



SZENT IMRE KÓRHÁZ, IV. BELGYÓGYÁSZATI OSZTÁLY ÖNÁLLÓ LIPID RÉSZLEG

DIÉTÁS ÉS GYÓGYSZERES KEZELÉS ELHÍZÁSBAN

DR. PADOS GYULA–DR. AUDIKOVSKY MÁRIA

Kékes, Balogh és munkatársai (1) 2004-ben közzölték közel 50 000 háziorvosoknál megjelent egyén rizikó-státuszának, kockázat besorolási adatait. A résztvevők 47%-a túlsúlyos, 32%-a elhízott volt. Az elhízásban dominált az abdominalis-visceralis típus, a férfiak 37,8, a nők 55%-a az erősen veszélyeztetett kategóriába tartozott (haskőrfogat férfiaknál >102 cm, nőknél >88 cm). E legújabb OALI által vezetett felmérés is megerősítette egyéb korábbi, az OÉTI, valamint *Halmy és mtsai* felvetésének adatait, miszerint hazánkban az elhízás elterjedése elfogadhatatlan méreteket öltött és mindent meg kell tenni megelőzésére és kezelésére.

Az elhízás diétoterápiája Az energiabevitel korlátozása

A diétás kezelés legfontosabb, nélkülözhetetlen, fő komponense az energiabevitel csökkentése.

Az energiaszükségletet durván meghatározhatjuk, ha a testsúly kilogrammot 20-al megszorozzuk, eszerint egy 80 kg-os egyén energiaszükséglete 1600 kcal körül van. Testsúlycsökkentéshez az vezet, ha az energiaszükségletnél 500, nagyobb súlyúaknál 1000 kalóriával kevesebbet fogyasztunk. Ez a 80 kg-os egyén esetében $1800 - 500 = 1300$ kcal lenne. Gondolni kell azonban arra is, hogy ez normális vagy soványabb testalkatúaknál vagy izmos testfelépítésű egyéneknél pontatlanul használható. Az energiaszükséglet kiszámításának vannak pontosabb módjai is különböző képletek segítségével.

Owen képlete: nyugalmi alapanyagcsere = férfiaknál $900 + 10 \times \text{testsúlykg}$, nőknél $700 + 7 \times \text{testsúlykg}$. Ahhoz, hogy a teljes energiaszükségletet megkapjuk, ezt az értéket ülőmunka esetén 1,2-vel, közepesen aktív életmódnál 1,4-el, nehéz fizikai tevékenységnél 1,8-al kell megszorozni.

Több, bonyolultabb, de még pontosabb képlet is van forgalomban, melyeket a gyakorlatban nem használunk.

A gyakorlat számára két megközelítés javasolt: Hosszú távú diétás kezelésben *Owen* képletét alkalmazva a meghatározott energiaszükségletből 500 kcal energia deficittel kevesebb napi kalóriabevitelt javasoltunk. Ugyanakkor nem követünk el durva hibát, az energiaszükséglet meghatározása nélkül nőket napi 1200, férfiakat napi 1500 kcal-ás diétás kezelésben részesítjük.

A férfiak és nők közötti megkülönböztetés egyébként azért van, mert a nőknek kisebb az izomzata, energia leadása, alapanyagcsereje, mint a férfiaknak, ezért a nőket szigorúbban kell diétáztatni. Ettől a diétától heti 0,5 kg fogyás várható, mely kevésnek tűnik, de egy hónap alatt 2 kg, félév alatt 12 kg és ezzel már el is érjük azt a reális orvosi célkitűzést, amit úgy fogalmazzunk meg, hogy az elhízást kísérő rizikófaktorok lényeges befolyásolására elegendő – és egyúttal kivihető – egy 10%-os testsúlycsökkenés.

Az energiafelvétel napszaki elosztásának szintén lehet jelentősége. Sajnos, amit este eszünk, abból több hasznosul, éjszaka ugyanis a zsírok oxidációja lelassul, a fizikai aktivitás is minimális. Ezért ha csak azt tudnánk betartani, hogy este együnk kevesebbet és ne futó reggeli és ebéd és esti nagyevés legyen a minta, azzal már csökkenne a testsúly energiakorlátozás nélkül is. Tunéziai vizsgálatok szerint a Ramadam böjt egy hónapos időszakában (napkeltétől napnyugtáig koplalnak) a vizsgáltak testsúlya nem csökkent, hanem az esti nagy étkezés miatt mintegy 2 kg-mal nőtt, ugyanakkor más vizsgálatban jelentős testsúlycsökkenést lehetett bizonyítani egy fordított Ramadam böjttel (napnyugtától reggelre éhezés).

A nappali energiafelvétel elosztásához hozzátehetjük még, hogy lehetőleg több – 3–5 részletben – történjen. Elfogadható, hogy reggel a délinél is többet fogyasszunk, ez azonban nem érvényes a cukorbetegekre, IGT-sekre, mert az inzulin érzékenység reggel a legalacsonyabb, ezért szénhidrátok akkor nagyobb vércukor emelkedést okoznak, így az ilyenekben mérsékelni kell a reggeli energia illetve szénhidrát bevitelt.

A diéta tápanyag összetételéről

Nem mindegy, hogy azonos energia bevitel mellett milyen a tápanyag összetétel. A közelmúltig elsősorban a zsírbevitel redukcója volt az elfogadott álláspont az alacsony szénhidrát és nagy zsírtartalmú diétával szemben. Emellett szólnak azok a vizsgálatok, melyek szerint, amíg a táplálék zsírjából zsírszöveti zsír lesz, csak 3% energia veszteség következik be, míg a táplálék szénhidrátjából szöveti zsírra átalakulás során 23%. Másrészt a zsírbevitel csökkentése kedvező hatással van a koleszterin és LDL-Ch szintre és ezen keresztül a cardiovascularis megbetegedésekre. A nyugati országokban és hazánkban is a össz zsírbevitel az ajánlott 30% felett van (az USA-ban pl. 34%), ami 3000 kcal energia felvétel mellett – ami férfiaknál jellemző – mintegy 123 g zsírfelvételt jelent, 2000 kcal mellett – mely a nők energia felvételéhez áll közel – 82 grammot. Ugyanakkor ha 30% alá tudnánk csökkenteni a zsír arányát, 55%-os szénhidrát bevitel mellett az 3000 kalória esetén 100 gramm, 2000 kalória esetén 67 gramm zsírt jelentene. Amennyiben pedig egy 1200 kalóriás testsúlycsökkentő diétáról lenne szó, az kb. 40 g zsírt tartalmazna. A zsírtartalom további megszorítása (<15%) tovább növelné a szénhidrát arányt, pl. 70%-ra, ami már biztos, hogy nem előnyös, főleg a cukorbetegség, a metabolikus szindróma, az atherogén dyslipidaemia jelenléte esetén.

