

Az életmódi és gyógyszeres testsúlycsökkentés újabb eredményei

BAJNOK LÁSZLÓ

RECENT RESULTS OF LIFESTYLE AND DRUG-INDUCED BODY-WEIGHT REDUCTION

A különböző fogyókúra étrendek rövid távú hatásai között nincs meggyőző alapvető különbség – nincs csodamódszer, hosszú távon pedig mindegyik mellett általános a visszahízás (annál nagyobb mértékű, minél több volt a csökkenés), így a rászorultak többségének egyik sem érdemi hatású (–10% / 2 év viszonylatában). Csak az étrendi módszerek egy részének a biztonságossága tisztázott. Bár a mediterrán diéta a legelfogadottabb (tágabb összefüggésben a Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége által hazai viszonyokra kidolgozott Okostányér is), de lehet előnye az időszakos éhezésnek, például az időkorlátos étkezésnek. Logos volna a páciens preferenciájának nagyobb jelentőséget adni a(z ismételt) dietetikai megbeszélés(ek) során (de ki közvetítse ezeket hitelesen?). A táplálkozásterápia alapvetően igényli/igényelné a súlyfelesleg gyógyszeres kezelését, ami segíti/segítené az obezitológia felnőtté válását is. A metabolikus medicinában az enterohormonok, első helyen a glucagon-like peptide-1-receptor-agonisták (GLP-1 RA) új fejezetet nyitottak az orvoslás történetében. Ezen gyógyszer család újabb, hatékonyabb módoszatai a rászorultak nagyobb részének elérhetővé teszik a legalább 10%-os súlycsökkenést addig, amíg az alkalmazásuk folytatódik; ennek cardiovascularis előnye is igazolt.

Among the specific weight loss diets, there is no convincing fundamental difference in their short-term effects. There is no magic bullet since weight regain is common with all methods in the long term (the greater the reduction the greater the regain). Thus for the majority of patients in need none of them has any significant outcome (–10% per 2 years). Only the safety of some dietary methods has been clarified so far. Although the Mediterranean diet is generally accepted (in a broader context, the Smart Plate developed for domestic conditions by the National Association of Hungarian Dietitians too), however intermittent fasting and e.g. the time-restricted eating may also have some advantages. It would be reasonable to attribute more importance to the patient's preference during the (repeated) dietetic consultations (the question is who could mediate it authentically?). Nutritional therapy requires essentially (or should require) medical treatment of excess weight, which would also support growing-up of obesitology. In metabolic medicine, entero-hormones, primarily glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), opened a new chapter in the history of medicine. Newer, more effective forms of this drug family make at least 10% weight loss attainable to most of those in need, and as long as their use continues its cardiovascular benefits have also been proven.

**orvosi táplálkozásterápia,
súlycsökkentő étrendek,
időszakos éhezés,
makrotápanyagok aránya,
a glucagon-like peptide-1-receptor-
agonisták**

**medical nutrition therapy,
weight loss diets,
intermittent fasting,
ratio of macronutrients,
glucagon-like peptide-1 receptor
agonists**

dr. BAJNOK László (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék/University of Pécs, 1st Department of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism; H-7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

Érkezett: 2023. november 1.

Elfogadva: 2023. december 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0017>

