

PARAGH GYÖRGY DR., KATONA EVELIN DR., CSONGRÁDI ÉVA DR.,
JUHÁSZ ATTILA DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ ELHÍZÁS KOMPLEX KEZELÉSE

A TÚLSÚLY ÉS A MEGNÖVEKEDETT FÖLÖSLEGES ZSÍRSZÖVET NAPJAINKBAN IGEN JELENTŐS ORVOSI ÉS SZOCIÁLIS PROBLÉMÁT JELENT A FEJLŐDŐ ÉS A FEJLETT ORSZÁGOKBAN EGYARÁNT. AZ OBESITAS JELENTŐS MORBIDITÁSHOZ ÉS MORTALITÁSHOZ VEZET. A PONTOS DIAGNÓZIS JELENTŐS SZEREPPEL BÍR AZ ADEKVÁT TERÁPIA KIALAKÍTÁSÁBAN. SZINTÉN NAGYON FONTOS A BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTORAINAK PONTOS FELMÉRÉSE. A SZERZŐK ÖSSZEFOGLALJÁK A DIAGNÓZIS – A KEZELÉS LÉPÉSEIT KIHANGSÚLYOZVA –, A DIÉTA ÉS A FIZIKAI AKTIVITÁS JELENTŐSÉGÉT. ÁTTEKINTIK A KÜLÖNBÖZŐ DIÉTÁK JELLEMZŐIT, A GYÓGYSZERES KEZELÉST ÉS SPECIÁLIS REFRAKTER ESETEKBE A SEBÉSZI MEGOLDÁSOKAT, MINT AZ OBESITAS HATÉKONY ÉS KOMPLEX TERÁPIÁJÁNAK ALKOTÓELEMEIT.

KULCSSZAVAK: OBESITAS, KOMPLEX TERÁPIA, ORLISTAT, SIBUTRAMIN, SEBÉSZI TERÁPIA

COMPLEX TREATMENT OF OBESITY. EXECUTIVE BODY MASS AND BODY FAT CONTENT REPRESENT A VERY IMPORTANT MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM OF THE DEVELOPING AND DEVELOPED COUNTRIES NOWADAYS. OBESITY LEADS TO SUBSTANTIAL MORBIDITY/MORTALITY. THE CORRECT DIAGNOSIS IS VERY IMPORTANT FOR THE ADEQUATE STRATEGY IN THE THERAPY. ALSO VERY IMPORTANT TO CHARACTERIZE THE PATIENTS BASED ON THEIR CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. THE AUTHORS REVIEWED THE STEPS OF THE DIAGNOSIS, THE TREATMENT, AND THEY EMPHASIZED THE IMPORTANCE OF THE DIET AND PHYSICAL EXERCISE. THEY SUMMARIZED THE FEATURES OF DIFFERENT DIETS AND THE DRUG TREATMENT, AND IN SPECIAL REFRACTORY CASES THE SURGERY METHODS, THE COMPONENTS OF THE EFFECTIVE AND COMPLEX METHOD FOR MANAGING OBESITY.

KEYWORDS: OBESITY, COMPLEX MANAGEMENT, ORLISTAT, SIBUTRAMIN, SURGERY TREATMENT

EPIDEMIOLÓGIAI ADATOK

AZ ELHÍZÁS DEFINÍCIÓJA

Az obesitas népbetegségnek tekinthető. Az Amerikai Egyesült Államokban történt felmérés alapján 1971–1974 között a férfi lakosság 12%-a, a női lakosság 15%-a szenvedett obesitasban. 1988–1994 között ez az arány férfiaknál 20%, nőknél 5% volt, míg a férfi lakosság 40%-ának, a női lakosság 5%-ának volt túlsúlya (1). Európában 1997-ben történt felmérés alapján a férfi lakosság 10–20%-a, a női lakosság 10–25%-a szenved obesitasban (2). Magyarországon 1985–1988. között Bíró és Zajkás vizsgálata alapján a férfiak 58%-a, a nők 61,7%-a túlsúlyos, a férfiak 9%-a, a nők 15%-a súlyosan elhízott (3). A későbbiekben Halmy és mtsai. 20 ezer BM dolgozón végzett vizsgálata alapján 40%-osnak találták a túlsúlyos és 20%-osnak az elhí-

zottak arányát (4). A WHO becslése szerint a világon több mint 300 millió obes egyén él és az utóbbi 7 évben 50%-kal nőtt az obesitas gyakorisága (5). Ez azért is aggasztó, mert az utóbbi időben nagy arányban nő a gyermekori elhízás gyakorisága. Egyes felmérések szerint az iskolás gyermekek 2–10%-a, a pubertás korban lévők 15–20%-a obes. Az Amerikai Egyesült Államokban a 6–11 éves korosztály mintegy 25–30%-a elhízott. Ezek az adatok azért is elgondolkodtatóak, mert a korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a kisgyermekkor elhízása a felnőttkori elhízás gyakoriságát kétszerezésére, a kezdő iskoláskori elhízás 3–10-szeresére, míg a pubertás kori elhízás 5–20-szorosára növelte (6). Felvetődik az a kérdés, hogy mikor beszélünk elhízásról. A jelenlegi definíció alapján az elhízás a test zsírtartalmának olyan kóros mértékű felszaporodása, ami a testi, lelki egészséget károsan befolyásolja. A test zsírtartalma