A zsírfogyasztást nemcsak az elhízottakban, hanem a magas cardiovascularis mortalitással terhelt lakosságok körében is javasolták csökkenteni, ez bizonyos szempontból eredményes is volt. Az USA-ban pl. 1959 óta fokozatosan csökkent a telített zsír és koleszterin fogyasztás. 1963 és 75 között pl. a vajé 31,9, a tej és tejtermékeké 19,2%, az állati eredetű zsíroké 56,7, a tojásé 12,6%-kal csökkent. Ugyanakkor a baromfihús-fogyasztás lényegesen nőtt, a növényi olajok és a margarin fogyasztása is 44,1%-kal emelkedett, a koleszterin felvétel 600 mg-ról 400 mg-ra csökkent. Mindennek szerepe volt abban, hogy a lakosság 5,7 mmol/l-es átlag koleszterin szintje napjainkra 5,2 mmol/l-re csökkent és az ISZB gyakorisága és mortalitása 1970 és 1987 között mindkét nemből 35%-kal csökkent.

Ugyanakkor egy másik kedvezőtlen fordulat is elindult. Az elhízás gyakorisága nem csökkent, ellenkezőleg nőtt, az USA-ban a 60-as évek óta a 40–60 éves korosztályokban mintegy 60%-kal, konkrétan, pl. 1980 és 1994 között a nőkben az aránya (BMI >30), 16,5%-ról 24,9%-ra emelkedett (2).

A legfontosabb oknak az tekintendő, hogy a preventív hadjárat hatására az emberek csökkentették a zsírfogyasztást, de helyette szénhidrátokat ettek, kenyeret, tésztát, édességet, süteményt és az energiefelhasználás sem csökkent, egyes adatok szerint a 60-as évekhez viszonyítva mintegy napi 800 kcal-mal nőtt, a fizikai aktivitás tovább csökkent, a technikai eszközök, többek között a számítógép használatának széleskörű

elterjedésével. Sajnos ez a viscerális elhízás gyakoriságának a növekedésével is jár, ami egyébként egy bizonyos testtömeg szint felett, nőkben és körte típusúaknál is ez irányban változott. Ez azonban magával hozza a diabétesz és a metabolikus szindróma terjedését, a triglycerid szint emelkedését, a HDL-Ch szint csökkenését, az alacsony denzitású LDL koncentráció emelkedését, új problémákat. A folyamat magyarázatához tartozik a dohányzás jelentős csökkenése, amely sajnos az elhízás gyakoriságát növeli és az életkor meghosszabbítása is, hisz a legnagyobb mértékű növekedés 60 év felettiek között volt.

A zsírszegény diéta összességében, populáris méretekben tehát nem igazolta az elhízás zsírkorlátozóval történő megelőzésének és kezelésének elsődlegességét a szénhidrát felvételt korlátozó diétával szemben.

Szénhidrát korlátozás

A szénhidrát felvétel korlátozása különböző mértékű lehet. A jelenlegi lakossági kb. 55%-os szénhidrát tápanyag arány 40%-ra való csökkentése 1200 kalóriás diéta mellett 165 g-ról 120 grammra csökkentené a napi szénhidrát bevitelt. A szénhidrát felvételnek csökkentése egy olyan konstrukció, melyben relatíve a fehérje fogyasztás emelkedne akár 30%-ig, ha a zsírfogyasztás 30%-os ajánlott arányát meg akarjuk tartani. Ebbe a megközelítésbe beletartozik – ahogy Reavan (3 „A”) a metabolikus szindróma megalkotója javasolja – hogy a telített zsírokat az étrendben nem szénhidrátokra, hanem egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírookra kell cserélni. A szénhidrát bevitel ugyanis inzulin akciókat generál, hyperinzulinaemiához vezet annak következményeivel, hypertriglyceridaemiával, alacsony HDL-Ch szinttel, hyperlipaemiával, alacsony denzitású LDL koncentráció növekedésével. Mások is osztják újabban e véleményét.

Az Egyesült Államokban két szakaszban zajlik, a nevezetes *Nurses Health Study* vizsgálat, 1976 ill. 1989 óta. A vizsgálatban több mint 100 000 ápolónő vesz részt, akik sorsát rizikó és klinikai státuszuk kérdőíves és részben vizsgálatokkal kiegészített felmérésével, Pilot Study-k közbeiktatásával évtizeden át figyelik. Meglepő végeredményre jutottak, miszerint, azok az ápolónők, akik az USA táplálkozási irányelvei szerint (táplálkozási piramis – zsírkorlátozás, bőséges szénhidrát-fogyasztás) táplálkoztak, ugyanolyan gyakran betegedtek meg krónikus szív- és érrendszeri és daganatos betegségekben, mint akik ettől eltérően táplálkoztak. Elsősorban azok híztak el, akik finomított szénhidrátokat – kenyér, rizs, krumpli stb. – fogyasztottak, míg a teljes kiőrlésű gabonafélék fogyasztása kedvező hatású volt (4 „B”).

Willett, Katannal és Grundyval együtt a N. Engl. J. Med.-be írt vitacikkükben teszik fel a kérdést, hogy kell e (továbbra is) az alacsony zsír, magas szénhidrát-tartalmú diétát mindenkinek ajánlani. Válaszuk, hogy túl kell lépni a „low fat” diétán (5 „B”).

Willett 2002-ben egy másik dolgozata címében úgy fogalmaz: Dietary fat plays a major role in obesity: no (6). Fentieket is alátámasztják, hogy miközben az Egyesült Államokban 1971 és 2000 között az elhízottak aránya 14,5%-ról 30,9%-ra nőtt, ugyanezen idő alatt a energia bevitel emelkedése férfiakban-nőkben 2450/1542 kcal-ról 2618/1877 kcal-ra, a szénhidrát bevitel 42,4/45,4 %-ról, 49,0/51,6%-ra emelkedett, a zsírbevitel 36,9/36,5 %-ról 32,8/32,8%-ra csökkent. Az elhízás növekedésével párhuzamosan tehát a szénhidrát bevitel férfiakban 7, a nőkben 6%-kal nőtt, miközben a zsírbevitel mintegy 4%-kal csökkent (1. táblázat).

1. táblázat

A lakosság táplálkozásának változása 1971 és 2000 között az USA-ban

Férfiak	Nők				Változás
	1971	2000	1971	2000	
Energia (kcal)	2540	2618	1542	1877	+2-300 kcal
Zsírbevitel	36,9%	32,8%	36,1%	32,8%	-4%
Szénhidrát bevitel	42,4%	49,0%	45,4%	51,6%	+7%

Willett a fentiek alapján egy új táplálkozási piramist is kialakított (7 „A”) magas glikémiás indexű kenyér, rizs, burgonya és tésztafélék a piramis aljáról a piramis csúcsára, tehát csak a ritkán fogyasztandó táplálékok közé kerülnének a lakosság részére szóló táplálkozási ajánlásokban, és értelemszerűen még inkább az elhízás diétás kezelésében. A mellékelt 1. ábrán a klasszikus amerikai táplálkozási piramis és a Harvard Egyetem piramisa látható.

