



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
SZENT-GYÖRGYI ALBERT
ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Az elhízás, mint korunk kihívása

Dr. Csajbók Éva

SZTE Belgyógyászati Klinika Endokrinológia

ÚJDONSÁGOK A REUMATOLÓGIA ÉS A KLINIKAI IMMUNOLÓGIA TERÜLETÉN

Reumatológia Szintentartó tanfolyam

Szeged

2025.01.15.

Definíció: BMI (testtömeg-index)

WHO: 1997-ben megállapított, 2000-ben publikált legelterjedtebb definíció:

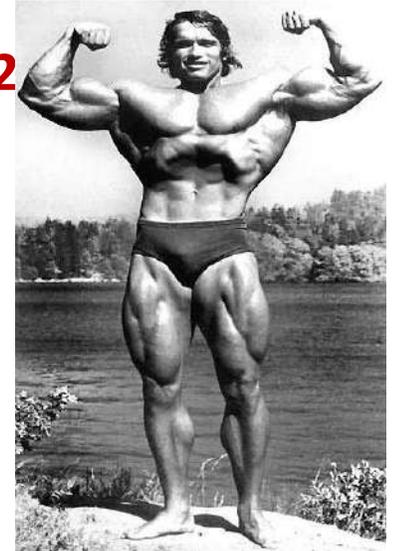
„A TÚLSÚLY ÉS AZ ELHÍZÁS EGY OLYAN ABNORMÁLIS ZSÍRFELSZAPORODÁS AZ EMBERI TESTBEN, AMELY NAGY EGÉSZSÉGÜGYI RIZIKÓT JELENT”

BMI (testtömeg index) = testtömeg (kg)/magasság²

WHO ajánlás:

Egy életen át 21-23 közt kellene tartani a BMI-t!!

Alultáplált:	< 18,5 kg/m ²
Normál:	18,5-25 kg/m²
Túlsúly:	25-30 kg/m ²
Elhízás:	30-35 kg/m²
Súlyos elhízás:	35-40 kg/m²
Extrém/morbid elhízás:	> 40 kg/m²
Szuper elhízás:	> 50 kg/m²



Kanadai irányelv

- **Az elhízás egy nagyon gyakori, progresszív és visszatérő krónikus betegség, amelyet kóros vagy túlzott testzsír (adipozitás) jellemez, és amely károsítja az egészséget.**
- Az elhízással élő emberek jelentős **előítéletekkel** és **megebélyezéssel (stigmatizáció)** szembesülnek, amelyek a testsúlytól vagy a testtömegindextől függetlenül hozzájárulnak a megnövekedett morbiditáshoz és mortalitáshoz.
- Az iránymutatás tükrözi **az elhízás kezelésének középpontjába helyezi a betegközpontú, az egészségügyi kimenetel javítását célzó komplex terápiát, nem csupán a testsúlycsökkentést.**
- Az elhízás kezelésének a krónikus betegségek kezelésének bizonyítékokon alapuló elvein kell alapulnia, **túl kell lépnie a „egyél kevesebbet, mozogj többet”** leegyszerűsített megközelítésén, és foglalkoznia kell az elhízás kiváltó okaival
- Az elhízással élő embereknek **hozzáférést** kell biztosítani a bizonyítékokon alapuló beavatkozásokhoz, beleértve az **orvosi táplálás-terápiát, a fizikai aktivitást, a pszichológiai beavatkozásokat, a farmakoterápiát és a műtéteket**

Újabb definíciók

- AHA: „Obesity is a multifactorial disease with a complex pathogenesis related to biological, psychosocial, socioeconomic, and environmental factors, with heterogeneity in the pathways and mechanisms by which obesity is associated with adverse outcomes.”
- Obesity Medicine Association: “Obesity is defined as a chronic, progressive, relapsing, and treatable multi-factorial, neurobehavioral disease, wherein an increase in body fat promotes adipose tissue dysfunction and abnormal fat mass physical forces, resulting in adverse metabolic, biomechanical, and psychosocial health consequences”

AHA: Az elhízás egy olyan **komplex betegség**, melynek **patogenezise összetett, szerepet játszanak benne biológiai, pszichoszociális, társadalmi-gazdasági és környezeti tényezők is.** Az elhízás **kedvezőtlen kimenetelének háttérében heterogén mechanizmusok állnak.**

OMA: „Az elhízás **krónikus, progresszív, visszatérő, de kezelhető betegség**, melynek kialakulása **multifaktoriális**, tulajdonképpen egy **komplex neurokognitív betegség**, ahol a **testzsír kóros felszaporodása a zsírszövet diszfunkcióját** eredményezi, ami **metabolikus, biomechanikai és pszichoszociális következményekkel jár.**”

WHO 2024 főbb tények

- 2022: a Világon 8-ból 1 ember obezitással él
- ez elhízás előfordulása világszerte felnőtteknél 1990 óta **megduplázódott**, **adoleszcenseknél megnégyszereződött**

- 2.5 milliárd felnőtt (18 évesnél idősebb) túlsúlyos, ezek közül **890 millió obesez** (a populáció 43% ill. 16%-a)

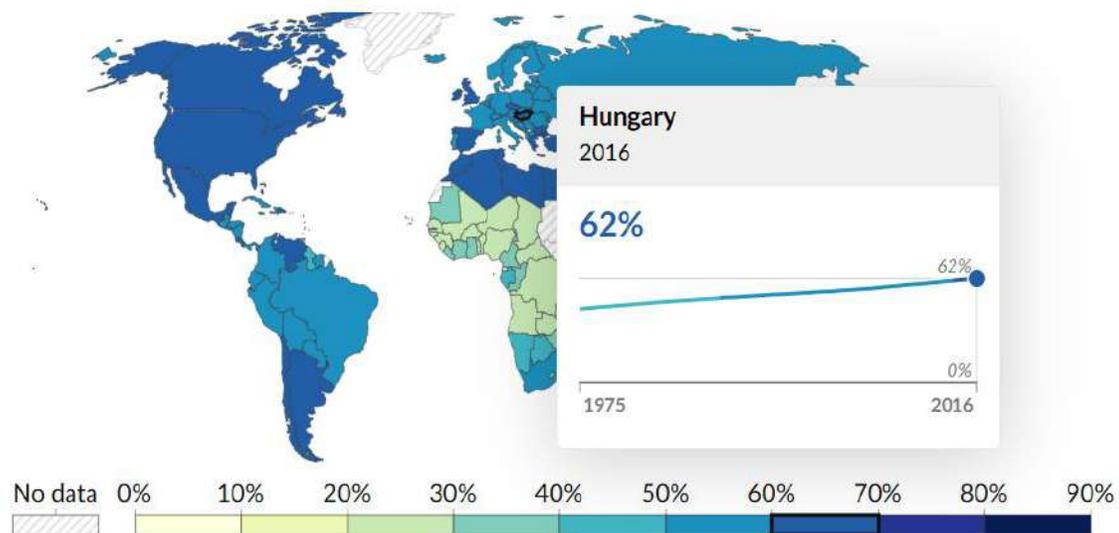


- 37 millió 5 év alatti gyermek túlsúlyos

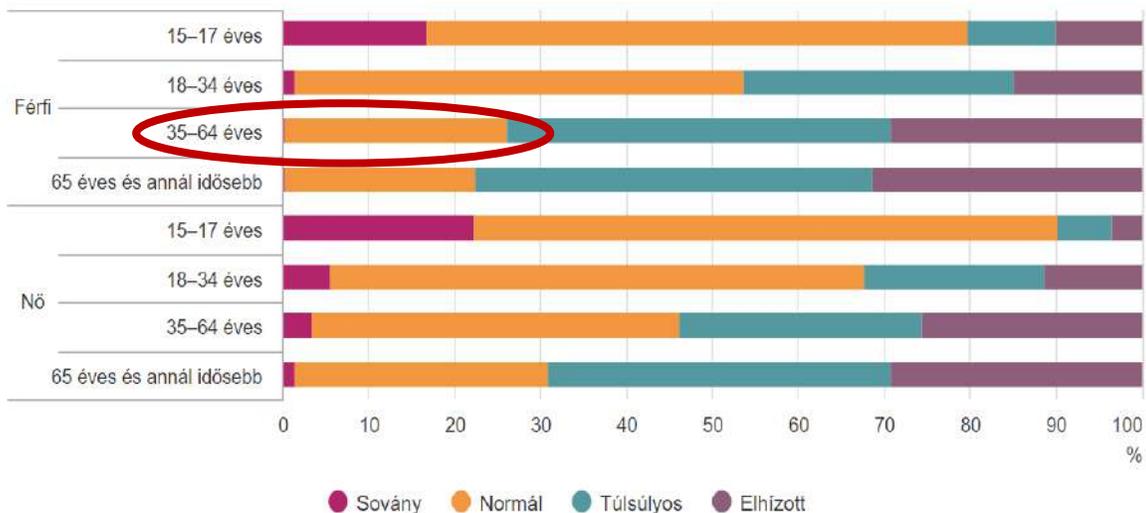
390 millió 5–19 éves túlsúlyos, 160 millió obesez



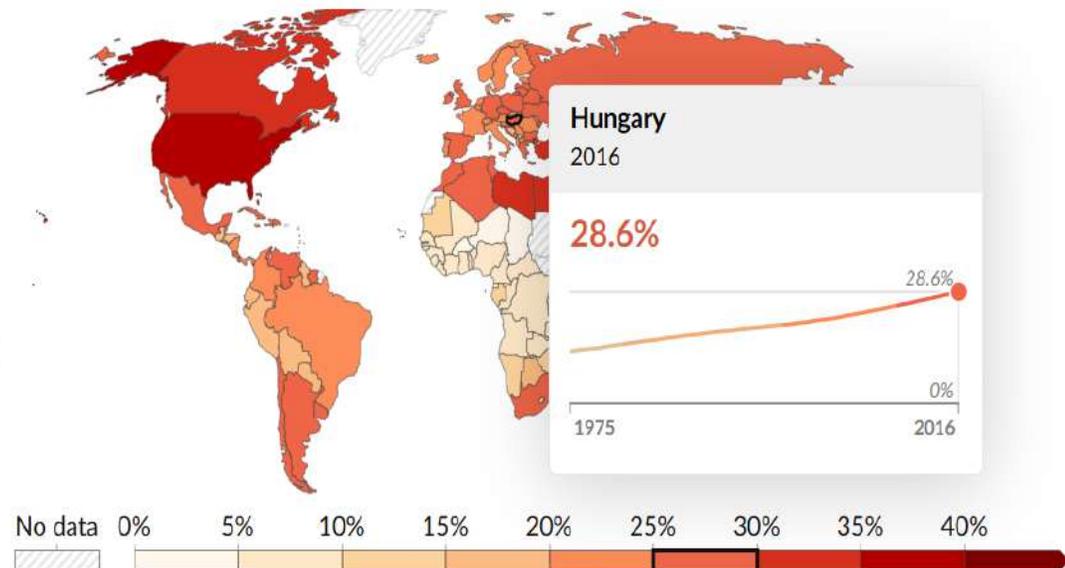
Túlsúly



Tápláltság szerinti megoszlás nem és korcsoport szerint, 2019*

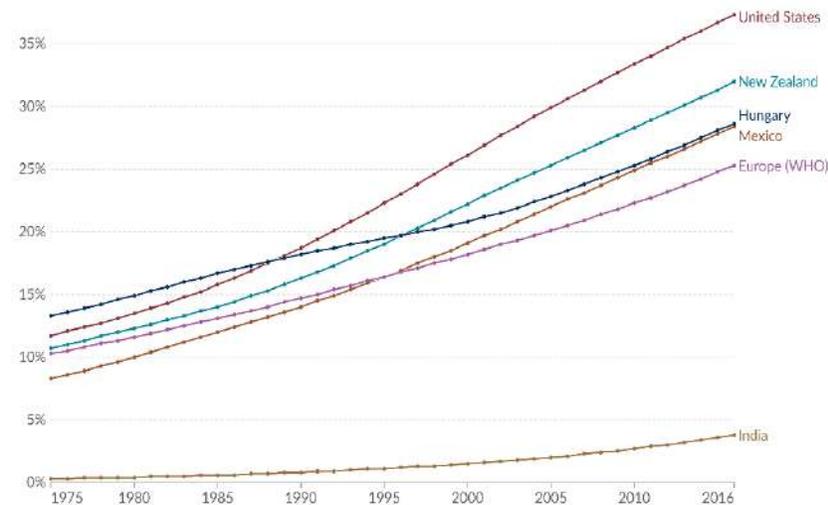


Elhízás



Obesity in adults, 1975 to 2016

Estimated prevalence of obesity¹, based on general population surveys and statistical modeling. Obesity is a risk factor² for chronic complications, including cardiovascular disease, and premature death.



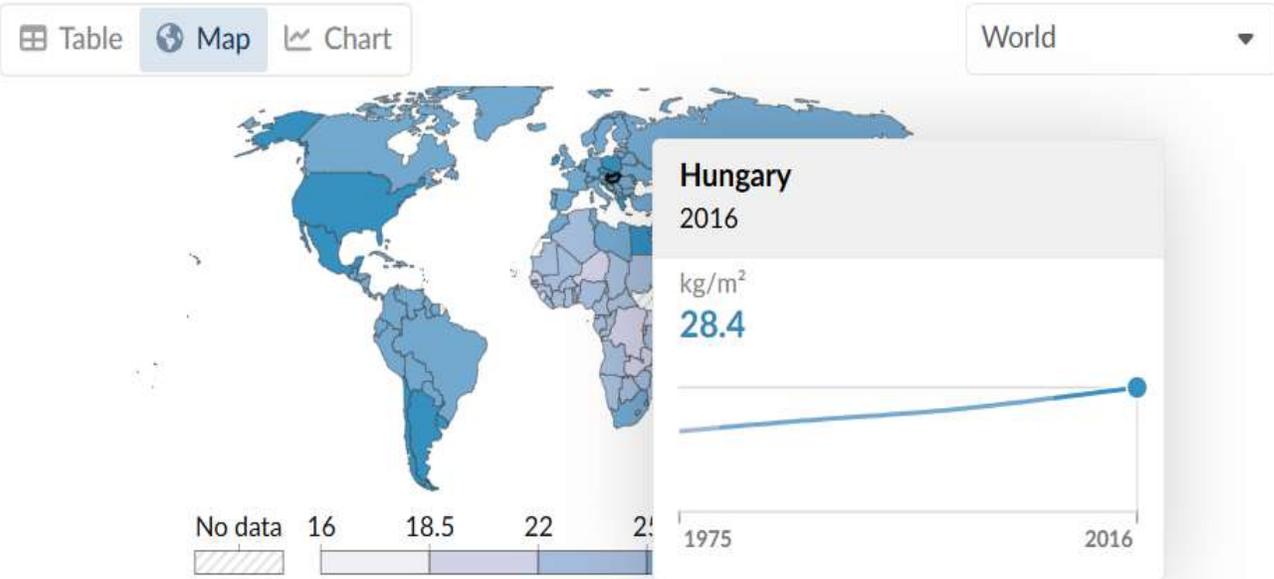
Data source: World Health Organization - Global Health Observatory (2024)

OurWorldinData.org/obesity | CC BY

Mean body mass index (BMI) in men, 2016

Our World in Data

Body mass index (BMI) is measured as a person's weight in kilograms (kg) divided by his height (in meters), squared. The WHO define a BMI ≤ 18.5 as 'underweight'; 18.5 to < 25 as 'normal/healthy'; 25.0 to < 30 as 'overweight'; and > 30.0 as 'obese'.



