

# Az elhízás gyógyszeres kezelése: múlt, jelen, jövő

Simonyi Gábor dr.<sup>1</sup> ■ Pados Gyula dr.<sup>3</sup>  
Medvegy Mihály dr.<sup>2</sup> ■ Bedros J. Róbert dr.<sup>4</sup>

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kardiometabolikus Centrum,

<sup>1</sup>V. Belgyógyászat-Lipidológiai Osztály, Regionális Zsírsanyagcsere-központ és Hypertonia Decentrum,

<sup>2</sup>III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, <sup>3</sup>Kardiometabolikus Centrum, Lipid Profil,

<sup>4</sup>Főigazgatóság, Budapest

Az elhízás jelenleg az egyik legnagyobb egészségügyi probléma. A testtömegcsökkentés komplex tevékenység, amelybe beletartozik az életmód-változtatás (diéta+testmozgás), a viselkedésterápia, a különböző gyógyszerek alkalmazása és bizonyos esetben sebészeti beavatkozások. A diéta és a testmozgás a legjobb módszerek az elhízás kezelése és megelőzése során, azonban sok nehézséggel jár alkalmazásuk. Az elhízás gyógyszeres kezelése önmagában sokszor csak mérsékelt eredménnyel jár, alkalmazásukat a mellékhatások határolhatják be, abbahagyásukkor megáll a testtömegcsökkenés és visszahízás következik be. A megfelelő eredmény érdekében kombinálnunk kell a különböző testtömegcsökkentő módszereket. Az elhízás kezelésére alkalmazott gyógyszerek számos hatástani csoportba tartozhatnak. Fokozhatják a telítettségérzést, csökkenthetik a tápanyag-felszívódást, növelhetik az anyagcserét, de hatásuk általában csak mérsékelt. Régebben számos készítményt alkalmaztak az elhízás gyógyszeres kezelésére, beleértve a pajzsmirigyhormont, a dinitrofenolt, az amfetamint és ezek analógjait, a fenfluramint stb. Jelenleg az elhízás kezelésének hosszú távú alkalmazására (≥24 hét) csak az orlistat elérhető, mivel a sibutamint és a rimonabantot egyaránt visszavonták a gyógyszerpiacról. Az elhízás kezelésére jelenleg is számos készítményt vizsgálnak, ezek közül az inkretin tengelyre ható GLP-1-analóg liraglutid rendelkezik a legnagyobb eséllyel. Orv. Hetil., 2012, 153, 321–331.

**Kulcsszavak:** elhízás, gyógyszer, kezelés

## The pharmacological treatment of obesity: Past, present and future

Currently, obesity presents one of the biggest health problems. Management strategies for weight reduction in obese individuals include changes in life style such as exercise and diet, behavioral therapy, and pharmacological treatment, and in certain cases surgical intervention. Diet and exercise are best for both prevention and treatment, but both require much discipline and are difficult to maintain. Drug treatment of obesity offer a possible adjunct, but it may only have modest results, limited by side effects; furthermore, the weight lowering effects last only as long as the drug is being taken and, unfortunately, as soon as the administration is stopped, the weight is regained. These strategies should be used in a combination for higher efficacy. Drugs used to induce weight loss have various effects: they increase satiety, reduce the absorption of nutrients or make metabolism faster; but their effect is usually moderate. In the past, several drugs were used in the pharmacological therapy of weight reduction including thyroid hormone, dinitrophenol, amphetamines and their analogues, e.g. fenfluramine. At present, only orlistat is available in the long term treatment (≥24 weeks) of obesity as sibutramine and rimonabant were withdrawn from the market. Several new anti-obesity drugs are being tested at present, and liraglutide, a GLP-1 analogue (incretin mimetic), is the most promising one. Orv. Hetil., 2012, 153, 321–331.

**Keywords:** obesity, drug, treatment

(Beérkezett: 2012. január 4.; elfogadva: 2012. január 26.)

Jól ismert, hogy a túlsúly és az elhízás nemcsak kozmetikai probléma, hanem járványszerűen terjedő betegség, amely jelenleg az egészségügy egyik legnagyobb kihívása. Az elhízás (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) mára a leggyakoribb metabolikus betegséggé vált a világon. Nemcsak a felnőttek, hanem sajnos már a gyermekek körében is járványszerűen terjed hazánkban is. A terjedési sebességére jellemző, hogy a legtöbb európai országban gyakorisága az elmúlt 30 évben megháromszorozódott, és a korábbi becslések alapján 2010-ben már 150 millió felnőttet és 15 millió gyermeket érintett világszerte. Fontos tudni, hogy a túlsúly ( $25 \leq$  BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) az elhízás előszobája, azaz többségük évek alatt elhízottá válik. A testtömegindex növekedésével pedig exponenciálisan nő a mortalitás és a kísérő betegségek kialakulásának kockázata (1. táblázat és 1. ábra).

Az elhízás tehető felelőssé az összhalálozás 10–30%-ért. Európában a felnőttek körében a túlsúly és az elhízás felelős a 2-es típusú diabetes mellitus 80%-áért, az ischaemiás szívbetegség 35%-áért és a hipertonia 55%-áért. A fentiek együttesen – évente – több mint egymillió halálesetért felelősek a világon.

Részben az elhízás kezelésének nehézsége miatt folyamatosan nő az obesitas gyakorisága, ezért nem csak egyéni, hanem társadalmi szinten is nagy hangsúlyt kell fektetni a megelőzésre és az intervenciós stratégiák kidolgozására [1, 2, 3, 4].

Az elhízás kezelése több lépcsőfokból álló komplex folyamat. Alapvető a reális célsúly – ennek elérésének ütemezése – meghatározása, amellyel mérsékelhetjük a kudarcélményt, illetve csökkenthetjük az elhízást kísérő betegségek kialakulásának kockázatát. Ezen túlmenően – a visszahízás megelőzésének érdekében – ki kell dolgozni egy hosszú távú súlymegtartó programot is. A beteggel meg kell értetni, hogy az elhízás krónikus betegség, ezért az elhízás kezelésének élethosszig kell tartania.

## A kezelés céljai elhízásban

Az elhízás kezelése és gondozása jóval többet jelent, mint maga a súlycsökkentés. A kezelés célja az általános egészségi állapot javítása, továbbá a kockázati tényezők felismerése, a szövődmények kezelése. Az étrend módosításával, a fizikai aktivitás növelésével és a fittség elérésével a fenti célok általában már mérsékelt testtömegcsökkentéssel is elérhetők (a kiindulási testtömeg 5–10%-os csökkentése). Az V. konszenzuskonferencia ajánlásai szerint elhízásban a reális célkitűzés a fél év alatti 10%-os fogyás, amelyet súlytartás kövessen [5].

Az elhízás kezelése során különös gondot kell fordítani a dyslipidaemia kezelésére, 2-es típusú diabetes mellitusban a glykaemiás kontroll optimalizálására, a vérnyomás rendezésére, a pulmonalis betegségek kezelésére (alvási apnoe szindróma is), az arthrosis okozta fájdalom kontrolljára, továbbá az affektív és az evészavarok kezelésére, az önbecsülés javítására, a test-

képzavarok kezelésére is. Az elhízás sikeres kezelése csökkentheti a kísérő betegségek gyógyszerigényét.