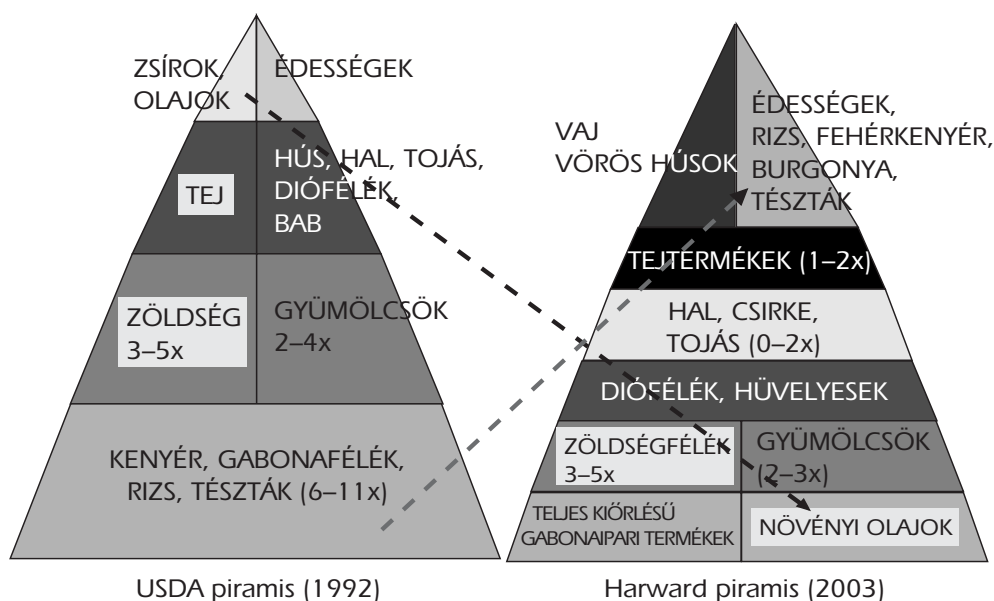
Glikémiás index

A fentiek háttérben az áll, hogy bizonyos szerkezeti változások indokoltak a szénhidrát fogyasztáson belül is. A kedvezőtlen változásokat a magas glikémiás indexű táplálékok okozták, mint amilyenek, pl. a legjobban felszívódó, 90%-os glikémiás indexű burgonyapüré, a méz, különböző pelyhek, cukros üdítő italok. A 70–90% közötti glikémiás index körbe tartozik a fehér és a félbarna kenyér, valamint a főtt tésztafélék, az 50–70%-osok közé a barnakenyér, a 30–50%-osok közé a gyümölcsök és a durum lisztből készült tészták. A legalacsonyabb glikémiás indexű kevésbé gyorsan felszívódó ételek közé tartoznak a hüvelyesek, bab, borsó, lencse, a dió, mogyoró, a korpás müzlik és különböző zöldségek. Használják még a glikémiás terhelés fogalmát is, mely a szénhidrát mennyiségének és a glikémiás indexnek a szorzata (8). A Nurses Health Study eredményei alapján, az alacsony glikémiás indexű táplálkozás nemcsak az elhízás, hanem a 2-es típusú diabétesz és a ISZB kockázatát is csökkenti (9, 10).

Zsírszegény és szénhidrátszegény diéták összehasonlítása

2003-ban a JAMA-ban testsúlycsökkentő vizsgálatokról 1966 és 2003 között megjelent 107 cikk adatait összegezték (23). A résztvevő 3268 betegből 603 beteg kapott alacsony szénhidrát tartalmú (<60 g) diétát. A vizsgálatok összegzése szerint a testsúlycsökkenés mértéke pozitívan korrelált a diéta időtartamával és a kalóriaelfelvétel redukcióval, de nem volt szignifikáns összefüggés a szénhidrát tartalom mennyiségével. Az

Élelem piramis



1. ábra

alacsony szénhidrát tartalmú diéta ugyanakkor nem okozott kedvezőtlen eltérést sem a lipid, sem a vércukor vagy inzulin szintekben és a vérnyomás értékekben sem. Ezen összegzés szerint tehát az alacsony szénhidrát tartalmú diéta nem múlta felül a testsúlycsökkenésben a magas szénhidrát tartalmú (tehát zsírszegény diétát), de nem is maradt el tőle.

Az egyik legnevesebb orvosi szaklapban, a New England Journal of Medicine-ben 2003-ban publikáltak két összehasonlító vizsgálatot. Az alacsony szénhidrát (magas fehérje) tartalmú ún. Atkins diétát, a hagyományos alacsony zsírtartalmú diétával hasonlították össze. A 63 elhízott egyén randomizált vizsgálatában (11) a testsúlycsökkenés az Atkins (alacsony szénhidrát) csoportban 3 hónap után 15 font (a testsúly $-6,8\%$ -a), a zsírszegény diétával 5 font ($-2,7\%$) volt. 6 hónap után 15,4/7% font ($-7/-3,2\%$) volt az Atkins csoport javára, egy év után a különbség csökkent, az aktív csoport tagjai 15 font súlyvesztésből 5-öt visszahíztak, míg a zsírszegény diétán levők a 7 fontból kevesebbet, 2 fontot. A differencia egy év után végül is nem volt statisztikailag szignifikáns ($-4,4/-2,5\%$). A koleszterin és LDL-Ch szintek három hó után nem különböztek egymástól.

A másik közölt vizsgálatban 132 súlyosan elhízottak (BMI > 40) randomizáltak hasonló két fajta diétára (12). Az aktív csoport három hó alatt 5,8 kg-t, a zsírszegény diétázók pedig 1,9 kg-t fogytak ($p < 0,001$), sőt a szénhidrátszegény diétán levőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a triglycerid szint és javult az inzulin szenzitivitás. A vizsgálatot csak a résztvevők 60%-a fejezte be.

2004-ben az Ann.Intenn.Med.-ben közölték Yancy és munkatársai vizsgálatát (13), melyben egy alacsony szénhidrát tartalmú ketogén diétát (20 gr szénhidrát) hasonlítottak össze egy zsírszegény, kalóriaszegény diétával ($n=120$). A szénhidrát szegény diétán levők nagyobb arányban vitték végig a vizsgálatot és szignifikánsan ($p < 0,001$) többet fogytak, s a triglycerid és HDL-koleszterin változások is kedvezőbbek voltak. A vizsgálatokból és az említett összegzésből annyi következtetést le lehet vonni, hogy a testsúlycsökkenésben és a lipid szintek vonatkozásában a zsírszegény diéta nem múlja felül a szénhidrát szegény diétát, sőt azt is, hogy rövidebb távon, 3–6 hónapos időtartam alatt a szénhidrátszegény diéta eredményesebb lehet. Ennek prioritására még nincsenek testületi állásfoglalások, az American Diabetes Association képviselője a kalória bevitel csökkentésének elsőrendű fontosságát hangsúlyozva reagált a fejleményekre.

