, שמירה על מאזן תקין של שתייה ומניעת התייבשות, הימנעות מאכילה לילית מאוחרת או סמוך לשעת השינה, והימנעות משכיבה לאחר הארוחות (24,26,29,30).

אסטרטגיה נוספת שהועלתה במסגרת סקירה נרטיבית שפורסמה לאחרונה מציעה להתמקד בהרכב ארוחת הערב בקרב מטופלים הנוטלים טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים, מאחר שתופעות לוואי הקשורות בהאטה בריקון הקיבה, כגון בחילות והקאות, מופיעות לעיתים קרובות בשעות הערב (31).

הרכב ארוחת הערב המוצע בסקירה זו מתבסס על עקרונות *Harvard Healthy Plate* וכולל צריכת פחמימות מורכבות שאינן מלאות בכמות מתונה, חלבון ממקורות דלי שומן וסיבים (כגון עוף, הודו, גבינות דלות שומן ודגים), תוך הימנעות מבשר אדום ומעובד והפחתת קטניות בשעות הערב, שילוב ירקות מבשלים או דלי סיבים, ותוספת של שמן זית כתית מעולה בכמות מתונה (31).

מומלץ כי הדרכה בנוגע להמלצות תזונה ואורחות חיים לניהול תופעות לוואי במערכת העיכול תינתן טרם התחלת הטיפול התרופתי, במידת האפשר, או מוקדם ככל הניתן לאחר התחלתו (26). **טבלה 1** במסמך זה מסכמת את המלצות התזונה ואורחות החיים לניהול תופעות הלוואי במערכת העיכול השכיחות ביותר הנגרמות על ידי טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים. יש לציין כי המלצות אלו מבוססות ברובן על סקירות ספרות, קונצנזוס מומחים וניסיון קליני מצטבר, וכי דרושים עוד מחקרים מבוקרים ותצפיתיים על מנת להבין לעומק את ההשפעה של ניהול תופעות הלוואי באמצעות תזונה ואורחות חיים בקרב אוכלוסיות שונות, בתרופות השונות הקיימות (כולל גם תרופות פומיות או תרופות מבוססות אינקרטינים עתידיות) (32), ופרוטוקולי התערבות תרופתית שונים (כמו זמני הזרקה שונים ואינטראקציה עם התערבויות נוספות).

טבלה 1. המלצות לתזונה ואורחות חיים לניהול תופעות הלוואי השכיחות ביותר במערכת העיכול הנגרמות על ידי תרופות להשמנה מבוססות-אינקרטים

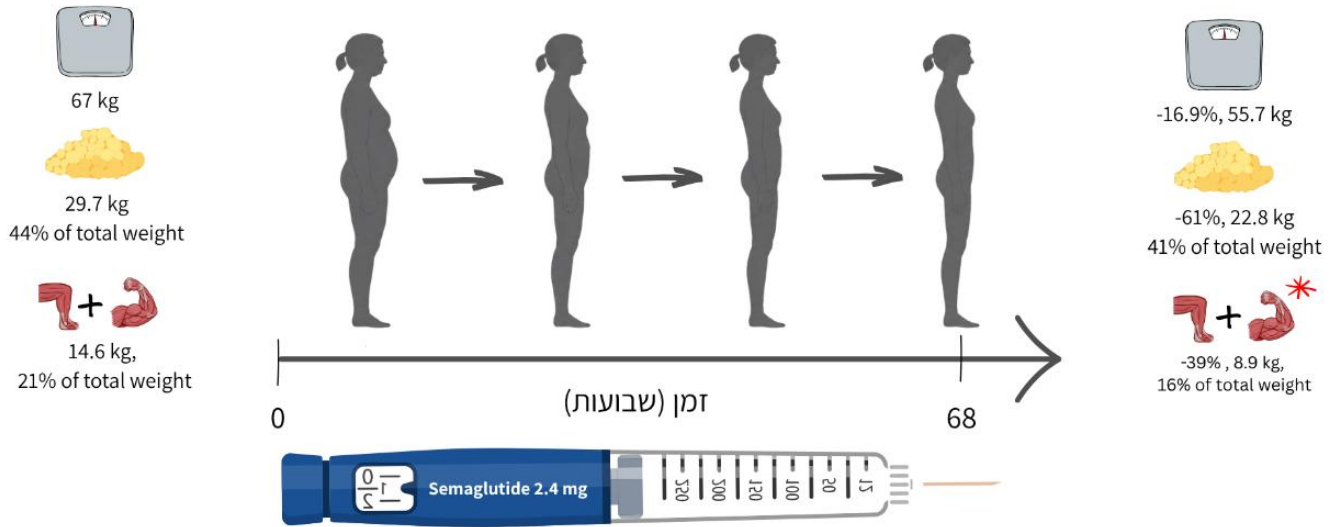
תופעת לוואי	קטגוריה	המלצות	
	בחירות מזון	* הימנעות ממזונות מטוגנים, שומניים, מתוקים וחריפים.	
		* בחירה במזונות קרים, יבשים, בעלי טעמים וריחות טבעיים (כגון סוסט, קרקרים ודגנים).	
		* זיהוי מזונות ספציפיים המעוררים בחילה והימנעות או הפחתה זמנית בצריכתם (כגון מזון שומני או מטוגן, מזון חריף או חומצי, מוצרי חלב וקפאין).	
		* העדפת משקאות על בסיס ג'ינג'ר או מנטה.	
		* במקרים של בחילה או הקאה חמורה, העדפת מזונות מרוסקים, קצוצים, טחונים או מעורבלים. במקרה של אי-סבילות למזונות מוצקים, ניתן לצרוך מזונות נוזליים באופן זמני (כגון מרקים, שייקים).	
בחילות והקאות	הרגלי אכילה	* הקפדה על ארוחות קטנות ותכופות, תוך הימנעות מדילוג על ארוחות.	
		* אימוץ שגרה תזונתית וסדר ארוחות.	
		* תשומת לב לאיתותי רעב ושובע חדשים.	
		* אכילה איטית ומודעת, תוך שימת לב ללעיסה מספקת.	
		* שתיית נוזלים צלולים קרים בלגמות לאורך היום, והפרדת נוזלים ממוצקים.	
אורחות חיים		* במקרה של בחילות בוקר, מומלץ להקפיד על אכילת ארוחת בוקר קלה.	
		* הימנעות משכיבה לאחר ארוחה והעדפת ישיבה, עמידה או הליכה קלה (אם מתאפשרת באוויר צח).	
		* ביצוע פעילות גופנית קלה.	
		* לבישת בגדים רפויים.	
		* זיהוי דפוסי אורח חיים הקשורים להחמרת הבחילה (כגון במהלך סופי שבוע או אכילה מחוץ לבית).	
שלשולים	בחירות מזון	* הפחתת מזונות עשירים בלקטוז (כגון חלב ושמנת) והעדפת מוצרי חלב מופחתים או שאינם מכילים לקטוז.	
		* הפחתת צריכת פרוקטוז ממזונות ומשקאות כאחד.	
		* העדפת מזון מבושל על פני מזון נא.	
		* הימנעות ממתקים של כוהלי סוכר (כגון סורביטול, מניטול, קסיליטול ומלטיטול), כולל ממתקים ומסטיקים ללא סוכר.	
		* הגבלת צריכת קפה, אלכוהול ומשקאות מוגזים.	
	הרגלי אכילה		* פיזור צריכת מזונות עתירי סיבים לאורך היום (כגון פירות וירקות, דגנים מלאים, קטניות).
			* הימנעות ממזונות עתירי שומן וחריפים.
			* שתיית לפחות 2 ליטרים ביום של מים או נוזלים אחרים (כגון תה צמחים ומרקים צלולים) כדי למנוע התייבשות. מומלץ לשתות בעיקר בין ארוחות ולהימנע ממשקאות ספורט איזוטוניים.
			* אכילת ארוחות קטנות ותכופות יותר וקיום שגרה תזונתית מובנית.
			* אכילת ארוחות קטנות ותכופות יותר וקיום שגרה תזונתית מובנית.
עצירות	בחירות מזון	* הגברת צריכת הסיבים התזונתיים בהדרגה לפי סבילות עד למינון של 20-34 גרם ליום או שימוש בתוסף סיבים במידת הצורך בתוספת נוזלים.	
		* שימוש ב"תרופות סבתא" כגון שזיפים יבשים שהושרו במים, שמן זית ועגבנייה מגוררת.	
		* הוספת זרעי פשתן, זרעי צ'יה או יוגורט פרוביוטי לתזונה.	
	אורחות חיים		* הגברת צריכת הנוזלים למינימום 1.5-3 ליטרים ביום.
			* הגברת הפעילות הגופנית בהדרגה לפי סבילות ושמירה על אורח חיים פעיל.
גיהוקים	בחירות מזון	* תשומת לב לאיתותי תנועת מעיים, תגובה מיידית לדחף להתפנות, והקצאת זמן מתאים לתהליך.	
		* הימנעות ממזונות מטוגנים או שומניים.	
		* הימנעות ממשקאות מוגזים ומסטיקים.	
		* זיהוי מזונות ספציפיים המעוררים גיהוקים (כגון בשר, מזון חריף או חומצי) והפחתתם זמנית.	

