

A súlyfelesleg és annak csökkentése kardiovaszkuláris szempontból

Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Bajnok László, 7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

A testsúly és a kardiovaszkuláris mortalitás J-görbe jellegű összefüggésének legalacsonyabb pontja általános populáció esetében normális súlytartományra esik, azonban – paradox módon – az obesitas felé tolódik bizonyos magas kockázatú betegcsoportoknál. A tudatos súlycsökkenés mortalitást befolyásoló hatására vonatkozó adatok is ellentmondásosak: egyes tanulmányok ennek negatív, mások pozitív kardiovaszkuláris hatását jelezték. Mindezek azonban érdemben nem változtatták meg a mérvadó ajánlások súlycsökkentő paradigmáját. Az elhízás életmódi vagy gyógyszeres kezelési módszerei kevésbé hatékonyak és előnyös kardiovaszkuláris hatásuk véletlen besorolásos vizsgálatok klinikai végpontjainak a szintjén ez idáig meggyőzően nem igazolódott. A glükagonszerű peptid-1-receptor-agonistákkal végzett diabéteszes vizsgálatokban tapasztalt előnyök és biztonságosság a gyógyszercsoporttal szembeni bizalmat erősítik, az elhízás kezelése során is. A hatékonyabb invazív bariatric/metabolikus beavatkozásokkal kapcsolatban nem rendelkezünk véletlen besorolásos nagy klinikai vizsgálattal.

Kulcsszavak: elhízás, túlsúly, kardiovaszkuláris kockázat, súlycsökkentő kezelés, metabolikus műtét

Overweight and its reduction from cardiovascular perspective

The lowest point of the J-curve relationship between body weight and cardiovascular mortality falls in the normal weight range in case of the general population, however, paradoxically, it shifts toward obesity in certain high-risk patient groups. Data on the effect of conscious weight loss on mortality are also contradictory: some studies have shown a negative cardiovascular effect, while others have a positive one. However, all this did not substantially change the weight-loss paradigm of the mainstream recommendations. Lifestyle or pharmacological treatments for obesity have low efficacy and their beneficial cardiovascular effects at the level of clinical endpoints in randomized trials have so far not been convincingly demonstrated. The benefits and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic studies enhance confidence in the class of drugs, including in the treatment of obesity. There are no large randomized clinical trials with the more effective invasive bariatric/metabolic interventions.

Keywords: obesity, overweight, cardiovascular risk, weight loss treatment, metabolic surgery

A testsúly és a kardiovaszkuláris kockázat kapcsolata

A testtömegindex (BMI) és a teljes, illetve kardiovaszkuláris mortalitás összefüggése J-görbe jellegű. Az epidemiológiai vizsgálatok egyöntetűek a tekintetben, hogy 20 kg/m² alatti BMI esetén nagyobb a kockázat, mint 20 és 25 kg/m² között. Abban a vonatkozásban azonban jelentős különbség van a nagy, általános populációt és bizonyos betegcsoportokat elemző vizsgálatok között, hogy melyik BMI-tartományba esik a görbe legalsó pontja. Míg általános populáció esetén 20-25 kg/m² közötti BMI mellett a legalacsonyabb kardiovaszkuláris mortalitás, bizonyos, 1. táblázatban jelzett komorbiditások meglétekor obesitas paradoxon jelentkezik: az optimális BMI magasabb – túlsúly vagy akár obes – tartományba tolódott a vizsgálatok zömében (1), főleg a követés első éveiben (2). Azon vizsgálatban is, ahol nem mutatkozott meg a

nyos betegcsoportokat elemző vizsgálatok között, hogy melyik BMI-tartományba esik a görbe legalsó pontja. Míg általános populáció esetén 20-25 kg/m² közötti BMI mellett a legalacsonyabb kardiovaszkuláris mortalitás, bizonyos, 1. táblázatban jelzett komorbiditások meglétekor obesitas paradoxon jelentkezik: az optimális BMI magasabb – túlsúly vagy akár obes – tartományba tolódott a vizsgálatok zömében (1), főleg a követés első éveiben (2). Azon vizsgálatban is, ahol nem mutatkozott meg a

1. TÁBLÁZAT. Az obesitas paradoxont mutató betegcsoportok

Heveny és stabil koronáriabetegség
Periférás érbetegség, nem traumás amputációk
Stroke
Szívelégtelenség
Tromboembólia
Krónikus obstruktív légúti betegségek
Posztoperatív és kritikus állapotok
Idült veseelégtelenség

túlsúly, illetve mérsékelt elhízás előnyös hatása, a túlsúly ott sem jelentett kockázati tényezőt, csak az elhízás (3).