Az Atkins-diétáról

Ehelyütt kitérnénk a főleg indíttatásában szélsőséges Atkins diétára (14 „B”), mely közel nem azonos egy ésszerű, a magas glikaemiás indexű szénhidrátokat korlátozó diétával. Az Atkins diéta két hétig napi 20 g

szénhidrátot tartalmaz magas zsír és fehérje fogyasztás mellett, ketózással jár, mely akár intézeti kontrollt is igényelhetne. Ezután heti 5 grammal növelhető a szénhidrát bevitel, így ez a kezelés 5. hetén éri el 30-at, a 10. héten a 60 grammot, mely értékeket még mindig az alacsony szénhidrát bevitel kategóriába sorolják. Ezután lehet heti 10 grammal növelve a kezelés 20. hetében elérni – főleg alacsony glikaemiás indexű szénhidrátokkal – a 120 grammot, mely mellett elméletileg már kevésbé lehet számítani olyan mellékhatásokra, mint a ketózisban előfordulható ritmuszavarok, a nephrolithiasis keletkezése, az agyi glukóz ellátás insufficienciája. Az Atkins diéta másik kérdéses oldala a korlátlan zsírbevitel, mely minden eddigi evidence based adatból következőn atherogén. Az igazság kedvéért azonban hozzátehető, hogy ezek az elméletileg várható mellékhatások – a zsírbevitelt illetően a Seven Countries Study-n, ill. migrációs vizsgálatokon túl – prospektív vizsgálatokkal kevésbé vannak alátámasztva, de az Atkins diéta hosszú távú – testsúlyra, metabolikus paraméterekre – kifejtett kedvező hatása sem. Ugyanakkor az Atkins diétával történt vizsgálatok használnak, hogy felhívta a figyelmet a szénhidrát korlátozás jelentőségére.

A Szent Imre Kórház Lipid Részlegén kialakított, évek óta használt hosszú távú ambuláns 1200 kcal diétának tápanyag összetétele megközelítően 30% zsír, 40%-a szénhidrát, 30% fehérje, ami durván megfelel a napi 40 g zsír, 120 g szénhidrát és 80 g fehérje bevitelnek (15).

A kontroll, az oktatás, a motiváció, a bevezetés jelentősége

A testsúlycsökkenésnél nagyon fontos az ellenőrzés, az orvosi kontroll. Magára hagyott fogyókúrázók elgyengülnek, vizsgálatok felmérése szerint a betegek fele féléven belül feladja a szigorú diétát. Igen fontos a motiváció, ami lehet esztétikai természetű, főleg nőknél, de komoly lökést adhat a diétához, a társuló rizikófaktorok felderítése, illetve kiküszöbölésének ígérete sikeres testsúlycsökkenés esetén.

Ilyen rizikópáciensek testsúlycsökkenésében segíthet a VLCD diéta (Very Low Calory Diet), melyet sok helyen a diétás kezelések beindítására használnak. A Szent Imre Kórház IV. Belosztályának Lipid Részlegén 1983 óta mintegy 13 000 beteggel vittünk végig testsúlycsökkentő programokat, intézetben, mely három részből áll. Egy 600–800 kalóriás egyhetes diétából, mely sikerélménnyel jár, hisz az átlagos fogyás 3,9 kg volt. Emellett történik belgyógyászati, szükség esetén endokrinológiai, kardiológiai kivizsgálás a rizikó és klinikai státusz felderítésére, a talált eltérések szükség szerinti kezelésének beindításával. Ezenkívül ezt az egyhetes tartózkodást kihasználjuk arra, hogy a Lipid Ambulanciánkról

beutalt, majd később ott gondozott betegeket kiképezzük az életmódváltásra, hosszú távú 1200–1500 kalóriájú diétájukra, csoportfoglalkozások, dietetikai tanácsadás, videofilmek segítségével, napi tornaprogramokkal, majd Lipid Klub foglalkozással. A VLCD diéta szoros intézeti, laboratóriumi, orvosi EKG ellenőrzést igényel, emellett komoly szövődményünk nem jelentkezett, kezdetben 4 esetben észleltünk múló – kálium hiánnyal összefüggő – ritmuszavart. A betegek supplementációja ásványi anyagokkal, vitaminokkal, napi 2,5 liter folyadék bevitellel történik, ez a kezelés része. Ha lenne lehetőség hosszabb VLCD kezelésére – Nyugaton eléggé elterjedt – annak ellene szólna többek közt az is, hogy a szervezet a VLCD diétával szemben 7–10 nap után érdemben védekezni kezd, lelassítja az alapanyagcseréjét és aztán hiába esznek kevesebbet, abból több hasznosul és a sikerélmény is elvész.

1520 elhízott, VLCD diétát tartó betegünk eseteinek feldolgozása szerint az átlag életkoruk 43,9 év volt, a férfiak testsúlya átlag 121,8, a nők 100,7 kg, háskörfogatuk 109,1 ill. 106,4 cm volt, a BMI átlag pedig 37,8 kg/m². Más metabolikus rizikófaktor csak a betegek 9%-ban nem fordult elő. 64%-ának volt hypertóniája, 44%-nál IFG, IGT vagy diabétesz volt kimutatható, 82%-nál valamilyen dyslipidaemia és az elhízottak 32%-ában a Kaplan féle deadly quartet, a metabolikus szindróma is jelen volt. A hosszú évek alatt több száz olyan betegünk jött össze, akinek kórházi indítású, otthon folytatott ambuláns programmal sikerül 20–30 kg tartós fogyást elérni, fenntartani. Szoros ellenőrzés alatt álló betegeink közel felének súlya kevesebb egy év múlva is, mint induláskor volt. Általában a fogyókúrák során betegek 90–95%-a egy éves időtartam során visszahizza a leadott súlyát. A VLCD diéta intézeti külön körülmények között alkalmas hosszú távú testsúlycsökkentő program bevezetésére. Több nagy vizsgálatot is úgy terveztek, hogy a betegek diétás kiképzését, compliance-nak felmérését VLCD diétával intézetben kezdték el.

Viselkedés – magatartás terápia

Ennek részleteire a cikk keretében nincs mód kitérni, a téma a diétára és a gyógyszeres kezelésre korlátozódik. Annyit azonban legalább itt is meg kell jegyezni, hogy a diéta betarthatóságához, a fogyókúra eredményességéhez nélkülözhetetlenek olyan tényezők is, mint – felsorolásszerűen említve – a diétás napló vezetése, az önellenőrzés, a csoportos fogyókúra előnyének kihasználása, a kísértések kivédése az ún. stimulus technikákkal, spájzolás elkerülése, étkezés lassítása, az étkezésre szánt idő limitálásával, az asztalnál az evésre koncentráció, a táplálkozási ismeretek elsajátítása, a reális célkitűzés – 10% testsúlycsökkenés – elfogadása és így tovább. Mindezek megvalósításához ideális esetben pszichológus segítségére is szükség lehet.