		* אכילת ארוחות קטנות יותר.
	הרגלי אכילה	* אכילה איטית ומודעת, תוך שימת לב ללעיסה מספקת ולביסים קטנים יותר.
		* שתיית נוזלים בלגימות לאורך היום והפרדת נוזלים ממוצקים.
		* הימנעות משימוש בקשית לשתייה, והימנעות מדיבור בזמן אכילה על מנת לצמצם בליעת אוויר.
		* הקפדה על ארוחות קטנות ופיזור ארוחות.
	הרגלי אכילה	* זיהוי מזונות ספציפיים העלולים לעורר צרבת והימנעות או הפחתה זמנית בצריכתם (כגון שוקולד, מזונות חומציים, חריפים או שומניים, קפה, אלכוהול ומשקאות מוגזים).
		* הפסקת אכילה כ-2-3 שעות לפני השינה
	ארוחות חיים	* העלאת ראש המיטה לשיפור סימפטומים לילות.

*Adapted with permission from Refaeli et al. Gastrointestinal side effects of incretin-based obesity management medications: insights from healthcare professionals and patients' experiences. Int J Obes (Lond). 2025.

2. שינויים בהרכב הגוף. טיפול מיטבי בתרופות לירידה במשקל צריך לכלול ירידה במסת השומן בגוף, שינוי בפיזור השומן בגוף, פגיעה מינימאלית במסת השריר/ מסת הגוף הרזה וכפועל יוצא לשימור/ שיפור איכות החיים והתפקוד והפחתת הסיכון לסרקופניה/ השמנה סרקופנית או שבריריות (33). קיים קשר ישיר בין מידת הירידה במשקל לבין שיעור אובדן מסת הגוף הרזה (34,35). עד כה דווח על יחס דומה בין הירידה במסת הגוף הרזה לבין הירידה הכוללת במשקל במהלך התערבויות תזונתיות, טיפולים תרופתיים מבוססי-אינקרטינים, וניתוחים מטבוליים-בריאתריים, אף שהיקף הירידה הכוללת במשקל שונה בין גישות אלו (15,35). עם זאת, נמצא כי הירידה במסת הגוף הרזה חדה מעט יותר במהלך טיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים (35). נכון לזמן כתיבת שורות אלו, ירידה במשקל המושגת באמצעות טיפולים תרופתיים להשמנה מבוססי אינקרטינים, לרוב בטווח של 15%-24% ממשקל הגוף ההתחלתי, נקשרה לאובדן ממוצע של כ-6 ק"ג במסת הגוף הרזה, המהווה ירידה של כ-10% ממסת הגוף הרזה הבסיסית לפני תחילת הטיפול (34,35). שיעור זה דומה בהיקפו לירידה במסת השריר הנצפית לאורך כעשור של תהליך הזדקנות טבעית (34,36). בהתבסס על דיווחים בנוגע להשפעתם של טיפולים תרופתיים להשמנה מבוססי-אינקרטינים שונים על הרכב הגוף, טיפול ב-Semaglutide במינון 2.4 מ"ג לווה בירידה של 13.9% במסת הגוף הרזה (כ-6.9 ק"ג) לאורך 68 שבועות, בעוד שטיפול ב-Tirzepatide לווה בירידה של 10.9% (כ-6 ק"ג) לאורך 72 שבועות (35). ניתן לבטא את אובדן מסת הגוף הרזה גם כאחוז יחסי מהירידה הכוללת במשקל, כאשר במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים טווח הירידה היחסי במסת הגוף הרזה נע בין 25% ל-40% מסך הירידה במשקל (36,37). מטא אנליזה שפורסמה לאחרונה השוותה את השינויים בירידה במסה הרזה תחת טיפולים מבוססי אינקרטינים לעומת פלצבו (10 מחקרי התערבות למשך 12-72 שבועות עם 659 משתתפים – כ-75% נשים, בגיל ממוצע של 41.7 ± 7.6 ורמות BMI של $30-43 \text{ kg/m}^2$) הצביעה על ירידה של 30% במסת הגוף הרזה מסך המשקל (38). לשם השוואה, הירידה בשיעור המסה הרזה מתוך סך הירידה במשקל בעקבות התערבויות בדיאטה היא כ-25% מסך הירידה במשקל, והיא עשויה להיות מושפעת מגיל האוכלוסייה, סוג הדיאטה ומשכה, ובמידה בה לוותה באימוני כוח ו/או הגברת צריכת חלבון (35). יש לציין כי שיעור הירידה (או השינוי) במסת השריר נמדד לעיתים באופן עקיף באמצעות מדד מסה נטולת שומן (FFM) או מסה רזה (LBM), וכי שינוי זה לא בהכרח מבטא שינויים נוספים בהרכב הגוף, דבר אשר עשוי להטות את התוצאות והפרשנות של שינוי מסוג זה. כך למשל, ירידה במסה הרזה/ שריר עשויה להיקבע כהערכת יתר בשל אובדן שומן תוך שרירי, שינויים בנוזלים, ושינויים במרכיב הרזה במסת השומן (העשוי להיות מסווג כשינוי במסה הרזה) (39).

איור 1: שינויים במשקל ובמסת השריר הצפויים למטופלת עם השמנה וסוכרת בגיל השלישי המתחילה טיפול ב-Semaglutide למשך 68 שבועות *



* מסה רזה אפידנקולרית (בידיים והרגליים) מתחת לערכי הסף שהוצגו בספרות

המדעית^א

^א - Obes Facts. 2022;15(3):321-335.
Di Vincenzo O et al. Obes Facts. 2025

איור 1 מציג הדגמה של השפעה אפשרית של טיפול השמנה מבוסס-אינקרטינים על ירידת מסה רזה לערכי הסף של סרקופניה. האיור מציג נתוני אמת של מטופלת אשר השתתפה בניסוי קליני אקראי מבוקר של אחד ממחברי המסמך הנוכחי (ד"ר אסף בוך), אשר במסגרתו נאספו נתוני הרכב הגוף שלה המשמשים כאן לצורך הדגמת התהליך. אם ניקח את נתוני הירידה במשקל (כ-16.9%) והשינויים הצפויים במסה הרזה (כ-39% מסך הירידה), בעקבות הטיפול ב-Semaglutide המבוססים על תת מחקר שבוצע להערכת השפעת הטיפול על הרכב הגוף (כ-140 משתתפים מתוך 1,961 משתתפים) בתוך מחקר היעילות והבטיחות (40), ו"ניישם אותם" על המטופלת, כפי שמודגם באיור, ניווכח כי המסה הרזה שלה צפויה לרדת ולהגיע לערך אשר הינו מתחת לערך הסף המגדיר מסת שריר תקינה באבחנת סרקופניה (41,42). כהבהרה, אין המוצג מספיק לאבחנת סרקופניה/ השמנה סרקופנית, וכי המשמעות של נתונים אלו אינה ברורה דיה. יתרה מכך בוצעו מספר הנחות מבוססות על ידע קודם הכוללות שהירידה במסה הרזה מתבטאת בגפיים (מסה רזה אפידנקולרית [ידיים ורגליים]). אי לכך, הדוגמא הינה בגדר תרחיש היפותטי לטובת הדגמה בלבד.

* חישובים באיור הינם על בסיס השינויים הממוצעים שתוארו במחקר היעילות והבטיחות של התרופה שהתפרסם על ידי Wilding et al. 2021 (40).

השלכות מטבוליות ותפקודיות. אחת ההשפעות האפשריות המדווחות בטיפולים תרופתיים להשמנה מבוססי אינקרטינים הוא הירידה במסת השריר, ובכך סיכון להתפתחות סרקופניה, ובפרט השמנה סרקופנית, המאופיינת בירידה ניכרת במסת הגוף הרזה במקביל להימצאות אחוזי שומן גבוהים, גם לאחר ירידה במשקל. מצב זה עלול להעלות את הסיכון לירידה תפקודית ולשביריות בעיקר בקרב אוכלוסיות בסיכון (12,33,35,37,43). עם זאת, הראיות הקיימות אינן חד-משמעיות, שכן המחקרים שפורסמו עד כה לא כונו מראש להעריך תוצאים אלו, והם מוגבלים בהיקפם, בשיטות המדידה שלהם, ובשונות המדגמים (12,15,33-35,37,43). יתרה מכך, שיפור במצב התפקודי וכן ברגישות לאינסולין עשויים להיות מושגים כאשר מתרחשת ירידה במשקל על אף ירידה במסה הרזה (37).