a különböző életkorokban eltérő, így születéskor a teljes testtömeg 12%-át, 6 hónapos korban 30%-át, 10 éves korban 18%-át adja. 18 éves korban férfiaknál 15–18%, míg nőkben 20–25% a test zsírtartalma. Az elhízás során a zsírsejtekben trigliceridek rakódnak le. Kezdetben a zsírsejtek mérete nő, majd eléri maximális méretüket, és ezt követően osztódni kezdenek. A mérsékelt elhízás elsősorban a sejtek méretének növekedéséből adódik, míg az extrém elhízást a zsírsejtek proliferációjával magyarázhatjuk. A test zsírtartalmának populáció szintű meghatározása körülményes, ezért olyan mindenki által könnyen reprodukálható vizsgálómódszert kellett bevezetni, amellyel egyszerűen definiálhatjuk az elhízást. Erre a testtömeg-indexet használjuk. Testtömeg-index alatt a testsúly kg és a testmagasság méterekben kifejezett négyzetének a hányadosát értjük. Mértékegysége a kg/m². A WHO definíciója alapján

18,5 kg/m²-nél kisebb BMI-vel rendelkező egyént alultápláltnak, soványnak tartunk. 18,5–24,9 kg/m² közötti BMI reprezentálja a normál testsúlyt. 25–29,9 kg/m²-es BMI-vel rendelkezők a túlsúlyos egyének. 30 kg/m² felett elhízásról beszélünk. A 30–34,9 kg/m² közötti BMI az I. fokozatú elhízást, a 35–39,9 kg/m² közötti BMI a II. fokozatú elhízást, míg 40 kg/m²-nél nagyobb III. fokozatú elhízást, a súlyosan elhízott kategóriát jelenti (2) (1. táblázat). Az elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakran olyan anyagcsere-változásokat hoz létre, melyek rövid- és hosszú távon is veszélyeztetik az elhízott egyén életét, csökkentik életkilátását.

ELHÍZÁSHOZ TÁRSULÓ SZÖVŐDMÉNYEK

DIABÉTESZ

Számos tanulmány igazolta a súlytöbblet és a 2-es típusú diabétesz közötti szoros kapcsolatot (7, 8, 9). A 2-es típusú diabéteszes betegek 90%-a túlsúlyos vagy obes (10). A WHO becslése szerint 1997-ben 143 millió felnőttnek volt diabétesze, 2025-re ez a szám több mint megduplázódik, 300 millió körülire lesz tehető (10). A diabéteszben az elhízás szerepét igazolja az is, hogy a különböző tanulmányokban a testsúlycsökkenéssel szignifikánsan csökkenteni lehetett a 2-es típusú diabétesz, illetve a zavart glükóztolerancia kialakulását (11, 12, 13). Knowler és mtsai. vizsgálata szemléletesen mutatja a BMI-változás és a 2-es típusú diabétesz közötti összefüggést. A túlsúlyos betegeknél 20-40 szeresére nő a 2-es típusú diabétesz gyakorisága. Az obes betegeknél ez a gyakoriság 40–60-szorosra nő (14) (1. ábra). Az obesitas diabéteszben játszott szerepét igazolja az is, hogy 2-es típusú diabéteszes betegeknél a kalóriaszegény diéta javítja az inzulinrezisztenciát. Az ennek hatására létrejött súlycsökkenés tovább fokozza a javulást. A 2-es típusú diabéteszben 5%-os testsúlycsökkenés 1 évvel a diéta után csökkentette az éhomi vércukor-, inzulin-, HbA_{1c}-szintet és a per os antidiabetikum dózist is csökkenteni lehetett (15). Extrém obes betegeknél gyomor bypass-szal elért 30%-os testsúlycsökkenés normalizálta a vércukor és a HbA_{1c}-értéket a betegek mintegy 83%-ánál (16).

1. TÁBLÁZAT: A BMI KATEGÓRIÁINAK WHO SZERINTI OSZTÁLYOZÁSA

BMI	WHO OSZTÁLYOZÁS	SZOKVÁNYOS ELNEVEZÉS
<18,5 kg/m ²	ALULTÁPLÁLT	SOVÁNY
18,5–24,9 kg/m ²	–	NORMÁL SÚLY
25,0–29,9 kg/m ²	1. FOKOZATÚ ELHÍZÁS	TÚLSÚLYOS
30,0–39,9 kg/m ²	2. FOKOZATÚ ELHÍZÁS	KÖVÉR, ELHÍZOTT
>40,0 kg/m ²	3. FOKOZATÚ ELHÍZÁS	SÚLYOSAN ELHÍZOTT

HIPERTÓNIA

Az obesitas és a hipertónia közötti kapcsolatot is számos korábbi tanulmány igazolta (17, 18). Mérsékelt súlygyarapodás is fokozza a vérnyomást (19). Az obesitasban észlelt hipertónia nem teljesen tisztázott. Ennek hátterében lehetséges okként az obesitasban észlelhető növekedett szimpatikus aktivitás, a renin-angiotenzin-rendszer aktivitásának és az inzulinrezisztenciának a fokozódása mellett a percvolumen növekedése is szerepet játszhat (20, 21). A testsúly hipertóniában játszott szerepét igazolja az is, hogy a testsúlycsökkenés, mind hipertóniában és normotóniában a vérnyomás csökkenését hozta létre (22). Mérsékelt súlycsökkenés már szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményez. 5 kg-os súlycsökkenés a túlsúlyos betegek jelentős részénél szignifikáns vérnyomáscsökkenéssel jár (23, 24, 25). Az obesitas és hipertónia együttesen fokozza a koszorúér-betegség előfordulási gyakoriságát azzal, hogy mindegyik a koronáriabetegség független rizikófaktor (26, 27). Ezenkívül az obesitas a hipertóniától függetlenül a balkamra-hipertrofia és a pangásos szívelégtelenség rizikófaktor (28, 29).