A testsúly változékonyságának hatása a kardiovaszkuláris prognózisra

A stabil koronáriabetegeken végzett Treating to New Targets (TNT) vizsgálat utóelemzéséből az derült ki, hogy az átlag feletti testsúly változékonyság mellett – az átlag alattihoz képest – nagyobb a mortalitás, a kardiovaszkuláris események és az újonnan kialakuló cukorbetegség gyakorisága, különösen a túlsúlyosak és elhízottak esetében (4). Ezt igazolta a diabéteszeseken végzett Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -vizsgálat utóelemzése is (5). Bár e tanulmányok az oki kapcsolatra csak indirekt bizonyítékot szolgáltatnak, felvetik a kampány jellegű fogyókúrák és az azt rendre követő kisebb-nagyobb hízások ártalmas hatásának – és az ebben közreműködők felelősségének – a kérdését.

A tudatos súlycsökkentés és a kardiovaszkuláris kockázat kapcsolata

A tudatos súlycsökkentés mortalitást befolyásoló hatására vonatkozó kohorsz-vizsgálatok ellentmondásos adatokat szolgáltatottak – a kockázati tényezők az előnyös változása ellenére is (6). Míg bizonyos diabéteszben, illetve kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkön végzett tanulmányok és metaanalízisek ennek pozitív hatását jelezték (7), voltak olyan – legmeggyőzőbben komorbiditással nem terhelt populáción folytatott – vizsgálatok is, amelyek a tudatos súlycsökkentés és a mortalitás fokozódásának kapcsolatát jelezték (8). Ebben és más vizsgálatokban (9) a stabil súlytartás mellett volt a legjobb a prognózis.

A súlyfelesleg életmódkezelésének kardiovaszkuláris evidenciái

A diabéteszesek életmódkezelésének hatását vizsgáló véletlen besorolásos, ellenőrzött vizsgálat a Look

AHEAD volt (10). Az 5145 bevont, 86%-ban kardiovaszkuláris betegség által nem érintett diabéteszes beteg véletlenszerűen hagyományos gondozásban vagy intenzív életmódkezelésben részesült. Az utóbbi során az első félévben hetenkénti konzultáció történt, majd fél évig havonta háromszor, amit csökkenő gyakorisággal négy évig követtek megerősítő foglalkozások. Mindez nem csak a súlycsökkenést célozta. Eredményként az első év végére 8 kg súlybeli és 0,6% HbA_{1c} különbség volt a két ág között, de a fittség különbsége is szignifikáns volt (5,3 vs. 6,2 MET). Az évek során a különbségek csökkentek, de nem szűntek meg. A NIH közel tíz év követési idő után állította le a vizsgálatot, hatástalanság miatt: az intervenció csoportban 403, a konvencionálisban pedig 418 kardiovaszkuláris – kemény + angina miatti hospitalizációs – végpontesemény következett be (10). Abban az alcsoportban azonban, ahol az első évben legalább 10% súlycsökkenés következett be, a kardiovaszkuláris kockázat 21%-kal csökkent (HR = 0,79, 95% CI: 0,64–0,98; p = 0,034) (11). Az elsődleges végpont revaszkularizációs beavatkozásokkal, egyéb kardiovaszkuláris eseményekkel és mortalitással történő kiegészítésével képzett másodlagos végpont még markánsabb javulást jelzett (HR = 0,76, 95% CI: 0,63–0,91; p=0,003). Ennek a végpontnak a szintjén a fittség szignifikáns javulásának (≥2 MET) pozitív kardiovaszkuláris hatását is igazolni lehetett (HR = 0,77, 95% CI: 0,61–0,96; p = 0,023); másrészt viszont a 2% súlycsökkenésre sem képes alcsoportban a kockázat magasabb volt (HR = 1,28, 95% CI: 1,01–1,64, p = 0,045). A ≥10% súlycsökkenést produkáló alcsoport a teljes populáció mindössze 21%-át képviselte, azonban ez az arány az intervenció ágba soroltaknál 40% volt. Tehát az ilyen mértékben sikeresek 92%-ban intervenció programban vehettek részt. Ez azt is jelentette, hogy az életmódi intenzív képzés 11,5× nagyobb esélyt adott a 10%-os sikerre (≥10% súlycsökkenés), mint a hagyományos stratégia. Mivel azonban ezek alcsoportok és részben másodlagos végpont szolgáltatva eredmények voltak, csak hipotézist keltőnek minősülnek, nem első osztályú bizonyítékoknak, a társadalmi szinten is vállalható intenzitású akkreditált életmódi programok *kardiovaszkuláris* előnye vonatkozásában. Figyelembe kell venni ugyanis, hogy a sikeres életmód-változtatók vélhetően egyébként is egészségtudatosabbak, ami pl. a gyógyszeresedési hajlandóságban is megmutatkozhat. Felvetődik a kérdés, hogy ha az intenzív életmódkezelés ilyen hatékonyan növeli a kockázatot jelentősen mérséklő mértékű fogyások arányát, miért lett mégis semleges a végeredmény. A legutóbbi időben lehetett azonosítani egy olyan alcsoportot, amely esetében az intenzív életmódkezelés *fokozta* a kardiovaszkuláris kockázatot; ennek a gyakorlati hasznosíthatósága ugyan jelenleg kérdéses (12), azonban a tudományos megismerés felsőbbrendűségét jelzi a sarlatánsággal szemben.