חשש נוסף הנלווה לירידה במסת הגוף הרזה ובמסת השריר בפרט במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוססי-אינקרטינים הוא ירידה אפשרית בקצב חילוף החומרים הבסיסי (Basal Metabolic Rate; BMR) אשר עשויה להגביר בסופו של דבר את הסיכון לעלייה חוזרת במשקל בטווח הארוך, ולפגוע בשימור התוצאים הקרדיו-מטבוליים המושגים באמצעות הטיפול התרופתי (6,8,9). עם זאת, קיימות עדויות המראות כי הסיבה המרכזית לעלייה חוזרת במשקל (weight regain) הינה העלייה בצריכה האנרגטית כפועל יוצא של אכילה/ רעב מוגברים בעקבות הירידה במשקל ולא דווקא בשל הירידה בחילוף החומרים (37).

בכדי לאמוד את השינויים בהרכב הגוף במהלך ירידה במשקל בטיפול תרופתי להשמנה מבוססי אינקרטינים ובכללם השינויים במסה הרזה, ממליצים מחברי המסמך הנוכחי לקדם שיטות מעשיות לאבחון וניטור הרכב גוף, בפרט במרפאות ייעודיות להשמנה וכן באוכלוסיות בסיכון (כגון האוכלוסיה המבוגרת ובעיקר באלו עם ריבוי אבחנות/ תחלואה וסיכון לסרקופניה/ שביריות). תמיכה בשימוש במדידה והערכה של הרכב הגוף כחלק מאבחנה וטיפול בהשמנה הוצגה במספר ניירות עמדה ומסמכים של ארגונים רשמיים בתחום (5), ונראה כי אבחון השמנה באמצעות מדידות הרכב הגוף יאפשר חלוקה לפנוטיפים שונים אשר יתוו טיפול מותאם אישית (44). מדידה והערכה של הרכב הגוף באנשים עם השמנה יכולה לכלול שימוש באמצעים כמו BIA, DXA, ומצעיי דימות כמו אולטרסאונד ככלי אבחון וניטור תזונתי-מטבולי. למשל, שימוש באולטרסאונד עשוי לאפשר מדידה של שומן תוך שרירי כחלק מהערכה תזונתית (45). ניכר כי עתיד התחום אף יכלול מדדים נוספים ומגוונים כגון אבחון באמצעות סנסורים לבישים כדוגמת שעונים חכמים (46). מחברי המסמך מדגישים כי יש לזכור שהשימוש במדדים של מסה נטולת שומן (FFM), מסה רזה (LBM), או מסת השריר (SMM), כסמן תזונתי/ תפקודי בלעדי, אינה מספקת לנוכח ההטיות הקשורות באופן המדידה שלהן (39), ומשום שאינם מבטאים היבטים תוך שריריים כמו שומן תוך שרירי וכן היבטים תפקוד של השריר (כמו כוח השריר) (39,47). אי לכך, לצורך השלמת ההערכה התזונתית-מטבולית-תפקודית מומלץ להוסיף מדידות תפקודיות כמו, למשל, הערכת כוח. ככלל, קיימים ערכי נורמה של מדדי הרכב הגוף מבוססי אוכלוסייה, אותם ניתן למצוא בפרסומים מתוך סקרים בינלאומיים ואיגודים קליניים, או יוזמות מחקריות שונות (48,49).

אסטרטגיות תזונתיות והתנהגותיות לשימור מסת השריר. לנוכח הממצאים שצינו לעיל, עולה הצורך במיקוד אסטרטגיות תזונתיות והתנהגותיות המכוונות לשימור מסת הגוף הרזה ומסת השריר בפרט

במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים. בשלב זה, הספרות המדעית מצביעה על מספר אסטרטגיות מרכזיות, הכוללות התייחסות ממוקדת לנושאים הבאים (15):

i. פעילות גופנית - סקירות עדכניות מדגישות את חשיבות השילוב בין פעילות אירובית לאימוני כוח לצורך הפחתת אובדן מסת שריר, שיפור איכות השריר, ותמיכה בבריאות הקרדיו-מטבולית במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים (12,33).

ii. התערבות משולבת של פעילות גופנית ותזונה - הראיות הקיימות בנוגע להשפעתן של התערבויות משולבות של פעילות גופנית וייעוץ תזונתי על השינויים בהרכב הגוף בקרב מטופלים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים עדיין מוגבלות מאוד כיוון שפורסמו מעט מחקרים התערבותיים בנושא זה, אם כי קיימים מספר מחקרים המתנהלים כעת ונמצאים בשלבי גיוס או ניתוח התוצאות וטרם התפרסמו באופן רשמי (12,15,50,51). ניסוי קליני אקראי מבוקר שכלל כ-160 מבוגרים בגילאי 18-65 שנים, בו עברו המשתתפים בשלב ראשון דיאטה דלה מאוד בקלוריות (VLCD) למשך 8 שבועות, ולאחר מכן חולקו לארבע קבוצות התערבות למשך 52 שבועות: פלצבו, 3 Liraglutide מ"ג, 3 Liraglutide מ"ג בשילוב אימוני אירובי מונחה (150-75 דקות שבועיות של פעילות אירובית בעצימות בינונית עד גבוהה), או פלצבו בשילוב אימוני אירובי מונחה (150-75 דקות שבועיות של פעילות אירובית בעצימות בינונית עד גבוהה) הדגים כי בקבוצה שקיבלה 3 Liraglutide מ"ג בשילוב פעילות גופנית אירובית נצפו השיפורים המשמעותיים ביותר בבקרת גלוקוז, במדדים מטבוליים ומדדי הרכב הגוף (51). הממצאים ממחקר זה מעידים כי לאסטרטגיה התערבותית שכזו עשויים להיות יתרונות קליניים משמעותיים (51). חשוב לציין כי ממצאים ממטא-אנליזה אשר פורסמו בעבר הצביעו על כך שדיאטה בלבד גורמת לירידה של כ-25% במסת הגוף הרזה, בעוד ששילוב פעילות גופנית מפחית את היקף האובדן לכ-11% (52). כמו כן, מטא-אנליזה נוספת בבני הגיל המבוגר (ממוצע גיל <57) הראתה כי שילוב אימוני התנגדות עם דיאטה הפחית את אובדן מסת הגוף הרזה ב-93.5%, זאת מבלי לפגוע בירידה במסת השומן (53).

iii. תיסוף בחלבון, ויטמינים ומינרלים - עדויות מתחום הניתוחים המטבוליים-בריאטריים מדגישות צריכה מספקת של חלבון, סידן, וויטמין D בשילוב עם פעילות גופנית סדירה במניעת אובדן מסת הגוף הרזה ובמיוחד במניעת ירידה בצפיפות העצם במהלך ירידה משמעותית במשקל (54-57). בניסוי קליני אקראי מבוקר פתוח שכלל 220 נשים לפני גיל המעבר וגברים בגיל דומה עם השמנה ($BMI >38 \text{ kg/m}^2$) שעברו ניתוחים מסוג מעקף קיבה או שרוול קיבה (Roux-en-Y Gastric Bypass או Sleeve Gastrectomy) ניתנה התערבות אשר כללה שילוב של העמסת ויטמין D בשלב הטרום-ניתוחי, תיסוף קבוע בויטמין D לאחר הניתוח (16,000 יחב"ל/שבוע), תוספי סידן (1,000 מ"ג/יום), ותוספי חלבון בכמות מותאמת אישית לפי משקל הגוף (35-60 גרם ליום), לצד פעילות גופנית אירובית ופעילות מסוג כוח (55). נמצא כי גם שנתיים לאחר הניתוח, ההתערבות המשולבת (תזונה+פעילות) האטה באופן משמעותי את אובדן צפיפות העצם ואת אובדן מסת הגוף הרזה (55). עם זאת, תכנון ההתערבות המשולבת מגביל את האפשרות לבודד את תרומתו של כל רכיב בנפרד בהשגת התוצאים הנ"ל (55,57).

צריכת חלבון ושימור מסת השריר נבחנה במספר ניסויים קליניים אשר בחנו את השפעת תוספי חלבון מי גבינה (20-27 גרם/יום) כחלק מתזונה עשירה בחלבון (1.2-0.8 גרם/ק"ג משקל גוף/יום) עם הגבלה קלורית מתונה, במהלך ירידה במשקל בקרב מבוגרים ובני הגיל השלישי, בטווחי זמן של 14 ימים עד 24

שבועות (58-60). מחקרים אלו הדגימו כי תוספת חלבון מי גבינה עשויה להפחית באופן משמעותי את אובדן מסת שריר ולעודד סינתזת חלבון מיופיברילרי לאחר הארוחות (58-60). נדרשים מחקרים נוספים לבחינת הדרישה היומית האופטימלית לצריכת חלבון לצורך שמירה על מסה וכוח השריר בקרב מטופלים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים (12,15). עם זאת, סקירות מומחים עדכניות והמלצות המבוססות על מודלים אחרים של הפחתת משקל תומכות בצריכת חלבון בטווח של 1.2-2.0 גרם לק"ג עבור מרבית הבוגרים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים (12,15,16,33,35,36,61,62). חשוב להדגיש כי קיימת כיום אי-אחידות בהנחיות באשר למשקל הייחוס לחישוב צריכת החלבון (משקל גוף בפועל, משקל ייחוס מתוקנן/ אידיאל או מסת נטולת שומן [FFM]), דבר אשר ממחיש את הצורך במחקר נוסף לצורך דיוק ההמלצות בהקשר של טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים. כיוון שבנושא זה קיים כיום דיון מקצועי, ואין המלצה חד-משמעית בספרות או בקווים מנחים באשר למשקל הגוף שישמש לחישוב צריכת החלבון היומית, הבחירה בין משקל גוף נוכחי, אידיאלי או מתוקנן נתונה לשיקול דעתו הקליני של המטפל. מומלץ לנקוט בגישה עקבית ולתעד בתיק הרפואי את השיטה שנבחרה לצורך החישוב.