GYULLADÁSOS MARKEREK

Az előbb említett metabolikus hatások elsősorban azon obes betegeknél jelentkeznek, akiknél a zsírnövekedés fő-

leg az abdominalis zsírszövet felszaporodásából származik. A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a zsírsejtek nem inaktív tároló sejtek, hanem aktív sejtek, amelyek hormonokat, citokineket termelnek. Obesitasban megfigyelhető az interleukin-6, interleukin-18, P-szelektin és a CRP fokozott termelése (30, 31, 32, 33). Ezen gyulladásos markerek fokozódása növeli az inzulinrezisztenciát. A testsúlycsökkenéssel a gyulladásos makerek csökkenését tudták kimutatni (34, 35, 36). A CRP-csökkenés mértéke közvetlen összefüggést mutatott a testsúllyal, zsírtömeggel és a haskörfoggattal.

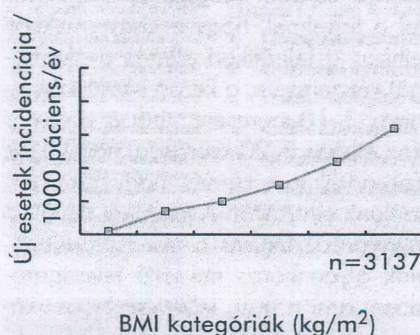
LIPIDELTÉRÉSEK

Az abdominalis zsírszövet növekedése ezen metabolikus hatások eredményeként és ettől függetlenül hozzájárul a máj, vázizom, szívizom trigliceridtartalmának növekedéséhez, az inzulinrezisztencia fokozódásához, a károsodott kamrafunkció és az iszkémiás szívbetegség kialakulásához (37, 38, 39, 40, 41). Az abdominalis zsírszövetből könnyebben mobilizálódik a szabad zsírsav és ez a májnak nagyobb szabadzsírsav-kínálatot jelent. Ez a fokozott szabadzsírsav-kínálat elősegíti a máj VLDL termelését. A trigliceridben gazdag VLDL-t az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz bontja. A fokozott VLDL-termelés hypertriglyceridaemiát a HDL-szint csökkenését eredményezi, mivel az endogén VLDL kimeríti az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz lipolitikus kapacitását, ezért a táplálékkal felvett trigliceridben gazdag kilomikronok lebontása késik. Ezzel magyarázható a harmadik gyakori obesitashoz társuló lipidabnormalitás a posztprandiális hyperlipidaemia (42).

KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK

Az előbb említett metabolikus változások, a 2-es típusú diabétesz, hipertó-

1. ÁBRA: AZ OBESITAS ÖSSZEFÜGGÉSE A DIABÉTESZ KIALAKULÁSÁVAL



nia, hyperlipidaemia nagyban hozzájárulnak az obesitasban észlelt ISZB kialakulásához. Ezt igazolja Hubert és munkatársainak vizsgálata, amelyben 26 éves követés során mind férfiakban, mind nőkben az iszkémiás szívbetegség jelentős növekedését észlelték az obes egyéneken (26).

LÉGZŐSZERVI ELTÉRÉSEK

A betegek egy jelentős részénél az obesitas alvás alatti apnoes és hypapnoes periódusok jelentkezését eredményezi, amelyet a felső légút részleges, vagy teljes obstrukciója okozza. Ez az éjszakai alvás megszakításához vezet és a hypoxia nappali álmoságot, a szív-, tüdőelégtelenséget, a pulmonális végnomás növekedését és a szívizom-perfúzió csökkenését hozza létre (43). Ez jellegzetes EKG-eltéréssel, pulmonális hipertóniával jár, amelyet jobbkamra-hipertrofia kísért (44, 45, 46). Ezt az állapotot obstruktív sleep apnoenak hívjuk. Az obesitasban ezen kívül megfigyelhető az obesitashoz társuló hypoventilációs szindróma, amelynek jellemzője a hypercapniára és a hypoxiára adott csökkent légzési válasz, a nem megfelelő légzőizom-megnyúlás miatt, amelyet klinikailag felületes légzés jellemez.

Összefoglalva megállapítható, hogy az obesitas számos népbetegség, hipertónia, 2-es típusú diabétesz, iszkémiás szívbetegség, dyslipidaemia, stroke, daganatos betegségek, osteoarthritis, epekövesség kiváltásában jelentős szerepet játszik, ezért az obesitas elleni küzdelem egyúttal ezen népbetegségek megelőzését és csökkenését is eredményezheti.