Share of adult men overweight or obese vs. daily supply of calories, Hungary, 2019

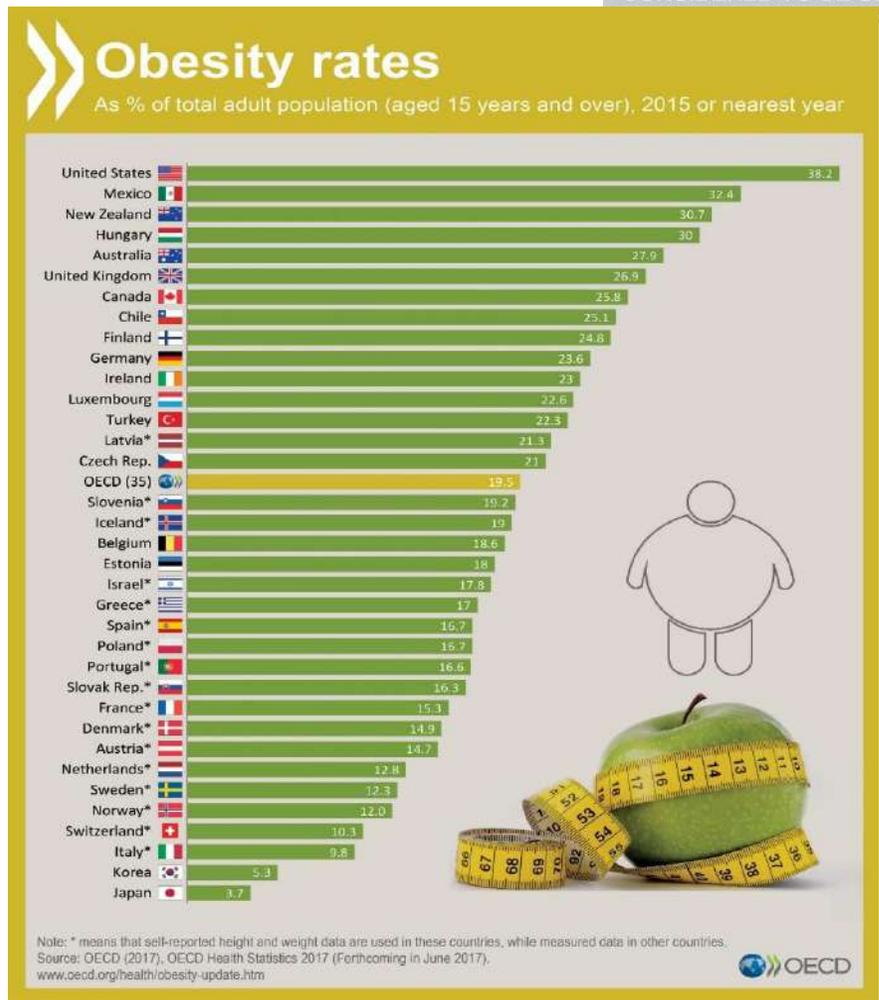
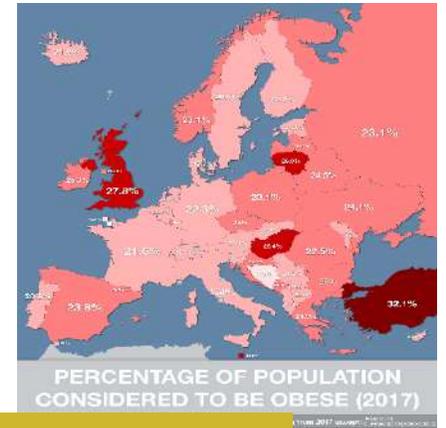
Our World in Data

Being overweight or obese is defined by a body mass index (BMI) greater than 25.



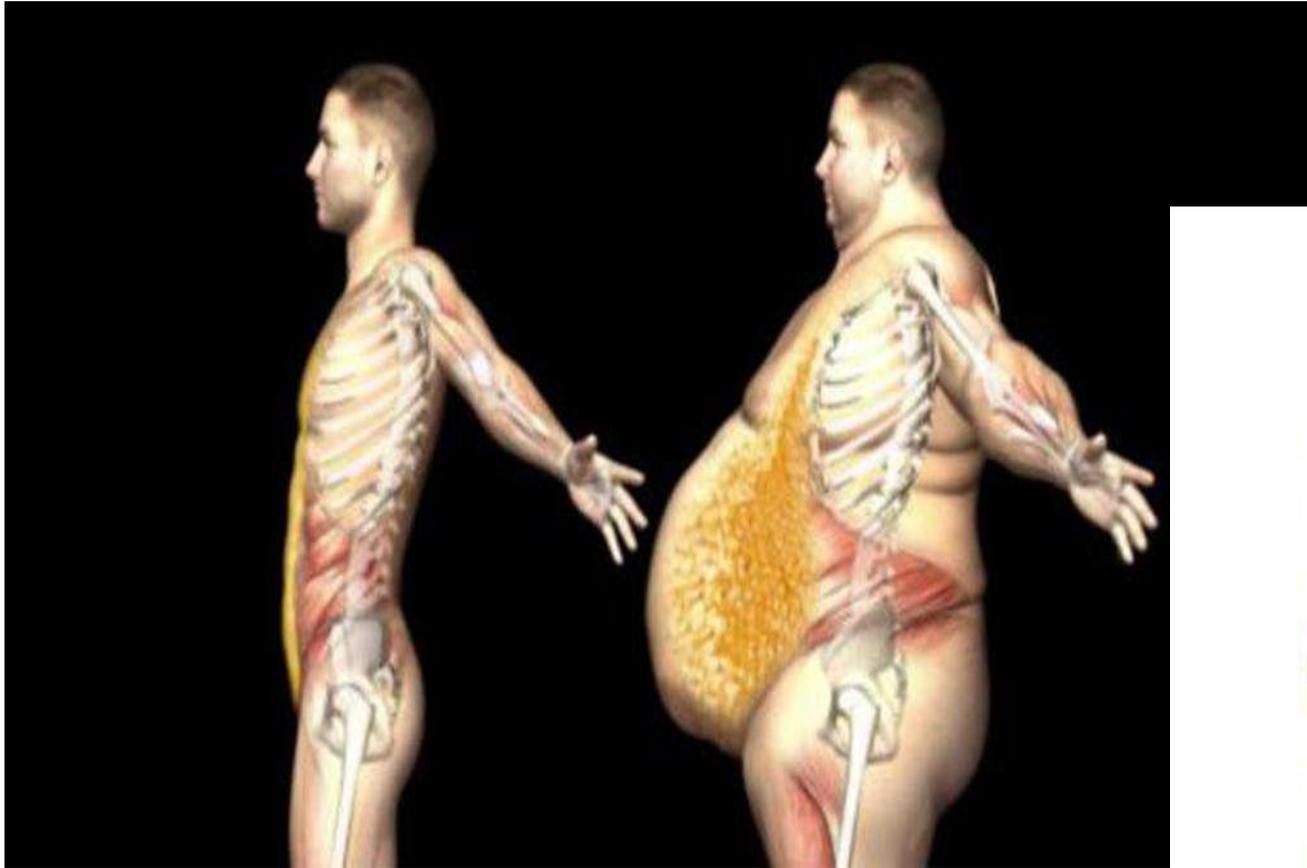
The Economist

„Taxes to trim waistlines are spreading across Europe Hungary, the fattest EU member, is leading the charge.“

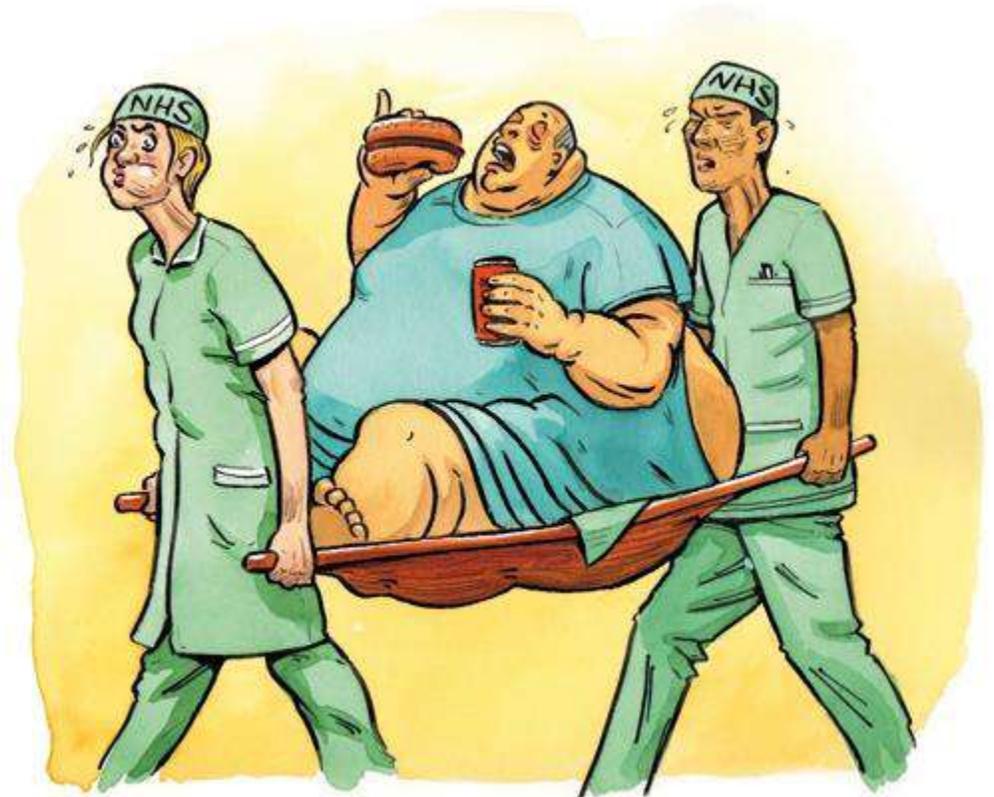


2035-re a Világ fele elhízott lehet..

World Obesity Federation 2023 report



Egy „mai” felnőttnek 3x akkora esélye van az elhízásra, mint 1975-ben volt



Túlsúly és elhízás költsége

Világgazdaság

2019. augusztus. 18. vasárnap

CÍMLAP VÁLLALATOK KKV GAZDASÁG PÉNZÜGY KÖZÉLET
VG konferenciák Friss hírek Adózás Egészségügy Energia Manager Magazin Hírlevél Próbaolv

Egyre rosszabb az elhízási helyzet Magyarországon

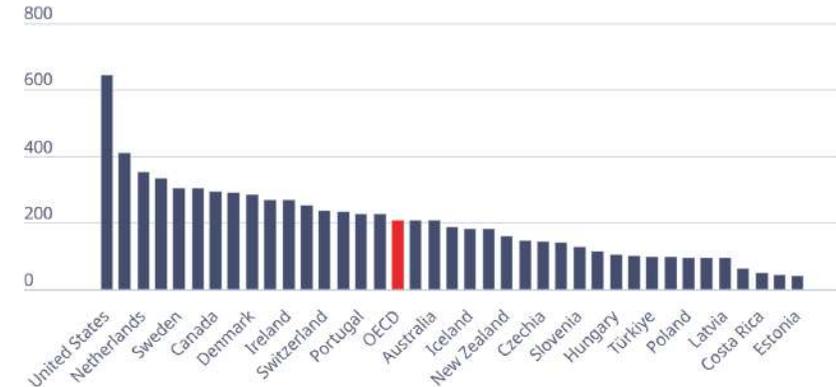
Health spending

Since being overweight and obesity are major risk factors that can lead to several non-communicable diseases such as diabetes and cancer, people who are clinically overweight generally require health care services more often and for more complicated issues.

As a result, annual healthcare cost across OECD countries are USD 209 (PPP) per capita higher due to people being overweight or obese.

In total, OECD countries will spend 8.4% of their entire health budget on treating the consequences of unhealthy weight on average.

Health spending related to obesity and being overweight USD PPP



Source: OECD analyses based on the OECD SPHeP-NCDs model, 2019.

EU: egészségügyi kiadások + munkából való kiesés: évente 70 milliárd euró

Magyarország:

Az elhízott vagy túlsúlyos betegek ellátásának költsége meghaladja a 200 milliárd forintot

= egészségbiztosítási alap kiadásainak közel 12%-a

bruttó hazai termék 0,7%-a

A betegek ezen felül legalább 22 milliárd forinttal járultak hozzá a kezelésükhöz

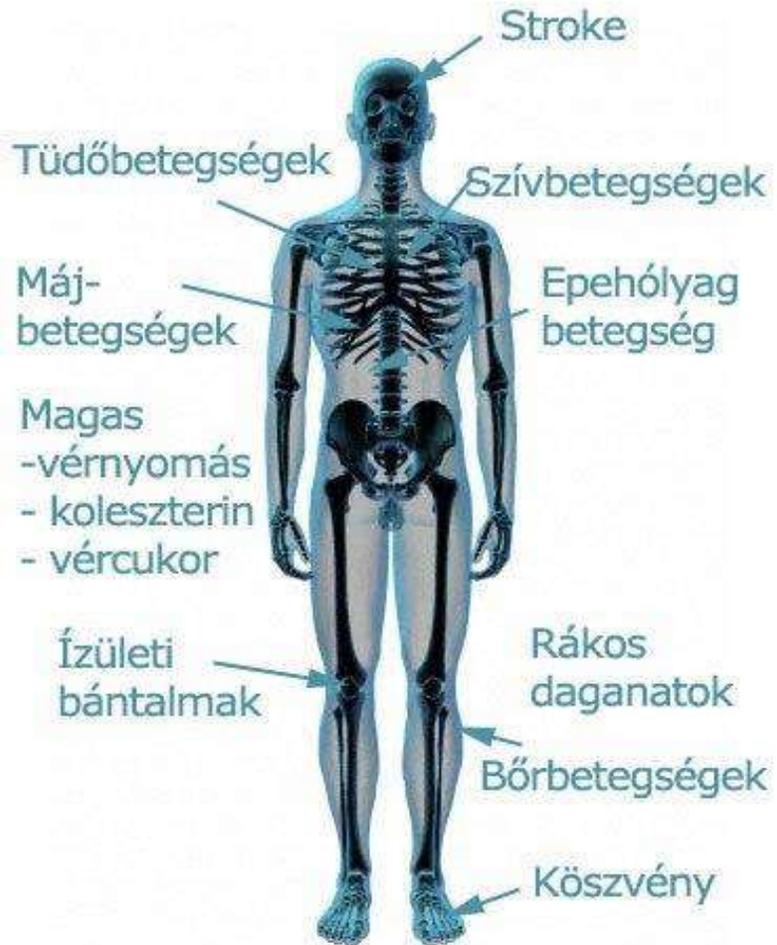
A valódi költségek ráadásul ennél lényegesen nagyobbak lehetnek: akár az összes egészségügyi közkiadás 15–18 százalékát, illetve a **bruttó hazai termék legalább 1%-t elvihették**

4 generáció...