Első lépés és a betegek számára a legnagyobb erőt próbát jelenti, az életmód megváltoztatása. Idesorolhatók egyrészt a korábbi táplálkozási szokások megváltoztatása (diéta), illetve a fizikai aktivitás bevezetése és/vagy ennek fokozása. Az elhízás komplex kezelésében bizonyos esetekben gyógyszerek adása jöhet szóba, illetve sebészeti beavatkozások lehetnek indokoltak. Nagyon fontos, hogy a gyógyszeres kezelés nem helyettesítheti – hanem éppen kiegészíti – az életmód-változtatást és a megfelelő pszichés vezetést.

A gyógyszeres kezelés segítheti a betegcompliance-t és kedvező hatást gyakorolhat az elhízás kísérő betegségeire, ezek megelőzésére (például 2-es típusú diabetes mellitus, hipertonia stb.), továbbá javíthatja az életminőséget.

Gyógyszeres kezelés indikált 30 kg/m<sup>2</sup> feletti testtömegindex (BMI) esetén, illetve 27 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI-vel rendelkező betegeknek, ha már kísérő betegségek (például hipertonia, 2-es típusú diabetes mellitus) is megjelentek (2. táblázat). Három hónapos kezelés után értékelni kell a gyógyszeres kezelés eredményességét. Sikeres (>5%-os testtömegcsökkenés nem diabeteses betegben, illetve >3%-os testtömegcsökkenés diabeteses betegben) terápia esetén folytassuk a gyógyszer adását, míg nonreszponder betegek esetében a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni. Elhízásban nem tanácsos kizárólag csak gyógyszereket alkalmazni, mert a gyógyszeres terápia a komplex kezelés egyik eleme.

Az elhízásellenes gyógyszereknek számos kívánalomnak kell megfelelni. Az amerikai gyógyszerhatóság, az FDA (Food and Drug Administration) testtömegcsökkentésre csak olyan készítményt hagy jóvá, amely a placebohoz képest legalább 5%-os testtömegcsökkenést eredményez, és ez megmarad a gyógyszeres kezelés kezdetétől számítva legalább 12 hónapig. Emellett természetesen a mellékhatásprofilnak is kedvezőnek kell lennie. Számos súlycsökkentő készítményt terjesztettek az utóbbi időben az FDA elé, de egyelőre egyikük sem felelt meg a fenti alapkövetelményeknek [6, 7, 8].

## Testtömegcsökkentő készítmények

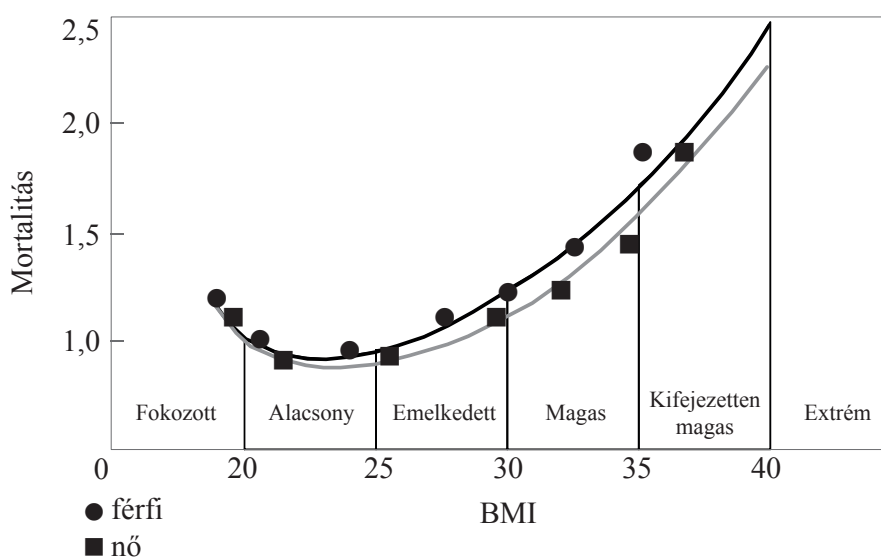
Számos új készítményt alkalmaztak eddig a testtömeg csökkentésére. Ezek közül alig néhány érhető el az elhízásellenes kezelésre. Jelenleg is többféle, különböző hatásmechanizmusú hatóanyagot vizsgálnak a testtömegcsökkentés vonatkozásában. Ezek közül vannak olyan vegyületek, amelyeket más betegségekben alkalmazva figyelték meg, hogy csökkenti a testtömeget, míg másokat eleve ilyen célból fejlesztettek, fejlesztenek.

### Noradrenerg szerek

Az amfetaminok (például dexamfetamin, methamfetamin) csökkentik a testsúlyt, azonban súlyos kardiális és

1. táblázat | BMI-kategóriák és veszélyei az egészségi állapotra (WHO, 1995–2004)

Kategóriák	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Kockázati szerepe
<i>Alultápláltság</i>	<18,5	<i>Fokozott</i>
Súlyos alultápláltság	<16,0	Igen magas
Mérsékelt alultápláltság	16,0–16,99	Mérsékeltlen magas
Enyhe alultápláltság	17–17,49	Enyhén magas
<i>Normál</i>	18,5–24,9	<i>A legkisebb</i>
<i>Túlsúly (praecobesitas)</i>	25,0–29,9	<i>Emelkedett</i>
<i>Elhízás</i>	≥30	<i>Fokozott</i>
Elhízás I. fokozat (enyhe)	30,0–34,9	Magas
Elhízás II. fokozat (mérsékelt)	35,0–39,9	Kifejezetten magas
Elhízás III. fokozat (súlyos, extrém)	≥40	Extrém magas



1. ábra | Az elhízás és a mortalitás összefüggése

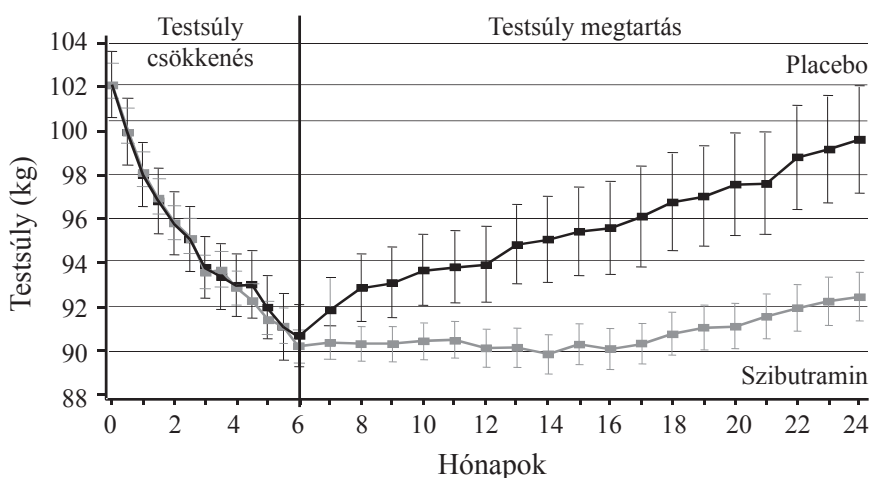
pszichés (beleértve az addikciót is) mellékhatásaik miatt tiltólistán szerepelnek. A phentermint mint étvágycsökkentő fogyasztszert az Amerikai Egyesült Államokban 1959-ben engedélyezte az FDA. Megjegyzendő, hogy kevés és nem meggyőző tanulmány áll csak rendelkezésre a készítmény súlycsökkentő hatásáról. Jelenleg is számos – testtömegcsökkentő indikációval rendelkező – phentermint tartalmazó készítmény kapható az Amerikai Egyesült Államokban. Ezeket a szereket azonban csak rövid távon – diétával és mozgásterápiával együtt – szabad alkalmazni (maximum 12 hétig). A gyakorlatban azonban ennél hosszabban alkalmazzák, mivel minden 12 hetes gyógyszeresedés után négyhetes szünetet iktatnak be (pulzáló terápia).