בנוסף, יש לציין כי פיתוחים תרופתיים חדשים דוגמת Bimagrumab שניתן יחד עם Semaglutide ל-72 שבועות והראו ירידה של 22% מהמשקל ההתחלתי עם ירידה כמעט בלעדית במסת שומן של כ-93%, מבקשים לתת מענה לירידה במסה הרזה הקורית במקביל לירידה הכללית במשקל הגוף (63).

לקריאה נוספת אודות אבחון, טיפול (בדגש תזונתי) וניטור הרכב הגוף והתפקוד במצבים של השמנה בגיל המבוגר/ הגיל השלישי ראו מאמרים עדכניים בנושא הכוללים: נייר עמדה מעודכן מטעם האיגוד האירופאי למחלת ההשמנה (EASO)(42), וכן נייר עמדה מטעם האיגוד הבינלאומי לתזונה קלינית (ESPEN)(64).

3. דפוסי תזונה והתנהגויות אכילה. נכון לנקודת זמן זו, המחקר העוסק בהשפעת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים על צריכה תזונתית, דפוסי תזונה כלליים, והתנהגות אכילה, הינו דל ומוגבל (14,16,65). מחקרים עדכניים בקרב מטופלים המקבלים תרופות מבוססות אינקרטינים לטיפול בהשמנה או לסוכרת מדווחים על ירידה של 16%-39% בצריכת הקלוריות הכוללת; עם זאת, מחקרים מעטים בחנו שינויים באיכות התזונה, לרבות צריכת רכיבי תזונה ספציפיים (מאקרו ומיקרונוטריינטיים) (14,15,65). במחקרים שבחנו היבטים אלו, תוארה ירידה כללית בצריכת רכיבי תזונה והפחתה בצריכת מזונות עתירי שומן וסוכר במהלך הטיפול התרופתי (65-70). עם זאת, שינויים תזונתיים ספציפיים, כגון הצריכה היחסית של רכיבי תזונה מסך הקלוריות הכולל בדיאטה, ויטמינים, מינרלים, סיבים תזונתיים ונוזלים, נותרו עדיין לא מתועדים (65-70). בדומה לכך, קיים מידע מוגבל בנוגע לשינויים אפשריים בתזמון הארוחות, במספר הארוחות וארוחות הביניים לאורך היום, בצריכת מזונות מעובדים, ובדפוסי התנהגות אכילה בלתי תקינים (12,15). באשר להרכב התזונה הכולל, לא זוהה דפוס תזונתי אחד המועדף באופן מובהק לשמירה על ירידה במשקל לאורך זמן. עם זאת, דפוסי אכילה בריאים ועשירים ברכיבי תזונה, כגון הדיאטה הים-תיכונית או תזונה מבוססת מזון צמחי, נקשרו באופן כללי בעקביות לשיפור בתוצאים בריאותיים. על כן, קידום אימוץ דפוסי אלו, תוך התאמות תרבותיות וכלכליות, נראה חיוני להצלחת התערבויות תזונתיות ארוכות טווח למניעת ירידה תזונתית ושיפור הבריאות הכוללת (15,71).

נתונים ממחקרים העוסקים בקשר שבין שימוש בטיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים לבין שינוי ו/או התפתחות הפרעות אכילה, או הפרעות אכילה קיימות, הינם מוגבלים מאוד (12,14,15,72-74). חשוב להדגיש כי שינויים בהתנהגות האכילה, לרבות הופעה, החמרה או הישנות של דפוסי אכילה בלתי תקינים, מתועדים בהרחבה בקרב מטופלי ניתוחים מטבוליים-בריאטריים, אם כי ממצאים מסוג זה אינם יכולים להיות מושלכים באופן ישיר על אוכלוסיית המטופלים בתרופות להשמנה מבוססות-אינקרטינים, בשל הבדלים מהותיים במנגנוני הטיפול (14,15). בנוסף, מטופלים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים מדווחים לעיתים קרובות על נכונות גבוהה יותר לאמץ דפוסי אכילה בריאים, לצד ירידה בתאוה (craving) למזונות שונים, הפחתה בדחף לאכילה מופרזת, וירידה במה שמכונה "רעשי אוכל" (food noise), מונח המתאר מחשבות מתמשכות ומטרידות בנוגע לאכילה ולדחף לאכול (16,74-76). אף על פי כן, הידע הקיים באשר להשלכות הפסקת טיפול תרופתי מבוסס אינקרטינים להשמנה על התנהגות האכילה נותר מוגבל. בעוד שמצטברות עדויות המצביעות על תופעת "ריבאונד" מטבולי לאחר הפסקת טיפול בתרופות מבוססות-אינקרטינים, לרבות עלייה חוזרת במשקל והחמרה במדדים מטבוליים בקרב חלק ניכר מהמטופלים, טרם נחקר לעומק האם וכיצד הפסקת הטיפול עשויה להשפיע על הופעה, הישנות או החמרה של דפוסי אכילה בלתי תקינים, לרבות אכילה רגשית, אכילה כפייתית או תחושת אובדן שליטה באכילה (12,15,16,77). פער ידע זה מדגיש את הצורך במחקרי אורך שיבחנו את ההשלכות ההתנהגותיות והפסיכו-תזונתיות של הפסקת הטיפול לאורך זמן.

התערבויות טיפוליות. ניתוח משני של נתוני ניסוי קליני אקראי מבוקר שבחן את השפעת הטיפול ב-Liraglutide (3.0 מ"ג ליום) בשילוב עם טיפול התנהגותי אינטנסיבי (Intensive Behavioral Therapy; IBT) על התנהגויות אכילה והפסיכופתולוגיה של הפרעות אכילה בקרב אנשים עם השמנה, הראה כי לאחר פרק זמן של 24 שבועות, הקבוצה שקיבלה טיפול משולב דיווחה על הפחתה משמעותית יותר באכילה בלתי נשלטת, תסמינים של הפרעות אכילה, ובהתמקדות מוגזמת במראה ובמשקל, בהשוואה לקבוצת IBT בלבד, אם כי גודל האפקט היה קטן (78). עם זאת, לאחר 52 שבועות הבדלים אלו לא נצפו עוד, ממצא המרמז כי ההשפעות הראשוניות של Liraglutide על דפוסי האכילה עשויות לדעוך עם הזמן (78).

קיימת חשיבות רבה למחקרים עתידיים שיבחנו באופן מקיף את השפעותיהם של טיפולים תרופתיים להשמנה מבוססי-אינקרטינים על דפוסי אכילה בלתי תקינים (12,72-74). בנוסף, עולה שאלה קריטית בנוגע להשלכות הפסקת הטיפול התרופתי, ובפרט בכל הקשור להחמרה, הישנות או התפתחות של דפוסי אכילה בלתי תקינים והפרעות אכילה, כגון אכילה בלתי נשלטת והפרעת אכילה בולמוסית (12,15,16,74).