AZ OBES BETEGEK VIZSGÁLATA

A megfelelő terápia kialakításánál feltétlenül szükséges a speciális obesitas szempontjából fontos anamnesztikus adatok ismerete. Az anamnézisnek részletesen tartalmaznia kell a betegek testsúlyával kapcsolatos adatokat. A beteg legmagasabb és legalacsonyabb testsúlyát, a korábbi testsúlycsökkenést, annak mértékét és tartamát. Azokat a környezeti és egyéb faktorokat, amelyek a testsúlycsökkenéshez hozzájárulhattak. Részletesen tartalmazni kell a beteg étkezési szokásait, az étkezések számát, típusát. Az ét-

kezési szünetekben nassolás van-e? Keresni kell a fokozott energia bevitelére utaló adatokat. Az anamnézis fontos eleme a fizikai aktivitás és a mozgásfunkciókra vonatkozó adatok rögzítése, amelynek tartalmazni kell a beteg napi fizikai aktivitását, a fizikai aktivitást csökkentő vagy gátló tényezőket, az elhízás hatását a fizikai aktivitásra. Ezenkívül az anamnézis során keresni kell az obesitassal összefüggő rizikófaktorokat. Vizsgálni azt, hogy milyen életkorban kezdődött az elhízás, mennyi ideje áll fenn, az elhízással kapcsolatban milyen családi anamnesztikus adatok mutathatók ki és azt, hogy a beteg jelenlegi elhízásához milyen egyéb társuló betegségek kapcsolódnak. Ki kell térni azon lehetséges pszichiátriai betegségekre, amelyek a testsúlycsökkenés előtt speciális kezelést igényelhetnek. Így pl. kényszerevés, bulímia nervosa, depresszió. Ezenkívül az anamnézis fontos része annak a feltárása, hogy a testsúlycsökkenésre való képességét hogyan ítéli meg az illető egyén, milyen az általa elvárt kívánatos súly, és melyek a súlycsökkenést gátló tényezők, gyógyszerek, betegségek, munkahely, életmód és gazdasági tényezők.

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT

A részletes anamnézis után fizikális vizsgálatot végzünk, melynek első fontos lépése a BMI számítása. Ez alapján megállapítjuk, hogy az illető egyén túlsúlyos, vagy elhízott, és hogy milyen mértékű az elhízása. Tisztában kell lenni azzal, hogy azonos BMI-vel rendelkező egyének kardiovaszkuláris rizikója jelentősen függ attól, hogy az abdominalis zsírszövet felszaporodása milyen (47). A nagyobb abdominalis zsírszövettel rendelkező egyéneknél kifejezettebb a kardiovaszkuláris rizikó. Az abdominalis zsírszövet mértékének a megítélését segíti elő a haskörfogat mérése, amelyet a subcostalis vonal és a spina iliaca anterior superior közötti távolság felénél mérünk (37). Nőknél <80 cm, férfiaknál <94 cm haskörfogatot tekintünk elfogadhatónak. Nőknél 80–88 cm, férfiaknál 94–102 cm közötti haskörfogatnál már megfigyelhető a kardiovaszkuláris betegségek rizikójának növekedése. Nőknél >88 cm, férfiaknál >102 cm haskörfogatnál jelentősen nő a kardiovaszkuláris rizikó (48).

VÉRNYOMÁSMÉRÉS, EKG-VIZSGÁLAT

A fizikális vizsgálat másik fontos eleme a vérnyomás mérése. A korrekt kivitelezés érdekében széles mandzsettával történjen a vérnyomás mérése. Fizikális vizsgálat során keresni kell az obesitas gyakori szövődményét a jobb vagy balkamra-diszfunkcióra utaló fizikális jeleket. Nincs-e pangásos szív-elégtelenség. Mivel az obes betegek-nél a megnagyobbodott mellkasi zsírpárna tompítja hallgatózás során a szívhangokat elektronikus sztetoszkóp segítheti a vizsgálatot a kardiális rendelkezések felismerésében.

A fizikális vizsgálatot követően az eszközös vizsgálatokkal törekszünk az iszkémiás szívbetegség elkülönítésére, ezért EKG-vizsgálatot végzünk. Az EKG-vizsgálat alkalmas arra, hogy a meglévő iszkémiás jeleket kimutassa. Amennyiben ilyen eltérés nincs, alapul szolgálhat a jövőbeni EKG-változások megítéléséhez.

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLAT

A laboratóriumi vizsgálatok során keresnünk kell azokat a gyakori metabolikus eltéréseket, amelyek az obesitassal társulnak és elősegíthetik az obesitashoz társuló betegségek kialakulását, ezért meg kell határozni a vércukor-, triglicerid-, HDL-, LDL-szinteket, vizsgálni kell a glükóztolerancia jelenlétét, metabolikus szindrómára utaló jeleket.

ALVÁSVIZSGÁLAT

Az alvásvizsgálat célja az obstruktív sleep apnoe vagy az obesitashoz társuló hypoventilációs szindróma kimutatása. A terheléses EKG, treadmillteszt vagy elektron sugár komputertomográfia segíti az iszkémiás szívbetegség jelenlétének megállapítását.

Meg kell jegyezni azt, hogy azon obes betegek-nél, akiknek nincsenek kardiális tünetei és a Framingham score alapján alacsony ISZB-rizikó kategóriába tartoznak nem szükséges terheléses EKG és elektronsugár komputertomográfia elvégzése (49, 50, 51).

AZ ELHÍZÁS MÉRTÉKÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSA

Amennyiben kikérdeztük a beteget, elvégeztük a fizikális, a fontosabb műszeres és laboratóriumi vizsgálatokat kategorizálhatjuk a betegeket a BMI alapján és megállapíthatjuk azt, hogy

milyen mértékű az elhízása. Ezenkívül azt, hogy a különböző mértékű elhízáshoz egyéb társbetegség rizikófaktor társul-e. Amennyiben megtörténik ez a kategorizálás a megfelelő kategóriákba tartozó betegek kezelését attól függően kell elkezdni, hogy milyen az obesitas mértéke, és hogy van-e társbetegség.