Ehhez hasonlóan csak rövid távon alkalmazható testtömegcsökkentő készítmények a phendimetrazin, a benzfetamin, a dietilpropion és a fenilpropanolamin. Hatásuk alapja a szimpatikus idegvégződésekben a noradrenalin újrafelvételének a gátlása, amely így fokozza a szimpatikus idegrendszer aktivitását. Szimpatomimetikus hatásuk miatt számos mellékhatással rendelke-

nek: aritmia, vérnyomás-emelkedés, alvászavarok, hányinger, székrekedés. Addikciót okozó mellékhatásokról számos mendemonda terjedt, azonban erre vonatkozó, dokumentált esetet még nem írtak le. Adásuk ellenjavallt cardiovascularis betegségben, mérsékelt-súlyos hypertoniában, pulmonalis hypertoniában, hyperthyreosisban, illetve az előzményben szereplő drogabúzus esetén. A fenilpropanolamint 2000-ben kivonták a forgalomból, mert nőkben növelte a haemorrhagiás stroke kockázatát [9].

A korábban hazánkban is alkalmazott mazindol a preszinaptikus neuronokban gátolta a noradrenalin újrafelvételét, és a béta-2 adrenerg aktivitás fokozása útján csökkentette az étvágyat.

Az efedrin és az efedrinalkaloidok szintén étvágycsökkentők, emellett növelik a termogenezist [10]. Koffeinnel vagy xantintartalmú készítményekkel kombinálva hatásuk fokozódik. Az efedrin és származékainak alkalmazása viszont fokozza a cardiovascularis események számát, ezért testtömegcsökkentő szerként történő alkalmazását megtiltották [11].



Egységes étrend és mozgásprogram a sibutramin- és a placebo csoport számára

2. ábra | A STORM vizsgálat során a sibutramint szedők esetében tartós testtömegcsökkenés alakult ki a placebo-csoportéhoz képest

### Szerotoninerg készítmények

#### Fenfluramin és dexfenfluramin

A szerotoninerg rendszerre ható gyógyszerek az idegvégződéseknél fokozzák a szerotoninkiráramlást, illetve gátolják a szerotoninreuptake-et, amely így a posztszinaptikus végződéseken fokozott szerotoninszintet eredményez.

A fenfluramin fokozza a jóllakottságérzést, csökkenti az éhséget, a szénhidrátok, illetve a nagy mennyiségű étel fogyasztását. Először Pondimin néven került forgalomba (dextro- és levofenfluramin keveréke), majd ezt követően fejlesztették ki a dexfenfluramint (Isolipan).

A népszerű „phen-fen diéta” (phentermin-fenfluramin kombináció) hatásosan csökkentette a testtömeget, folyamatos alkalmazása során akár 3,5 éven keresztül is [12], a kezelés abbahagyásakor azonban a testtömeg ismét növekedésnek indult. Az 1990-es években nagy népszerűségnek örvendő fenfluramint azután 1997-ben visszavonták a piacról, mert valvulopathiás szövődeményeket, illetve 30%-ban észleltek echokardiográfiás vizsgálat során tünetmentes eltéréseket. A fenfluramin és a dexfenfluramin esetében előfordultak pulmonalis hipertóniával járó szövődényes esetek [13], illetve a dexfenfluramint összefüggésbe hozták a valvulopathiával, ezért a dexfenfluramin forgalmazását is megszüntették.

#### Lorcaserin

A centrálisan elhelyezkedő szerotonin 2C (5-HT<sub>2C</sub>) receptorra ható vegyületek (szerotonin és agonistái) telítettségérzést okozva csökkentik a táplálékfelvételt. A lorcaserin szelektív szerotonin 2C-receptor-agonista. Testsúlycsökkentő hatását több vizsgálatban tanulmányozták. Egy 12 hetes placebokontrollált, randomizált fázis III vizsgálatba 333 elhízott beteget vontak be. A lorcaserin adagja 1×10 mg/nap, 1×15 mg/nap, illetve 2×10 mg/nap volt. Az aktív csoportban dózisde-

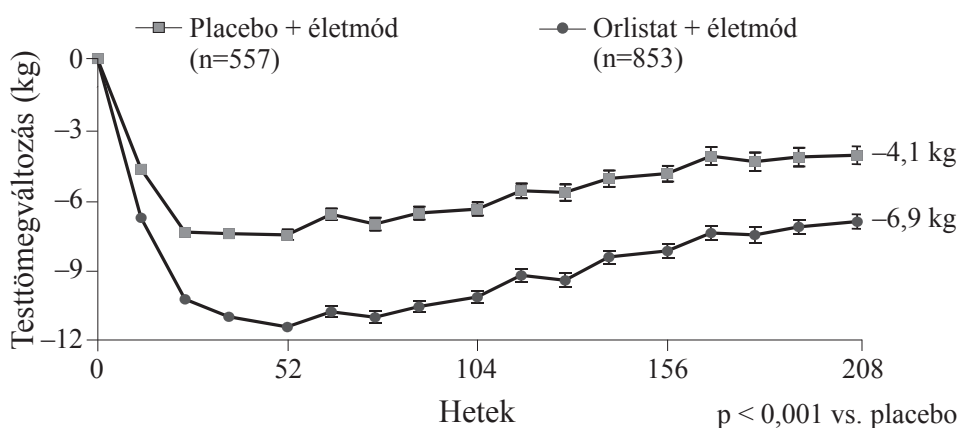
pendens testtömegcsökkenést figyeltek meg (–1,8 kg, –2,6 kg, –3,6 kg), míg a placebónál csak –0,3 kg-os fogyást találtak. A lorcaserinnel kezelt betegeknél csökkent az összkoleszterinszint, a haskőrfogat, az éhomi vércukor- és a húgysavszint is. Tekintettel a lorcaserin szelektivitására, az alkalmazott adagok nem okoztak az 5HT<sub>2A</sub>-receptor-aktivációra jellemző neuropszichiátriai mellékhatásokat [14].

### A noradrenerg és a szerotoninerg rendszerre egyaránt ható készítmények

#### Sibutramin

A sibutramin eredetileg antidepresszánsnak fejlesztették, de kiderült, hogy ilyen hatása nincs, viszont alkalmazása során jelentős súlycsökkenést észleltek. A sibutramin centrálisan gátolja a szerotonin és a noradrenalin szinaptikus újrafelvételét, emellett kismértékben gátolja a dopaminfelszabadulást is. Étvágycsökkentő hatását az agyban emelkedő neurotranszmitterszint eredményezi. A sibutramin a táplálékfelvétel csökkentésével, a teltségérzet fokozásával és a termogenezist fokozó hatásával eredményezi a testsúly csökkenését. Sibutraminnal 5–10%-os testtömegcsökkentést lehetett elérni és a betegek legnagyobb része jól tolerálta a kezelést. A sibutramin átlagos dózisa 10 mg (5–15 mg) volt, és egészen két évig tartó folyamatos gyógyszeresedést is lehetett folytatni. A fenfluraminnal és a dexfenfluraminnal szemben valvulopathiát nem okozott, azonban a vérnyomás emelkedhetett, illetve fokozta a pulzusszámot. Tekintettel arra, hogy a citochrom P-450–3A4 úton metabolizálódik, ezért bizonyos gyógyszerek (például verapamil, clarythromycin) megemelhetik a vérszintjét, míg mások (például phenytoin, carbamazepin) viszont csökkenthetik [15].