4. חסרים תזונתיים. חסרים תזונתיים הם תופעה שכיחה ומתועדת במהלך ירידה משמעותית במשקל, הן בקרב מטופלים העוברים ניתוחים מטבוליים-בריאטריים, והן במהלך דיאטות דלות מאוד בקלוריות (Very Low-Calorie Diets; VLCD). בהתאם לכך, ייתכן כי חסרים תזונתיים קיימים גם בקרב מטופלים המגיעים לירידה משמעותית במשקל באמצעות טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים (12,15,16). מחקר חתך שבחן את הצריכה התזונתית באמצעות תיעוד יומן צריכת מזון והשוואה לערכי יחוס של הצריכה התזונתית המומלצית (Dietary Reference Intake; DRI), בקרב מדגם של 69 מטופלים

שטופלו בטיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים במשך לפחות חודש מצא כי המשתתפים צרכו כמות לא מספקת של חלבון (פחות מ-1.2-1 גרם לק"ג ליום) וסיבים תזונתיים (14.5 גר' סיבים ליום) (71). בנוסף, נצפתה צריכה בלתי מספקת של מספר מיקרונוטריינטים, ובהם ברזל, מגנזיום, סידן, וויטמינים E, A, D, רכיבים אשר זוהו כחסרים פוטנציאליים גם בהתערבויות אחרות לירידה במשקל, לרבות VLCD וניתוחים מטבוליים-בריאתריים (71). לאחרונה דווח תיאור מקרה המתאר סיבוך נדיר של חולה שהגיעה לאשפוז עם תסמינים נירולוגיים של בלבול, קושי בהליכה ובריאה, אשר יוחסו לאבחנה של אנצפלופתיה ע"ש ורניק (Wernicke encephalopathy). האבחנה יוחסה לטיפול באנלוג ל-GLP-1 אשר בעקבותיו חוותה המטופלת תופעות לוואי במערכת העיכול וירידה מהירה במשקל אשר הובילו לירידה ברמות ויטמין B1 (תיאמין), המזוהה עם האבחנה. בעקבות המקרה בוצעה סקירה ממוקדת בקשר בין Wernicke encephalopathy לבין השימוש באנלוגים ל-GLP-1. הסקירה שפורסמה ב-2026 הצביעה על 15 מקרים מדווחים לרבות מקרה זה, בקרב מטופלים בשתי תרופות המרשם Semaglutide ו-Tirzepatide. הסיבוך צוין כסיבוך נדיר אך קשה אשר מיוחס ברובו להקאות, אובדן תיאבון, ירידה במשקל ותת תזונה. יש לציין כי מודעות ואבחון מוקדם של סיבוך מסוג זה יכולים לשנות את הפרוגנוזה בעטיו (79).

הערכה, ניטור ומניעה. בהתבסס על ממצאים ממחקרים בתחום הניתוחים מטבוליים-בריאתריים ומהתערבויות לירידה במשקל באמצעות VLCD, מומלץ לבצע מעקב אחר רמות מיקרונוטריינטים מרכזיים במהלך תהליכי ירידה משמעותית במשקל (15). במקרים של חשד לצריכה לא מספקת או לחסרים תזונתיים, מומלץ להפנות את המטופל להערכה ולמעקב תזונתי מקצועי בנושא זה (12,14,15,50). עם זאת, חשוב לציין כי המלצות אלו מבוססות בעיקר על שיקול דעת קליני ועל ניסיון מצטבר ממודלים אחרים של ירידה משמעותית במשקל, והן נתמכות במחקר מוגבל, ולעיתים אף חסר.

מומלץ לבצע ניטור ומעקב אחר מדדים הכוללים רמות של ויטמין B12, חומצה פולית, תיאמין, ויטמינים מסיסי שומן (A,D,E,K) וכן מינרלים כמו ברזל, נחושת, אבץ, מגנזיום וסידן (12,15). סקירות שונות בתחום המליצו על שימוש יומיומי בתוספי מולטי-ויטמינים ומינרלים בקרב מטופלים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים, במיוחד בקרב אוכלוסיות בסיכון לתת-תזונה, צריכה תזונתית נמוכה, או תסמינים מתמשכים במערכת העיכול.

5. היבטים נפשיים-רגשיים. בהסתמך על ניסיון מטיפולים אינטנסיביים אחרים בהשמנה, ישנה חשיבות למעקב יזום ולטיפול באתגרים פסיכולוגיים ובדפוסים אכילה לקויים כחלק מתמיכה התנהגותית משולבת הניתנת למטופלים תחת טיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים (12,15,80). יש להגדיר ציפיות ריאליות מן הטיפול עוד טרם תחילתו, לרבות היקף הירידה במשקל הצפויה בטיפולים התרופתיים השונים, וכן ההתאמה האישית וההטרוגניות בתגובות המטופלים (12,15,16). בדומה למודלים אחרים של טיפול אינטנסיבי בהשמנה, אתגרים פסיכולוגיים כגון דיכאון, חרדה ומצוקה חברתית עשויים להשפיע במידה ניכרת על התנהגויות אורח חיים, על היצמדות לטיפול התרופתי ועל ההתמדה בתהליכי שינוי התנהגותי (12,15,16). עם זאת, עד כה פורסמו מחקרים מעטים בלבד שבחנו באופן שיטתי כיצד ירידה משמעותית במשקל המושגת באמצעות טיפולים תרופתיים להשמנה מבוסס-אינקרטינים משפיעה על היבטים

מרכזיים של תפקוד פסיכו־סוציאלי, לרבות דפוסי אכילה, דימוי גוף, מערכות יחסים בין־אישיות ואיכות החיים הכוללת (12,15,16).

איתור, הערכה מעקב וטיפול בתמיכה רגשית נפשית - הערכה וניטור קפדניים של הפרעות אכילה נחוצים לאורך כל תקופת הטיפול, במיוחד לנוכח האפשרות כי תרופות אלו עלולות להחמיר דפוסי אכילה מגבילים (restricted eating), אשר מוכרים כמנגנון התורם לשימור והחמרה של הפרעות אכילה (74,81). מן הצד השני, טיפולים תרופתיים מבוססי-אינקרטינים עשויים להציע יתרונות פסיכיאטריים פוטנציאליים, לרבות השפעות נוגדות חרדה ודיכאון, הפחתה בצריכת אלכוהול וירידה בדפוסי אכילה בולמוסית, אך יחד עם זאת, עלו חששות מנתוני שוק לאחר שיווק (post-marketing) הנוגעים להופעת תסמינים דיכאוניים ומחשבות אובדניות, המדגישים את הצורך במעקב קליני קפדני, בפרט בקרב מטופלים עם היסטוריה של מחלות נפש (82,83). מטא־אנליזה עדכנית שכללה 27 ניסויים קליניים אקראיים מבוקרים ובהם 32,357 משתתפים, מצאה כי טיפול תרופתי מבוסס-אינקרטינים לסוכרת או להשמנה אינו מעלה את שכיחות האירועים השליליים הקשורים למחשבות אובדניות במסגרת מבוקרת של ניסוי קליני (84).

בסופו של דבר, נראה כי נדרש המשך מעקב שיטתי ומתמשך במטרה לזהות מטופלים שעשויים להיות בסיכון, במיוחד נוכח ההתרחבות המתמשכת של השימוש בתרופות להשמנה מבוסס-אינקרטינים לאורך זמן (84). מטופלים עם היסטוריה של מחלות נפש, דימוי גוף לקוי, או הפרעות אכילה בעבר או בהווה (כגון אכילה בולמוסית, דפוסי אכילה מגבילה, או אכילה רגשית) עלולים להיות פגיעים יותר למצוקה פסיכולוגית ולהתנהגויות בלתי־מוותאמות במהלך ירידה מהירה במשקל או לאחר הפסקת הטיפול התרופתי (5,12,13,82). לפיכך, הערכה שיטתית, ניטור רציף ותמיכה מתמשכת בבריאות הנפש מהווים רכיבים חיוניים בטיפול כוללני, במטרה לשמור על רווחת המטופל ולהבטיח תוצאים מיטביים של בריאות נפשית בטווח הארוך (5,12,13,15,82).

סיכום

טיפולם תרופתיים להשמנה מבוססי-אינקרטינים מהווים קפיצת מדרגה בטיפול בהשמנה, אך מחייבים ניהול פראקטיבי של אתגרים תזונתיים והתנהגותיים: תסמיני מערכת העיכול, אובדן מסת גוף רזה ומסת השריר, שינויים בדפוסי אכילה, סיכון לחסרים תזונתיים, והיבטים נפשיים-רגשיים הכרוכים באכילה. שילוב אסטרטגיות תזונתיות והתנהגותיות מבוססות-ראיות, לרבות הקפדה על צריכת חלבון מספקת, עידוד אימוני כוח ושילוב ביצוע פעילות גופנית רוטינית, ניטור רמות מיקרונוטריינטים ומתן תיסוף לפי הצורך, לצד ליווי תזונתי-התנהגותי מובנה וניטור פסיכולוגי, עשוי לתמוך בהיענות, להפחית סיכונים תזונתיים, ולחזק שימור תוצאות בריאותיות בטווח הארוך.

טבלה 2 מרכזת את עקרונות ה"טיפול הקליני" והאסטרטגיות המעשיות להתמודדות עם האתגרים המרכזיים לאורך הטיפול (15).

בנוסף, **איור 2** מציע מסגרת יישומית לציר זמן לניטור תזונתי וקליני במהלך טיפול תרופתי להשמנה מבוססי-אינקרטינים (15), ומדגיש את חשיבות המעקב הרב-מקצועי המתמשך, במיוחד בקרב אוכלוסיות פגיעות ובמצבים של תסמינים מתמשכים או הפסקת טיפול.

איור 2. מסגרת למעקב תזונתי וקליני בטיפול תרופתי להשמנה מבוססי-אינקרטינים*

לאחר התחלת הטיפול

מעקב מתמשך וזיהוי מוקדם של סיכונים

סבילות מערכת העיכול ומעקב תסמינים

מעקב אחר הופעה, תדירות והתפתחות של תסמיני מערכת העיכול; תיעוד השפעת תסמינים במערכת העיכול על צריכת מזון, שתייה ותיאבון.