Az elhízás kezelésének nehézsége abból a paradoxonból ered, hogy a központi idegrendszer ilyen állapotban a normálisnál nagyobb testsúlyt tekint egészségesnek, és ennek megfelelő homeosztázist igyekszik elérni. A ráktározási hajlam mértéke különböző a populációban; ez a heterogenitás a csoport számára szelekciós előnyt biztosíthatott. A súlyfelesleg hatékony kezelésének sikere alapvetően függ attól, hogy egy új, mesterséges beállítódási pont milyen hatékonysággal érhető el tartósan – életmóddal, tudatosan, idővel szokássá rögzülve, illetve gyógyszerekkel és/vagy bariátriai eljárásokkal. Ez magyarázza, hogy az életmódi kalóriamegszorítást többé-kevésbé intenzív éhezési reakció kíséri, amelynek a kalóriaigény-csökkenés az egyik jól ismert manifesztációja (1. ábra). Nem kellően tisztázott, hogy ezen éhezési reakciónak milyenek a kórélettani hatásai (stressz, pszichés problémák, cardiovascularis kockázat, fertilitáscsökkenés stb.). Az életmódkezelés leg-hatékonyabb területe a luxuskalória bevitelének, például a hedonisztikus túlevésnek a kerülése – többek között a táplálék összetételének és az étkezési szokásoknak a változtatása révén. A hazai közfinanszírozott egészségügyi ellátásban az orvosi táplálkozásterápia lehetőségei meglehetősen korlátozottak: alul- vagy egyáltalán nem finanszírozott, az alapellátók jelentős része számára nem elérhető (és sokszor nem is nagyon igényelt), ha elérhető, akkor is egy-egy alkalomra és négy szemközti tanácsadásra korlátozott. A mozgásterápia és pszichológiai támogatás helyzete általában még sanyarúbb, így a súlyfelesleg kezelésében is. Összefoglalónkban elsősor-

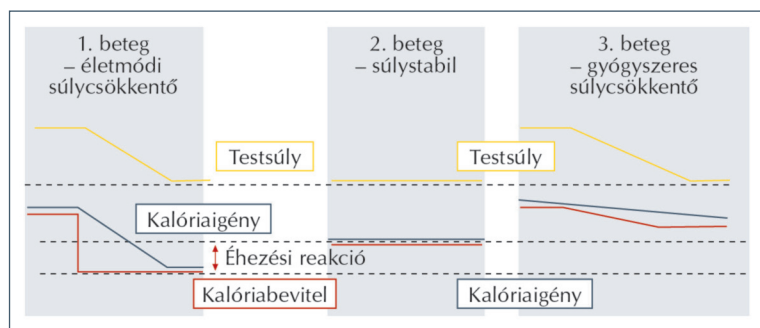
ban a diétetika és gyógyszeres kezelés gyakorlati vonatkozásaira összpontosítunk.

A súlyfelesleg a módosítható kockázati tényezők között szokott szerepelni, de az eddigi adatok a súlycsökkentés kockázatsökkentő hatását illetően közvetettek és nem mentesek az ellentmondásoktól. Egyes kockázati tényezők kezelése a véletlen besorolások vizsgálatok alapján a prognózist alapvetően javítja (antihipertenzív, antidiabetikus, antidepresszáns, antiinflammatorikus terápia, koleszterincsökkentés stb.). Más tényezők esetében rendelkezünk ugyan megfelelő nagymintás vizsgálattal, de a biomarkerekre gyakorolt egyértelműen hatékony intervenció ellenére sem csökken érdemben a kemény végpontok gyakorisága (női hormon-pótlás, homocisztein-, húgysav- vagy trigliceridsökkentés, D-vitamin-pótlás stb.). Ezek miatt nem szerepelnek a cardiovascularis prevenció ajánlott módszerei között (1). Kérdés, hogy a súlycsökkentő stratégiák melyik csoportba tartoznak.

A súlycsökkentő célzatú orvosi táplálkozásterápia

A különböző makrotápanyag-arány szerinti étrendi programok súlycsökkentő hatásai

A makrotápanyagok arányának fogyókúrás hatására vonatkozóan számos összehasonlító vizsgálat szolgáltatott adatokat. Egy kiemelkedő véletlen besorolások brit vizsgálat fél éves távlatban nem mutatott érdemi különbséget az egyes üzleti alapú fogyókúrendszerek súlycsökkentő hatásában (2), de a ketogén Atkins-étrend mellett nagyobb volt a későbbi visszahízás (3). Az USA-ban végzett hasonló véletlen besorolások tanulmány (The A TO Z Weight Loss Study) az ott elérhető kommersziális programok közül a legalacsonyabb szénhidráttartalmú Atkinst találta a leghatékonyabbnak, legalábbis premenopauzális nőknél és fél-egy éves távlatban, a hosszú távú eredményt illetően bizonytalanságban hagyva a tudományos közvéleményt (4). Egy másik komoly összehasonlító vizsgálat, a DIRECT tanulása szerint fél éves távon az alacsony szénhidráttartalmú diéta markánsabb súlycsökkentő, mint az alacsony zsírtartalmú vagy a mediterrán; a későbbiekben azonban az alacsony szénhidrát és mediterrán ágak eredményei kiegyenlítődték: az előbbinél jelentős átlagos visszahízás volt (nagyobb súlyvariabilitással), míg a mediterrán táplálkozás két év során is stabil fogyást biztosított (5). A POUND négy olyan étrendet hason-