A fizikai aktivitás

Nélkülözhetetlen komponense a testsúlycsökkentő programnak. Ennek a cikknek nem témája, de legalább azt meg kell említeni, hogy a mozgás egy pozitív attitűd, az ezzel elért fogyás kizárólag a zsírszövetből történik, 2–3 napig is fokozhatja az alapanyagcserét és javítja a keringési, légzési rendszer és az egész szervezet általános egészségi állapotát.

A gyógyszeres kezelés

A rizikófaktorok elleni küzdelemben nemcsak életmód változással, hanem gyógyszerek segítségével is lehetett jelentős eredményeket elérni. A statinok megjelenése, a modern antihypertensív szerek arzenálja, az inzulin rezisztenciát is befolyásoló metformin és gliptazonok előtérbe kerülése az anyagcsere betegségek területén meghatározó szerepet játszanak. Sajnos az elhízás vonatkozásában ilyen átütő gyógyszeres sikert még nem lehetett elérni, talán csak az utolsó években jutottunk előre. Érdemes áttekinteni röviden az elhízás gyógyszeres kezelésének történetét és a jelenlegi lehetőségeket.

Az elhízás gyógyszeres kezelése

Az efedrin 1924-es felfedezése óta több mint félszázadon át az elhízás gyógyszeres kezelésében a központi idegrendszerű támadáspontú efedrinnel, ill. amfetamin származékokkal próbálkoztak. Abban a doppingszerűen felfokozott állapotban, melyet ezek a gyógyszerek létrehoztak, átmenetileg csökkent az étvágy, azonban a központi idegrendszert izgató mellékhatások és az esetek 20%-ában létrejövő hozzászokás miatt nem lehetett e szereket biztonságosan és eredményesen alkalmazni. Közülük hazánkban a Gracidint és a Desopimont forgalmazták, de társaikkal együtt ezek egy részét világszerte előbb-utóbb kivonták a forgalomból. Ebből a csoportból csak a mazindol (Teronac) van hazánkban még forgalomban, melynek mérsékelt étvágycsökkentő hatása a jelentős mellékhatások mellett a gyakorlatban alig hasznosítható. A 80-as években nagy reményeket keltett, amikor a fenfluramin és származékai, a dexfenfluramin (Isolipan) forgalomba kerültek, melyek jól csökkentették a serotonin szint helyreállításával az étvágyat, a nassolási kényszert, és jelentős testsúlycsökkenést lehetett velük elérni. Kiderült azonban – igaz, nagyon ritkán – hogy primér pulmonális hypertensio keletkezésével voltak kapcsolatba hozhatók. Később 1997-ben 24 phentermin és dexfenfluramint fogyasztó nőbetegknél olyan vitiumokat mutattak ki a Mayo Klinikán, amelyre korábbi anamnesztikus adatok nem voltak. A jelenség pontos oka nem egészen tisztázott, feltételezték, hogy a vér

emelkedett serotonin szintjével függne össze, ezt azonban – ahogy hazánkban Halmy vizsgálatai is igazolták – nem lehetett bizonyítani. Az említett két súlyos mellékhatás viszont elég volt ahhoz, hogy a gyártó cég, a Servier kivonja a dexfenfluramint a forgalomból.

Ezután két éven át hatékony és biztonságos gyógyszer nélkül maradtunk az elhízás kezelésében.

A sibutramin

A sibutramint megelőző korábbi chatecholaminerg, dopaminerg szerek, de a serotoninerg dexfenfluramin is igen kifejezetten avatkoztak be a folyamatokba, a dexfenfluramin például nemcsak a serotonin reuptakeet gátolja a szinapszisoknál, hanem a serotonin release-t is fokozta, mely ráadásul kevésbé természetes módja a serotonin szint növelésének.

A sibutramin (Reductil) ezektől eltérő hatásmechanizmusú és kevésbé drasztikus hatású szer, a serotonin és noradrenalin reuptake-et gátolja, de a release-t nem fokozza. Hatásának következtében növekszik a teltségérzés és a thermogenesis. Nem kötődik a dopaminerg receptorokhoz. Szokásos adagja napi egyszer 10 mg, mely szükség esetén 15 mg-ra növelhető. A sibutramin mellékhatásai csak az esetek kis részében jelentkeznek, ezek elsősorban szimpatomimetikus jellegűek, alvászavar, fejfájás, szájszárazság, székrekedés, valamint a vérnyomás néhány Hgmm-es növekedése fordulhat elő, melyet ellensúlyozhat a segítségével elért testsúlycsökkenés, mely általában a vérnyomást is csökkenti. A pulzusszám helyenként emelkedhet (<5/min). Az alkalmazási előirat szerint nem ajánlott szív- és érrendszeri betegségben, ritmuszavarban, nem jól beállított hypertóniában (RR>140/95 Hgmm) és pszichiátriai betegeknek. Jelenleg részt veszünk egy nagy multicentrikus, nemzetközi vizsgálatban, mely 5 évig vizsgálja a sibutramin hatását és biztonságosságát elhízott szívbetegben és cukorbetegben is.

Sibutraminnal már sok eredményes vizsgálat történt mintegy 12 000 résztvevővel. *Appfelbaum és mtsai* (16) 4 hetes VLCD (200–800 kalória) diéta után a respondereknek (>6 kg fogyás) egy évig adtak sibutramint diéta mellett. A gyógyszereszedők 5,2 kg-mot fogytak, a placebo kapók súlya 0,5 kg-mal több volt, mint induláskor.

Saját vizsgálatunk során, melyet egy hetes intézeti VLCD 500 kalóriás diétával vezetünk be 4,2 kg testsúlycsökkenéssel, három hónapig adtunk 10 mg sibutramint egy 1200–1500 kalóriás diéta mellett. Ezek hatására a testsúly még további 8,2 kg-ot csökkent, a lipid paraméterek kedvező változásával együtt.