A sibutraminnal végzett STORM vizsgálat eredményeit (2. ábra) 2000-ben publikálták [16]. Az első fél évben a betegek 10 mg sibutramint kaptak és 600 kcal



3. ábra | Az orlistat hosszú távú hatásai (XENDOS Study)

energiadeficittel járó diétát írtak elő. A betegek 77%-a több mint 5%-ot fogyott, amely átlagosan 11,3 kg testtömegvesztést jelentett. Ezután a jól kooperáló betegeket további 18 hónapra sibutramin- és placebo csoportokra randomizálták. A sibutramint szedők a másfél éves kezelés során megtartották az elért 12 kg-os súlyvesztést, ezzel szemben a placebót szedőknél 6 kg-os visszahízást tapasztaltak. A STORM vizsgálat alcsoportjában, a sibutramint szedőknél – a placebohoz képest – CT-vel a visceralis zsír kétszeres mennyiségű csökkenését igazolták. 11 kg-os testtömegcsökkenés során az össztesztzsír 11%-kal, míg a visceralis zsír 20%-kal mérséklődött. A sibutramin kontraindikált volt pszichiátriai betegségekben, MAO-inhibitorokkal vagy más, centrálisan ható – pszichiátriai betegségekben – adott gyógyszerekkel, továbbá ischaemiás szívbetegségben, kardiális dekompenzációban és nem megfelelően kezelt (>145/90 Hgmm) hypertóniában.

2003-tól 2009-ig tartott a SCOUT vizsgálat, amelyben 10 742 cardiovascularis és/vagy diabeteses betegben a kemény végpontok jelentkezését, illetve a sibutramin biztonságosságát tanulmányozták [17]. Az elsődleges végpontok, azaz a nem fatális myocardialis infarctus, illetve a nem fatális stroke vonatkozásában a placebo csoport szerepelt jobban, míg az összhálozás, illetve a cardiovascularis halál tekintetében nem volt különbség a placebo- és a sibutramincsoport között. A testtömegcsökkenésben nem találtak szignifikáns különbséget a sibutramin- és a placebo csoport között. Ezt követően 2010 októberétől a gyártó cég önkéntesen visszavonta a sibutramint [18]. A SCOUT vizsgálat egyik tanulsága lehet, hogy a súlycsökkentő gyógyszerek esetében is szükséges lehet kemény végpontú vizsgálatokat végezni egy adott készítmény hosszú távú hasznosságának eldöntése céljából.

### Lipázinhibitorok

#### Orlistat és cetilistat

Az orlistat a gastrointestinalis (gastricus és pancreas) lipázok specifikus és tartós inhibitora. Az orlistat ko-

valens kötést hoz létre a gyomorban és a pancreasnedvben lévő lipázzal. Az így inaktivált enzim már nem tudja a táplálék trigliceridjében megtalálható zsírokat felszívódásra képes szabad zsírsavakra és monogliceridekre hidrolizálni.

Az orlistat 3×120 mg-os adagban a táplálékban jelen lévő zsírmennyiség körülbelül 30%-ának a felszívódását gátolja, míg a 3×60 mg-os adag ennek körülbelül 25%-át. A gyógyszert közvetlenül étkezés előtt, az étkezés folyamán vagy ezt követően egy órán belül kell bevenni. Amennyiben egy étkezés kimarad vagy nem tartalmaz zsírt, nem kell bevenni az orlistat kapszulát. Orlistat hatására a fel nem szívódó zsírok miatt megnő a székletzsirtartalom, ezért a fő mellékhatások is ennek következményei. Ezek a flatulentia, a steatorrhoea, a malabsorptio, urgens defaecatiós inger, faecalis incontinentia, hasi fájdalom, illetve a zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E- és K-vitaminok) felszívódásának csökkenése, ezért ezek pótlása javasolt. Orlistattal végzett fogyókúra során csökkent a vérnyomás, a vércukorszint, javult a lipidprofil és az inzulinszenzitivitás [19]. Számos vizsgálatban igazolták az orlistat hatékonyságát [20, 21]. Átlagosan egyéves kezelés során 6-10%-os testsúlycsökkenést értek el.

*Sjöström és munkatársai* 1998-ban publikálták az orlistat kezelésével szerzett tapasztalataikat [22]. 600 kcal/nap energiadeficittel és orlistat adásával – egy év alatt – 10,2%-os (10,3 kg) testsúlycsökkenés alakult ki. Két év alatt az orlistatot szedőknél – a placebo csoporthoz képest – visszahízás csak fele olyan gyakorisággal jelentkezett. A vérnyomás, az LDL-koleszterin-szint és a plazma szabadzsírsav-szintje szignifikánsan csökkent. *Audikovszky és munkatársai* az orlistat kedvező hatását mutatták ki az antioxidáns folyamatokban fontos szerepet játszó paraoxanos befolyásolásával [23].

Az orlistat diabetesprevencióban játszott szerepét a XENDOS vizsgálatban igazolták [24]. Orlistatot szedőknél – a placebohoz képest – kifejezettebb testtömegcsökkentés jött létre (3. ábra), és – a vizsgálatban végig részt vevő betegeknél – a placebohoz képest – 37%-kal kevesebb diabetes alakult ki. A fentiek alapján

megállapíthatjuk, hogy az orlistat támogatja a diétás testsúlycsökkentő erőfeszítéseket. Mivel az orlistat gyakorlatilag nem szívódik fel, ezért nincs szisztémás mellékhatása sem. Fontos, hogy – a gyakori gastrointestinális mellékhatások elkerülése miatt – csak mérsékelt zsírfogyasztás mellett célszerű alkalmazni. A 120 mg-ot tartalmazó originális orlistat fele adagját (60 mg-ot) tartalmazó kapszula OTC-s (recept nélküli) gyógyszerként is elérhető. A 60 mg-os (fél adag) testtömegcsökkentő hatásait vizsgálva igazolták, hogy már 60 mg orlistat is szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkentést eredményezett, mint a placebo, azonban a súlycsökkenés mértéke mérsékeltebb volt a teljes adagú (120 mg-os) készítményhez képest. Napi 3×60 mg-os adagban hat hónapig adható.

A cetilistat – amely az orlistathoz hasonló lipázinhibitor – a fázis II–III vizsgálatok során az orlistathoz hasonlóan hatásosnak bizonyult, de sokkal kedvezőbb volt a mellékhatásprofilja [25], ezért engedélyezése esetén szélesebb körű alkalmazása várható.

### *Akarbóz, miglitol és metformin*

Az akarbóz, a miglitol és a metformin nem diabeteses betegek esetében nem elfogadott testtömegcsökkentő készítmények [26, 27].

### *Szelektív kannabinoid-1-receptor- (CB1-) antagonisták*

#### **Rimonabant és taranabant**

A rimonabant szelektív kannabinoid-1-receptor- (CB1-) antagonistája, amely gátolja a kannabinoidagonisták hatásait. Az endokannabinoidrendszer az agyban és a környéki szövetekben (beleértve a zsírsejteket) található meg, amely befolyásolja az energia-háztartást, a glükóz- és lipidanyagcserét, a testtömeget, valamint a mesolimbicus rendszer idegsejtjein keresztül módosítja (gátolja) a nagymértékben ízletes, édes, illetve zsíros táplálékok bevitelét. Elhízott és túlsúlyos, számos nagy kockázattal rendelkező betegen történő alkalmazása során – a rimonabant testtömegcsökkentő hatása mellett – javultak a metabolikus kockázati tényezők is – beleértve az atherogen dyslipidaemiát [28, 29]. Napi adagja 1×20 mg volt. Az FDA már kezdetben is fenntartásait hangoztatta a gyakori depresszió és suicid mellékhatások miatt, ezért forgalmazását az Amerikai Egyesült Államokban 2007-ben nem is engedélyezték [30]. 2006 júniusában viszont törzskönyvezték az Európai Unióban.