Versenyfutás az idővel!?

Az elhízás szövődményei



Primer prevenció

Túlsúly,
elhízás
megelőzése

Szekunder prevenció

Túlsúly,
elhízás okozta
betegségek
megelőzése

Tercier prevenció

Túlsúly, elhízás
okozta betegségek
szövődményeinek
megelőzése

Mikor kezdődik a túlsúly és az elhízás?

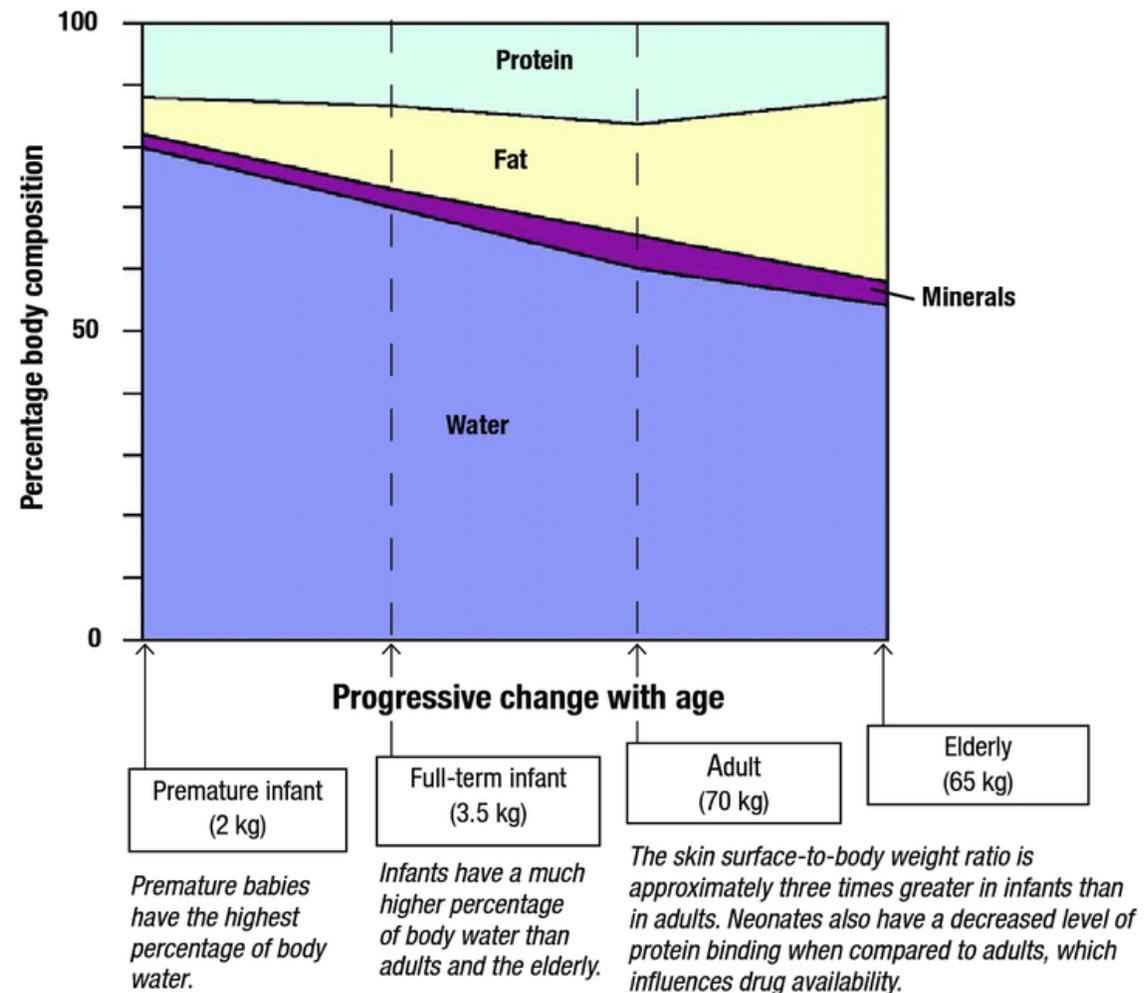
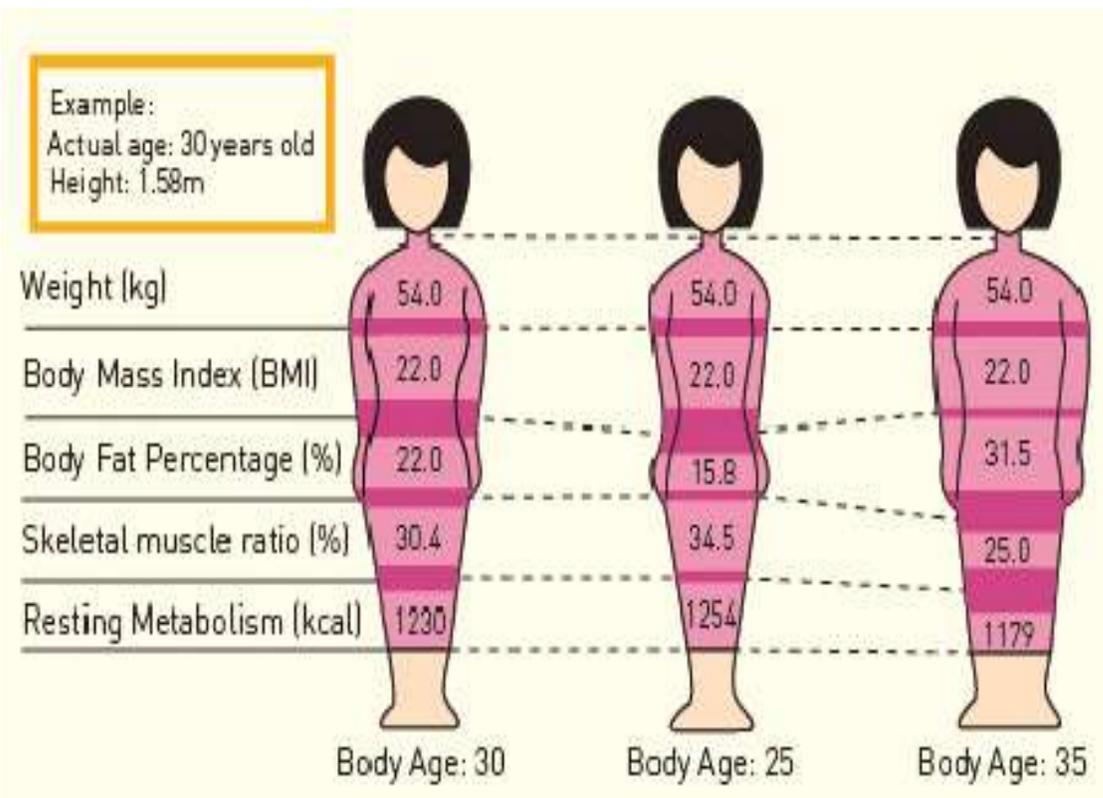
1. Ha a BMI (testtömeg-index) magasabb lesz, mint 25 kg/m^2 ?
2. Amikor nem megfelelő a testösszetételünk - túl nagy a zsírtömeg ?
3. Amikor nem illünk bele „az átlagosba” ?
4. Amikor az energiabevitelünk meghaladja a szükségletünket ?
5. Az intrauterin környezetben „elszenvedett” programozással ?
5. A környezeti hatásokkal ?
6. A genetikai adottságainkkal ?
7. Az evolúciós alkalmazkodás (el)késésével?
8. A mikrobiom megváltozásával (AB használat)?

Változók.. BMI...„Valódi és biológiai” korok

Túlsúly BMI ≥ 25 kg/m²

Elhízás BMI ≥ 30 kg/m²

Nem csak a BMI számít

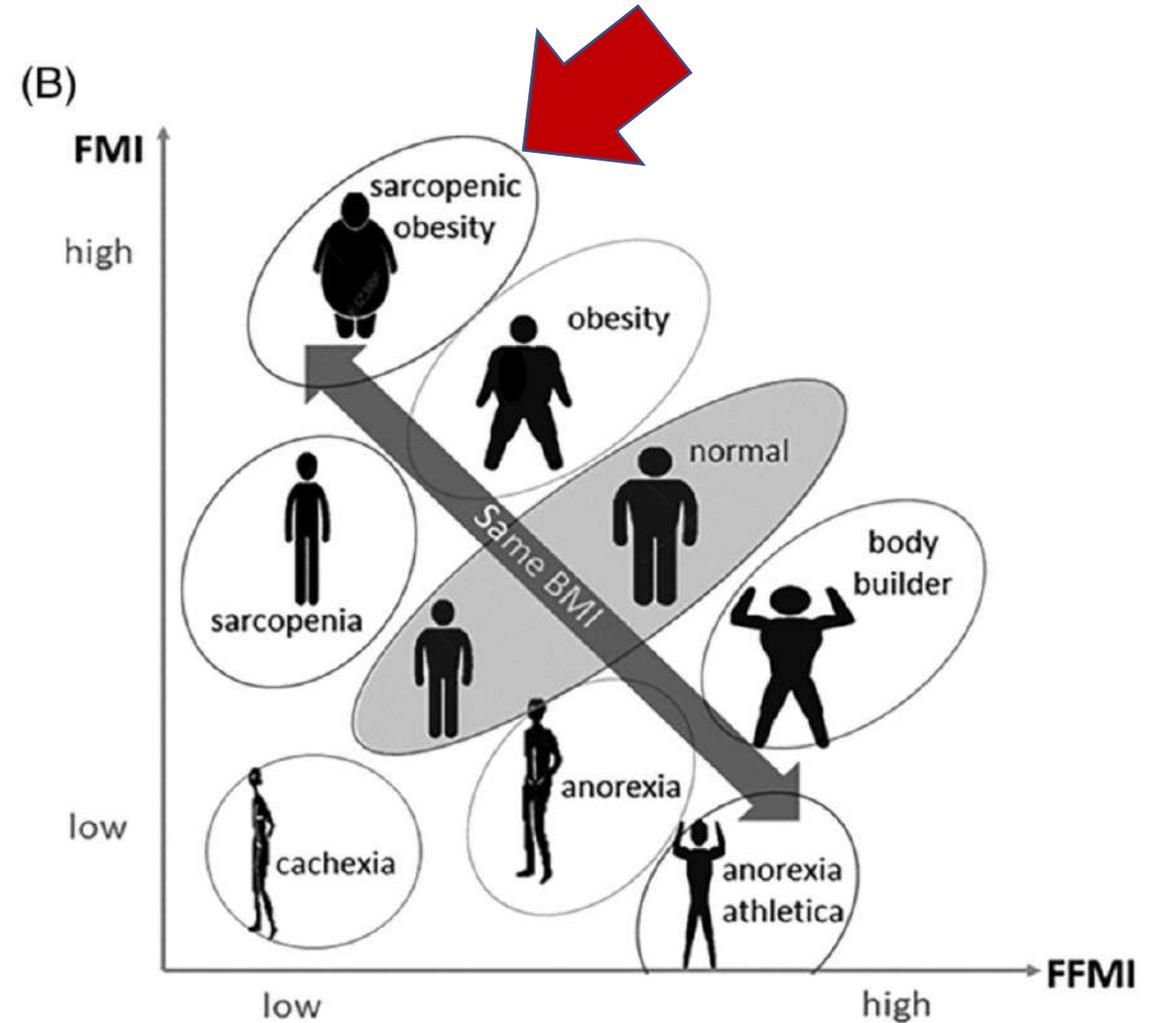
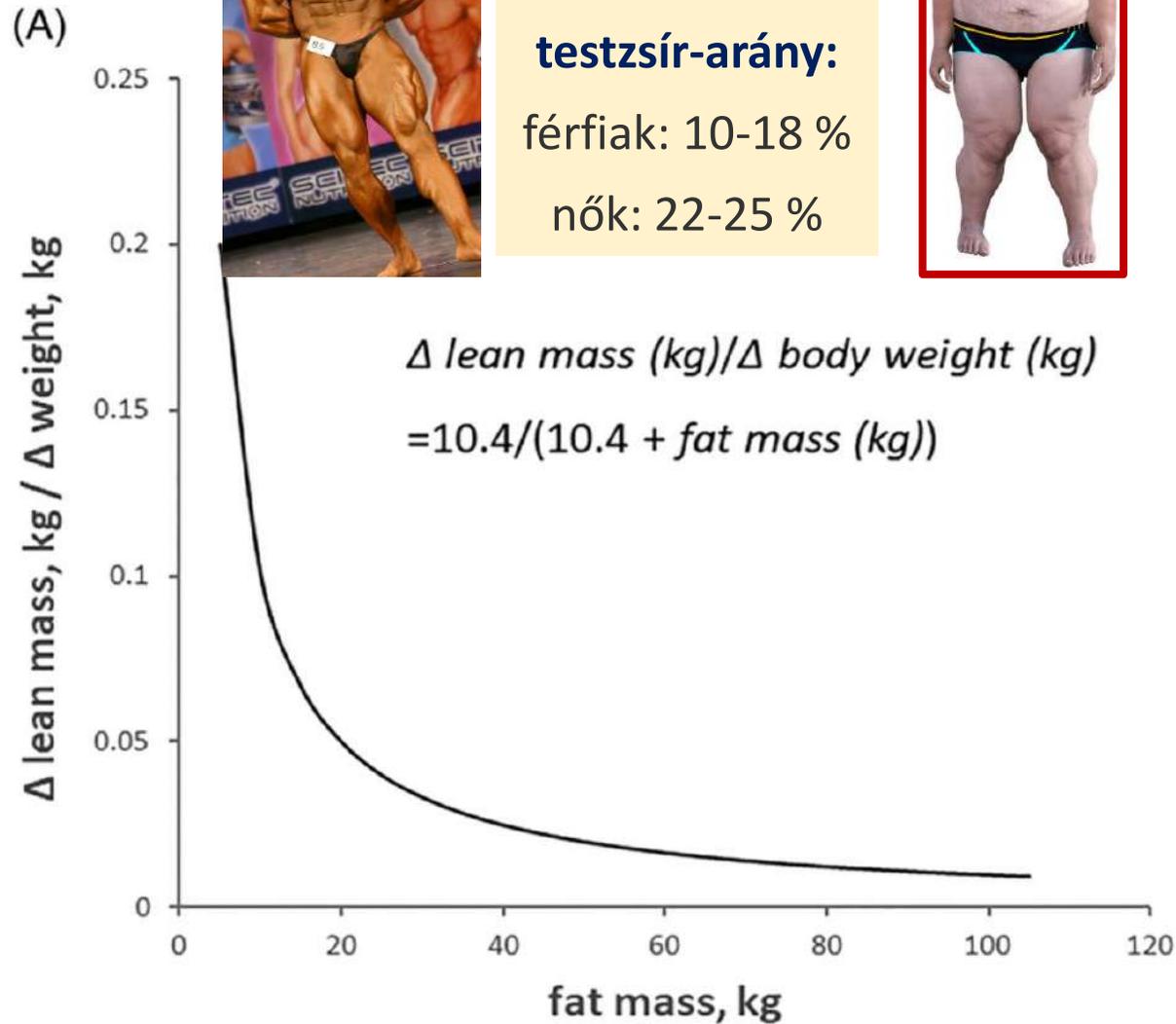