1. ábra. A kalóriabevitel, kalóriaigény és testsúly dinamikus egyensúlya életmódi súlycsökkentő, súlystabil és gyógyszeres súlycsökkentő beteg esetén. A kalória-egyensúly alacsonyabb szinten alakul ki az életmódi súlycsökkentést követően, mint azon súlyát stabilan tartó egyéné, akinek testsúlyát érte el a súlycsökkentő beteg. A különbség az energiatakarékos homeosztázis, az éhezési reakció jeleként. A gyógyszeres súlycsökkentő beteg esetén, ugyanolyan mértékű súlycsökkenés esetén magasabb szinten alakul ki az energetikai egyensúlyi állapot

Piros vonal: kalóriabevitel, kék vonal: kalóriaigény, sárga vonal: testsúly

lított össze, amelyben a zsír-, protein- és szénhidrátarány a következő volt: 20%/15%/65%; 20%/25%/55%; 40%/15%/45%; valamint 40%/25%/35%. A makrotápanyag-összetétel szerint nem volt érdemi különbség a súlycsökkenésben, a lényeg a kalóriamegszorítás volt (6). 2014-re a nevesített, makrotápanyag-arányokban különböző étrendekkel folytatott véletlen besorolásos vizsgálatokból nagyszabású metaanalízist lehetett készíteni, ami szintén azt mutatta, hogy mindegyikkel el lehet érni szignifikáns fogyást anélkül, hogy a mérték tekintetében szignifikáns lenne a differencia közöttük (7). Újabban *Gardner* és munkatársai a 12 hónapos DIETFITS során sem mutattak ki számottevő eltérést az alacsony zsírtartalmú és alacsony szénhidráttartalmú diéta melletti súlyváltozásban (8). A tanulmány külön erőssége volt, hogy három olyan, szénhidrát- és zsírmetabolizmusban szerepet játszó gén polimorfizmusának hatását is elemezték, amelyek egy korábbi, retrospektív vizsgálatban jelentős kapcsolatot mutattak az étrendek hatékonyságával; azonban prospektíven sem a kérdéses genetikai mintázatoknak, sem az inzulinválasztás mértékének nem volt hatása a kétféle étrenddel elért eredményekre.

Milyen súlycsökkentő előnye van a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrendnek?

A szakirodalomban régóta vitatott kérdés, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend milyen előnyökkel rendelkezik az alacsony energiabevitelű, széles körben elfogadott formával szemben. Egy 2001-es metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú diéta hosszú távú súlyelőnnyel rendelkezik (9). Azonban az elemzés gyengéje volt, hogy zömmel megfigyeléses vizsgálatok szerepeltek benne. Egy 2006-os, az akkor elérhető véletlen besorolásos vizsgálatokat feldolgozó metaanalízis már csak rövid távon talált nagyobb súlycsökkenést a bevezető nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend mellett, az alacsony kalóriatartalmúhoz képest ($16,1 \pm 1,6\%$ vs. $9,7 \pm 2,4\%$; $p < 0,0001$), de hosszabb távon a különbség eltűnt ($6,3 \pm 3,2\%$ vs. $5,0 \pm 4,0\%$, $p > 0,2$), amiből az is következik, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend fokozza a súlyhullámzást (10); az 50–80% közötti mértékű visszahízást nem enyhítette a táplálékbővítés individualizálásának stratégiája vagy a fenntartó fázisban alkalmazott táplálék helyettesítő (10). Ez a vizsgálat is megerősítette az NIH állásfoglalását, ami a bevezetésben nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend rutinszerű alkalmazását nem java-