הרכב גוף ותפקודיות

חזרה על מדידות אנתרופומטריות והרכב גוף בצמתים משמעותיים במהלך הטיפול; ביצוע מבחנים תפקודיים בקרב מטופלים בסיכון; מעקב אחר רמת המעורבות בפעילות גופנית לאורך זמן, לצורך הערכת ההסתגלות לטיפול וזיהוי מגבלות תפקודיות מתפתחות.



הערכה תזונתית וסטטוס תזונתי

מעקב אחר צריכת החלבון והאנרגיה, ניטור רמות של מיקרונוטריינטים מרכזיים (כגון ויטמין B12, ויטמין D, פולאט, ברזל, סידן ואבץ), ושקילת ביצוע בדיקות מעבדה נוספות לפי צורך; הערכת דפוסי אכילה, אכילה מגוונת, ואיתור אכילה ברגנית או צריכה גבוהה של מזון אולטרה-מעובד.



בריאות נפשית והתנהגויות אכילה מופרעות

מעקב אחר מצב הרוח, המוטיבציה והתנדדות הרגשיות; ביצוע הערכה מחודשת של הסיכון להתנהגויות אכילה מופרעות; בחינת שביעות רצון של המטופל ותחושת התועלת מהטיפול.



לפני תחילת הטיפול

הערכה בנקודת הבסיס וזיהוי סיכונים

רקע רפואי והיסטוריה של ניהול משקל

הערכת מחלות כרוניות קיימות; היסטוריה משפחתית ואישית של השמנה; סקירה של ניסיונות קודמים לירידה במשקל.



הרכב גוף ותפקודיות

מדידת גובה, משקל, היקף מותניים והרכב גוף; ביצוע מבחנים תפקודיים באמצעות כלים מתוקפים, במיוחד בקרב קשישים או מטופלים בסיכון להשמנה סרקופנית; הערכת סוג, תדירות ועצימות של הפעילות הגופנית השבועית.



הערכה תזונתית וסטטוס תזונתי

הערכת מספר וסוגי הארוחות ביום, קצב האכילה, זמני הארוחות, צריכת נוזלים ודפוסי אכילה (למשל צמחוני, ללא לקטוז, ללא גלוקוז); הערכת צריכה תזונתית (אנרגיה, מאקרונוטריינטים ומיקרונוטריינטים באמצעות ראיון 24 שעות או יומני אכילה); הערכת סיכון לחסרים תזונתיים (כגון ויטמין B12, ויטמין D, פולאט, ברזל, סידן ואבץ); זיהוי שימוש קיים בתוספי תזונה או צורך מסתמן בהם.



בריאות נפשית והתנהגויות אכילה מופרעות

איתור הפרעות אכילה (כגון אנורקסיה נרבוזה, בולימיה נרבוזה, הפרעת אכילה התקפית) והתנהגויות אכילה בעייתיות (כגון אכילה רגשית, אכילה לילית); סקירה של תסמינים של דיכאון, חרדה והיסטוריה של טראומה, ושקילת בניית תוכנית טיפול למטופלים בסיכון גבוה; הערכת ציפיות יעדים, מידת המוכנות לטיפול, וזיהוי חסמים לשינוי התנהגותי.



*Adapted with permission from Ben-Porat et al. Nutritional Challenges of Incretin-Based Obesity Management Medications: Implications for Clinical Practice. Adv Nutr. 2025.

טבלה 2. אסטרטגיות להתמודדות עם אתגרים תזונתיים בטיפול תרופתי להשמנה מבוסס-אינקרטינים: פרקטיקה קלינית*

אסטרטגיות מומלצות	מטרה קלינית	נושא
<ul style="list-style-type: none"> • אכילת ארוחות קטנות ותכופות (4-6 ארוחות ביום). • הימנעות משכיבה מיד לאחר אכילה, ושאיפה לסיים לאכול 2-3 שעות לפני השינה. • הימנעות מדילוג על ארוחות, העשוי להחמיר בחילה או אי־נוחות בטנית. • הגבלת צריכת מזונות שומניים, מטוגנים, חריפים או אולטרה־מעובדים, העלולים לעורר תסמינים במערכת העיכול. • צריכת מזונות קלים לעיכול (דל־שומן ודל־סיבים), במיוחד בשלבי העלאת המינון. • החזרה הדרגתית של מזונות עתירי סיבים (פירות, ירקות, קטניות) לשמירה על סדירות מעיים ולהפחתת עצירות. • עידוד אכילה קשובה, אכילה איטית, לעיסה טובה, והפסקת אכילה עם הופעת תחושת שובע מוקדם - להפחתת בחילות או הקאות. • צריכת נוזלים מספקת (כ-2-1.5 ליטר ביום) והפרדה בין שתייה לאכילה (30-60 דקות), למניעת שובע מוקדם ובחילות. • אסטרטגיות נוספות בהתאם לתסמין; לבחילה: מאכלים קרים עם טעם ניטרלי; לעצירות: תוספת סיבים הדרגתית, שתייה מספקת, פעילות גופנית, או שימוש במרכיבי צואה, לפי הצורך; לשלשול: הפחתה זמנית של סיבים בלתי מסיסים והעדפת סיבים מסיסים (לדוגמה: שיבולת שועל, בננה). • הקפדה על פרוטוקול הטיטריציה המומלץ לצמצום חומרתן ותדירותן של תסמיני מערכת העיכול. מרבית התסמינים מופיעים בעת העלאת מינון, וניתן להפחיתם באמצעות האטת קצב הטיטריציה לפי הצורך. • תסמינים מתמשכים או חמורים מחייבים הערכה מחודשת על ידי הצוות המטפל, כולל אפשרות להתאמת מינון, ייעוץ תזונתי, או ברור לאי־סבילות. 	<p>הפחתת תסמינים ושמירה על צריכת מזון מספקת</p>	<p>תופעות לוואי במערכת העיכול (GI)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ביצוע הערכה ראשונית וחוזרת של הרכב גוף בכלי מדידה אפשריים (DXA, BI), כוח לפיתה, היקף שוק) במיוחד באוכלוסיות בסיכון. • שילוב תזונה ממוקדת־חלבון והמלצה על צריכת חלבון יומית של 1.2-2.0 גרם/ק"ג משקל גוף, משקל ייחוס (מתוקנן/אידיאלי) או מסת גוף רזה (FFM) - בהתאם לצורכי המטופל - לצורך תמיכה בסינתזת חלבון והאטת פירוק שריר. • העדפת חלבון איכותי באמצעות עידוד צריכת חלבונים מלאים (ביצים, מוצרי חלב, דגים, בשר רזה, סויה) וכן מקורות חלבון איכותי ממקור צמחי (קטניות, קינואה) לשם עמידה ביעדי חלבון ותמיכה בסינתזת שריר. • שקילת שימוש בתוספי תזונה רפואיים (ONS) ו/או אבקות/תוספי חלבון במטופלים עם ירידה בתיאבון, דחייה ממזונות מסוימים או שובע מוקדם, ומטופלים שאינם מגיעים ליעדי החלבון באכילת מזון בלבד. • התייחסות לחלוקת החלבון במהלך היום, תוך שאיפה לצריכת כ-25-30 גרם חלבון איכותי בכל ארוחה עיקרית (למשל, מקורות חלבון העשירים בלאוצין או מי־גבינה), כדי לעודד סינתזת שריר. • שילוב קבוע של אימוני התנגדות, רצוי 2-3 פעמים בשבוע, לשמירה על כוח שריר ותפקודיות. • שילוב אימוני התנגדות עם פעילות אירובית לשם שימור מסת גוף רזה ושיפור תפקודיות. • הימנעות מהגבלת קלוריות קיצונית או מתת־תזונה ממושכת ללא השגחה, במיוחד בקרב קשישים, בשל סיכון מוגבר לסרקופניה ולחסרים תזונתיים. 	<p>מניעת אובדן מוגבר של מסת שריר ושמירה על תפקוד פיזי</p>	<p>אובדן מסת גוף רזה (LBM) וסיכון לסרקופניה</p>
<ul style="list-style-type: none"> • הערכת צריכת המזון לשם הבטחת צריכת אנרגיה וחלבון מספקת במהלך ירידה מהירה במשקל. • התאמת צריכת האנרגיה למניעת תת־תזונה, במיוחד בקרב מטופלים עם שובע מוקדם או דחייה ממגוון מזונות. 	<p>תמיכה ברמות אנרגיה, זיהוי גורמים, ותמיכה בהתמדה בפעילות</p>	<p>עייפות</p>