A súlyfelesleg gyógyszeres csökkentésének kardiovaszkuláris evidenciái

A gyógyszerek biztosította súlycsökkenés (általában néhány mínusz kiló) csak addig marad meg, amíg a szer is marad; az átmeneti szedés tehát csak fogyókúrát jelent, tartós, valódi eredmény nélkül, s a – fentiek szellemében – potenciális veszélyforrás.

A zsírfelszívódást gátló orlistattal és az USA-ban elérhető anorexigén fentermin/topiramát kombinációval nem történtek érdemi kardiovaszkuláris klinikai végpontos vizsgálatok.

A gyógyszeres súlycsökkentésre irányuló első véletlen besorolásos, ellenőrzött, kardiovaszkuláris végpontos vizsgálat, a sibutaminnal végzett SCOUT teljes kudarc lett: nem a mellékhatások pecsételték meg a sorsát – mint korábban a dexfenfluraminét vagy rimonabantét – hanem az elsődleges kardiovaszkuláris végpontesemények megszaporodása (13), ami a lipidprofil kedvező változása ellenére következett be. A stroke és miokardiális infarktus gyakoriságnövekedésének az okai azóta sem egyértelműek (fokozott szimpatikotónia, egyéb központi idegrendszeri negatív hatás?).

A naltrexon és bupropion kombináció biztonsághoz tartozó klinikai vizsgálatát, a LIGHT-ot – amiben 85%-ban diabéteszek vettek részt, s a kardiovaszkuláris betegek aránya 32% volt – technikai okok miatt idő előtt le kellett zárni (14).

A lorcaserin vizsgálata, a 12 000 körüli kardiovaszkuláris beteg vagy rizikófaktorokkal terhelt diabéteszes bevonásával végzett CAMELLIA TIMI 61 kardiovaszkulárisan semleges lett (15), de az FDA a malignitás kockázata miatt nem engedélyezte a szer további alkalmazását (16).

Az igen hatékonyak tartható tesofensin sorsa – egy rangos és biztató eredményű közlemény után (17) – bizonytalan.

A glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP1-RA) meggyőző – és dózisintenzitással arányos – súlycsökkentő hatással rendelkeznek, de a kardiovaszkuláris előnyre vonatkozó bizonyítékok – szemben a diabéteszeseken végzett vizsgálatok eredményeivel – még váratnak magukra. Az idetartozó liraglutid emelt (3 mg/nap) adagja, a nem diabéteszeseken végzett SCALE-vizsgálat során –5,6 kg súlymínuszt eredmé-

nyezett a placebohoz képest és a legalább 5% súlycsökkenést elérők aránya 63,2% volt a placebo 27,1%-ával szemben (18). A még intenzívebb GLP-1-RA, a heti 2,3 mg semaglutid alkalmazásával végzett STEP 1 és STEP 2 esetében a sikeres súlycsökkentők aránya lényegesen nagyobb volt (19, 20).