A legnagyobb formátumú vizsgálat sibutraminnal a STORM Study (17) volt, melyben először nyílt vizsgálatban 600 beteget kezeltek 6 hónapig, melynek követ-

keztében 11,3 kg-os testsúlycsökkenés következett be. Azokat, akiknél több mint 5% testsúlycsökkenést lehetett elérni, egy folytatólagos, másfél éves randomizált placebo kontroll vizsgálatba vonták be, ahol az energiaszükségletnél 600 kalóriával kevesebb diétát tartó és 10 mg sibutramint kapó 204 beteg az első félévben elért testsúlycsökkenést majdnem megtartotta (–10,2 kg), a placebo kapó diétázó betegek mintegy 6 kg-ot visszahíztak. Az első félévben elért fogyás 80%-át megtartotta a sibutramint szedők 43%-a, míg a placebo szedőknek csak 16%-a. Szignifikánsan kedvező irányban javultak a triglycerid-, LDL-koleszterin-, inzulin, és HDL-koleszterin szintek is. A két éves vizsgálat során a kiesés aránya mind a sibutramin, mind a placebo csoportban magas volt, 42–50%, de mellékhatás miatt csak 14%, a placebo csoportból pedig 5% vált ki a vizsgálatból. A sibutramin csoportban a vérnyomás-emelkedés +0,1 Hgmm-es systolés és +2,3 Hgmm-es diastolés érték, a pulzusszám-emelkedés 4,1/min volt. A vizsgálatban az alkalmazási előiratban szereplő ellenjavallat alapján coronaria betegek, nem beállított hypertóniások, szív- és érrendszeri betegek nem vettek részt. Az ebben a vizsgálatban elért eredmények felülmúlták a korábbi, mind 6 hónap alatt, mind két év után kimutatható testsúlycsökkentési eredményeket. A sibutramin kezelés során mellékhatásként több mint 10%-ban szájszárazsággal, alvászavarral, székrekedéssel, kevesebb mint 10%-ban tachycardiával, vérnyomás-emelkedéssel, anxietással számolhatunk.

Orlistat

Az eddigiektől eltérő, teljesen új hatásmechanizmusú, nem centralisan ható szer került 1999-ben hazánkban is forgalomba, az orlistat (Xenical). Az orlistat egy szelektív lipáz inhibitor, mely a táplálékkal elfogyasztott zsíroknak a felszívódását akadályozza meg, azoknak mintegy 30%-a kiürül a széklettel. Ezen zsírok távozása a széklettől elkülönülten látható. Ugyanakkor, ha az elhízott egyén sok zsírt fogyaszt, akkor a zsírok távozása kellemetlenségekhez vezethet. Ennek pozitívuma, hogy az illetőt a diéta betartására ösztönzi. Ez is hozzájárulhat annak a diétás tanácsnak a betartásához, hogy az elfogyasztott tápláléknak csak maximum 25–30%-a származzon zsírból. Egy ilyen 1200–1500 kalóriás diétával mintegy 1000 kalóriával kevesebbet fogyaszt az egyén a korábbi energiafelvételénél, és emellett még az elfogyasztott zsír egy részének távozása plusz néhány száz kalória energiavesztést is jelent. Az orlistatot is számos vizsgálatban tesztelték, általában 3x120 mg dózisban, több hosszú távú vizsgálat is történt 1–2 éves időtartamban. Az egyik ilyen, 15 európai centrumban végzett vizsgálatról *Sjöstrom és mtsai* (18) számoltak be, ahol az átlagos fogyás 10,25 kg-os volt, melyet sikerült is fenntartani. Egy másik vizsgálatban 2. típusú cukorbetegben 6,1%-os testsúlycsökkenést

lehetett hosszú távon elérni. *Davidson és mtsai.* vizsgálatában az elért testsúlycsökkenés 8,8% volt. A zsírban oldódó vitaminok koncentrációi csaknem szignifikáns mértékben változtak, permanensen alacsony vitaminszintek csak az esetek 4–5%-ában fordultak elő, és a betegek 12%-a kapott vitamin pótlást. A mellékhatások az olajos szélettől eltekintve az idő haladásával lényegesen csökkentek, a második évben a hasi panaszok, a diarrhoe, a flatulencia, a „flatus with discharge” jelenség már csak néhány %-ban fordult elő. Az orlistat a zsírbevittet szelektíven csökkenti, így nem véletlen, hogy a lipid paraméterek, a koleszterin-, a triglycerid szint, az atherogen index, sőt az inzulinszint, valamint az Lp/a szint is csökkent.

Magyarországon két vizsgálatban vettünk részt, mely a Xenical hatását vizsgálta. 60 betegünk három hónap alatt 5,4 kg-ot fogyott, mellékhatás miatt senki nem esett ki a vizsgálatból. Egy másik vizsgálatban 257 beteg testsúlycsökkenése 10,4 kg volt 6 hónap alatt, miközben a haskörfogat 10,9 cm-rel, a BMI 36-ról 32,6-re csökkent a diéta és a napi 2–3x adott 120 mg Xenical hatására.

Hazánkban *Paragh és mtsai-val* (19) az orlistat kedvező hatását mutattuk ki az antioxidáns folyamatra, a paraoxonáze aktivitás növekedése alapján. Figyelmet keltettek az orlistattal diabéteszben végzett vizsgálatok, Merckforminnal, sőt inzulinval kezelt cukorbetegben, ahol a szelektív zsírbevittet-csökkentés nem volt kihatással a szénhidrát-bevitelre, így hypoglycaemiára sem hajlamosított. Jelentős szerepe lehet az orlistatnak a diabéteszekben 80%-ban található elhízás kezelésében. Annál is inkább, mert ismert adat, hogy a cukorbeteg nehezebben fogyasztható és a diabetes beállítása meg nem csökkenti, hanem inkább növeli a testsúlyt (glukozuriás energiavesztés elmaradása?). *Heysmfield és mtsai.* 3 vizsgálat metaanalízisében összegezték, hogy szignifikánsan kevesebb diabétesz fejlődött ki IGT-ből (3,0/7,6%), vagy IGT normoglycaemiás állapotból (6,6/10,8%) Xenical kezelés mellett, placebohoz viszonyítva.

A 2002-ben publikált XENDOS vizsgálatban (20) pedig 3304, nagyrészt normoglycaemiás, 21%-ban pedig IGT-s egyénben a 4 éves vizsgálat során 32%-kal kevesebb diabétesz alakult ki a Xenicalt szedőknél a placebo csoporthoz képest. A diabétesz kumulatív incidenciáját csökkentő Xenical kezelés ill. vizsgálatok evidence based bizonyítékként szolgálhatnak a Xenical kezelés indikáltságára. Az elhízás kezelési irányelveit figyelembe véve speciális helye is van az orlistatnak, mivel nem szívódik fel, nincs központi vagy szimpatomimetikus hatása, így ischaemiás szívbetegségben, valamint hypertóniában 140/95 Hgmm felett is adható. Egy folyamatban lévő 7 éves nagy amerikai, kemény végpontú, az elhízás kezelésének eredményességét felmérő secunder prevenciós vizsgálatban ennek megfelelően vonják be a betegeket a terápiába.

A sibutramin és az orlistat egyébként eltérő hatás-

mechanizmusuk révén ideálisan egészítenék ki egymást az elhízás gyógyszeres kezelésében. Ennek akadálya csak a társadalombiztosítási támogatás hiánya. Miután az elhízás gyógyszeres kezelése jelenleg nem kap támogatást, mindenképpen indokolt lenne mielőbb legalább egy szelektív támogatás bevezetése, bizonyos BMI érték feletti, társ-rizikófaktorokkal terhelt elhízottak részére.