<ul style="list-style-type: none"> חזרה הדרגתית לפעילות גופנית, תוך התחלה בפעילות אירובית ובעומסי התנגדות קלים, בהתאם ליכולת ולסבילות. בירור חסרים במיקרונוטריינטים (כגון ויטמין B12 וברזל) העשויים לתרום לעייפות, ו/או ביצוע בדיקות תפקודיות לזיהוי מוקדם של סימני סרקופניה. 		
<ul style="list-style-type: none"> סקירת חסרים במיקרונוטריינטים באמצעות בדיקות דם לרמות נוטריינטים מרכזיים הנמצאים בסיכון לירידה בתקופות של ירידה מהירה במשקל [כגון ויטמין B12, פולאט, תיאמין, ויטמינים מסיסי שומן (A,D,E,K), ברזל, נחושת, אבץ, מגנזיום וסידן], ומתן תוספים בהתאם להערכה אישית. עידוד לצריכה של תזונה עתירת נוטריינטים הכוללת מזון מלא, מעובד מעט ככל האפשר, ועשיר בויטמינים, מינרלים, סיבים ושומנים בריאים (למשל ירקות, פירות, קטניות, אגוזים, דגנים מלאים, מוצרי חלב דל-שומן ובשר רזה). שמירה על איזון בין קבוצות המזון תוך מתן עדיפות לחלבון איכותי ולשילוב מאוזן של פחמימות ושומנים; הימנעות מהגבלה קיצונית של קבוצת מאקרונוטריאנטים מסוימת, אלא אם קיימת התוויה רפואית. במצבים של צריכה תזונתית ירודה עקב שובע מוקדם, הכוונה לצריכת ארוחות קטנות ותכופות הכוללות מזון צפוף-קלורית אך עשיר בנוטריינטים. עידוד דפוסי אכילה התומכים בבריאות קרדיו-מטבולית, כגון הדיאטה הים-תיכונית או דפוסים מבוססי-ראיות אחרים, מותאמות תרבות, המדגישים מזון מלא, תזונה מבוססת-צומח והפחתת מזון אולטרה-מעובד. שמירה על דפוסי אכילה מובנים ועקביים, גם בנוכחות ירידה בתיאבון או "רעשי אוכל", כדי להבטיח צריכת נוטריינטים סדירה ושמירה על איזון מטבולי. הדגשת צריכת סיבים תזונתיים מספקת מדגנים מלאים, קטניות, ירקות ופירות, לשם תמיכה באיזון גליקמי, סדירות יציאות ותחושת שובע. הוספת סיבים בהדרגה, במיוחד כאשר סבילות מערכת העיכול נמוכה בשלבי התחלת הטיפול. התייחסות לשינויי העדפות מזון באמצעות ניטור ירידה במגוון המזונות או הופעת דפוסי אכילה בררניים. שקילת מתן מולטייטמין בקרב מטופלים בסיכון גבוה לחסרים תזונתיים או בעלי צריכה תזונתית נמוכה, וכן במטופלים עם תסמינים במערכת העיכול אשר מתמשכים. 	<p align="center">שמירה על צריכת אנרגיה ונוטריינטים, אופטימיזציה של הרכב התזונה ומניעת חסרים תזונתיים</p>	<p align="center">שינויי אכילה, דפוסי תזונה ואיכות התזונה</p>
<ul style="list-style-type: none"> קביעת ציפיות ריאליות באמצעות הסבר למטופלים על מהלך הטיפול הצפוי, תנודות אפשריות במצב הרוח או בתיאבון, ואופייה הלא-ליניארי של הירידה במשקל; קביעת יעדי טיפול מדורגים. עידוד קבלה עצמית ודימוי גוף חיובי. שילוב של התערבות התנהגותית וייעוץ פסיכולוגי בתוכנית הטיפולית, לשם תמיכה בבריאות הנפשית. בחינת שילוב טכניקות לשינוי התנהגות (כגון קביעת מטרות, תכנון פעולות, ניטור עצמי) לתמיכה בהענות ארוכת טווח ובהתמודדות עם שינויים תזונתיים ובפעילות הגופנית. ביצוע סקר פסיכולוגי שגרתי וניטור מתמשך אחר תסמיני חרדה, דיכאון, היסטוריה של טראומה והתנהגויות אכילה מופרעות. יישום אסטרטגיות למניעת דפוסי התנהגות בלתי-מסתגלים באמצעות תמיכה בשמירה על מבנה אכילה, ויסות רגשי ושגרות מסייעות. 	<p align="center">שמירה על יציבות נפשית, מניעת התפתחות או השנות של אכילה מופרעת</p>	<p align="center">רווחה נפשית והתנהגויות אכילה מופרעות</p>

GI, Gastrointestinal; FFM, Fat Free-Mass; LBM, Lean body mass; OMMs, Obesity Management Medications; ONS, Oral Nutritional Supplements
 *Adapted with permission from Ben-Porat et al. Nutritional Challenges of Incretin-Based Obesity Management Medications: Implications for Clinical Practice. Adv Nutr. 2025.

רשימת מקורות

1. Sherf-Dagan S, Refaeli R, Buch A. Phenotyping of Obesity Treatment Candidates: A Narrative Review. *Current Obesity Reports*. 2024:1-10.
2. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1198-225.
3. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21(3):201-23.
4. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2022;47(2):184-93.
5. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JC, Sbraccia P, Yumuk V, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nature Medicine*. 2024;30(9):2395-9.
6. van Baak MA, Mariman EC. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(11):655-70.
7. Oppert Jm, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obesity reviews*. 2021;22:e13273.
8. Rosenbaum M, Foster G. Differential mechanisms affecting weight loss and weight loss maintenance. *Nature metabolism*. 2023;5(8):1266-74.
9. Martins C, Roekenes J, Gower BA, Hunter GR. Metabolic adaptation is associated with less weight and fat mass loss in response to low-energy diets. *Nutrition & Metabolism*. 2021;18(1):60.
10. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*. 2006;47(1):10-7.
11. Finkelstein J. The taste of boredom: McDonaldization and Australian food culture. *American Behavioral Scientist*. 2003;47(2):187-200.
12. Wadden TA, Chao AM, Moore M, Tronieri JS, Gilden A, Amaro A, et al. The role of lifestyle modification with second-generation anti-obesity medications: comparisons, questions, and clinical opportunities. *Current obesity reports*. 2023;12(4):453-73.
13. Chao AM, Moore M, Wadden TA. The past, present, and future of behavioral obesity treatment. *International Journal of Obesity*. 2025;49(2):196-205.
14. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity Pillars*. 2025:100181.
15. Ben-Porat T, Sherf-Dagan S, Côté M, Miner CJ, Buch A. Nutritional Challenges of Incretin-Based Obesity Management Medications: Implications for Clinical Practice. *Adv Nutr*. 2025:100522.
16. Gigliotti L, Warshaw H, Evert A, Dawkins C, Schwartz J, Susie C, et al. Incretin-Based Therapies and Lifestyle Interventions: The Evolving Role of Registered Dietitian Nutritionists in Obesity Care. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2025;125(3):408-21.
17. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell metabolism*. 2016;23(4):591-601.
18. Henderson J, Ehlers AP, Lee JM, Kraftson AT, Piehl K, Richardson CR, et al. Weight loss treatment and longitudinal weight change among primary care patients with obesity. *JAMA Network Open*. 2024;7(2):e2356183-e.
19. <https://www.gov.il/he/pages/mr08-2024>. 2024.
20. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1279-90.
21. Rejeski WJ, Bray GA, Chen S-H, Clark JM, Evans M, Hill JO, et al. Aging and physical function in type 2 diabetes: 8 years of an intensive lifestyle intervention. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2015;70(3):345-53.
22. Ismaiel A, Scarlata GGM, Boitos I, Leucuta D-C, Popa S-L, Al Srouji N, et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with

overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis: Clinical Research. *International Journal of Obesity*. 2025;49(10):1946-57.

23. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(1):94-105.

24. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgraduate Medicine*. 2022;134(1):14-9.

25. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, Do D, Cartwright BG, Baker C, et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Network Open*. 2025;8(1):e2457349-e.

26. Refaeli R, Green G, Boaz M, Dotan I, Razieli A, Peffer-Gik T, et al. Gastrointestinal side effects of incretin-based obesity management medications: insights from healthcare professionals and patients' experiences: *Behavior, Psychology and Sociology*. *International Journal of Obesity*. 2025:1-10.

27. Kushner RF, Almandoz JP, Rubino DM. Managing adverse effects of incretin-based medications for obesity. *Jama*. 2025;334(9):822-3.

28. Eldor R, Avraham N, Rosenberg O, Shpigelman M, Golan-Cohen A, Cukierman-Yaffe T, et al. Gradual titration of semaglutide results in better treatment adherence and fewer adverse events: a randomized controlled open-label pilot study examining a 16-week flexible titration regimen versus label-recommended 8-week semaglutide titration regimen. *Diabetes Care*. 2025;48(9):1607-11.

29. 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.

30. Chavez AM, Barria RC, León-Sanz M. Nutrition support whilst on glucagon-like peptide-1 based therapy. Is it necessary? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2025;28(4):351-7.

31. Gentinetta S, Sottotetti F, Manuelli M, Cena H. Dietary recommendations for the management of gastrointestinal symptoms in patients treated with GLP-1 receptor agonist. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024:4817-24.