Eközben egy másik endokannabinoidreceptor-antagonistával, a taranabanttal III-as fázisú vizsgálatokat végeztek. A taranabant szignifikáns testtömegcsökkentő hatása mellett viszont 45%-os gyakoriságú gastrointestinális, illetve 40%-os előfordulású pszichiátriai mellékhatásokat (depresszió, anxieta) észleltek, ezért

2008. októberben le is állították a készítmény további vizsgálatait. Ezt követően az illetékes Európai Bizottság felfüggesztette a rimonabant forgalmazását [31].

### *Antidepresszánsok*

Az antidepresszánsok egy része (például amitriptylin, imipramin, doxepin, tranylcypromin, isocarboxazid, phenelzin, paroxetin, mirtazapin, trazodon) sajnos testtömeg-gyarapodást okoz. Ezzel szemben a szelektív szerotoninreuptake-gátlók közül a fluoxetin egyik ismert mellékhatása a testtömegcsökkentés. A testtömegcsökkentő hatás azonban átlagosan csak hat hónapig tart, ez után – a gyógyszer folyamatos szedése ellenére – visszahízás következik be.

Más antidepresszívumok is csökkenthetik az étvágyat, például a sertalin és a bupropion. A bupropion antidepresszív hatása mellett a dohányzás elhagyását elősegítő indikációval is rendelkezik. Ebben a vonatkozásban kedvező lehet, mivel megakadályozhatja a dohányzás abbahagyását követő súlynövekedést. Emellett előnyös, hogy a testtömegcsökkentés főleg a zsírtömegeből jön létre. Megjegyzendő, hogy az antidepresszívumok testtömegcsökkentő hatását ki lehet használni elhízott depressziósok kezelésében, azonban önálló, súlycsökkentő indikációval nem rendelkeznek [32].

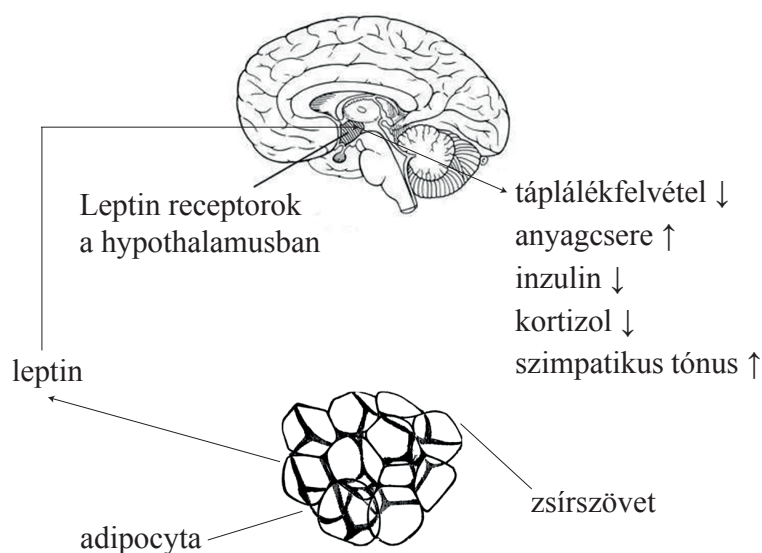
### *Epilepsziaellenes készítmények*

Közismert, hogy egyes epilepszia elleni készítmények növelik a testtömeget (valproinsav, gabapentin, pregabalin és a carbamazepin). A topiramát – antiepileptogén és migrénellenes hatása mellett – szedése során észrevették, hogy – egy éven túl is – csökkenti a testtömeget. *Bray és munkatársai* hat hónapos vizsgálatukban a placebohoz képest szignifikáns testtömegcsökkenést igazoltak [33]. A jelentkező mellékhatások dózisdependens módon (érzékszavarok, szédülés, álmoságérzés, koncentrációs nehézségek), a gyógyszereszedés kezdeti időszakában jelentkeztek, de a későbbiekben enyhültek vagy megszűntek. 50–70 mg/nap adagban hatásosan csökkenti a testtömeget. Amennyiben ebben a dózistartományban hatástalan, akkor – a mellékhatások veszélye miatt – nem javasolt az adag további emelése.

A zonisamid szerotoninerg és dopaminerg hatásmechanizmusú antiepileptikum, amely csökkenti a testtömeget és mellékhatásprofilja – a topiramathoz képest – jóval kedvezőbb. Megjegyzendő, hogy jelenleg a fenti készítmények egyike sem adható testtömegcsökkentő indikációban [34].

### *Ciliary neurotop faktor*

A ciliary neurotop faktor (CNTF) a neurotransmitter-termelődést fokozza a központi idegrendszerben. Az amyotopiás lateralsclerosisban alkalmazott készítmény



4. ábra | A leptin főbb hatásai

egyes betegek esetében jelentős testtömegcsökkenést eredményezett [35]. A leptinhez hasonló mechanizmussal csökkenti a testtömeget [36], de ezenkívül antiinflammatoricus hatása is van. A CNTF hosszú hatástartammal bír és a proopiomelanokortin neuronokon keresztül eredményezett egerekben cachexiát [37].

### Leptin

A leptint, mint – az *ob* gén által termelt, 167 aminosavból álló – a táplálékfelvételt szabályozó peptidet, 1994-ben fedezték fel. Fő termelődési helye a fehér zsírszövet (adipocyták), de a placentában is megtalálható. A leptin mennyisége arányos az egész szervezet zsírtartalmával. A placentalis leptin a terhességi eclampsia kialakulásában is szerepet játszik. A leptin mint anorecticus hormon fontos szerepet játszik a táplálékfelvétel, az anyagcsere, a szimpatikus idegrendszer által mediált termogenezis és az inzulinszekréció szabályozásában. Az adipocyták által termelt leptin főleg a hypothalamusban található leptinreceptorokhoz kötődik. Hatására csökken az étvágy, csökken a táplálékfelvétel és azáltal a testtömeg is (4. ábra).

A leptin másik fontos hatása, hogy stimulálja a szimpatikus idegrendszert. Ez növeli az anyagcserét, a barna zsírszövet termogenezisét, továbbá nő a vese szimpatikus aktivitása és fokozódik a mellékvese működése is. Fontos megemlíteni még, hogy elhízottak nagy részében a fennálló leptinrezisztencia miatt hyperleptinaemia alakult ki. Annak ellenére, hogy obes egereknek leptin adásával jelentős testtömegcsökkenést értek el, az elhízott betegek leptinkezelésével végzett próbálkozások nem bizonyultak hasznosnak. Ennek elsődleges oka a leptinrezisztencia, amely arányos az elhízás súlyosságával [38, 39]. A leptinanalóg metreleptin és a pramlintid kombinációval [40] viszont szignifikáns testtömegcsökkenést értek el (l. később).