Egyéb gyógyszerek

Az elhízás gyógyszeres kezelésére a sibutramin és az orlistat a két fő gyakorlati lehetőség. Más gyógyszerrel is próbálkoznak. Hazánkban forgalomban van még a mazindol (Teronac), mely az étvágyat csökkenti, de a központi idegrendszert izgató mellékhatásokkal terheli. A serotoninerger hatású antidepresszánsok nem egyértelmű hatással vannak az elhízásra és a testsúlyra. Leginkább a fluoxetint (Prozac) ajánlják ilyen esetekben, bár az eredmények ellentmondóak. Érdekes megfigyelés, hogy egyes antiepilepticumként használt szerek, pl. a topiramát jelentős testsúlycsökkenést okozott epilepsziás betegekben, ezt további klinikai vizsgálatokkal kell tisztázni. Az inzulin rezisztenciában és obesitasban szerepet játszó tumor nekrosis faktor is befolyásolható gyógyszeres úton. *Winkler és mtsai* pentoxifilinnel történő kezelés során értek el biztató eredményeket. Vannak kísérletek a táplálékfelvételt redukáló cholecystokinin befolyásolására illetve az étvágyat stimuláló neuropeptid Y blokkolására, illetve β_3 adrenerg receptor agonisták kifejlesztésére, mely utóbbiak az alapanyagcserét fokozzák. Megalapozott várakozásokkal tekintenek a leptin kutatások elé. Állatkísérletekben a leptin hiánya egérben elhízást, bevétele fogyást okozott. A kövér emberek vérében azonban nem kevés, hanem sok leptin van, mely a leptin agyi receptorainak diszfunkciója, vagy leptin rezisztenciája miatt nem jut el a hypothalamusba. További vizsgálatok szükségesek addig, amíg a klinikai vizsgálatokra is sor kerülhet.

Rimonabant

Új lehetőség nyílt az elhízás gyógyszeres kezelésében a legújabb kutatások alapján. Egy anyag, a rimonabant blokkolja a cannabinoid kötő CB1 receptorokat. Ezek főleg az agyban (hypothalamusban) és a zsírszövetekben fordulnak elő. A CB1 receptorok nikotinfüggés, fokozott étvágy – kényszerevés esetén fokozottan, túlzott aktivitással működnek. A rimonabant blokkolni tudja ezt a folyamatot, csökkentve ezzel az evés, illetve a cigaretta utáni vágyat. A rimonabantot gyógyszerként előállították, vele több, 3. fázisú vizsgálat van folyamatban. Az ún. RIO-programban 6600 egyénre kifejlesztett hatását vizsgálják a testsúlycsökkentés és a metabolikus paraméterek szempontjából, a STRATUS-

programban (n=6500) pedig a dohányzásról való leszokás elősegítését.

A RIO vizsgálatok közül a RIO Európa-ban (21) a vizsgálat 1507 elhízott beteggel indult, 1 év alatt a 20 mg rimonabantot szedők 8,6 kg-ot fogytak, a placebo csoportban észlelt 3,6 kg-val szemben. A haskőrfogat változása -8,6 versus -4,5 cm volt. Több mint 5% testsúlycsökkenés következett be a 20 mg-ot szedők 67%-ában, (a placebot szedők 30,5%-ánál). Szignifikánsan javultak a lipid-paraméterek, az inzulin érzékenység s a metabolikus szindróma kritériumainak megfelelők aránya is 42,2%-ról 19,6%-ra csökkent. A mellékhatások miatt kiesettek száma 14,5, ill. 9,2% volt. A vérnyomás és pulzus értékek nem változtak.

A gyógyszer Acomplia néven az idén kerül forgalomba az Egyesült Államokban, jövőre az EU-országokban.

Az elhízás gyógyszeres kezelési irányelvei

Az elhízás kezelésében kétségtelen alapvető a diéta, a viselkedésterápia, a fizikai aktivitás, de meg kell jegyezni, hogy a hypercholesterineamia vagy a hypertonia, sőt a diabétesz kezelésében is a betegek rossz compliance-a miatt az áttörést gyógyszerek hozták. Várható, hogy a jövőben az elhízás gyógyszeres kezelése – beleértve a folyamatban levő, kifejlesztendő gyógyszereket is – az eddiginél nagyobb szerepet kaphat. A rizikófaktorok kezelésében irányelveket dolgoztak ki arra vonatkozóan, hogy milyen eltérés és milyen rizikóstatusz mellett kell megkezdeni az orvosi – gyógyszeres – kezelést. Az elhízás kezelésének vonatkozásában ilyen összehangolt, egyértelmű, illetve a nagy kockázatú, nem atherosclerotikus betegek csoportjára vonatkozó állásfoglalások nincsenek. A fentiekből azonban egyértelműen következik, hogy az elhízás kezelésében is hasonló elvek szerint járunk el. Ezt figyelembe véve állította össze a Magyar Elhízástudományi Társaság, valamint a Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia, (22.) az 2. táblázatot, miszerint ISZB és ekvivalensei, diabétesz és metabolikus szindróma esetén már 25-ös

BMI felett, ezek hiányában legalább két rizikófaktor jelenléte esetén 27-es BMI felett indokolt orvosi kezelés. A 30-as BMI feletti, tehát az orvosi értelemben vett elhízásnál pedig a rizikófaktorok hiányában is indokolt lehet a kezelés, bár – pl. saját felméréseink szerint – csak az esetek 9%-ában nem társult legalább egy rizikófaktor az elhízáshoz. Sokan csak 30-as BMI felett, vagy más rizikófaktorok jelenléte esetén 27-es BMI felett javasolnak gyógyszeres kezelést.

A kezelés reális célkitűzése ugyanakkor a 10%-os testsúlycsökkentés, ezzel azonban az esetek nagyobb részében csak megközelíthetjük, de nem tudjuk elérni az ideális célértéket.

Hogyan értelmezzük az orvosi kezelést? Ezen azt érthetjük hogy a fogyókúrát orvosnak és lehetőleg dietetikusnak kell irányítania, mely már magába foglalja a beteg rizikóstatuszának felmérését, kivizsgálását és amennyiben az orvos úgy ítéli meg, hogy az adott beteg esetében elhízás elleni gyógyszeres kezelés is szóba jön, akkor a fenti irányelvek számára irányadók lehetnek abban, hogy mikor kezdjen gyógyszeres kezelést. Ezzel kapcsolatban irányadó, hogy a cardiovascularis betegségekben, valamint nem beállított hypertoniában (>145/90 Hgmm), tachycardiában (>80/min) a sibutramin ellenjavallt, így ezekben az esetekben már a 25–27-es közötti BMI is szóba jövő gyógyszer a jelenlegi választékból az orlistat lehet. A felsorolt betegségeken kívül diabéteszben, metabolikus szindrómában, valamint a két másik kockázati kategóriában (normális vérnyomás mellett) a Xenical és a Reductil egyaránt alkalmazható.