solja (11), s ez a legutóbbi időkhöz képest érvényben maradt mérvadó körökben is (például UpToDate® szerint) (12). (Ha gyors súlycsökkenésre van szükség, például valamely elektív műtét miatt és az általános visszahízás elfogadható, például a peroperatív kockázat csökkentésére, indokolt lehet – de például ízületi protézisnél nem.) Az is figyelembe veendő, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend nem veszélytelen és rendszeres orvosi ellenőrzést tesz szükségessé (10). Az utóbbi időkben jelentek meg olyan tanulmányok, amelyekben a bevezető nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend előnye annyira meggyőzőnek tűnik, hogy az Európai Elhízástudományi Társaságok Szövetsége (EASO) mint támogatott módszert ajánlja súlycsökkentésre (13). Ezen étrend is ketogén, de biztonságossága nagyobb lehet, mint a zsírdús ketogén étrendnek, azonban indokolt lenne ezzel kapcsolatban nagy cardiovascularis biztonságossági vizsgálat.

Az ételhelyettesítők szerepe a súlycsökkentésben

Az EASO megítélése szerint a részleges táplálék helyettesítés szeletekkel és folyékony készítményekkel hatékony súlycsökkentő stratégia (14). Alkalmazásának a lényege, hogy a páciensnek egy-egy étkezés erejéig nem kell a táplálékválasztáson gondolkodnia és a táplálék helyettesítők rendszeres fogyasztása a monotóniát erősíti, a táplálkozás nyújtotta élvezetet kiküszöbölve.

Az időszakos éhezés szerepe a súlycsökkentésben

A Ramadán időszakban, amikor a muszlim hívek csak napnyugta és napkelte között ehetnek-ihatnak, az induló BMI-vel arányos, mérsékelt súlycsökkenést jeleznek a megfigyeléses vizsgálatok, melyekben a táplálkozást és fizikai aktivitást befolyásoló tanácsadás egyébként nem történt (15). A kalóriabevitelre vonatkozó bevallások adatok ellentmondásosak: a csökkent átlagtól a nem szignifikánsan át a fokozódóig minden előfordul, míg a fizikai aktivitás érdemben nem változik ezekben a felmérésekben (15). Az időszakos éhezésnek három fő formája van: az időkorlátozott étkezés, a másnaponkénti éhezés (<500 kcal) és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel (500–1000 kcal). Mindegyikre jellemző, hogy a szabad időszakban nincs kalóriamegszorítás, az étvágy szabályozás maga állítja be a mennyiséget, csak az időbeliség tartására kell hangsúlyt fektetni, meg több szakértő szerint arra, hogy a táp-

lálék összetétele lehetőleg egészséges legyen. A vizsgálatok azt jelzik, hogy az ezen gyakorlatot folytatók a „szabad” időszakban általában nem pótolják be az éhezési időszak „bőjtjét”. Tehát az alulkompenzálás a jellemző; előfordul azonban túlkompenzálás is. Meg kell jegyezni, hogy az étvágy szabályozásban ezzel ellentétes megfigyelések is vannak, amelyek szerint a kihagyott étkezések túlevéshez vezetnek (16). Ezeknek az étrendeknek a gyengesége, hogy ha abbahagyják őket, nehéz súlytartó alternatívát találni, mert itt is igaz az obezitológia azon szabálya, ami szerint egy adott eljárással elért súlycsökkenés az eljárás elhagyásakor visszarendeződik. Az időkorlátozott étkezésnél a legáltalánosabb a 8 óra szabad étkezés, 16 óra tartózkodás az evéstől (például 20 h és másnap 12:00 között); ez körülbelül 300–500 kcal napi kalóriabevitel-csökkenést eredményez. A súlycsökkenés mértéke fokozható az étkezési időszak 6, illetve 4 órára csökkentésével. A heti két nap igen alacsony kalóriabevitel forma esetén a koplalásos két nap lehet egymást követő vagy a hét során elosztott. Egy korábbi tanulmány szerzői azt találták, hogy a napi kétszeri étkezés (06 és 16 h között) akkor is nagyobb mértékű súlycsökkenést eredményezett, mint a napi hatszori, ha a bevitt kalória ugyanannyi volt (17).

Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy az időszakos éhezések melletti súlycsökkenés 3 hónap körül eléri a maximumát, aminek a mértéke a másnaponkénti ékezés és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel esetén 4–8%, az időkorlátozott mellett pedig 3–4% (18). Biztonsági aggályok, például az evészavarok vagy egyéb pszichés problémák gyakoribbá válása sem merült fel az ellenőrzött követések során. Ennek ellenére az anamnestikus evészavar ellenjavallatot képez. Szakértők az első három hónapban fokozott orvosi felügyeletet tartanak indokoltnak.

Állatkísérletekben az időkorlátozott étkezés melletti súlycsökkenéshez nagyban hozzájárult a kalóriaigény paradox fokozódása, de ezt a humán vizsgálatokban nem lehetett igazolni.

Egy friss, mérvadó véletlen besorolásos vizsgálat azt elemzte, hogy a kalóriamegszorításos étrendhez magához képest ennek kiegészítése 8 órás étkezési időkorláttal fokozza-e a hatást, de nem mutatkozott többletelőny (19). A vizsgálatot határozott kritika érte, többek között amiatt, hogy az időkorlátozott diétának éppen az az előnye, hogy nem kell a kalóriaszámolásra fókuszálni, hanem a szervezet automatizmusára lehet hagyatkozni (20). Mindenesetre több más randomizált vizsgálat sem jelezte az időkorlátozott étkezés specifikus előnyét (21–23).

Ugyanakkor nehezen illeszthető a képbe, hogy a nagy amerikai táplálkozási felmérés, az

NHANES az időben egyenletesen elosztott három étkezésnek a mortalitás szintjén is mérhető pozitív hatását jelezte a kihagyott étkezések vagy hosszabb éhezési periódus szokásával szemben (24), illetve, hogy a gyakoribb étkezés cardiovascularis előnyökkel jár (25). Lehetséges azonban olyan zavaró tényezők hatása, mint hogy a ritkább étkezés egészségtelenebb összetétellel társul (25). A kérdés tisztázásához nagy, véletlen besorolásos (lentebb részletezett Look AHEAD-hez hasonló) vizsgálatra lenne szükség (26).

Mozgásterápia és kognitív viselkedésterápia

A testmozgás szerepe különösen a leadott súly megtartása szempontjából elsőrendű fontosságú (27, 28). A tartósan sikeres súlyvesztők mindössze 9%-át adják a csak „diétázók”, fogyással párhuzamban egyre nagyobb jelentőséget kap a testmozgás fokozása, ami egy magasabb és jobban tartható energetikai szinten biztosít egyensúlyt.

A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság ajánlása szerint minimálisan 40 perc 5,4 km/h sebességű gyaloglás vagy 20 perc 8 km/h sebességgel végzett futás (vagy ezzel megegyező energiafelhasználást biztosító egyéb mozgásforma) javasolt, lehetőleg a hét minden napján (29). Testtömegcsökkentés után a súlytartáshoz naponta legalább 45–60 perc időtartamú mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás javasolt.

A mozgásterápia gyakorlati alkalmazásának alapvető akadálya, hogy a közfinanszírozott szakemberek nem elérhetők, a térítéses személyi edzők világa pedig az orvos számára jószerivel átláthatatlan és bizonytalan akkreditációjú. Ezért általában a praktizáló orvosnak magának kell megpróbálnia a fizikai aktivitás felmérését és az alkalmas mozgásformák ajánlását, majd a szokások változásának nyomon követését.

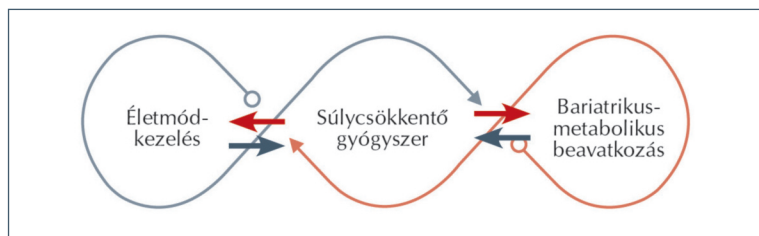
Ha lehet, a súlycsökkentés pszichés támogatása még mostohább helyzetben van nálunk. A páciensek is ritkán igénylik a – támogatott formában alig elérhető – pszichológus segítségét, de az ilyen célból szervezett csoportfoglalkozások, illetve kognitív viselkedésterápia szinte ismeretlenek a hazai rutinban. Egyébként az NIH által támogatott, az intenzív életmódkezelés hatását elemző Look AHEAD valamennyi ilyen súlycsökkentő módszert bevetve is csak zömmel átmeneti súlycsökkentést tudott elérni: az egy év alatt leadott, átlagosan 8% körüli testsúly fele visszajött és cardiovascularis előny tízéves távon sem igazolódott (26).