A véletlen besorolásos vizsgálatokban a legalább 12 hónap során legalább 10% súlycsökkenést elérők arányát a 2. táblázatban összegeztük.

Súlyváltozás és diabéteszes kardiovaszkuláris vizsgálatok

A hagyományos, szulfanilurea és/vagy inzulinterápiához képest az innovatív antidiabetikumok a kardio-metabolikus profilt is javítani képesek (a hypoglykaemia kockázatának csökkentése mellett). A GLP1-RA és nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók (SGLT2-gátlók) a fogyást is elősegítik. És éppen ezen szerek bizonyultak kardiovaszkulárisan is protektívnek (a súlysemleges dipeptidil-peptidáz-4-gátló [DPP4-gátló] készítmények nem). Igaz a – zömmel szekunder prevencióss diabéteszeseken kimutatott – hatás nem robusztus: a kombinált kardiovaszkuláris végpontok gyakorisága 12%-kal csökkent a GLP1-RA (HR = 95% CI: 0,82–0,94 (21) és 10%-kal (HR 95% CI: 0,85–0,95) az SGLT2-gátlók metaanalízisében (22). Nem világos azonban, hogy a kardiovaszkuláris hatásban milyen szerepet játszott a súlycsökkenés. A liraglutiddal végzett LEADER post-hoc feldolgozásában a HbA_{1c}-csökkenés jelentősége volt a legnagyobb, a súlyváltozás pozitív hatása nem volt szignifikáns a statisztikai elemzések során (23).

A diabéteszes koronáriabetegeken végzett BARI 2D-vizsgálatban az inzulinérzékenységet fokozó szerek preferálása (metformin alkalmazására 74,6%-ban került sor, szemben az inzulin- és/vagy szulfanilurea-ág 10,5%-ával) nem eredményezett érdemi különbséget a kardiovaszkuláris kimenetelben (a súlyos hypoglykaemia 36%-kal volt ritkább) (24).

A PROactive-vizsgálatban a pioglitazon melletti súlygyarapodás a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenésével járt (a placeboágon a hízás semleges hatású volt) (25). Ez arra utal, hogy a súlygyarapodás a pioglitazon esetén másként értelmezendő, mint egyéb antidiabeti-

2. TÁBLÁZAT. A véletlen besorolásos vizsgálatokban a legalább 12 hónap során legalább 10% súlycsökkenést elérők aránya

Vizsgálat	Aktív kezelés	Kontroll	Aktív	OR	Megjegyzés
LOOK AHEAD	intenzív életmód	4%	40%	10,0	CV semleges
NCT00394667	tesofensin 0,5 mg	7%	53%	7,6	Státusz: ?
CAMELLIA TIMI 61	lorcaserin	5%	15%	3,0	Visszavont készítmény
COR-II	naltrexon / bupropion	5,7%	28%	4,9	Biztonsághoz tartozó: ?
SCALE	liraglutid 3 mg	10,6%	33,1%	3,1	CV biztonság: igazolt, hatékonyság: hitelezhető
STEP 1	semaglutid 2,4 mg/hét	12%	69,1%	5,75	
STEP 2	semaglutid 1,0 mg/hét T2DM-ben	8,2%	28,7%	3,5	
STEP 2	semaglutid 2,4 mg/hét T2DM-ben	8,2%	45,6%	5,6	

kumok mellett: itt nem annyira mellékhatás, mint inkább a protektív hatás része. A pioglitazon egyébként képes volt mérsékelni a szívinfarktus és stroke kockázatát nem diabéteszes (de inzulinrezisztens) cerebrovaszkuláris betegek esetében is (26, 27).

Invazív bariátriai/metabolikus eljárások kardiovaszkuláris hatásai

A felfújható gyomorballonnal, abdominalis vagus blokáddal, bariátriai/metabolikus műtétekkel kapcsolatban nem rendelkezünk véletlen besorolásos kardiovaszkuláris végpontos vizsgálattal. Egy svéd prospektív, pontosan illesztett kontrollos, 20 éves követésű vizsgálat, az SOS azonban azt jelezte, hogy a metabolikus gyomorműtétek a kardiovaszkuláris mortalitást hosszú távon is csökkentik (HR = 95% CI: 0,35–0,88), a teljes kardiovaszkuláris kockázat szerény mérséklődése mellett (HR = 95% CI: 0,69–1,00) (28). Érdekes módon, a műtéti ágon nem volt összefüggés az induló testsúly vagy az elért testsúlycsökkenés mértéke és a kockázat változása között. A megfigyeléses vizsgálatok metaanalízise is pozitív kardiovaszkuláris hatást sugall (29); a szerzők azonban a véletlen besorolásos vizsgálatokat tartanak szükségesnek. Figyelembe veendő az is, hogy a koronáriabetegség – a megfelelően illesztett párokhoz képest – a műtétet követő években is jelentősen (70%-kal) növeli a mortalitást (30).