### Gastrointestinalis peptidok

A gastrointestinalis traktusban számos, az étvágy szabályozásában részt vevő peptid termelődik. Az egyik ilyen az amylin, amely a pancreas béta-sejtjeiben, az inzulinnal együtt termelődik és egyúttal ennek szabályozó hormonja is. Az amylin szerepet játszik a postprandialis hyperglykaemia mérséklésében, amelyet a prandialis glükagonkiáramlás csökkentésével ér el. Emellett lassítja a gyomor ürülését, illetve centrális étvágycsökkentő hatással is rendelkezik.

Az amylinanalóg pramlintid önmagában vagy metreleptinnel (leptinanalóg) együttadva csökkenti az elhízottak testtömegét [40, 41]. A leggyakoribb mellékhatása a hányinger, illetve az injekció beadásának helyén jelentkező irritáció, azonban ezek a mellékhatások a terápia során mérséklődnek. A pramlintid hosszú távú testtömegcsökkentő hatásait jelenleg is vizsgálják.

Az inkretintengelyre ható liraglutid (GLP-1-analóg) indikációja jelenleg a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére korlátozódik. *Astrup és munkatársai* nemrég publikáltak egy húszhetes vizsgálat eredményeit, ahol 16–65 év közötti, enyhén vagy mérsékelten elhízott (nem diabeteses) betegeknek placebo, orlistat (3×120 mg/nap), illetve a liraglutid különböző adagjait (1,2 mg/nap, 1,8 mg/nap, 2,4 mg/nap, 3,0 mg/nap) adták egy bevezető szakasz (ekkor a betegek 500 kcal-s energiadeficitet eredményező diétában és mozgásterápiában részesültek) után. Az elsődleges végpont a gyógyszeres kezelés során létrejövő testtömegváltozás volt. A betegeket a 20 hetes kezelést követően még 84 hétig követték. Az eredmények azt igazolták, hogy – elhízott betegek – a liraglutid hatására, a placebohoz képest, szignifikánsan többet fogytak. Dózisfüggő volt a liraglutiddal kialakult testtömegcsökkenés: –4,8 kg (1,2 mg/nap), –5,5 kg (1,8 mg/nap), –6,3 kg (2,4 mg/nap), –7,2 (3,0 mg/nap). Ezzel szemben a betegek pla-

cebóval átlagosan csak 2,8 kg-ot fogytak, míg orlistattal 4,1 kg-ot adtak le. 3,0 mg/nap liraglutiddal a betegek 76%-a, orlistattal 44%-a, míg placebóval 30%-a ért el 5%-nál nagyobb testtömegcsökkenést. A liraglutid emellett az összes dóziscsoportban csökkentette a vérnyomást, illetve a 1,8–3,0 mg/nap dóziscsoportokban a diabetes előfordulását. Hányinger, hányás gyakrabban jelentkezett, de a kezelés megszakítását nem tette szükségessé. Összességében a liraglutid hatásos és jól tolerálhatónak bizonyult a 20 hetes kezelés során [42]. Elhízás kezelésére még nincs törzskönyvezve, de a biztató eredmények alapján jóváhagyása ebben az indikációban is várható.

A GLP-1-agonista exenatid testtömegcsökkentő hatását 152, nem diabeteses elhízottban vizsgálták [43]. 24 hetes adása során – a placebóhoz képest – szignifikáns ( $5,1 \pm 0,5$  kg vs.  $1,6 \pm 0,5$  kg) testtömegcsökkenést eredményezett, a placebóhoz képest viszont a testtömegcsökkenés csak  $-3,3 \pm 0,5\%$  volt. Az exenatiddal kezel elhízottak 77%-ában, míg a placebo csoport 56%-ában normalizálódott a csökkent glükóztolerancia (IGT), illetve az emelkedett éhomi vércukor (IFG). Az exenatid leggyakoribb mellékhatása a hányinger volt, amely általában enyhe vagy mérsékelt súlyosságú volt, de a kezelés során intenzitása csökken, és a dózis helyes titrálásával is befolyásolható. A mellékhatás-bejelentő monitorozás során a későbbiekben – súlyos mellékhatásként – számos pancreatitis esetet is jelentettek.

Számos inkretinanalóg (albiglutid, tasoglutid, lixisenatid) hatását vizsgálják jelenleg is az elhízás kezelésére.

Az oxyntomodulin a colonmucosában megtalálható étvágycsökkentő hatású peptid. Strukturálisan a GLP-1-hez, illetve a glükagonhoz hasonlítható, míg hatásában a GLP-1, illetve az YY peptidhez (lásd később) hasonlít. Jellegzetessége, hogy termelődése a táplálék kalóriatartalmával arányos. Négyhetes szubkután alkalmazása során – a placebóhoz képest – szignifikáns testtömegcsökkenés jött létre [44].

Az YYP a vékonybél L-sejtjeiben termelődik a GLP-1-gyel együtt. Étekezés hatására emelkedik az YYP-szint, és csökkenti az éhségérzetet [14]. Klinikai alkalmazhatóságával kapcsolatban több vizsgálatot végeztek, de eddig átütő eredmény nélkül [45].

### A pajzsmirigyhormon

A hypothyreosis felismerése fontos a testtömegcsökkentő kezelés megindítása előtt. 18 000 obes betegből kiemelt 1520 fő mintáinak elemzése szerint – *Pados és mtsai* – a vizsgált betegek 5%-a szenvedett hypothyreosisban. Egy újabb részletes felmérésük ( $n = 114$ ) azt igazolta, hogy akiknél egyaránt elvégezték a TSH-, az FT3- és az FT4-vizsgálatokat, 21%-ban(!) volt a hypothyreosis kimutatható [46, 47]. A latens hypothyreosis rutinszerű kezelését nem javasolják az ajánlások [48].

Manifeszt hypothyreosisban viszont a megfelelően adagolt pajzsmirigyhormon-szubsztitúció testtömegcsökkenést eredményezhet [49, 50].

Nem hypothyreoticus betegnek pajzsmirigyhormon csak nagyobb adagok esetében csökkenti a testtömeget. Ez azonban már jelentős mellékhatásokkal (a szimpatikus tónus fokozódása, illetve a kialakuló hyperthyreosis miatt) jár, ezért adásuk – testtömegcsökkentő célból – semmiképpen sem javasolható.

### Humán rekombináns növekedési hormon

A humán rekombináns növekedési hormon csökkenti a zsírtömeget, illetve növeli a zsírintes testtömeget a növekedési hormon-hiányban szenvedő gyermekeken és fiatalokon. Elhízottakban alkalmazva azonban nem jelentkeztek a fenti kedvező hatások. Elhízottakon a növekedési hormon szintetikus fragmentumával jelenleg is végeznek különböző vizsgálatokat [51, 52].

### A tesztoszteron

A tesztoszteron és az oxandrolon nevű anabolikus szteroid csökkenti a visceralis zsírtömeget, azonban a prosztatarák fokozott kockázata miatt elhízás kezelésére nem adhatók [53].

### Tesofensin

A tesofensint eredetileg a Parkinson-kór gyógyítására fejlesztették ki. A sibutraminhoz hasonlóan szimpatomimetikus hatással rendelkezik. A Parkinson-kór kezelésében kevésbé bizonyult hatásosnak, azonban kipróbálása során jelentős étvágycsökkentő hatást tapasztaltak, amely fogyást eredményezett. 24 hetes vizsgálat során dózis- (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg) dependens módon  $-6,7$  kg,  $-11,3$  kg és  $-12,8$  kg súlycsökkenés jött létre. Emellett gyakori szájszáradás, hányinger, hasfájdalom és hasmenés jelentkezett. Ennél problematikusabb volt, hogy a legmagasabb dóziscsoportban mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást, illetve a szívfrekvenciát (minden dózisban) is szignifikánsan emelte [54]. Mindezek – a sibutraminhoz – hasonlóan megpecsételték a készítmény jövőjét.