KEZELÉS

NEM-GYÓGYSZERES KEZELÉS

25–26,5 kg/m² közötti BMI-vel rendelkező betegnél az első választandó kezelés a diéta, fizikai aktivitás, viselkedésterápia vagy a három együttesen. Ugyanezt a kezelést kell folytatni 27–29,9 kg/m² BMI esetén, amennyiben egyéb betegség nem társul az obesitashoz. Abban az esetben, ha az obesitashoz hipertónia, 2-es típusú diabétesz, iszkémiás szívbetegség társul, akkor ezen BMI-vel rendelkező egyéneknél az előbbi terápia mellett el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. 30–34,9 kg/m² BMI-vel rendelkező egyéneknél a társbetegségtől függetlenül a diéta, fizikai aktivitás, viselkedésterápia mellett el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. 35–39,9 kg/m² BMI-vel rendelkező egyéneknél, ha egyéb betegség is társul az obesitashoz a diéta, fizikai aktivitás, viselkedésterápia és gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén indokolt a műtéti kezelés. 40 kg/m² feletti BMI-vel rendelkező egyéneknél társbetegségtől függetlenül indokolt a műtéti kezelés (48).

DIÉTA

A korábbiakban említettük, hogy a kezelés első eleme a diéta, amelynek három fő típusa ismert. Az első típusa a „very low calorie diet”, ami azt jelenti, hogy a napi kalóriabevitel <800 kcal. A második típusa a „low calorie diet”, ebben a típusban a napi kalóriabevitel 800–1500 kcal. A harmadik típus a „balanced deficit diet”, amelyben a napi kalóriabevitel >1500 kcal. Ez a diétatípus ajánlott a National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute által, melyben a betegek számított napi kalória egyensúlyát biztosító kalóriához képest 500–1000 kcal-val kevesebbet viszünk be naponta és ilyen terápia mellett heti 0,5–1 kg-os súlycsökkenés érhető el

(52, 53, 54). A napi kalóriaszámításán kívül figyelembe kell venni az egyes tápanyagok arányát a diéta összeállításánál. Arra kell törekedni, hogy az összkalória-bevitel 25–35%-a származzon a zsírokból, és ennek <7%-a telített, <20%-a egyszerűen telített, <10%-a többszörösen telített zsír legyen. A napi összkalória 50–60%-át adja a szénhidrát, amely elsősorban komplex szénhidrátokból, zöldségekből, gyümölcsökből, teljes őrlésű gabonából származzon. A tápanyag napi rosttartalma 20–30 g legyen. A fehérje az összkalória-bevitel 15%-át adja és attól függően, hogy a beteg hypercholesterinaemiás, vagy normocholesterinaemiás kell megszabni a koleszterinbevitelt. Hypercholesterinaemiás egyéneknél <200 mg/nap, míg a normocholesterinaemiásoknál <300 mg/nap koleszterinbevitel ajánlott (48, 55, 56). A diéta jelentősége megkérdőjelezhetetlen az obesitas kezelésében, de tudni kell azt, hogy 3500 kcal elégetése szükséges 0,5 kg súly csökkenéséhez.

A testsúlycsökkenés 75%-a a zsírszövet és 25%-a a zsírmentes tömeg csökkenéséből származik (57). A fizikai aktivitás és a diéta együttesen a zsírmentes testtömeg 50%-os csökkenését is eredményezheti (58). A legtöbb esetben, de nem mindig figyelhető meg a zsírsejtek méretének trigliceridtartalmának csökkenése és csak ritkán észleljük a zsírsejtek számszerű számának csökkenését (59, 60). Nagyobb arányú abdominalis zsírszövetcsökkenés figyelhető meg azon egyéneknél, akik főleg intraabdominalis zsírszöveti többlettel rendelkeznek (61). A diéta hatására létrejött fogyás csökkenti az intra és myocelluláris és intrahepatikus zsírtartalmat is (62).

Az utóbbi időben számos diétás protokoll ismert; Atkins, Zona, Ornish diéta, stb. (63). A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy az Atkins-diéta rövid távú súlycsökkentő hatása kifejezetten több, mint az egyéb szénhidrátdús diétáké (64). Ezen zsírdús diéta mellett az LDL-koleszterin emelkedés gyakrabban megfigyelhető, míg a szénhidrátdús diéta mellett a trigliceridemelkedés és a HDL-csökkenés fordul elő gyakrabban. Hosszabb távon egyéves követési időt figyelembe véve viszont megállapítható, hogy az egyes diétatípusok a testsúlycsökkenés mértékét tekintve nem különböznek egymástól. A

testsúlycsökkentés mértéke elsősorban a táplálék kalóriatartalmával mutat szoros összefüggést (63). A táplálkozás jelentőségét bizonyítja az is, hogy a különböző tanulmányok adatainak elemzése alapján Franco és mtsai. az ún. polymeal koncepciót fogalmazták meg, amelynek a lényege az, hogy naponta 150 ml fehérbort, 100 g fekete csokoládét, 400 g zöldség és gyümölcs, 2,7 g fokhagyma, 68 g mandula fogyasztását javasolják, amelyet hetente négyszer 114 g halfogyasztás egészítene ki. A számításaik alapján ezen tápanyagalkotók összetett hatása a kardiovaszkuláris rizikóra jelentős, hiszen a nagyobb tanulmányok elemzése alapján 76%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenés jöhetne létre (65). Ez is mutatja a táplálkozás szerepét a leggyakoribb halálozás kialakulásában. Az előbb említett korszerű táplálkozás elősegítheti a testsúlycsökkenést, de ennek tartósságát csak a rendszeres odafigyeléssel és speciális módszerekkel tudjuk biztosítani. Ezen elengedhetetlen módszerek közé tartozik a magatartásterápia.