A két gyógyszer teljesen eltérő hatásmechanizmusa alapján elvileg kombinálható is.

Tekintettel arra, hogy az elhízáshoz előbb-utóbb menetrend szerint csatlakoznak egyéb rizikófaktorok, főleg a hypertónia, dyslipidaema, a glukoz-intolerancia is, fontos szempont, hogy ezek kezelésében olyan gyógyszert kell választanunk, amelyek metabolikusan legalább neutrális, de lehetőség szerint kedvező hatásúak. Ilyenek pl. az antihypertensivumok közül az inzulin érzékenységre kedvezően ható enalapril, ramipril, ill. losartan, valsartan, az egyúttal a lipidekre is kedvező

Célértékek elhízásban

Koszorúér-betegség – Perifériás érbetegség Cerebrovascularis szindróma Diabetes mellitus – Metabolikus szindróma	Tünetmentes, nagy kockázatú állapot
BMI <25 kg/m ² Haskőrfogat: <94 cm/férfi <80 cm/nő <u>Ha életmódváltoztatása nem elég,</u> ha ebben a kategóriában BMI <25 kg/m² ha bármikor a BMI 30	BMI <27 kg/m ² Haskőrfogat: <102 cm/férfi <88 cm/nő orvosi kezelés javasolt akkor, ha a tünetmentes, nagy kockázatú állapotban a BMI <27 kg/m² kg/m ² felett van

2. táblázat

zően ható doxazosin, diabéteszben pedig az elhízásra, inzulin érzékenységre is kedvező hatású metformin.

Az elhízás diétás és gyógyszeres kezelése tárgyalása végén hangsúlyozzuk, hogy a kezeléshez a viselkedésterápia, a fizikai tréning is hozzátartozik, kóros elhízás (BMI>40 kg/m²) kezelésében pedig intragastricus ballon, ill. gyomorszűkítő műtét is szóba jöhet.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elhízás kezelése 4 pilléren nyugszik: diéta, viselkedésterápia, fizikai tréning, és gyógyszeres kezelés. Kóros elhízás esetén ballon vagy sebészi terápia is szóba jöhet. A diétás kezelésben alapvető az energiabevitel csökkentése, hosszú távon nőknél 1200, férfiaknál 1500 kcal/nap. Ezen belül a Magyar Elhízástudományi Társaság kettős ajánlása szerint ha csak hypercholesterinaemia csatlakozott az elhízáshoz, akkor zsírszegény étrend (<30%) dominál. Atherogen dyslipidaemia, glukoiz-intolerancia, hypertonia esetén a magas glikémiás indexű szénhidrátok bevitelének korlátozása is szükséges. A gyógyszeres kezelésben a telítettség érzést fokozó sibutramin és a zsírfelszívódást gátló orlistat áll rendelkezésre. A jövő gyógyszerei közül az étvágyat s a nikotinéhséget egyaránt befolyásoló rimonobant forgalomba hozatala előtt állunk. A Terápiás Konszenzus irányelvei szerint nagykockázatú betegekben hosszú távon az ideális célértékre (BMI<25 kg/m²) kell törekednünk, de reális célkitűzésként 10%-os testsúly csökkenés is elfogadható, mely jelentősen javítja a rizikóstatust.

IRODALOM

1. Kékes E., Balog S., Császár A.: Megdöbentő statisztika – a hazai nagyszabású cardiovascularis rizikófelmérő program eredményeinek is mentése. *Granum*. 2004. VII/3. 5-9.
2. Fletcher GF, Grundy SM, Haynau L: Obesity Impact on Cardiovascular disease. *Future Publ. New York* 1999. 3-31.
3. Reaven G.M.: Diet and syndrome X. *Current Atherosclerosis Reports* 2, 503-507, 2000.
4. Majoire L., Mc Culloch, Feskanich P. et al: Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 72. 1214-1231.
5. Katan MB., Grundy SM., Willett WC. Should a low fat, high carbohydrate diet be recommended for every one? Beyond low fat diets. *N. Engl. J. Med* 1997. 37.563-7.
6. Willett WC.: Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Rev.* 2002. 3(2) 59-68.
7. Willett WC.: The dietary pyramid: does the foundation need repair? *Am. J. Clin Nutr.* 1998 68 218-219.

8. Zajkás G.: A glikaemiás index ismeretének jelentősége a gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004. IX/16. 492-497.

9. Willett WC., Monson J.A., Liu S.: Glycemic index, glycemic load and risk of 2 type diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. 76 (Suppl.): S 274-280.

10. Liu S., Willett WC, Stampfer M. et al.: A prospective study of dietary glycaemic load carbohydrate intake and risk of coronary heart disease in US women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1455-61.

11. Foster GD, Wyatt HR, James. O. Helil. et al: A Randomised Trial of a Low-Carbohydrate Diet for obesity. *NEJM*. 2003. 348. 2082-2090.

12. Samaha FF., Nayar Iqbal, Seshadri P. et al: A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *NEJM*. 2003. 348. 2074-2081.

13. Yancy WS., Olsen Mk., Guyton J.R. et al: A low carbohydrate ketogenic diet vs. a low fat diet to treat obesity and hyperlipidaemia in a randomised controlled trial. *Am. Intern. Med.* 2004; 140:769-777.

14. Atkins RC.: Dr. Atkins new diet revolution. Rev. Ed. New York: Avon Books. 1998.

15. Pados Gy.: Túlsúly – Elhízás megelőzése és kezelése. Medintel 2001.

16. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al.: Long term maintenance of weight loss after a very low calory diet (VLCD): a randomised blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am. J. Med* 1999; 106: 179-184.

17. James, W.P.T., Astrup, A., Finer, N., Kopelman, P et al: Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance (STORM). *Int. J. Obes.* 1998, 22 (Suppl. 3): 667.

18. Sjostrom, L. Rissanen, A. Andersen, T.: European Multicentre Orlistat Study Group: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Ter. Arkh.* 2000, 72, 50-54.

19. Audikovszky M, Pados Gy, Seres I, Paragh Gy: Obese betegek lipid profiljának és paraoxonáz aktivitásnak változása orlistat kezelést követően. *Orv. Hetil.* 142.50. 2779-2783.

20. Xendos (Xenical in the Prevention of Diabetes in obese Subjects): a landmark study. Sjostrom et al: Congress of ICO. Sao Paolo. 2002. Aug.

21. RIO-EUROPE: A Randomized Double-Blind Study of Weight Reducing Effect and Safety of Rimonabant in obese Patients with or without comorbidities. ESC. Munnich 2004 aug. 29. Abstract 106.

22. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: Terápiás Konszenzus a Cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. 2003. november 3. *Metabolizmus* 2004/1 1-50.

23. D.M. Bravata, Sanders L. Huang J. et al: Efficacy and Safety of Low – Carbohydrate Diets a Systemic Review. *JAMA* 2003. 289 1837-1850.