32. Buch A, Eldor R, Brown R, Zonszein J. Novel oral agents in anti-obesity pharmacotherapy: A narrative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(10):5409-17.

33. Mechanick JL, Butsch WS, Christensen SM, Hamdy O, Li Z, Prado CM, et al. Strategies for minimizing muscle loss during use of incretin-mimetic drugs for treatment of obesity. *Obesity Reviews*. 2025;26(1):025e13841.

34. Locatelli JC, Costa JG, Haynes A, Naylor LH, Fegan PG, Yeap BB, et al. Incretin-based weight loss pharmacotherapy: can resistance exercise optimize changes in body composition? *Diabetes Care*. 2024;47(10):1718-30.

35. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26:16-27.

36. Grosicki GJ, Dhurandhar NV, Unick JL, Arent SM, Thomas JG, Lofton H, et al. Sculpting success: the importance of diet and physical activity to support skeletal muscle health during weight loss with new generation anti-obesity medications. *Current Developments in Nutrition*. 2024:104486.

37. Conte C, Hall KD, Klein S. Is weight loss-induced muscle mass loss clinically relevant? *Jama*. 2024;332(1):9-10.

38. Beavers KM, Cortes TM, Foy CM, Dinkla L, Reyes San Martin F, Ard JD, et al. GLP-1 receptor agonist-based therapies and DXA-acquired musculoskeletal health outcomes: a focused meta-analysis of placebo-controlled trials. *Obesity*. 2025;33(2):225-37.

39. Tinsley GM, Heymsfield SB. Fundamental body composition principles provide context for fat-free and skeletal muscle loss with GLP-1 RA treatments. *Journal of the Endocrine Society*. 2024;8(11):bvae164.

40. 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.

41. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obesity facts*. 2022;15(3):321-35.
42. Di Vincenzo O, Minnetti M, Baker JL, Barazzoni R, Boyland E, Busetto L, et al. European Association for the study of obesity position statement on the diagnosis and management of obesity in older adults. *Obesity facts*. 2025.
43. Pandey A, Patel KV, Segar MW, Ayers C, Linge J, Leinhard OD, et al. Effect of liraglutide on thigh muscle fat and muscle composition in adults with overweight or obesity: results from a randomized clinical trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2024;15(3):1072-83.
44. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-62.
45. Goodpaster BH, Bergman BC, Brennan AM, Sparks LM. Intermuscular adipose tissue in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(5):285-98.
46. Bennett JP, Liu YE, Kelly NN, Quon BK, Wong MC, McCarthy C, et al. Next-generation smart watches to estimate whole-body composition using bioimpedance analysis: accuracy and precision in a diverse, multiethnic sample. *The American journal of clinical nutrition*. 2022;116(5):14.18-29
47. Bolte J, Smelter AA, Norton L. Are we giving too much weight to lean mass loss? *Molecular Metabolism*. 2025:102253.
48. Linge J, Borga M, West J, Tuthill T, Miller MR, Dumitriu A, et al. Body composition profiling in the UK Biobank Imaging Study. *Obesity*. 2018;26(11):1785-95.
49. Kirk B, Bani Hassan E, Brennan-Olsen S, Vogrin S, Bird S, Zanker J, et al. Body composition reference ranges in community-dwelling adults using dual-energy X-ray absorptiometry: the Australian Body Composition (ABC) Study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(4):880-90.
50. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for obesity: a review. *Jama*. 2024;332(7):571-84.
51. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(18):1719-30.
52. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition reviews*. 2010;68(7):375-88.
53. Sardeli AV, Komatsu TR, Mori MA, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT. Resistance training prevents muscle loss induced by caloric restriction in obese elderly individuals: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):423.
54. Dagan SS, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Sandbank GK, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Advances in nutrition*. 2017;8(2):382-94.
55. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zendeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The impact of vitamin D, calcium, protein supplementation, and physical exercise on bone metabolism after bariatric surgery :the BABS study. *Journal of bone and mineral research*. 2016;31(3):672-82.
56. Dagan SS, Tovim TB, Keidar A, Raziell A, Shibolet O, Zelber-Sagi S. Inadequate protein intake after laparoscopic sleeve gastrectomy surgery is associated with a greater fat free mass loss. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13(1):101-9.
57. Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Brodie R, Mintz Y, et al. Bone health following bariatric surgery: implications for management strategies to attenuate bone loss. *Advances in nutrition*. 2018;9(2):114-27.
58. Hector AJ, Marcotte GR, Churchward-Venne TA, Murphy CH, Breen L, von Allmen M, et al. Whey protein supplementation preserves postprandial myofibrillar protein synthesis during short-term energy restriction in overweight and obese adults. *The Journal of nutrition*. 2015;145(2):246-52.
59. Smith GI, Commean PK, Reeds DN, Klein S, Mittendorfer B. Effect of protein supplementation during diet-induced weight loss on muscle mass and strength: a randomized controlled study. *Obesity*. 2018;26(5):854-61.
60. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJ. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(2):279-86.
61. Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(5):261-77.

62. Volek JS, Kackley ML, Buga A. Nutritional considerations during major weight loss therapy: focus on optimal protein and a low-carbohydrate dietary pattern. *Current nutrition reports*. 2024;13(3):422-43.
63. Kushner RF, Jastreboff AM, Ryan DH. Current and Future Medications for Obesity Treatment. *JAMA*. 2025;334(17):1551-2.
64. Barazzoni R, Ballesteros MD, Bischoff SC, Blaauw R, Boirie Y, Carey S, et al. Sarcopenic obesity: Call to action and nutritional agenda from the international clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2026:106645.
65. Christensen S, Robinson K, Thomas S, Williams DR. Dietary intake by patients taking GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: A narrative review and discussion of research needs. *Obesity Pillars*. 2024:100121.
66. Quast DR, Nauck MA, Schenker N, Menge BA, Kapitza C, Meier JJ. Macronutrient intake, appetite, food preferences and exocrine pancreas function after treatment with short- and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(10):2344-53.
67. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):581-8.
68. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(9):1242-51.
69. Richardson KM, Schembre SM, Jospe MR, Widmer A, Silver HJ. The influence of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, on dietary patterns and nutrient intakes in patients with obesity and prediabetes: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(7):3725-35.
70. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, Wright P, Nian H, Mashayekhi M, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: a randomized trial in adults with obesity and prediabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023;25(8):2340-50.
71. Johnson B, Milstead M, Thomas O, McGlasson T, Green L, Kreider R, et al. Investigating nutrient intake during use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition*. 2025;12:1566498.
72. Radkhah H, Rahimpour Anaraki S, Parhizkar Roudsari P, Arabzadeh Bahri R, Zooravar D, Asgarian S, et al. The impact of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2025;30(1):1-12.
73. Aoun L, Almardini S, Saliba F, Haddadin F, Mourad O, Jdaidani J, et al. GLP-1 receptor agonists: a novel pharmacotherapy for binge eating (binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2024;35:100333.
74. Bartel S, McElroy SL, Levangie D, Keshen A. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in eating disorder populations. *International Journal of Eating Disorders*. 2024;57(2):286-93.
75. Hayashi D, Edwards C, Emond JA, Gilbert-Diamond D, Butt M, Rigby A, et al. What is food noise? A conceptual model of food cue reactivity. *Nutrients*. 2023;15(22):4809.
76. Diktas HE, Cardel MI, Foster GD, LeBlanc MM, Dickinson SL, Ables EM, et al. Development and validation of the Food Noise Questionnaire. *Obesity*. 2025.
77. Tzang C-C, Wu P-H, Luo C-A, Chen Z-T, Lee Y-T, Huang ES, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2025;90.
78. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, Gruber KA, Alamuddin N, Berkowitz RI, et al. Effects of liraglutide and behavioral weight loss on food cravings, eating behaviors, and eating disorder psychopathology. *Obesity*. 2019;27(12):2005-10.
79. Lev D, Leibowitz A, Lang A, Shlomaï G, Twig G, Eden-Friedman Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and Wernicke encephalopathy: A pharmacovigilance study and literature review. *Clinical Nutrition*. 2026:106571.
80. Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020;192(31):E875-E91.
81. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: A "transdiagnostic" theory and treatment. *Behaviour research and therapy*. 2003;41(5):509-28.

82. Tempia Valenta S, Nicastrì A, Perazza F, Marcolini F, Beghelli V, Atti AR, et al. The impact of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on mental health: a systematic review. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2024;11(4):310-57.
83. Takyi AK, Gaffey RH, Shukla AP. Optimizing the Efficacy of Anti-Obesity Medications: A Practical Guide to Personalizing Incretin-Based Therapies. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2025;23(1):2.
84. Ebrahimi P, Battle JC, Ayati A, Maqsood MH, Long C, Tarabanis C, et al. Suicide and Self-Harm Events With GLP-1 Receptor Agonists in Adults With Diabetes or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA psychiatry*. 2025.