MAGATARTÁSTERÁPIA

A magatartásterápia célja a korábbi viselkedés megváltoztatásával, az aktivitás fokozásával biztosítani a diéta és a fizikai aktivitás folyamatos fenntartását. Ennek érdekében törekedni kell arra, hogy megfelelő célt tűzzünk a beteg elé, amely könnyen teljesíthető és mérhető, mert ez újabb lendületet ad a további célok eléréséhez. Ezt úgy tudjuk biztosítani, hogyha megfelelő tervet készítünk a célok elérése érdekében. Lehetőleg arra törekedjünk, hogy kisebb változtatásokkal próbáljuk a célokat elérni.

A magatartásterápiában a beteg compliance-t jelentős mértékben javítja az önmonitorozás. A szisztematikus önellenőrzés és adatrögzítés egyik sarkköve a magatartásterápiának (66). Ezt segíti elő a diétás ételnapló, amely tartalmazza a felvett táplálékot, annak típusát, mennyiségét, energiatartalmát, a táplálkozás helyét, idejét, az étkezéssel kapcsolatos érzéseket. A másik fontos eleme a fizikai aktivitás rendszeres rögzítése, a gyakoriság, a fizikai aktivitás típusának, tartamának és intenzitásának rögzítése. A harmadik fontos eleme a testsúlyváltozás folyamatos monitorozása. Az önellenőrzés fokozza a beteg magatartásával kap-

eredményeként gátolja a táplálék zsír 30%-ának a felszívódását. A gyógyszer kevesebb, mint 1%-a szívódik fel és nem hat a szisztémásan előforduló lipázra. Korábban végzett vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy tartósan 1 évig történő orlistat alkalmazása 8-10%-os súlycsökkenést eredményezett a 4-6%-os placebocsoportban észlelt súlycsökkenéshez képest. A kezelés befejezése után súlynövekedést észleltek (85, 86, 87, 88, 89). Az orlistat adása elősegítette a diétát követő súlycsökkenés fenntartását. 4 éves vizsgálat során az 1. év után az orlistat csoportban 11%-os, míg a placebo-ban 6%-os súlycsökkenést észleltek, 4 év után az orlistat csoportban 6,9%-os, a placebo-ban 4,1%-os volt a súlycsökkenés. Az orlistat kezelés 37%-kal csökkentette a 2-es típusú diabétesz előfordulását (90). Mellékhatásként gasztrointesztinális tünetek, hasi puffadás, hasmenés, zsírszék fordulhat elő. Ez a mellékhatás bizonyos szempontból a kezelés előnyére is fordítható, hiszen abban az esetben figyelhető meg nagyobb százalékban, amikor a betegek nem tartják az előírt diétát, így a mellékhatás visszajelzés a beteg számára és elősegítheti a jobb diétás compliance kialakítását.

EGY ÚJ GYÓGYSZERES MEGKÖZELÍTÉS

Az utóbbi években a táplálékfelvétel és az energiaraktározás szabályozásában jelentős szerepet játszó endocannabinoid rendszerre ható gyógyszer került előtérbe. Az endocannabinoidok a szervezetben található receptorokon keresztül fejtik ki hatásukat. Két típusú receptoruk ismert az endocannabinoid-1 (CB1), amely főleg az agyban, hypothalamusban, pancreasban, májban és a tápcsatornában található, míg a másik a endocannabinoid-2 receptor (CB2), amely főleg az immunsejteken lokalizálódik. Ez utóbbinak pontos szerepe nem ismert. A CB1-receptor stimulálása fokozza az étvágyat (91, 92, 93). Ezenkívül szerepet játszik a táplálkozási szokások kialakulásában (94, 95). Leptin adása után a hypothalamus endocannabinoid tartalma csökkent (96). Az obesekben a hypothalamus endocannabinoid tartalma nő. A CB1-receptor gátlása csökkenti a táplálékfelvételt és elősegíti a