### Melanokortin-4-receptor-agonisták

A hypothalamicus melanokortin rendszer növeli az alpanyagcserét, illetve étvágycsökkentő hatású. A pro-opiomelanokortin fragmentumát tartalmazó, egészségeseknek intranasálisan adott MSH/ACTH4-10 hathetes kezelés során 1,7 kg testtömegcsökkenést eredményezett. Egy másik vizsgálatban viszont 23 túlsúlyosnak adva – a placebóval szemben – nem tapasztaltak különbséget a testtömegcsökkenés vonatkozásában [55].



2. táblázat | Az elhízás komplex kezelése

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Haskörfogat (cm)		Kísérő betegségek mellett
	férfi<94	férfi≥94	
	nő<80	nő≥80	
25,0–29,9	É	É	É+Gy
30,0–34,9	É	É+Gy	É+Gy
35,0–39,9	É+Gy	É+Gy	É+Gy+S
≥40	É+Gy+S	É+Gy+S	É+Gy+S

É = életmód-változtatás (étrend és fizikai aktivitás)  
 Gy = gyógyszeres kezelés  
 S = sebészeti kezelés

### Olestra

Zsírakkal észterifikált szukróz az olestra, amely egy élelmiszer-ipari adalék. A zsírszerű olestrát a bélcsatornában jelen lévő enzimek nem tudják lebontani, ezért fel sem szívódik [56]. Enyhe-mérsékelt gastrointestinalis mellékhatásokkal rendelkezik, ezért korábban az FDA elrendelte az olestrát tartalmazó termékek esetében figyelmeztető szöveg elhelyezését, de ezt a rendelkezését később visszavonta. Az élelmiszeriparban más (felszívódó és ezért energiát szolgáltató) zsírok kiváltására használják, ezért csökkentheti a zsírokból származó energiabevitelt.

### A nátrium-glükóz transzporter inhibitorok

Az antidiabetikumok egy új hatástani csoportját képezik a nátrium-glükóz transzport protein (SGLT2) gátlók. A vizeletből a glükóz a proximális tubulusok lumen felületén található sejtekben található SGLT2 segítségével reabszorbeálódik. Az SGLT2-inhibitorokkal a glükóz tubularis reabszorpcióját gátolhatjuk, amely viszont következményes glycosuriát okoz. Ez egyrészt csökkenti a vércukrot, másrészt a távozó cukorral a szervezet energiát is veszít (1 gramm glükóz = 4 kcal), amely testtömegcsökkenést eredményez. Az SGLT2-inhibitorok közé a jelenleg még klinikai vizsgálat alatt álló a canagliflozin és a dapagliflozin tartozik [57, 58].

### Kombinációs kezelés

Jelenleg nincs olyan testtömegcsökkentő szer forgalomban, amely monoterápiában 10% körüli súlycsökkenést eredményezne. Az 1997-ben forgalomból kivont phentermin-phenfluramin (lásd előbb) kombináció testtömegcsökkentő hatása viszont elérte a 15%-ot. Tekintettel arra, hogy az elhízás patofiziológiája a hipertóniához hasonlóan összetett, ezért ennek eredményes kezelésében is a kombinációs stratégia lehet a leghatásosabb. Korábbi vizsgálatok szerint a sibutramin +

orlistat kombináció nem hozott többletfogyást. Jelenleg számos kombinációt vizsgálnak az elhízás kezelésére. Ezek egyike a phentemin+topiramát kombináció, a másik a naltrexon+bupropion, a harmadik a zonsamid + bupropion (hosszú hatású változat), a negyedik a pramlintid + metreleptin (leptinanalóg). A phentermin + topiramát kombináció hatásosságát több mint 4500 elhízottban vizsgálták, de az eredmények egyelőre nem győzték meg az FDA-t. A naltrexon, amelyet alkoholizmus kezelésére is használnak, nem okoz testtömegcsökkenést, azonban bupropionnal kombinálva – a bupropion-monoterápiához képest – jóval kifejezettebb testtömegcsökkenést eredményez. Hasonló eredményeket igazoltak az antikonvulzív hatású zonisamid és a bupropion kombinációval. Az FDA egyelőre egyik kombinációt sem engedélyezte [59, 60].

A pramlintid+metreleptin kombináció 20 hét alatt 13%-os testtömegcsökkenést eredményezett egy 24 hetes kettős vak aktív kontrollos vizsgálatban [40]. A kezelés leggyakoribb mellékhatása az átmeneti enyhe vagy mérsékelt hányinger volt.

### Következtetések

Az elhízás kezelése többszintű, összetett feladat, mert nagy türelmet kíván mind a betegtől, mind a kezelésben részt vevő egészségügyi személyzettől. Nagyon fontos a betegben tudatosítani, hogy az elhízás eredményes kezelése élethosszig tartó gondozást jelent. A siker sajnos sokszor elmarad, mert tudjuk, hogy a betegek csak mintegy 5%-a tartja meg hosszú távon az elért testtömeget. Az elhízás komplex kezelésének (2. táblázat) egyik eleme, a diéta, a mozgásterápia, a pszichés vezetés mellett.

Az elhízás farmakoterápiájára korábban számos gyógyszert alkalmaztak, azonban ezeket a különböző kedvezőtlen hatások miatt kivonták a forgalomból. Magyarországon jelenleg csak egy készítmény (orlistat) két hatóanyag-tartalmú változata érhető el. Tekintettel arra, hogy az elhízás világszerte egyre gyakoribbá válik – és számos más betegség önálló kockázati tényezője – nagy erőfeszítéseket folytatnak hatásos testtömeg-

csökkentő vegyületek kifejlesztésére és ezek klinikai kipróbálására. Valószínűleg az inkretintengelyre ható GLP-1-analóg liraglutid lesz – hosszú szünet után – a következő elhízásellenes készítmény, amelyet más hatásmechanizmusú, esetleg kombinációban alkalmazott szerek is követhetnek a jövőben.