A súlyfelesleg kardiovaszkuláris célzatú kezelése az ajánlásokban

A fenti bizonytalanságok ellenére valamennyi mérvadó, a kérdéssel foglalkozó ajánlásban cél az obesitas kezelése. Az étrendi módszerek közül különbözőek lehetnek célravezetőek (30), így a csökkentett szénhidrát-tartalmú étrend – amiben csak a napi kalóriabevitel 45%-a körüli mennyisége származik szénhidrátokból, s a fehérjebevitel arányosan magasabb. Általánosságban az egy-egy összetevőre összpontosítás helyett inkább a táplálkozás általános módja bír igazi jelentőséggel, így a változatosság (31); tanácsos a szélsőséges diéták kerülése. Legkonszenzusosabbnak obesitas esetén is a mediterrán étrend tekinthető, különösen a bőséges

3. TÁBLÁZAT. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság (MOMOT) által az elhízás kezelésére javasolt kalóriaarányok és azok formái

45% szénhidrát, alacsony glikémiás indexű ételekből
25% fehérje, főleg növényi eredetű
30% zsír, főleg telítetlen
30 g/nap rost

zöltség- és gyümölcsfogyasztás (31, 32). A hozzáadott cukor mérséklése is fontos, ami általánosságban is a napi kalóriabevitel 10%-ában maximálendő (31), de súlycsökkentés esetén még kevesebb javasolható.

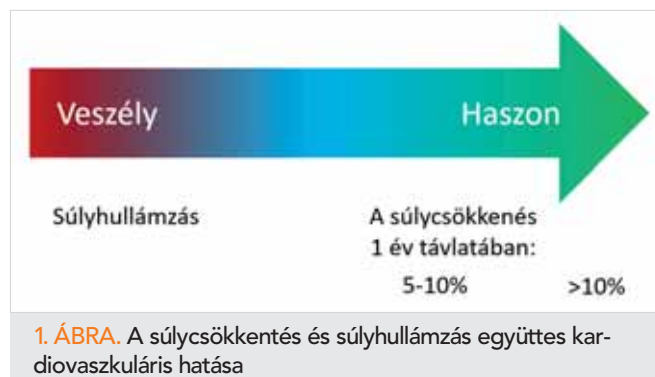
A 2021-es európai kardiovaszkuláris prevenciók ajánlás számos étrenddel kapcsolatban megengedő – így szélsőségesen szénhidrátszegény formákkal is –, hangsúlyozva, hogy rövid távú hatásuk hasonló és egy éven túl szerepük csökken; ugyanakkor az egészséges, mediterrán jellegű étrend mellett foglal állást, aminek része a teljes kiőrlésű gabonaféle is. Utóbbi ugyanis – nagy prospektív kohorszvizsgálatok tanulsága szerint – a kardiovaszkuláris és teljes mortalitást csökkenti (32). Az étrend összetétele esetében tehát a testsúlyra gyakorolt hatás mellett a kardiovaszkuláris kockázatra vonatkozó evidenciákat és ajánlásokat is tekintetbe kell venni (33).

A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia megerősítette a korábbi súlycsökkentésre vonatkozó ajánlásait (34), amelyek lényegét az alábbi kiemelésben részletezzük. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság (MOMOT) által elhízás kezelésére javasolt tápanyag összetétele pedig a 3. táblázatban került feltüntetésre.

A Magyar Diabetes Társaság is minimum 130 g szénhidrát elfogyasztását tartja szükségesnek (35), ami a nem diabéteszesek esetében is alkalmazandónak tekinthető.