súlycsökkenést (97, 98, 99, 100). A CB1-receptor hiányos egerekben csökken az egerek táplálékfelvétele azokhoz képest, amelyeknek a CB1-receptoruk intakt. CB1-hiányos egereknél alkalmazott CB1-receptor-gátló kezelés nem befolyásolta a testsúlyt (96). A cannabinoidreceptorok nemcsak a központi idegrendszerben, hanem a periférián is találhatók a zsírszövetben, a vázizomzatban, a hasnyálmirigyben és a májban (101, 102). A cannabinoid receptorgátlás a zsírsejtekben fokozza az adiponectin termelést, amely gátolja az obesitasban észlelhető metabolikus eltéréseket a trigliceridemelkedést, HDL-csökkenést, inzulinrezisztenciát, hyperglykemiát. A CB1-receptor-gátló rimonabant hatását a RIO (Rimonabant In Overweight/Obesity) vizsgálatban nézték. Ez egy III. fázisú vizsgálat, amelybe 6600 beteget vontak be és a vizsgálatnak 4 része van, RIO-Europe (103), RIO-Észak-Amerika, RIO-Lipid, RIO-Diabétes. Ezen tanulmányokban 5 és 20 mg rimonabant hatását vizsgálják a különböző betegcsoportokban a testsúlyváltozásra és a metabolikus paraméterekre. A vizsgálatok mindegyike azt bizonyította, hogy 20 mg dózisban történő alkalmazás szignifikánsan csökkentette a haskfogatot, a testsúlyt, a trigliceridet és fokozta a HDL-koleszterin szintet. Ezenkívül az inzulinrezisztencia jellemzésére használt HOMA-index is csökkent az alkalmazás során, amelyet a plazma-glükóz-szint normalizálása kísért. Érdekes módon a tanulmányok adatainak elemzése arra is felhívta a figyelmet, hogy a gyógyszer hatásának csak egy része, mintegy 50%-a kapcsolható a testsúlycsökkenéshez, a másik 50%-a a testsúlycsökkenéstől független kedvező hatás. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az obesitas gyógyszeres kezelésének lehetőségei a közeljövőben egy újabb hatékony, a metabolikus eltéréseket is kedvezően befolyásoló gyógyszerkészítménnyel gazdagodnak.

MŰTÉTI KEZELÉS

Amennyiben a gyógyszeres kezeléssel sem érjük el a kívánatos BMI-értéket, akkor minden olyan betegnél, akinek a BMI-je 35–39,9 kg/m² között van,

2. TÁBLÁZAT: MŰTÉTI TÍPUSOK HATÁSA A SÚLYCSÖKKENÉSRE

ELJÁRÁS	A BECSÜLT KIINDULÁSI SÚLYVESZTÉS
GYOMOR GYŰRŰ	20–35%
GYOMOR PLASZTIKA	20–25%
GYOMOR BYPASS	25–30%
BILIOPANCREATIC DIVERSION ± DUODENAL SWITCH	35–40%

és ezenkívül hipertónia, 2-es típusú diabétesz, szívelégtelenség, vagy iszkémiás szívbetegség társul az obesitashoz, valamint a 40 kg/m² feletti BMI-vel rendelkező egyéneknél a műtéti kezelés indokolt.

Jelenleg öt műtéti eljárás van, amelyet a leggyakrabban használnak az obesitas kezelésére. Gyomor bypass (Roux-en-Y-anasztomózis), amely a műtétek 70%-át adja. Ezen műtét során egy kicsi 20 ml-es proximális gyomorkacsot hoznak létre, amely a jejunummal van összeköttetésben. A másik műtéti eljárás a gasztroplasztika, amelynek több formája horizontális, vertikális gasztroplasztika ismert. A harmadik gyakori műtéti eljárás a gyomorgyűrű. Ezen eljárás során a gyomor felső része körül hoznak létre szűkítést egy felfújható ballonnal, amelyet a szubkután szövetekhez kapcsolják és a ballon felfújásával lehet szabályozni a lumen méretét. A negyedik műtéti eljárás a biliopancreatikus bypass, míg az ötödik a parietal biliopancreatikus bypass duodenalis csatlakozással. Az egyes műtéti eljárások eredményeként különböző mértékű súlyvesztést lehet elérni, melyet a 2. táblázat mutat (104).

KÖVETKEZTETÉSEK

Amennyiben az előbb említett kezelési módokat megfelelően használjuk, elősegíthetjük azt, hogy a táplálékfelvétel és energialeadás aránya a leadás irányába tolódjon el. Ezzel a testtömeg csökkenését az abdominalis zsírszövet, az inzulinrezisztencia, a zsírsav-oxidáció csökkenését érhetjük el. Megelőzhetjük azokat a kórállapotokat, amelyek rövid- és hosszú távon veszélyeztetik a betegek életét és rontják az életminőségüket.