Nem csak a BMI számít

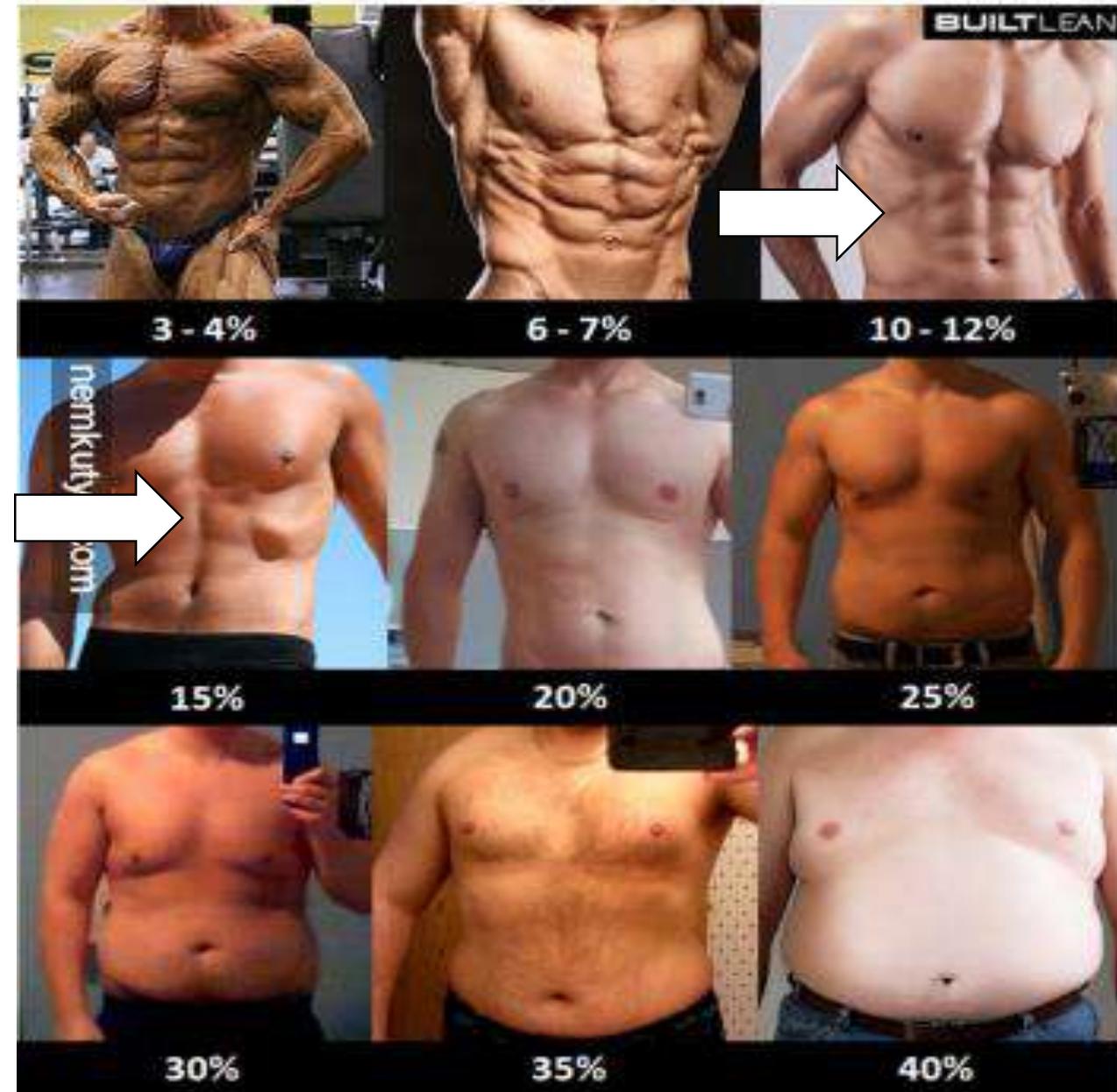
REVIEW

Diagnosis of obesity based on body composition-associated health risks—Time for a change in paradigm

Anja Bosy-Westphal | Manfred J. Müller



Az átlagos?



Diagnosztika

Derékkörfogat

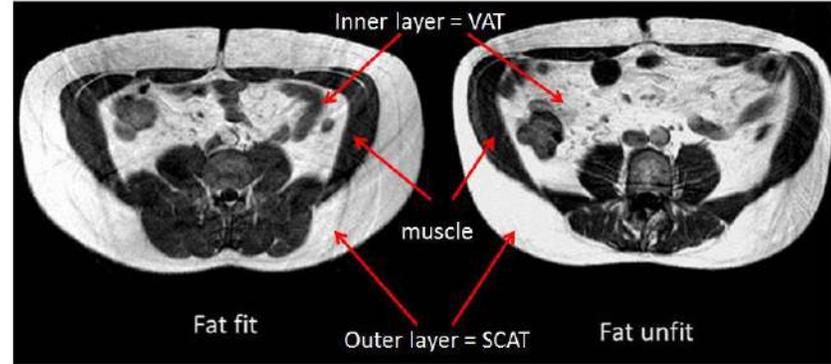
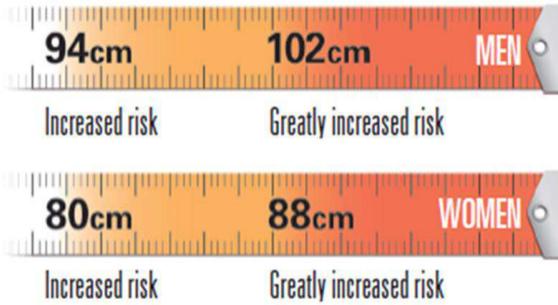


Egészséges:

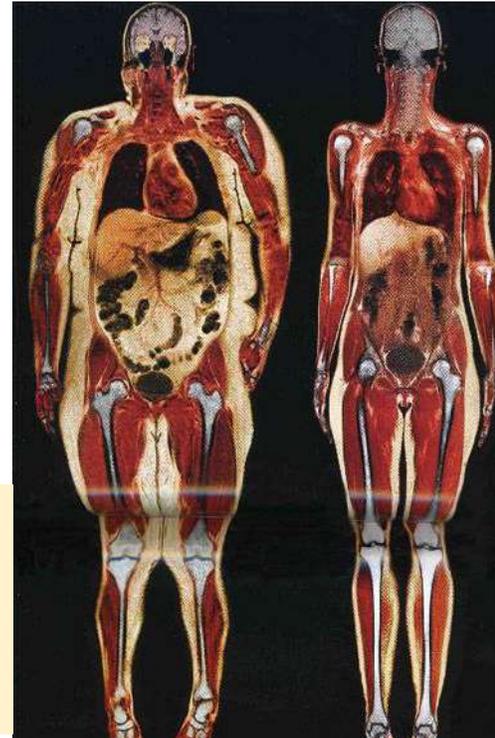
Nők < 80cm
férfiak < 94cm

Derék-csípő hányados:

Nők > 0,85
férfiak > 0,9



DEXA



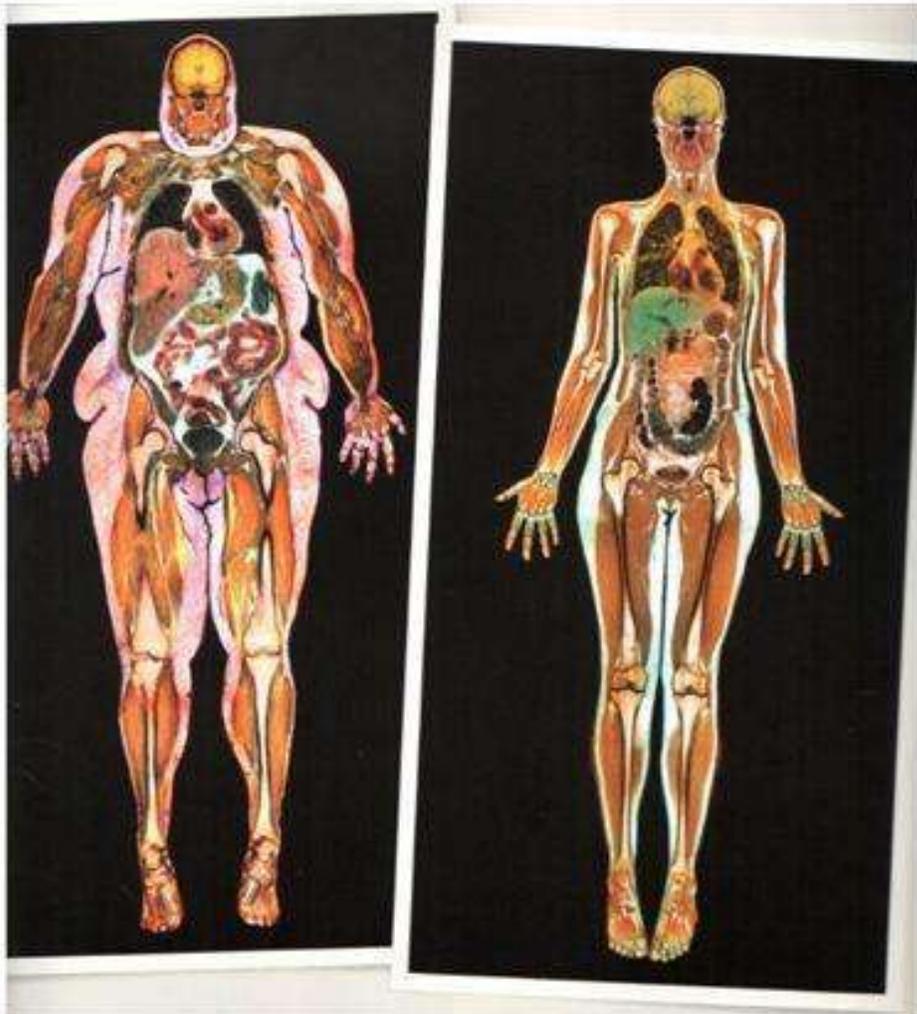
InBody		InBody 770	
ID	John Doe	Height	5ft 08.4in
Age	22	Gender	Male
Test Date / Time	08.23.2016 10:22		
Body Composition Analysis			
Estimated Water (%)	70.5	Estimated Visceral Fat Area (cm²)	21.3
Estimated Water (kg)	39.0	Body Fat - Lean Body Mass Control - Body Fat Mass (%)	0.0
Dry Lean Mass (kg)	40.3	Lean Body Mass (%)	0.0
Body Fat Mass (kg)	13.4	Body Fat Mass (%)	31.5
Body Fat Mass (cm)	13.4	Body Fat Mass (cm)	13.4
Muscle-Fat Analysis			
Weight (kg)	53.7	Weight (kg)	53.7
SMM (kg)	16.5	SMM (kg)	16.5
Body Fat Mass (kg)	37.2	Body Fat Mass (kg)	37.2
Body Fat Mass (cm)	13.4	Body Fat Mass (cm)	13.4
Obesity Analysis			
BMI (kg/m²)	21.1	BMI (kg/m²)	21.1
PPF (%)	8.2	PPF (%)	8.2
PPF (cm)	8.2	PPF (cm)	8.2
Segmental Lean Analysis			
Right Arm (kg)	2.1	Right Arm (kg)	2.1
Left Arm (kg)	2.1	Left Arm (kg)	2.1
Trunk (kg)	11.7	Trunk (kg)	11.7
Right Leg (kg)	5.8	Right Leg (kg)	5.8
Left Leg (kg)	5.8	Left Leg (kg)	5.8
ECW/TBW Analysis			
ECW/TBW	0.357	ECW/TBW	0.357
Body Composition History			
Weight (kg)	162.2	Weight (kg)	162.2
SMM (kg)	88.1	SMM (kg)	88.1
PPF (%)	9.0	PPF (%)	9.0
ECW/TBW	0.357	ECW/TBW	0.357



Ajánlás : WC+BMI mérés minden vizitnél!