Következtetések

Az 5-10% súlycsökkentés 20% körüli kardiovaszkuláris eseményszám-mérséklődést eredményez, a 10% feletti súlycsökkentés pedig további 20%-ot. Ennek teljesítése során azonban kitüntetett figyelmet kell fordítani a kockázatfokozó hatású súlyhullámzás elkerülésére (1. ábra). Orvosilag az „alacsony szénhidrát-tartalmú” étrend a napi kalória 45% körüli arányát jelenti, ami valójában



A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia életmódi testsúlycsökkenésre vonatkozó javaslatai

Cél a lassú ütemű testtömegcsökkentés, majd súlytartás, és a bevezetett életmódváltozások (táplálkozás, fizikai aktivitás) fenntartása. A testsúlycsökkenés folyamatában a fogyás 3-5%-os mértéke már kedvezően változtathatja a kardiovaszkuláris kockázatot jelző laboratóriumi értékeket, 5-10% további kedvező hatásokat eredményezhet, ez növelheti a páciens beavatkozás iránti adherenciáját és a további súlycsökkenés elérését.

„mérsékelt szénhidrát-tartalmú”, az ez alatti – alacsony, illetve nagyon alacsony – szénhidrát-bevitel már szélsőségesnek minősül és hosszú távú hatása bizonytalan. Bizonyos GLP-1-R-agonisták nem diabéteszesek esetén is elfogadott fogyasztszerek, igazolt kardiovaszkuláris biztonságossággal. Az indokolt esetben végzett bariátriai/metabolikus műtétek életminőséget és életkilátásokat javító hatásai ezen eljárásokat költséghatékonyá tennék, ha közfinanszírozottan is elérhetőek lennének.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S276–81. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2023>
- Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, et al. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015; 101: 1631–1638. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307119>
- Chang VW, Langa KM, Weir D, Iwashyna TJ. The obesity paradox and incident cardiovascular disease: A population-based study. *PLoS One* 2017; 12: e0188636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188636>
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1332–1340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606148>
- Yeboah P, Hsu FC, Bertoni AG, Yeboah J. Body Mass Index, Change in Weight, Body Weight Variability and Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus (from the ACCORD Trial). *Am J Cardiol* 2019; 123: 576–581. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.016>
- De Bacquer D, Jennings CS, Mirrahimov E, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J – Qual Care Clin Outcomes* 2021 Jul 27: qcab043. <https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcab043>. Epub ahead of print. PMID: 34315174.
- Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 93–108. <https://doi.org/10.1017/S0954422409990035>
- Sorensen TI, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. *PLoS Med* 2005; 2: e171. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020171>
- Droyvold W, Lydersen S, Midtthjell K, et al. Weight change and mortality: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Intern Med* 2005; 257: 338–345. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01458.x>
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
- Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913–921. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0)
- Bancks MP, Chen H, Balasubramanyam A, Bertoni AG, et al; Look AHEAD Research Group. Type 2 Diabetes Subgroups, Risk for Complications, and Differential Effects Due to an Intensive Lifestyle Intervention. *Diabetes Care* 2021; 44: 1203–1210. <https://doi.org/10.2337/dc20-2372>
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114>
- Nissen SE, Woloski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 990–1004. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>
- Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018; 379:

- 1107–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808721>
16. Sharretts J, Galescu O, Gomata S, et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin – The FDA’s Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med* 2020; 383: 000–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003873>
17. Astrup A, Madsbad S, Breum L, et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9653): 1906–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61525-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61525-1)
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
20. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
21. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 76–785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
22. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
23. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, et al. LEADER Trial Investigators. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1546–1552. <https://doi.org/10.2337/dc19-2251>
24. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
25. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol* 2012; 162: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>
26. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
27. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. for the IRIS investigators. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 135: 1882–1893. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863>
28. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56–65. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1914>
29. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173: 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.026>
30. Pirllet C, Biertho L, Poirier P, et al. Comparison of short and long term cardiovascular outcomes after bariatric surgery in patients with vs without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2020; 125: 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.041>
31. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2985–3023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
32. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
33. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2021 Jul 6;cvab173. doi: 10.1093/cvr/cvab173. Epub ahead of print. PMID: 34229346
34. Bedros JR, Simonyi G. Az elhízás kezelésének aktualitásai. *Metabolizmus* 2021; 19: 19–22.
35. Egészségügyi Közlöny, LXX. évf. 12. szám (2020. július 16.) 1759–1856.