IRODALOM

1. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes* 1998; 22: 39–47.
2. World Health Organization. Report of WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June, 1997. Geneva: WHO; 1998.
3. Biró Gy, editor. Az Első Magyarországi Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat (1985–1988) eredményei. Budapest: OTH, NEVI, OETI; I. kötet 1992. II. kötet 1993.
4. Halmy L. Az elhízás. Klinikai irányelvek kézikönyve – Anyagszere-Endokrinológia, Útmutató. Medition Kiadó Kft; p. 172–183.
5. World Health Organization. 2002;
6. American Academy of Pediatrics. The Causes and Health Consequences of obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1998; 101: 497–574.
7. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–486.
8. Must A, Spadano J, Cookley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
9. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
10. Kumanyika S, Jeffery RW, Morabia A, et al. Public Health Approaches to the Prevention of Obesity (PHAPO) Working Group of the International Obesity Task Force (IOTF). Obesity prevention: the case for action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 425–436.
11. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, et al. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20–25.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
14. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, et al. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144–156.
15. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1749–1753.
16. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339–350.
17. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607–1610.
18. Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M. Weight and hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 855–859.
19. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81–88.
20. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 207–217.
21. Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 488–504.
22. WHO-ISH Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.
23. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153–162.
24. Langford HG, Davis BR, Blaufox D, et al. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. The TAIM Research Group. *Hypertension* 1991; 17: 210–217.
25. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839–846.
26. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968–977.
27. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
28. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600–606.
29. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997; 80: 736–740.
30. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–4200.
31. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338–3342.
32. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804–809.
33. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3864–3866.
34. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111–2119.
35. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621–636.
36. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908–2912.
37. Poullet MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460–468.
38. Kissak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42: 113–116.
39. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.
40. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 225–236.
41. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1399–1404.
42. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D Jr, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578–1585.
43. Orea-Tejeda A, Valencia-Flores M, Castillo-Martinez L, et al. Abnormal SPECT myocardial perfusion imaging during periods of obstructive sleep apnea in morbid obese patients without known heart disease. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 18–25.
44. Blankfield RP, Hudgel DW, Tapolay AA, et al. Bilateral leg edema, obesity, pulmonary hypertension, and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2357–2362.
45. Valencia-Flores M, Orea A, Costano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000; 8: 262–269.
46. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 175–193.
47. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, et al. Health percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694–701.
48. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51S–209S.
49. Risk assessment tool for estimating 10-year risk of developing hard CHD (myocardial infarction and coronary death). National Heart, Lung, and Blood Institute web site. Available at: calculator.asp?usertype_prof. Accessed September 17, 2004.
50. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–140.
51. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–1892.
52. Rytting KR, Flaten H, Rossner S. Long-term effects of a very low calorie diet (Nutrilett) in obesity treatment. A prospective, randomized, comparison between VLCD and a hypocaloric diet behavior modification and their combination. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 574–579.
53. Wadden TA, Stunkard AJ. Controlled trial of very-low-

- calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54: 482–488.
54. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 165–171.
 55. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, et al. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7: 477–484.
 56. Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1985; 55: 783–786.
 57. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 35–40.
 58. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 1–10.
 59. Knittle JL, Ginsberg-Fellner F. Effect of weight reduction on in vitro adipose tissue lipolysis and cellularity in obese adolescents and adults. *Diabetes* 1972; 21: 754–761.
 60. Naslund I, Hallgren P, Sjostrom L. Fat cell weight and number before and after gastric surgery for morbid obesity in women. *Int J Obes* 1988; 12: 191–197.
 61. Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2445–2455.
 62. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003; 52: 701–707.
 63. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. *JAMA* 2005; 293: 43–53.
 64. Atkins R. Dr. Atkins' New Diet Revolution. New York, NY: Avon Books; 1998.
 65. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447–1450.
 66. Wing RR. Behavioral approaches to the treatment of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of Obesity*. New York, NY: Marcel Dekker; 1998; p. 855–877.
 67. Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI. Behavioural treatment of the overweight patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 93–107.
 68. Perri MG, Nezu AM, Patti ET, McCann KL. Effect of length of treatment on weight loss. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57: 450–452.
 69. Perri MG, Shapiro RM, Ludwig WW, et al. Maintenance strategies for the treatment of obesity: an evaluation of relapse prevention training and posttreatment contact by mail and telephone. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 404–413.
 70. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003; 4: 101–114.
 71. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2145–2156.
 72. Smith IG, Goulder MA. On behalf of the Members of the Sibutramine Clinical Study 1047 Team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001; 50: 505–512.
 73. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1331–1339.
 74. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185–2191.
 75. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 175–187.
 76. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106: 179–184.
 77. Jordan J, Scholze J, Matiba B, et al. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes* 2005; 10: 1–8.
 78. Schroeder C, Tank J, Boschmann M, et al. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation* 2002; 105: 347–353.
 79. Tank J, Schroeder C, Diedrich A, et al. Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation* 2003; 107: 2949–2954.
 80. Eisenhofer G, Esler MD, Goldstein DS, Kopin IJ. Neuronal uptake, metabolism, and release of tritium-labeled norepinephrine during assessment of its plasma kinetics. *Am J Physiol* 1991; 260: R824–R832.
 81. Esler MD, Wallin G, Dorward PK, et al. Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: R87–R823.
 82. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002; 106: 2459–2465.
 83. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–563.
 84. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538–542.
 85. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8: 49–61.
 86. Sjostrom 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.
 87. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235–242.
 88. Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 306–313.
 89. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160–167.
 90. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in 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.
 91. Abel EL. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975; 15: 255–281.
 92. Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC. Hyperhagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998; 65: 343–346.
 93. Koch JE. Delta(9)-THC stimulates food intake in Lewis rats: effects on chow, high-fat and sweet high-fat diets. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 539–543.
 94. Mechoulam R, Fride E. A hunger for cannabinoids. *Nature* 2001; 410: 763–765.
 95. Cota D, et al. The endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 289–301.
 96. Di Marzo V, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822–825.
 97. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240–244.
 98. Amone M, Maruani J, Chaperon F, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132: 104–106.
 99. Chaperon F, Soubrie P, Puech AJ, et al. Involvement of central cannabinoid (CB1) receptor in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology* 1998; 135: 324–32.
 100. Colombo G, Agabio R, Diaz G, et al. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63: L113–L117.
 101. Liu YL, Connolly IP, Welson CA, et al. The effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep (Ob)/Lep(Ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 183–187.
 102. Ossei-Hyman D, Depetrillo M, Pacher P, et al. Endocannabinoid action at hepatic CB1 receptors regulates fatty acid synthesis: role in diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298–1305.
 103. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
 104. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882–932.