A gyógyszeres súlycsökkentés szerepe

Az életmódkezelés érdemben mindössze a rászorulóknak 20%-a esetében eredményez tartós és érdemi súlycsökkenést, akkor is, ha ez intenzív formában történik (30), a további hatékony kezelés szükségessége tehát óriási. Véletlen besorolásos vizsgálatok szintjén az sem világos, hogy a súlycsökkentő gyógyszer hatásához mennyit tesz hozzá az életmód-változtatás (elvileg jelentősen fokozhatja a hatékonyságot, a modalitások additív interakciója révén, de a nem szignifikáns hozzáadott hatás is elképzelhető). Jogos lenne tehát egy olyan vizsgálat, amiben az életmódkezelés szerint történik a randomizáció, s mindenki kap súlycsökkentő gyógyszert. Az viszont újra és újra igazolódik, hogy a súlycsökkentő gyógyszerek elhagyásakor általános a visszahízás, az átlagbeteg nem tudja megtartani azt a súlyt, amit a gyógyszerrel elért (sokan még a gyógyszer folytatásával sem teljesen). A zsírfelfelvételt gátló orlistat életmódkezeléshez adott értéke alig mérhető; az USA-ban elérhető anorexigén fentermin/topiramát kombináció sokkal hatékonyabb (31), de az FDA által előírt nagy cardiovascularis biztonságossági vizsgálat nem történt meg. A fogyasztszerek az elhízottakon végzett nagy cardiovascularis vizsgálatokban rendre kisebb súlycsökkenést produkálnak, mint a megelőző, hatékonysági fázisban: a sibutraminnal végzett SCOUT során (ami mellett a cardiovascularis végpontesemények szignifikánsan megszorodtak) mindössze $-1,7$ kg volt a specifikus gyógyszerhatás (32); a lorcaserin mellett, a CAMELLIA TIMI 61-ben (ami cardiovascularisan semleges lett) $-1,9$ kg (33), míg a naltrexon és bupropion kombináció eredménye $-2,7$ kg volt a LIGHT alapján (ami kedvező korai cardiovascularis trend után technikai okok miatt idő előtt leállt) (34). A metabolikus medicinában a glucagon-like peptide-1-receptor-agonisták (GLP-1 RA) új fejezetet nyitottak. A liraglutid volt az első GLP-1 RA, amivel cardiovascularis kemény végpontok méréséklődését igazolni lehetett, a LEADER vizsgálatban, ráadásul a teljes és cardiovascularis mortalitás is szignifikánsan csökkent (35). A GLP-1 RA-k a dózis intenzifikálásával arányos súlycsökkentő hatással rendelkeznek. A liraglutid 3 mg/napig emelt adagja diabetes nélkülieken a centrálisan ható készítményekkel összevethető hatékonyságú (36), azzal a különbséggel, hogy a 2-es típusú diabetesben szerzett bizonyítékok alapján a szer biztonságosnak tekinthető és pleiotrop előnyeinek feltételezésére is jó okunk van (37).