## Irodalom

- [1] *Halmy, L., Simonyi, G., Csatai, T., et al.*: Hungarian Policeman Study on the prevalence of obesity. *Int. J. Obes. Rel. Met. Dis.*, 2003, 27 (Suppl. 1), 132.
- [2] *Martos, É.*: Measurement methods, international and domestic data. [Mérési módszerek, nemzetközi és hazai adatok.] In: Császár, A., Bedros, J. R., Simonyi, G., et al. (eds.): *Obezitás. Elmélet és kinikum*. Teva Magyarország Zrt., Budapest, 2010, 15–20. [Hungarian]
- [3] *Kopelman, P. G.*: Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000, 404, 635–643.
- [4] *Haslam, D. W., James, W. P.*: Obesity. *Lancet*, 2005, 366, 1197–1209.
- [5] *Szollár, L., Pados, Gy., Romics, L., et al.*: Summary of recommendations of the 4th Hungarian Cardiovascular Consensus Conference. [Összefoglalás a IV. Magyar Cardiovascularis Konszenzuskonferencia ajánlásairól.] *Metabolizmus*, 2010, 8 (Suppl. A), 9–12. [Hungarian]
- [6] *Simonyi, G.*: Obesity related diseases and their treatment. [Az elhízás kísérőbetegségei és kezeléseik.] *Magyar Családorvosok Lapja*, 2009, 3, 28–35. [Hungarian]
- [7] *Bedros, J. R., Simonyi, G.*: Team work in obesitology. GP and specialist levels, centre. [Obezitológiai „team” munka. Házi-orvosi szint, szakorvosi szint (centrum).] In: Császár, A., Bedros, J. R., Simonyi, G., et al. (eds.): *Obezitás. Elmélet és kinikum*. Teva Magyarország Zrt., Budapest, 2010, 370–371. [Hungarian]
- [8] *Simonyi, G., Bedros, J. R.*: Guidelines for treatment of obesity. Guidelines of the Hungarian Society of Obesitology and Exercise Therapy. [Az elhízás kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság irányelvei.] *Cardiometabolica Hungarica*, 2008, 1 (Suppl. 1), 1–50. [Hungarian]
- [9] *Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Brass, L. M., et al.*: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1826–1832.
- [10] *Dulloo, A. G., Seydoux, J., Girardier, L.*: Peripheral mechanisms of thermogenesis induced by ephedrine and caffeine in brown adipose tissue. *Int. J. Obes.*, 1991, 15, 317–326.
- [11] <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/DietarySupplements/ucm072997.htm> (hozzáférés: 2012. január 16.)
- [12] *Yanovski, S. Z., Yanovski, J. A.*: Obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 591–602.
- [13] FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen); [about 2 Screens]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucml179871.htm> (letöltve 2012. január 16.)
- [14] *Asakawa, A., Inui, A., Yuzuriba, H., et al.*: Characterisation of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*, 2003, 124, 1325–1336.
- [15] *Li, Z., Maglione, M., Tu, W., et al.*: Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 532–546.
- [16] *James, W. P., Astrup, A., Finer, N., et al.*: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*, 2000, 356, 2119–2125.
- [17] *James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., et al.*: Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 905–917.
- [18] <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf> (letöltve: 2012. január 16.)
- [19] *Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M., et al.*: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized trial. *JAMA*, 1999, 281, 235–242.
- [20] *Maahs, D., de Serna, D. G., Kolotkin, R. L., et al.*: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr. Pract.*, 2006, 12, 18–28.
- [21] *Kern, P. A., Ong, J. M., Saffari, B., et al.*: The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissue lipoprotein lipase in very obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1053–1059.
- [22] *Sjöström, L., Rissanen, A., Andersen, T., et al.*: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*, 1998, 352, 167–172.
- [23] *Audikovsky, M., Pados, Gy., Seres, I., et al.*: Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2007, 17, 268–273.
- [24] *Togerson, J. S., Hauptmann, J., Boldrin, M. N., et al.*: XENical in the Prevention of Diabetes in the Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, 27, 155–161.
- [25] *Bryson, A., Dunk, C.*: Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2009, 67, 309–315.
- [26] *Hauner, H., Petzinna, D., Sommerauer, B., et al.*: Effect of acarbose on weight maintenance after dietary weight loss in obese subjects. *Diabetes Obes. Metab.*, 2001, 3, 423–427.
- [27] *Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., et al.*: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 393–403.
- [28] *Pagotto, U., Pasquali, R.*: Fighting obesity and associated risk factors by antagonizing cannabinoid type 1 receptors. *Lancet*, 2005, 365, 1363–1364.
- [29] *Pi-Sunye, F. X., Arrone, L. J., Heshmati, H. M., et al.*: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1-receptor blocker on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA*, 2006, 295, 761–775.
- [30] <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-fdabackgrounder.pdf>. (hozzáférés: 2012. január 16.)
- [31] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000666/WC500021286.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000666/WC500021286.pdf) (hozzáférés: 2012. január 16.)
- [32] Fluoxetine (Prozac) and other drugs for treatment of obesity. *Med. Lett. Drugs Ther.*, 1994, 36, 107–108.
- [33] *Bray, G. A., Hollander, P., Klein, S., et al.*: A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes. Res.*, 2003, 11, 722–733.
- [34] *McElroy, S. L., Guerdjikova, A. I., Martens, B., et al.*: Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*, 2009, 23, 139–156.
- [35] *Bongioanni, P., Reali, C., Sogos, V.*: Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 3, CD004302.
- [36] *Lambert, P. D., Anderson, K. D., Sleeman, M. W., et al.*: Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 4652–4657.

- [37] *Matthews, V. B., Febbraio, M. A.*: CNTF: a target therapeutic for obesity-related metabolic disease? *J. Mol. Med.*, 2008, 86, 353–361.
- [38] *Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., et al.*: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 292–295.
- [39] *Abima, R. S., Flier, J. S.*: Leptin. *Annu. Rev. Physiol.*, 2000, 62, 413–437.
- [40] *Ravussin, E., Smith, S. R., Mitchell, J. A., et al.*: Enhanced Weight Loss With Pramlintide/Metreleptin: An integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17, 1736–1743.
- [41] *Dunican, K. C., Adams, N. M., Desilets, A. R.*: The role of pramlintide for weight loss. *Ann. Pharmacother.*, 2010, 44, 538–545.
- [42] *Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., et al.*: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2009, 374, 1606–1616.
- [43] *Rosenstock, J., Klaff, L. I., Schwartz, S., et al.*: Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33, 1173–1175.
- [44] *Wynne, K., Park, A. J., Small, C. J., et al.*: Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*, 2005, 54, 2390–2395.
- [45] *Gantz, I., Erondu, N., Mallik, M., et al.*: Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 1754–1757.
- [46] *Pados, Gy.*: Up-to-date treatment of overweight and obesity. [A túlsúly és elhízás korszerű kezelése.] Zafir Press Kiadó, 2009. [Hungarian]
- [47] *Kiss, M.*: Results of one-year weight-loss low-carb – high protein diet program in St. Imre Hospital. [Egyéves testsúlycsökkentő low-carb – highprotein diétás programban résztvevők paraméterei a Szent Imre Kórházban.] *Cardiometabolica Hungarica*, 2011, 4, (Suppl. 3). In press. [Hungarian]
- [48] *Gharib, H., Tuttle, R. M., Baskin, H. J., et al.*: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 581–585.
- [49] *Celi, F. S., Zemskova, M., Linderman, J. D. et al.*: Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 3466–3474.
- [50] *Escobar-Morreale, H. F., Botella-Carretero, J. I., Escobar del Rey, F., et al.*: REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4946–4954.
- [51] *Damiani, D.*: Growth hormone usage in Prader-Willi syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2008, 52, 833–838.
- [52] *Heffernan, M. A., Jiang, W. J., Thorburn, A. W., et al.*: Effects of oral administration of a synthetic fragment of human growth hormone on lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, 279, E501–E507.
- [53] *Lovejoy, J. C., Bray, G. A., Greenson, C. S., et al.*: Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1995, 19, 614–624.
- [54] *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, 1906–1913.
- [55] *Hallschmid, M., Smolnik, R., McGregor, G., et al.*: Brief report: overweight humans are resistant to the weight-reducing effects of melanocortin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 522–525.
- [56] [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras\\_notices/707728A.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/707728A.PDF) (hozzáférés: 2012. január 16.)
- [57] *Nomura, S., Sakamaki, S., Hongu, M., et al.*: Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 6355–6360.
- [58] *Meng, W., Ellsworth, B. A., Nirschl, A. A., et al.*: Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1145–1149.
- [59] *Bloomgarden, Z. T.*: Gestational diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Care*, 2010, 33, e60–e65.
- [60] *Aronne, L. J., Halseth, A. E., Burns, C. M., et al.*: Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18, 1739–1746.

(Simonyi Gábor dr.,  
Kistarcsa, Semmelweis tér 1., 2143  
e-mail: bmbel3@gmail.com)