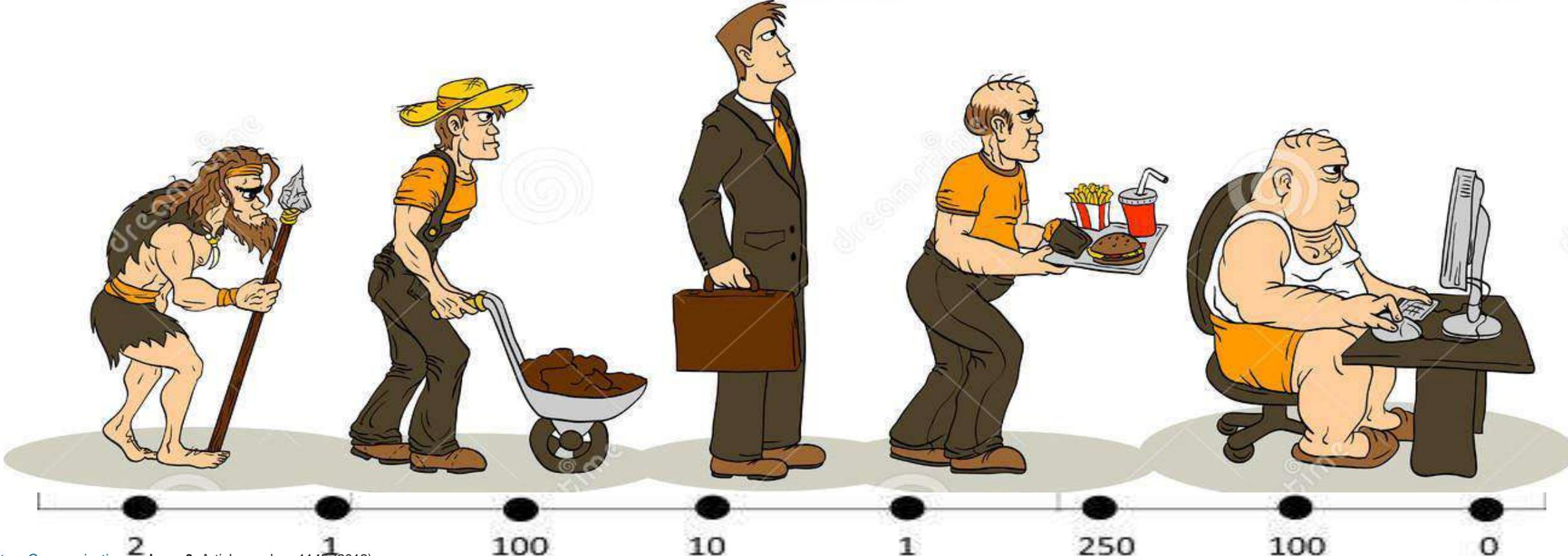
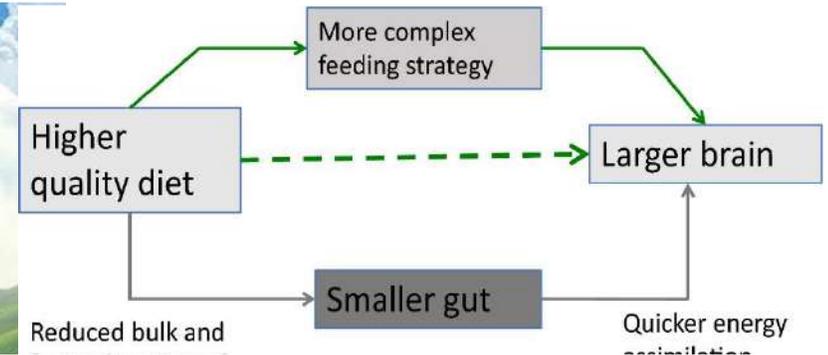
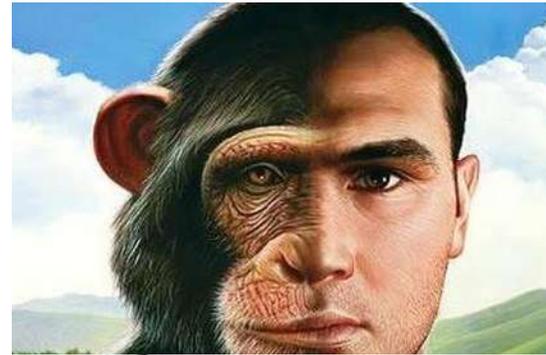
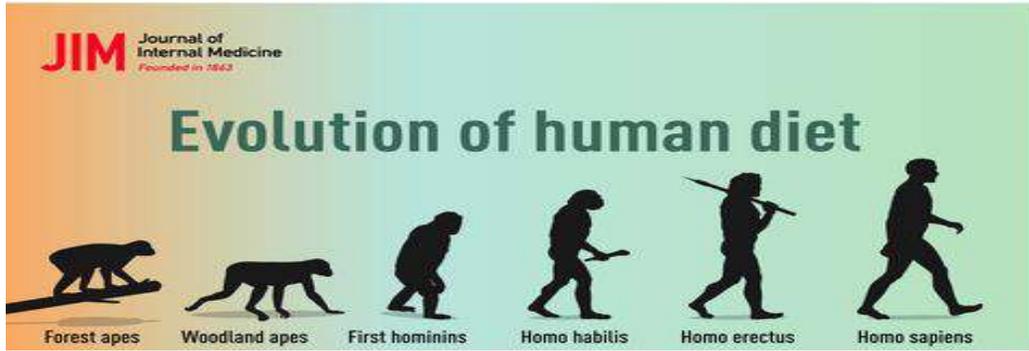
- DK (WC)** jelzi a mortalitást
- **WC/ testmagasság arány:** CV rizikó jelzésére.
 - **Derék- csípő hányados** (Waist-to-hip ratio (WHR) is jó előrejelzője a CV mortalitásnak.

Testösszetétel mérés

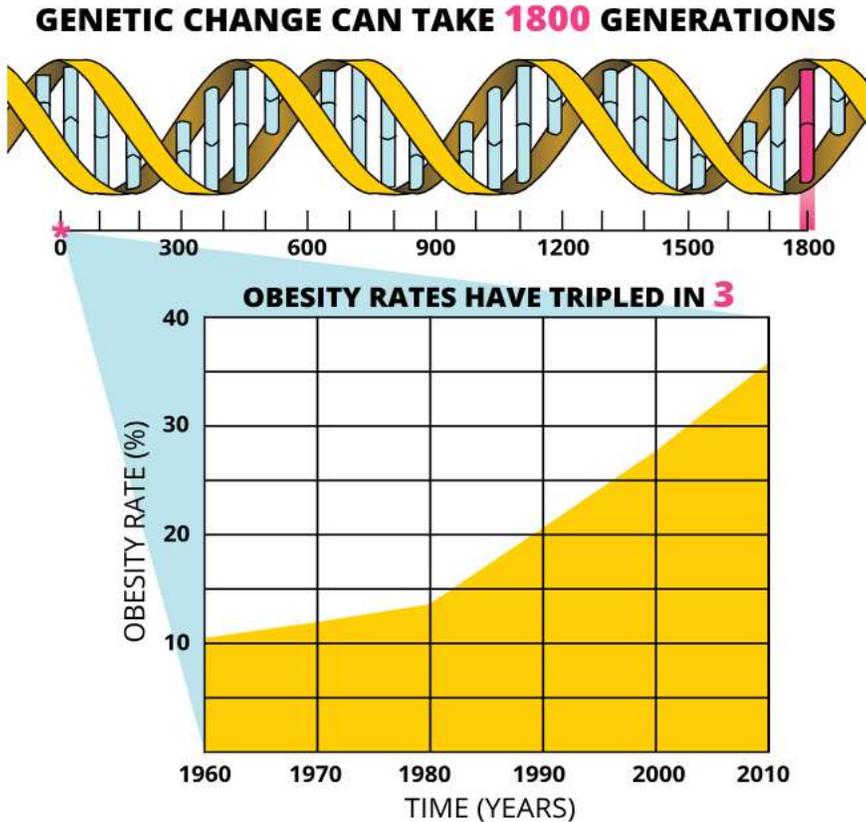


Method	Accuracy	Mechanism of Action	Cost	Features
Dual X-ray Absorptiometry (DXA)	Very accurate for fat and lean mass	Uses low-dose X-rays to differentiate between bone, fat, and lean tissue.	Moderate to high	Provides regional analysis (e.g., trunk, arms, legs). Commonly used in research and clinics.
Bioelectrical Impedance (BIA)	Reasonably accurate	Measures electrical impedance through body tissues. Fat conducts less electricity than lean tissue.	Low to moderate	Portable devices available . Quick and non-invasive. May vary based on hydration levels.
Air Displacement Plethysmography (Bod Pod)	Reasonably accurate	Measures body volume by air displacement. Calculates body density and estimates fat and lean mass.	Moderate to high	Non-invasive. Suitable for most populations. Requires specialized equipment.
Hydrostatic Weighing	Reasonably accurate	Measures body density by underwater weighing. Estimates fat and lean mass based on buoyancy.	Moderate to high	Requires access to a water tank. Used mainly in research settings.
Skinfold Thickness Measurements	Less accurate	Measures skinfold thickness at specific sites (e.g., triceps, abdomen). Estimates total body fat.	Low (requires calipers)	Simple and inexpensive. Operator-dependent. Used in field assessments and fitness settings.
Bioimpedance Spectroscopy (BIS)	Variable accuracy	Similar to BIA but uses multiple frequencies. Provides segmental analysis (arms, legs, trunk).	Moderate to high	Used in clinical and research settings. May require specialized equipment.

Evolúció: Menekülés az éhezés/éhség elől?



Az elhízás az evolúció utolsó állapota?



A **sovány egyének** éhezése kb. 60 nap után halálhoz és 35%-os súlyvesztéshez vezethet.

A **szélsőségesen elhízott** beteg akár több mint egy évig tartó hosszan tartó koplalást is túlélhet, ha kalóriadús folyadékot, vitaminokat és ásványi anyagokat fogyaszt, és a **testsúlya 60%-kal csökken**.

Valahol **184 és 1840 generáció** kell ahhoz a **természetes szelekcióhoz (5300 -53000 év)**, aminél jelentőségteljes genetikai változás következik be a humán populációban

Tekintve hogy az **elhízás ráta** csak néhány generáció óta nőtt meg nagyon, ez elősorban **életmód és környezeti változásoknak köszönhető** és nem a genetikának

Genetika

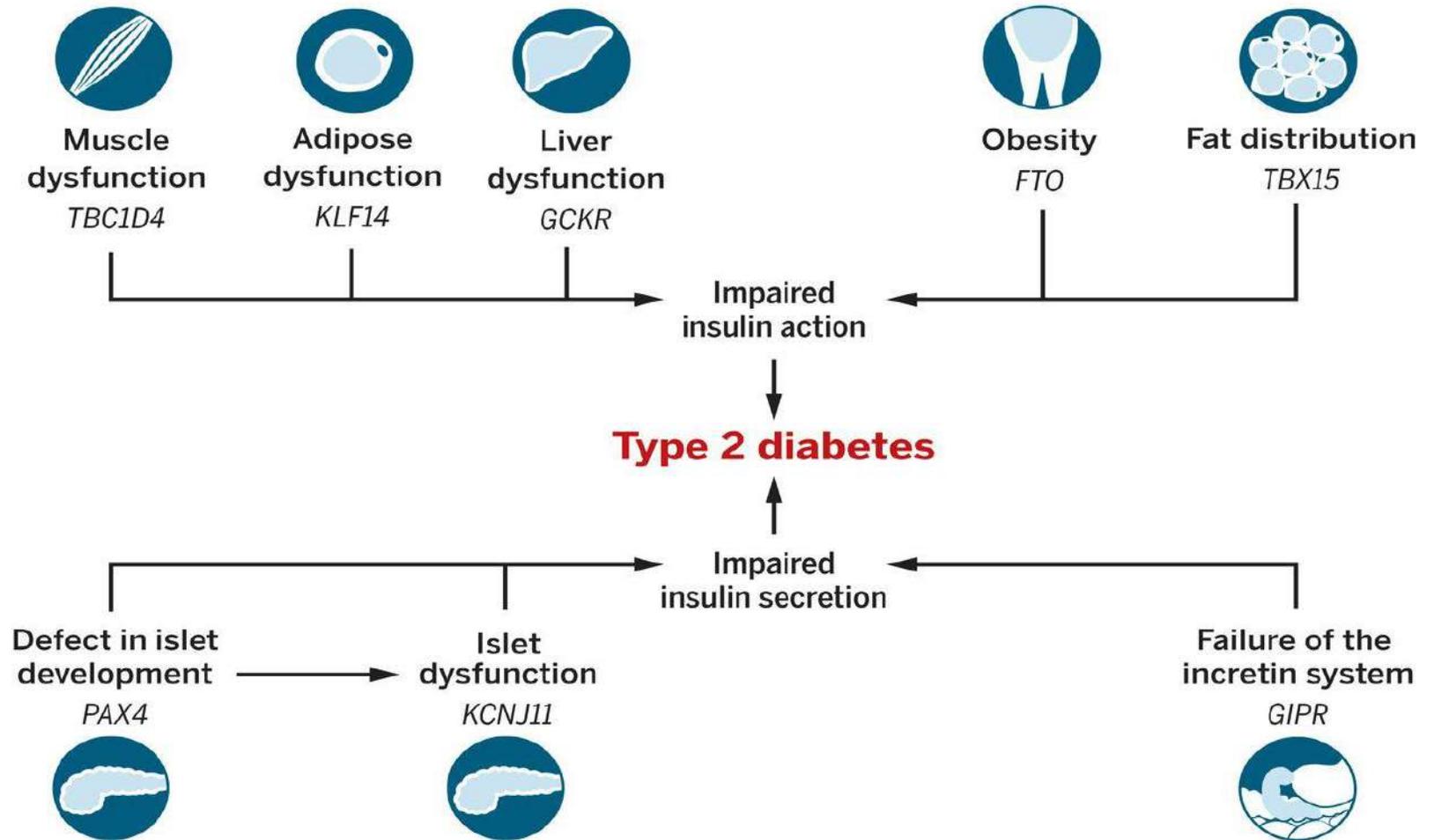
Kongenitális leptin deficiencia



A 3yr old weighing 42kg



B 7yr old weighing 32kg



Evészavarok- testképzavar

PREVALENCE

- Up to 5% of people in industrialized countries
- 28.8 million people in the U.S. (9% of the population)
- Commonly affect adolescents and young adults