A semaglutid természete lehetővé teszi, hogy dózisát a diabetesben alkalmazottnál nagyobb tartományba, heti subcutan 2,4 mg-ig emeljük. Így hatékonyabb a készítmény, mint a liraglutid 3,0 mg/nap: a 10%-os súlycsökkenést tartósan teljesítők aránya 70,9% a liraglutid 3 mg/nap 25,6%-os sikerhányadosával összehasonlításban (OR: 6,3; 95% CI: 3,5–11,2) (38). A liraglutid 3 mg/nap hatékonyságával heti 0,6 mg subcutan semaglutid egyenértékű. Jelenleg nálunk a semaglutid csak diabetes mellitusban törzskönyveztet. A heti 2,4 mg semaglutid az első súlycsökkentésre alkalmas gyógyszer/módszer, ami véletlen besorolásos nagy klinikai vizsgálatban (SELECT) a cardiovascularis kemény végpontok szintjén is előnyösnek bizonyult. (Olyan vizsgálat már eddig is volt, a fentebb említett SCOUT, amiben fogyasztszer, a sibutramin ártott.) A 2,4 mg/hét semaglutid alkalmas az elhízás és a nehezen kezelhető, megtartott ejekciós frakciójú szív-élgtelenség által egyaránt érintettek teherbíró képességének jelentős és súlycsökkenéssel arányos javítására is (39). A fejlesztések fő csapásiránya a különböző enterohormon-receptorok egyidejű befolyásolása. Ugyanis az elhízás patomechanizmusa egyénenként eltérő, így két vagy akár három támadáspont együttesen átfogóbb és kiegyenlítettebb hatást képviselhet. Az alap általában a GLP-1-receptor stimulálása; ez kombinálódik egy vegyületben, vagy egy másik hozzáadott molekula, az amilinanalog cagrilintid formájában (40). Ezekre a készítményekre a még nagyobb antiobes és antidiabetikus potenciál jellemző. Ezen kombinált készítmények közül a kettős GLP-1 RA és glükózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP) hatással bíró tirzepatiddal vannak a legelőrehaladottabb klinikai vizsgálatok. A diabetes által nem érintettek bevonásával végzett SURMOUNT-1 során a készítmény 15 mg/hét adagját alkalmazók 83,5–90,1%-ának csökkent a súlya a legalább 10%-kal (a számítási módszertől függően), igaz a placeboágon is szokatlanul magas, 13,5–18,8% volt ez az arány (41). Ugyanakkor 2-es típusú diabetes által érintetteken a súlycsökkentés kisebb mértékű, tirzepatid mellett is. Hogy mennyivel, az a vizsgált populáció függvénye. Így a SURMOUNT-2 során a 10%-ot elérő súlyvesztés a 15 mg-ban részesülők 64,8–69,6%-ában fordult elő, míg placebo mellett csak 9,5–8,7%-ban (a számítási módszertől függően) (42), míg SURPASS-1 esetében ezen eredmény 47% vs. 1% volt (43).

Az enterohormonok ezen újabb generációi reménytelivé teszik azt a célt, hogy a gyógyszeres súlycsökkentés átlagos hatékonysága a bariátriai/metabolikus eljárásokkal összevethető legyen. Addig is, a már elérhető készítményekkel



2. ábra. A súlycsökkentési modalitások között többszörös, egymást erősítő interakció van

diabetológiai paradigmaváltás zajlott le: míg a korábbi európai irányelvek szerint 2-es típusú diabetes esetén a súlycél a hízás kezelés melletti elkerülése volt, az új ajánlások a súlycsökkentést középpontba állítják, annak ellenére, hogy mint fentebb illusztráltuk, az elért fogyás mértéke alulmúlja a diabetezzel nem terheltekét (44).

Következtetések

Az orvosi táplálkozásterápia számos ellentmondással terhelt és a szokások erejével szemben alacsony hatékonyságú. Az időszakos éhezésben sokak számára előnyös, hogy a szabad időszakokban nem kell külön figyelni a táplálék összetételére és nem terheli extraköltség. Ennek formái közül, közvetett adatok alapján a másnapenkénti éhezés és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel hatékonysága az alacsony kalóriatartalmú, kiegyenlített étrendéhez hasonló, az időkorlátos étkezés leggyakrabban alkalmazott módja