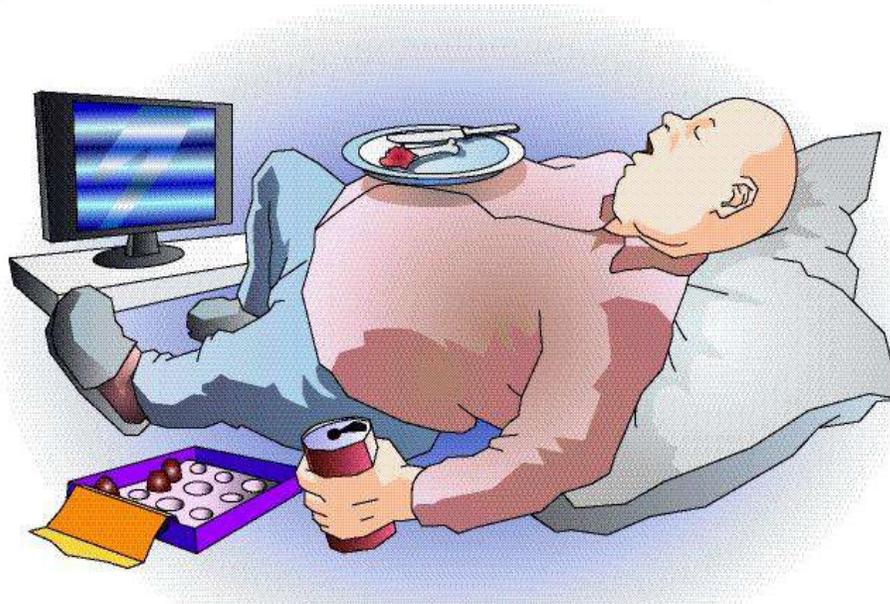
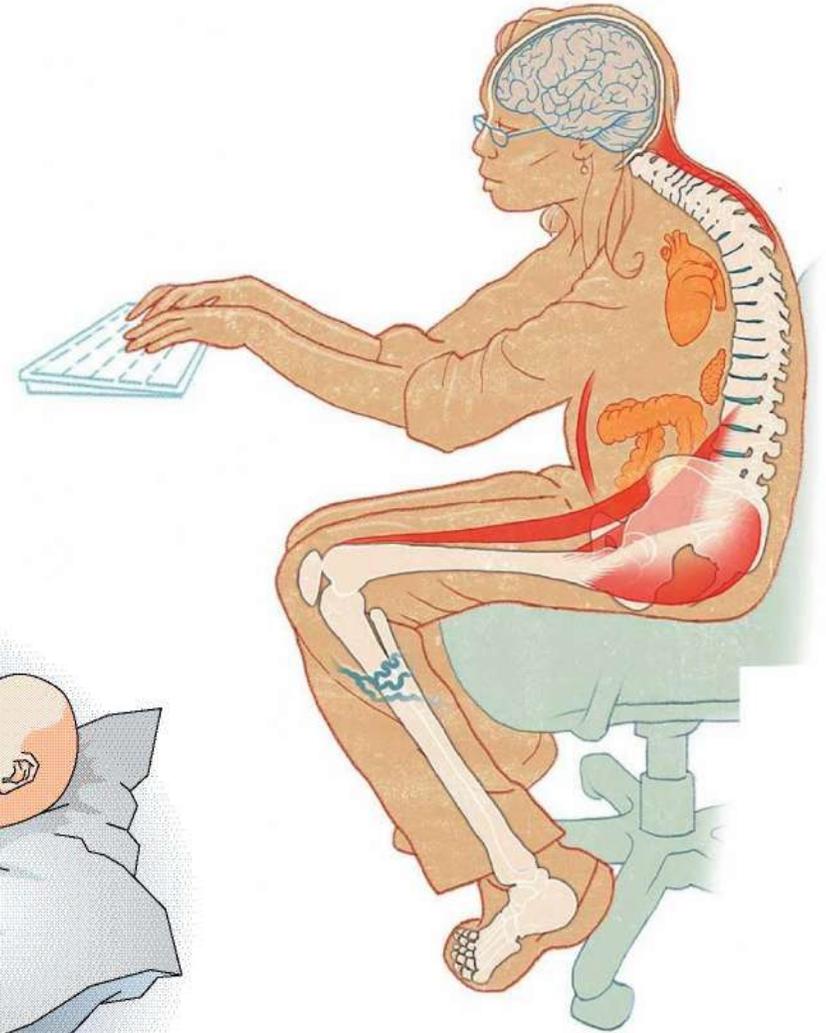
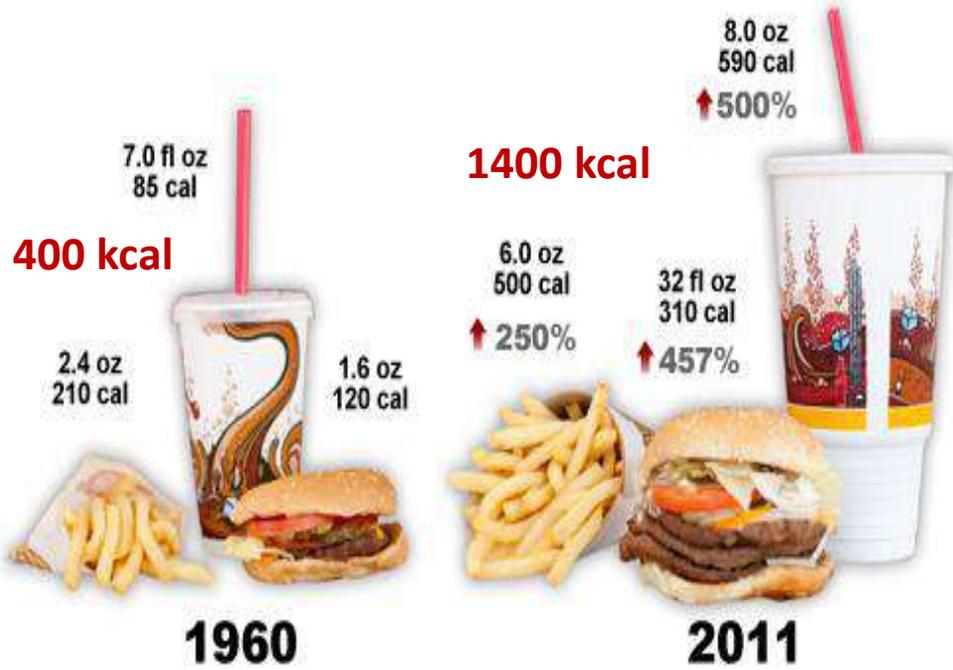


TYPES OF EATING DISORDERS

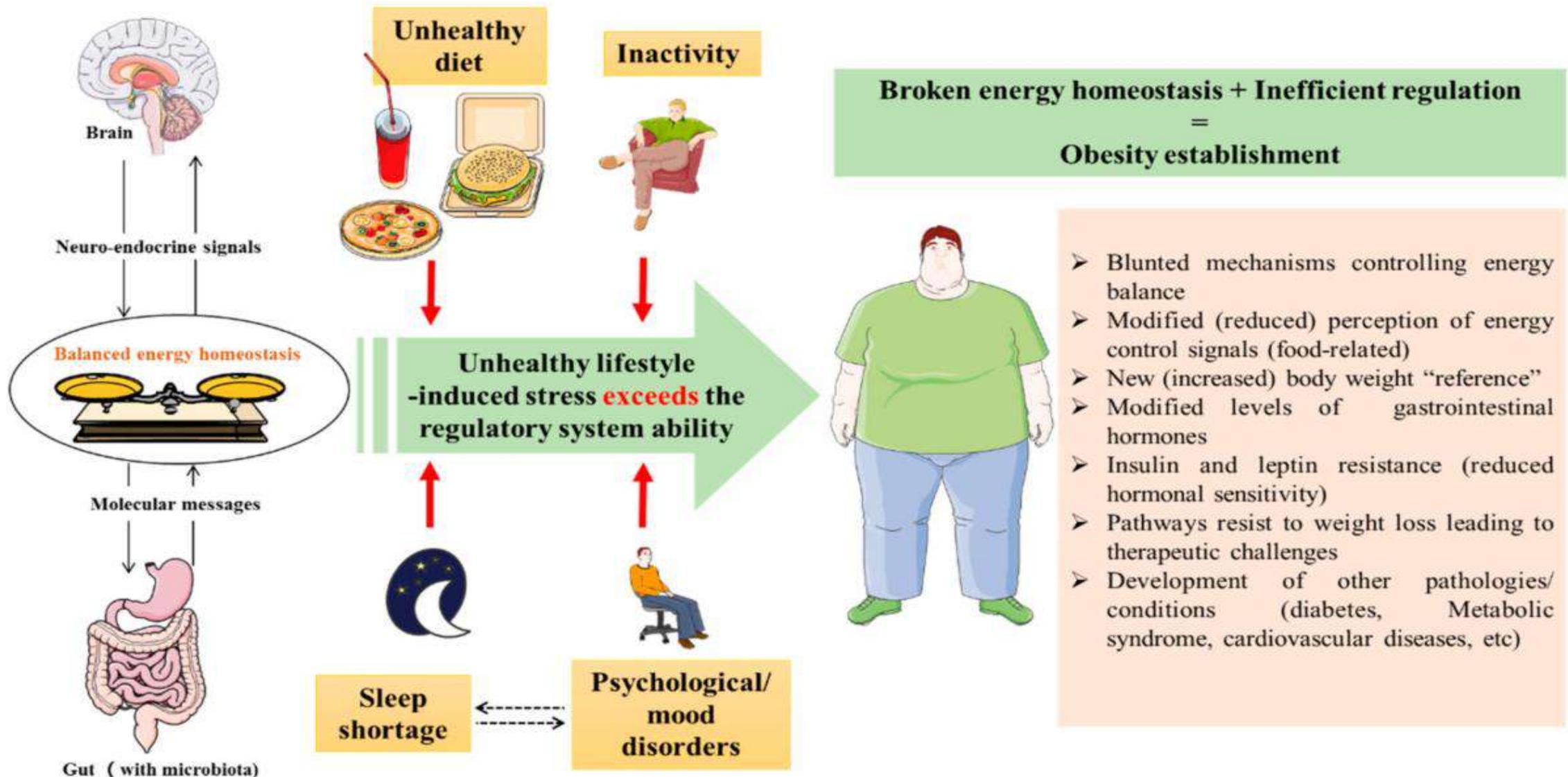
- Anorexia Nervosa
- Bulimia Nervosa
- Binge-eating Disorder
- Avoidant Restrictive Food Intake Disorder (ARFID)
- Pica



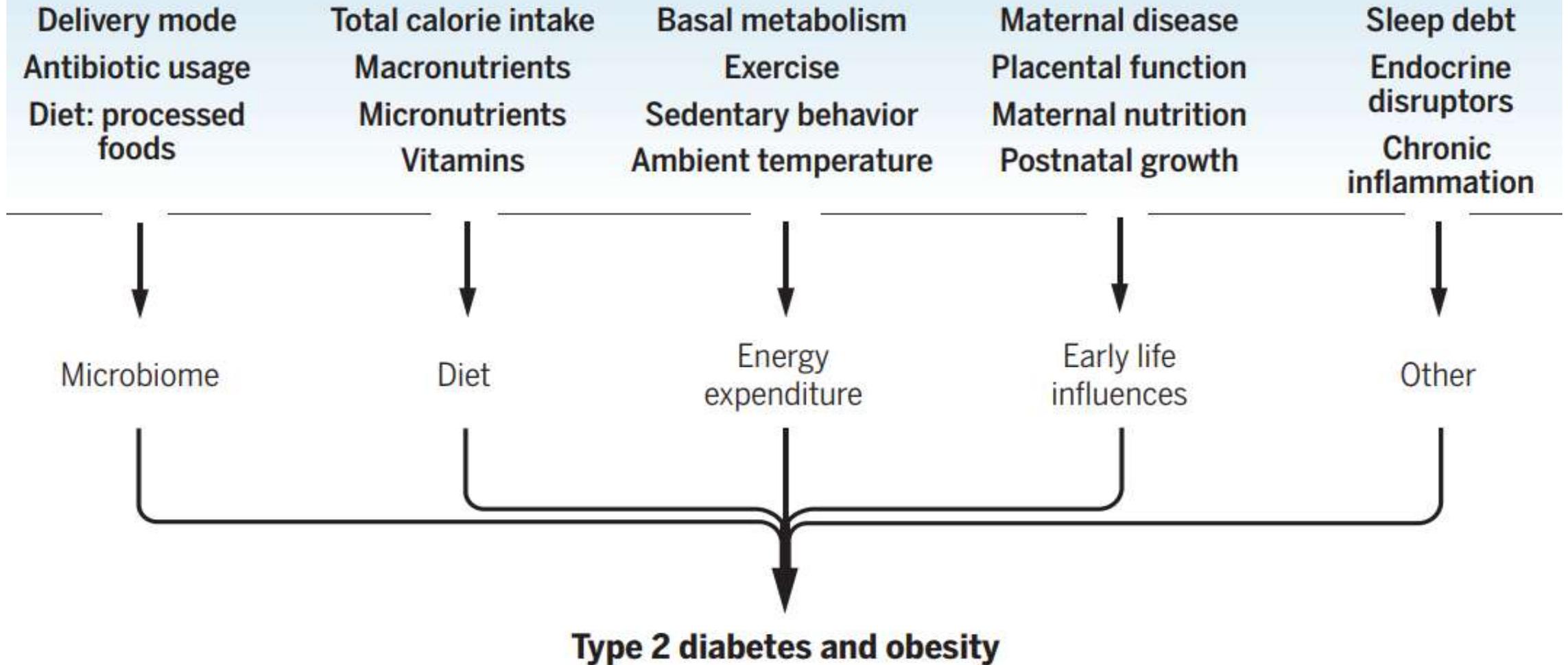
Környezeti hatások..