esetén viszont alacsonyabb. A rendelkezésre álló vizsgálatok két nagy csoportja kibékíthetetlen ellentmondásban áll egymással: az egyik ennek a fajta módszernek a meggyőző hatásosságát jelzi, míg a másik a hatástalanságát. Korábban indirekt bizonyítékok szóltak amellet, hogy az 5–10% közötti súlycsökkentést 20% körüli cardiovascularis eseményszám-mérséklődés kíséri, a 10% feletti pedig további 20% szív- és érrendszeri előny. Most már direkt bizonyíték is van, hogy elhízott, diabetezzel nem, de cardiovascularis betegséggel sújtott betegeken határozott súlycsökkentésre képes és pleiotrop előnyökkel rendelkező készítmény alkalmas a kemény klinikai végpontok gyakoriságának csökkentésére. A bevezetőben feltett kérdésre tehát pozitív a válasz: a súlyteher okozta kockázat szorzását a hatékony kezelés osztása visszaigazolja (kérdés, hogy milyen mértékben). Az inkretin tulajdonságokkal (is) rendelkező enterohormonok újabb és újabb generációi olyan pozitív jövőképet sejtetnek az elhízáskezelésben, ami a vérnyomás-, majd koleszterincsökkentés (elvi) sikertörténetének analógiája lehet. Ezen gyógyszerek a súlycsökkentési modalitások közötti többszörös, egymást erősítő interakciókat új dimenzióba emelik (2. ábra). Ugyanakkor az elhízással élők esélyegyenlőségét súlyosan károsítja, hogy az obezitológia jószerével egyetlen módszere sem közfinanszírozott nálunk.

Hasznos támpont lehet egy, az elhízás kezelésével és megelőzésével foglalkozó hazai szakmai közöi ajánlás (45).

Irodalom

- 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;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ* 2006;332:1309-14. <https://doi.org/10.1001/jama.297.9.969>
- Arterburn D. The BBC diet trials. *BMJ* 2006;332:1284-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1284>
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969-77. <https://doi.org/10.1001/jama.297.9.969>
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804748>
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>
- Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:667-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0245>
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>
- Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1283-93. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.146>
- National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of

- overweight and obesity in adults: The evidence report: National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute. *Obes Res* 1998;6:51-209S.
12. https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-dietary-therapy?search=obesity%20treatment&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4; Utolsó betekintés: 2023. 11. 27.
 13. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al.; Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* 2021;14:222-45. <https://doi.org/10.1159/000515381>.
 14. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, et al. European association for the study of obesity position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in adults developed in collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts* 2023;16:11-28. <https://doi.org/10.1159/000528083>.
 15. Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, et al. Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11:478. <https://doi.org/10.3390/nu11020478>. PMID: 30813495; PMCID: PMC6412279.
 16. Leidy HJ, Campbell WW. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *J Nutr* 2011;141:154-7.
 17. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:1552-60. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>
 18. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:309-21. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00638-x>
 19. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495-504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>.
 20. Is There a Benefit to Fasting Plus Calorie Counting? – Medscape – Apr 21, 2022.
 21. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, et al. Effects of timerestricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1491-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>
 22. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27:1212-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>.
 23. Trepanowski JF, Kroeger SE, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>
 24. Sun Y, Rong S, Liu B, et al. Meal skipping and shorter meal intervals are associated with increased risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults. *J Acad Nutr Diet* 2023;123:417-426.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.08.119>.
 25. Cahill LE, Chiuvè SE, Mekary RA, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 2013;128:337-43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474>
 26. 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>
 27. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:1-10.
 28. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, et al. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.2.239>
 29. Bedros JR, Simonyi G. Az elhízás kezelésének aktualitásai. *Metabolizmus* 2021;19:19-22.
 30. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
 31. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01640-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01640-8).
 32. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.; SCOUT Investigators. 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>.
 33. Sharretts J, Galescu O, Gomadam S, et al. Cancer risk associated with lorcaserin – The FDA's review of the CAMEL-LIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med* 2020;383:1000-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003873>
 34. Nissen SE, Wolksi KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:990-1004. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>
 35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 36. 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.
 37. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:595-605. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0).
 38. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al.; STEP 8 Investigators. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:138-50.
 39. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 Aug 25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
 40. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021;397:1736-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00845-X)
 41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
 42. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:613-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X).
 43. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)
 44. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022;399:394-405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
 45. Rurik I, Apor P, Barna M, et al. Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek. Hazai szakmaközi ajánlás. *Orvosi Hetilap* 2021;162:323-35. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32020>