Az energiahomeosztázis és szabályozás elromlása

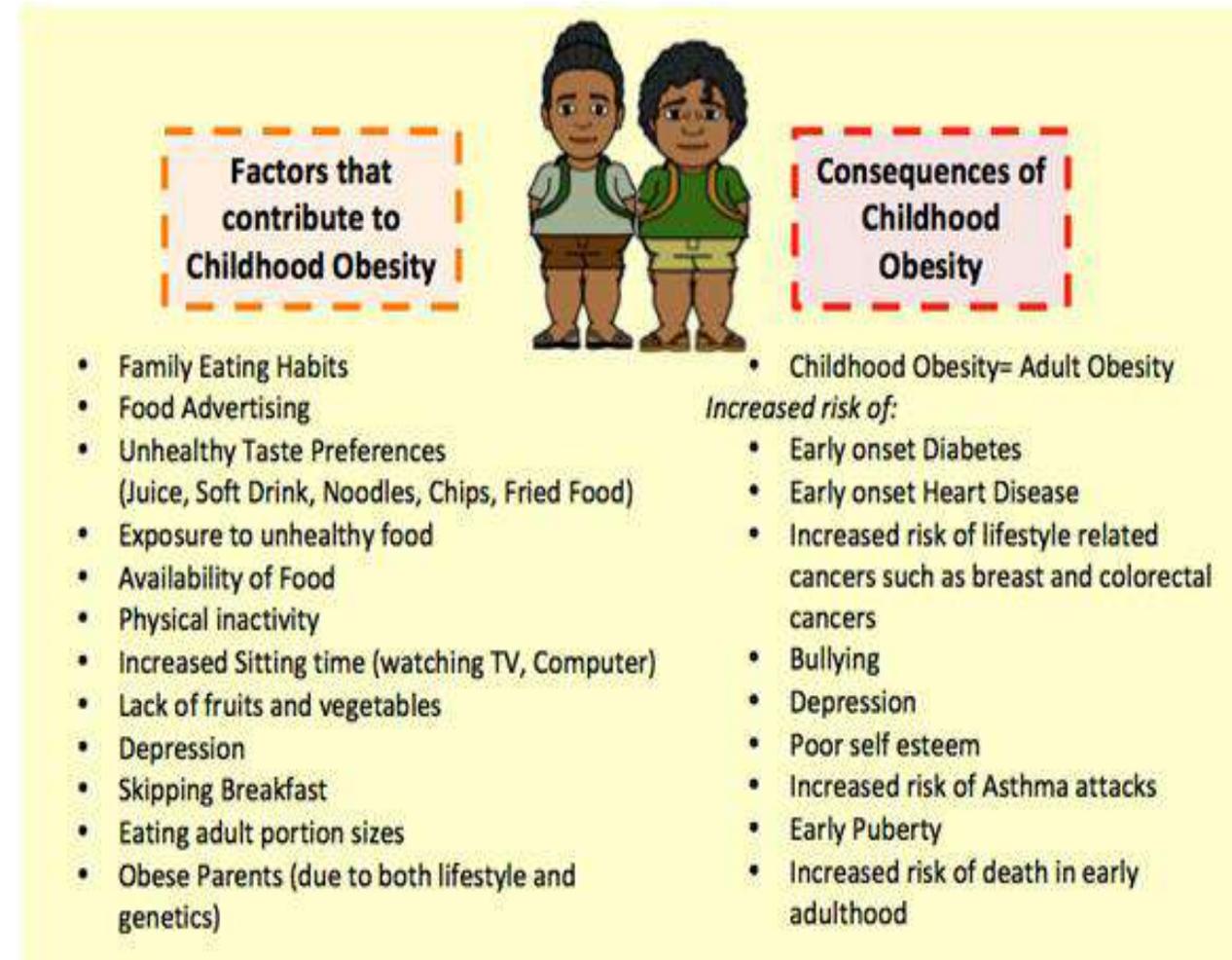


Environmental exposures

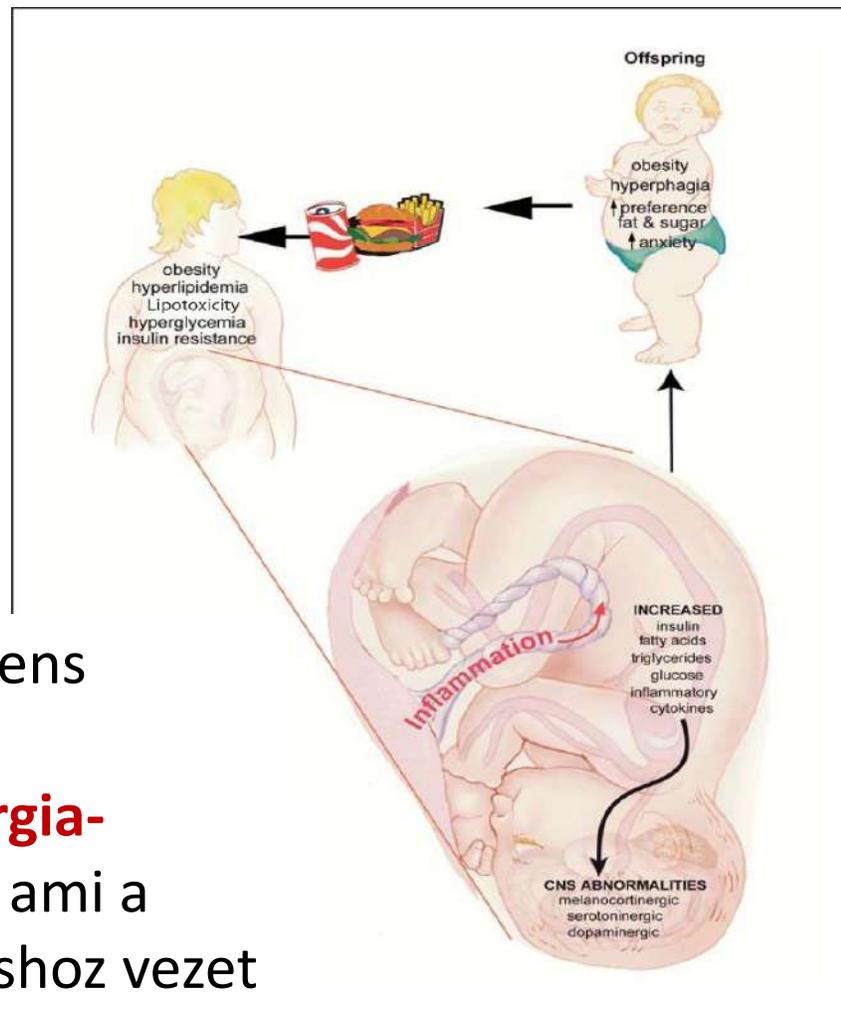


Környezeti hatások a gyerekekre

- **A 2 ÉVESEK 20% A LEGALÁBB 2 ÓRÁT TV/ VIDEÓ NÉZÉSEL TÖLT**
- **10 ÉVES KOR ALATTI GYEREKEKBEN A RÖVIDEBB ALVÁS KB. 60%-AL EMELTE AZ ELHÍZÁS ESÉLYÉT (POOLED OR 1.58, 95 % CI 1.26, 1.98)**
- **PLUSZ NAPI 1 ÓRA ÜLÉS SZÁMÍTÓGÉP/ TV ELŐTT: 13 %-S BMI NÖVEKEDÉS TINÉDZSEREKBEN**
- **MINDEN 1 ÓRÁNYI PLUSZ TV NÉZÉS RONTJA A KÉSŐBBI ISKOLAI TELJESÍTMÉNYT, 10 ÉVES KORBAN ALACSONYABB TELJESÍTMÉNY MATEMATIKÁBÓL, KEVESEBB RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS, MAGASABB BMI, TÖBB ÜDÍTŐITAL FOGYASZTÁS, ÉS TÁRSAK ÁLTALI BÁNTALMAZÁS**



Intrauterin túttáplálás



USA: újszülöttek 9%-a 4000 g-nál nagyobb (macrosomia)

Legfőbb okai:
Anyai diabetes
Anyai obezitás
Genetika
Magzat betegsége

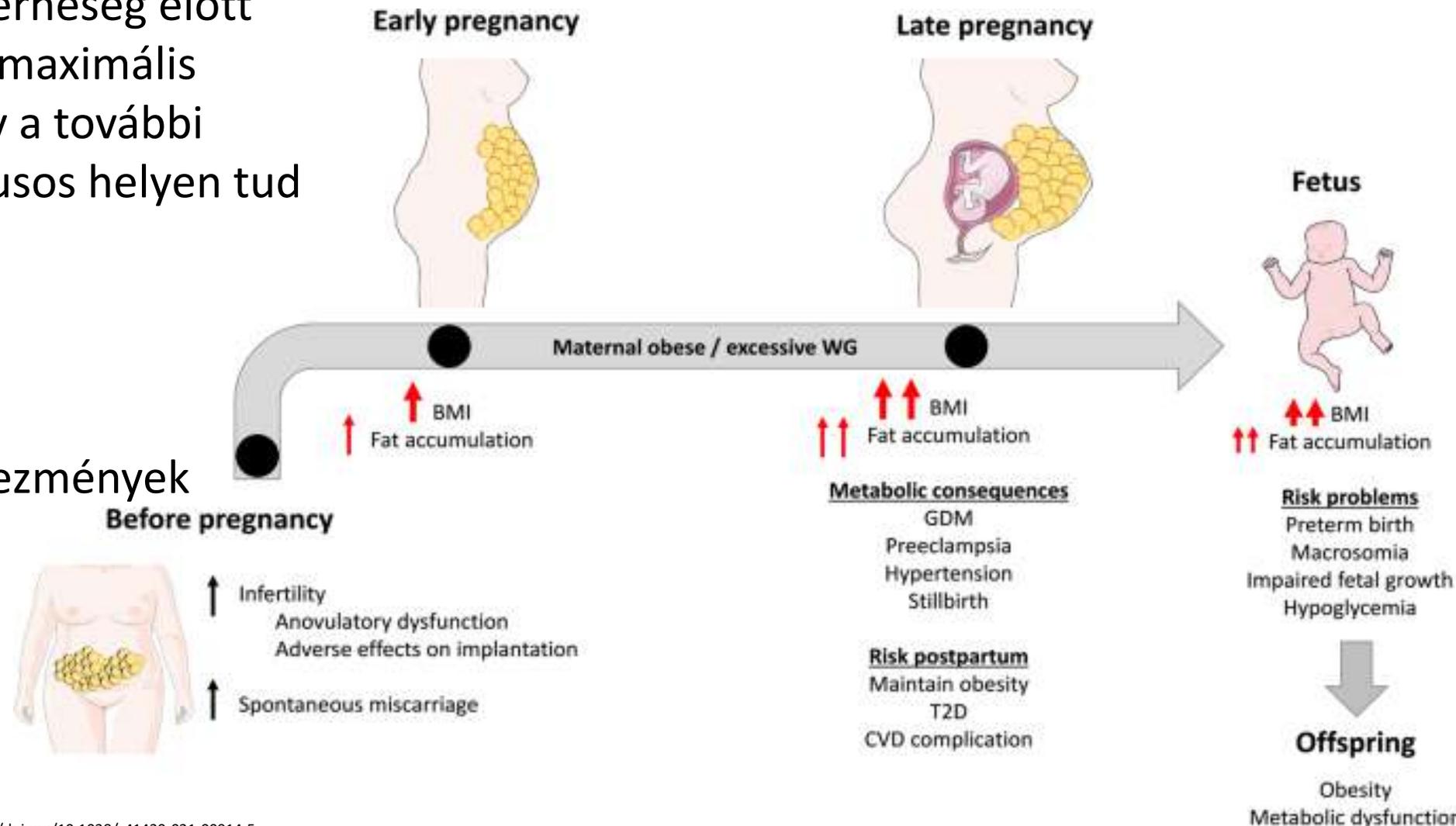
A magas anyai glükóz, FFA, AA permanens változást okoz a magzat étvágyában, neuroendokrin szabályozásában, energia-érzékelésében és metabolismusában, ami a későbbi élet során túlsúlyhoz és elhízáshoz vezet

„Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm”

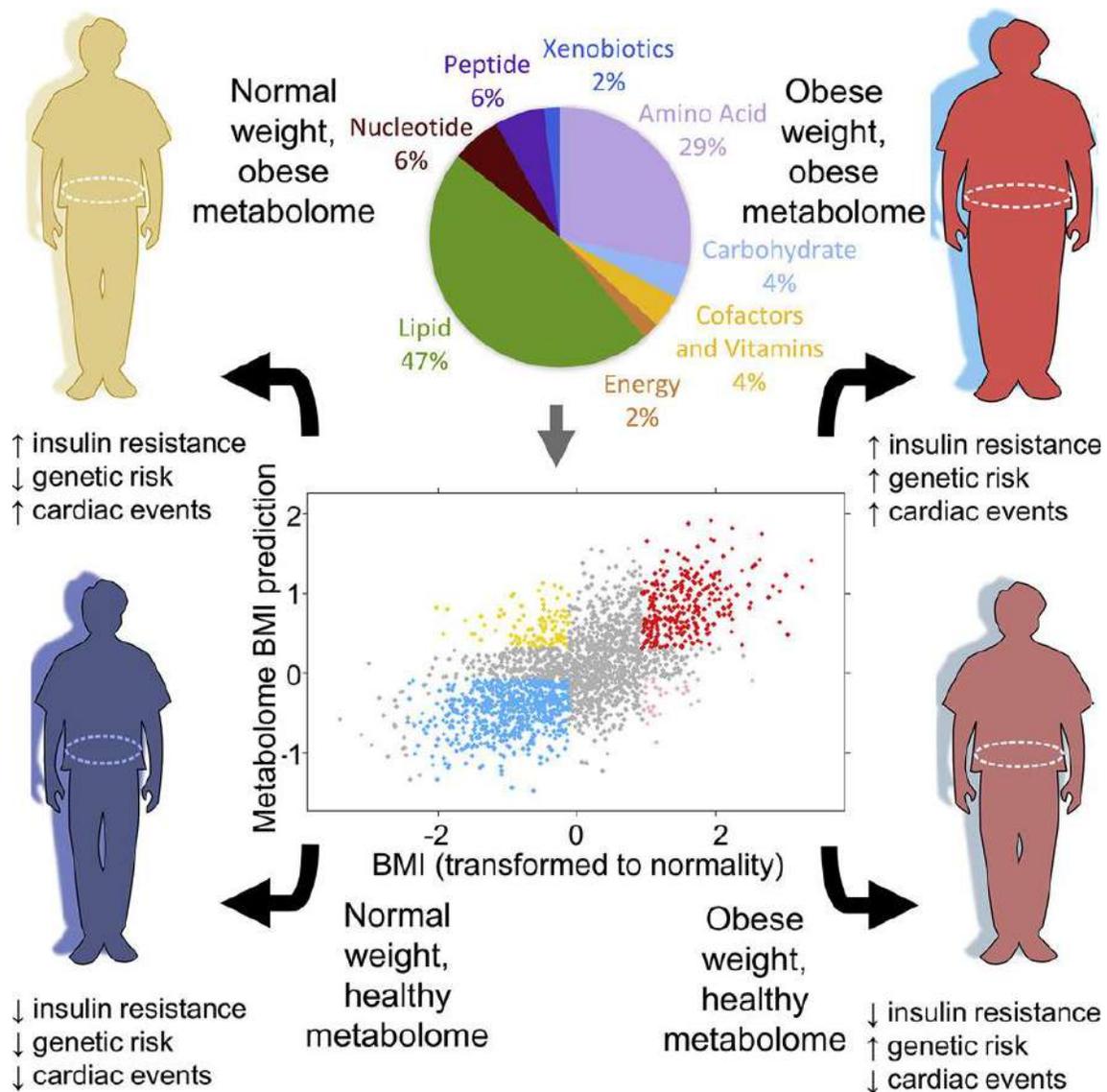
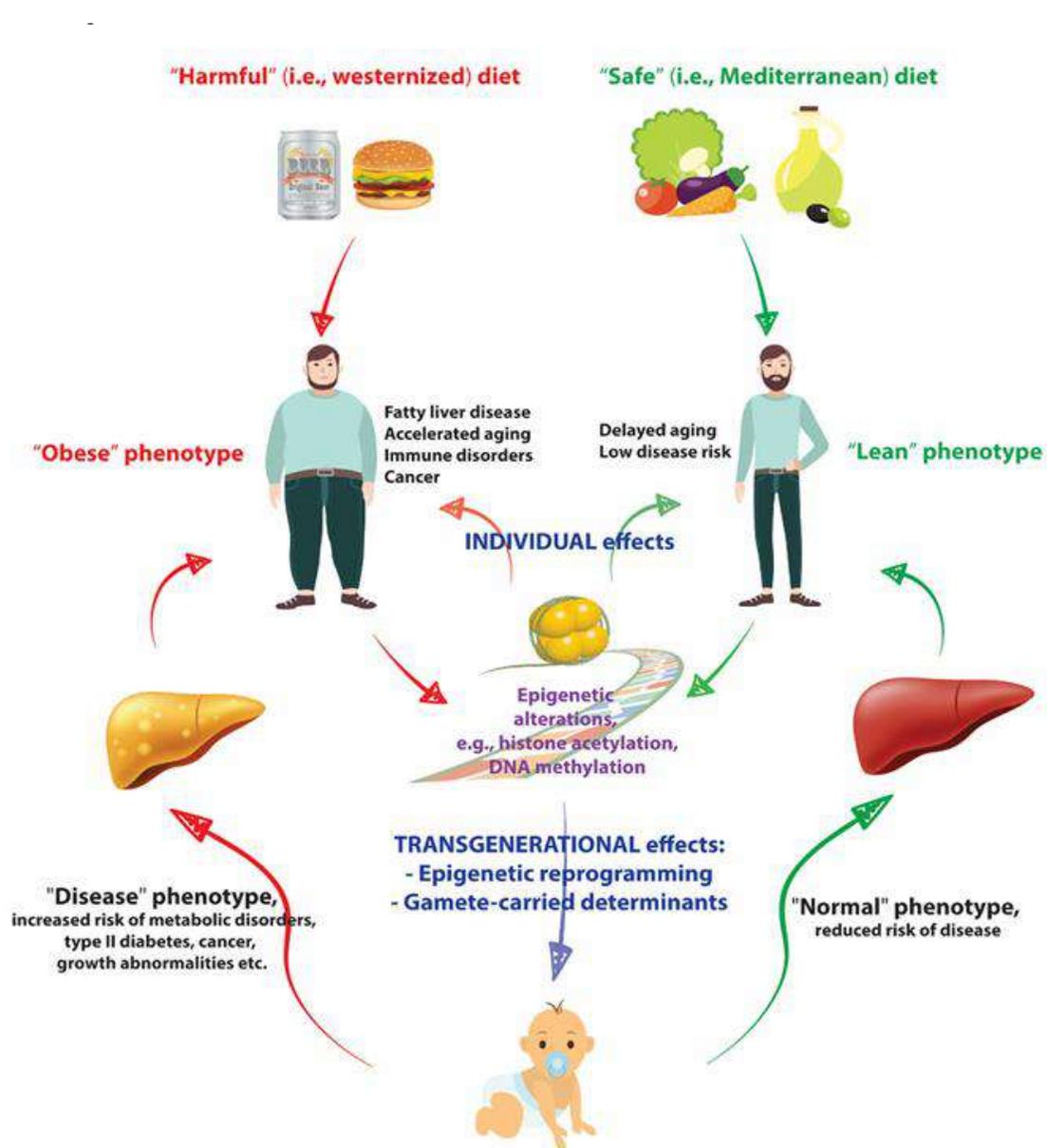
A terhesség egy természetesen inzulinrezisztens állapot- tárolni kell!

Az elhízott nők már a terhesség előtt elérhették a zsírszövet maximális tárolókapacitását és így a további felesleges energia atipusos helyen tud lerakódni

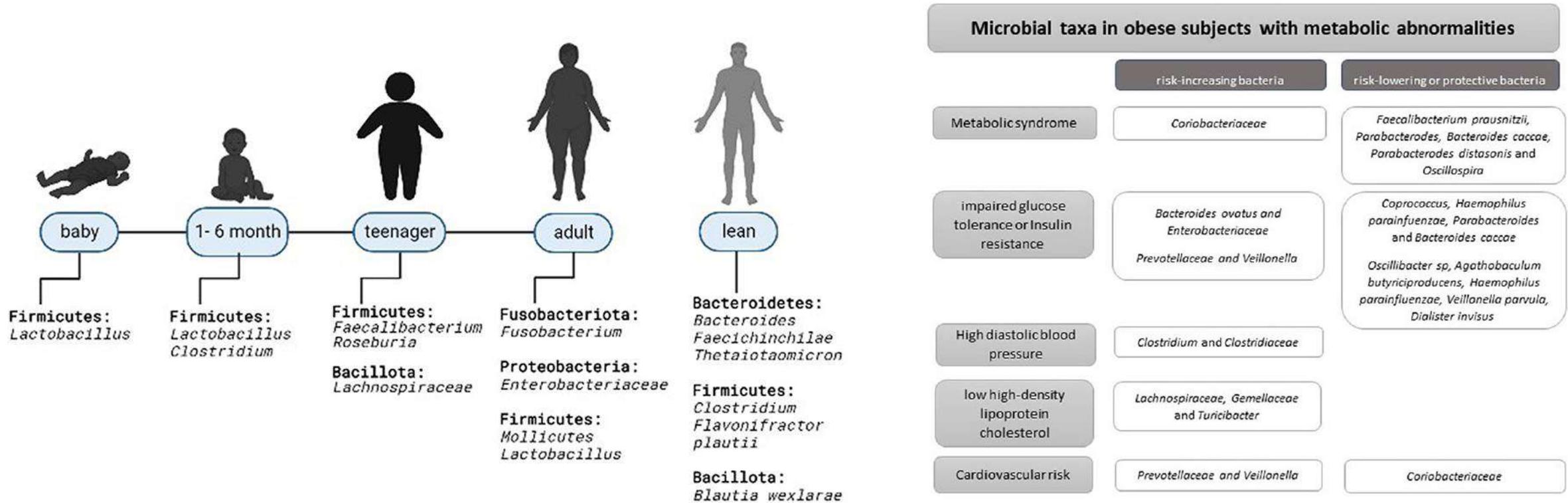
- diszfunkció
- gyulladás
- IR romlása
- metabolikus következmények



Individuális hatások individuумokra

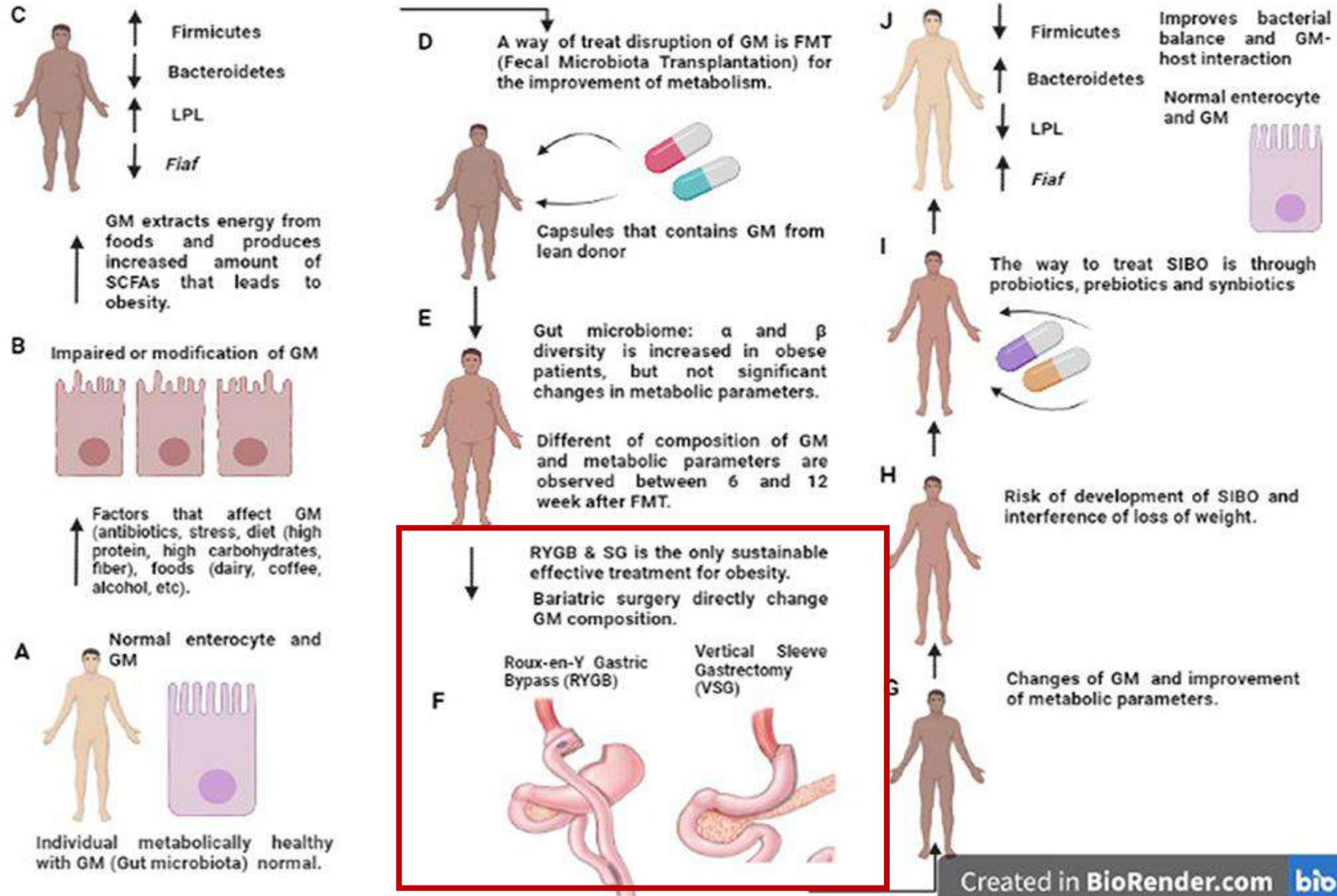


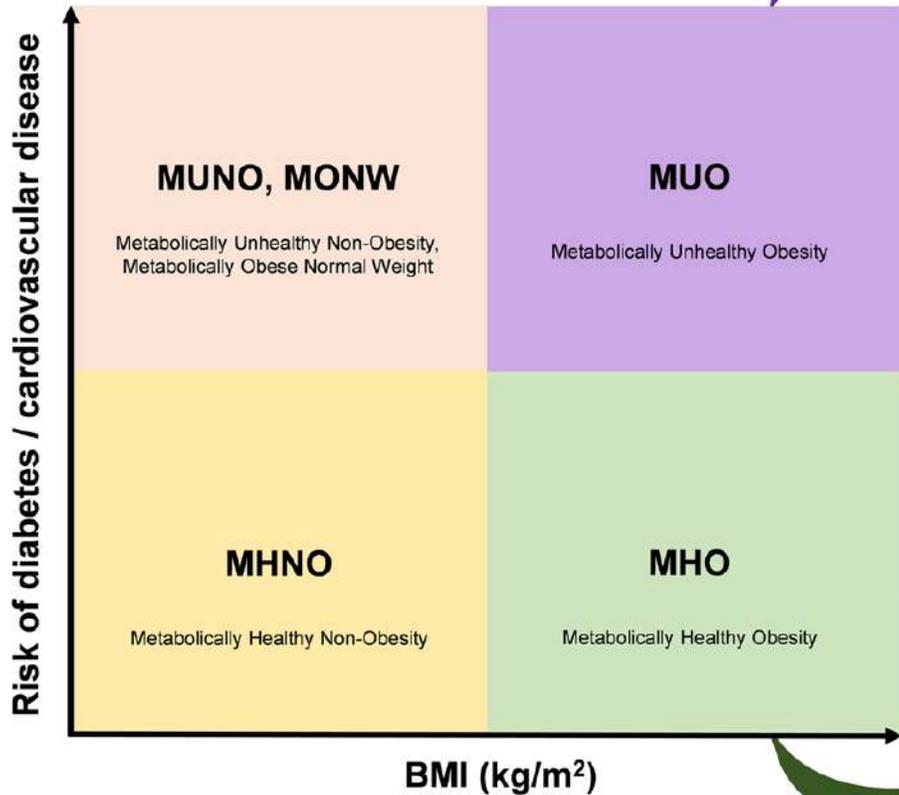
Microbiom és obezitás



Gestational obesity modifies the intestinal microbiota, with **elevated levels of *Bacteroides*** in the **third trimester**; this condition **doubles the risk of neonatal obesity** due to changes in the microbial composition of the infant's intestine.

This is demonstrated by the population in a cohort study of 935 mother-baby couples where **7.5% of newborns of obese mothers presented obesity at 1 year (OR 3.80; 95% CI 1.88–7.66) and 3 years of age (OR 3.79; 95% CI 2.10–6.84)**; these children had a greater wealth of *Firmicutes* $P < 0.05$





Metabolically Unhealthy Obesity

Features:

- ↑ Adiposity
- ↑ Inflammatory status
- ↓ Adipose tissue function
- ↑ Insulin resistance

Adipose distribution:

- ↓ Subcutaneous fat
- ↑ Visceral fat
- ↓ Lipid storage capacity
 - ↑ Hepatic fat
 - ↑ Skeletal muscle fat



Metabolically Healthy Obesity

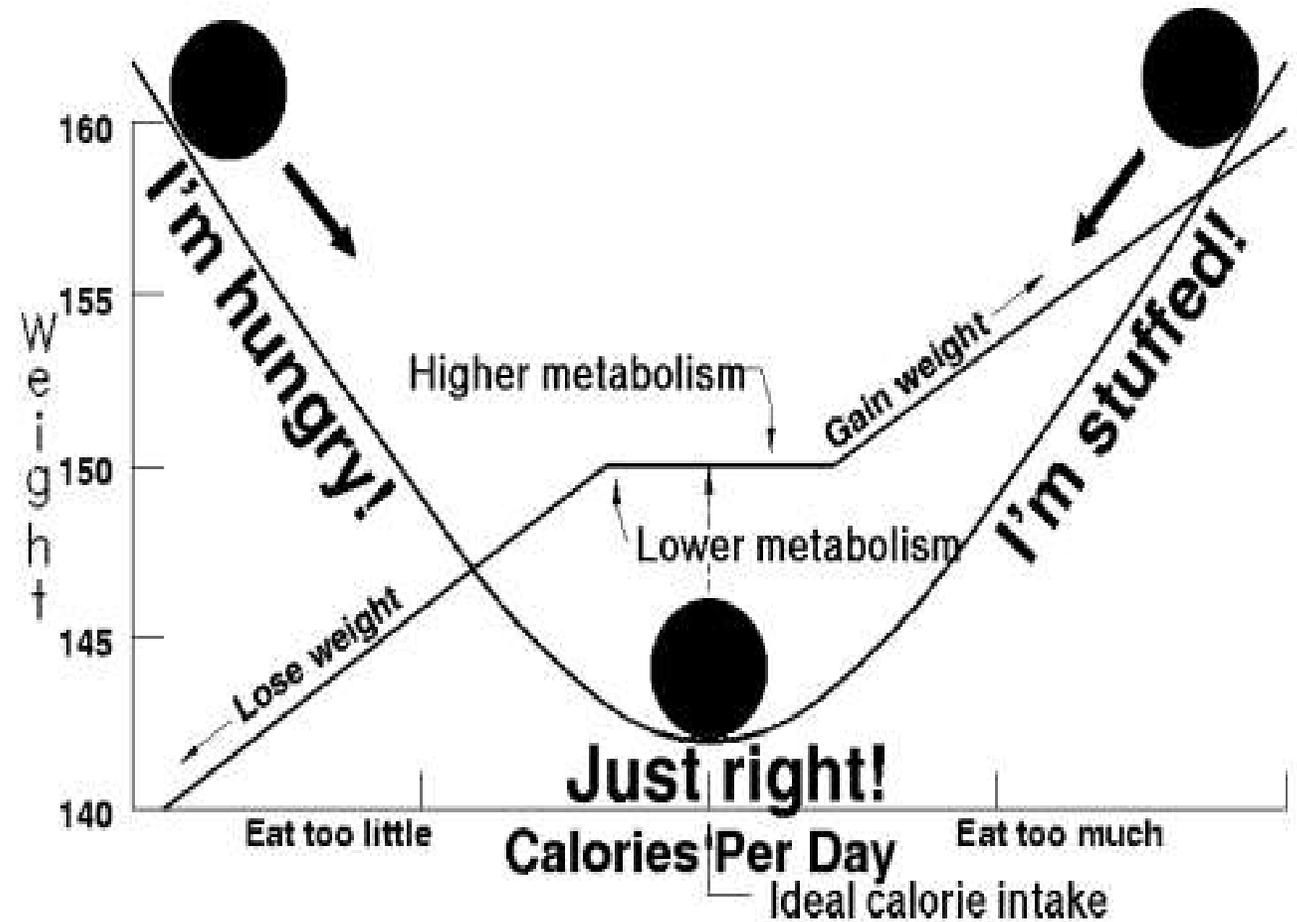
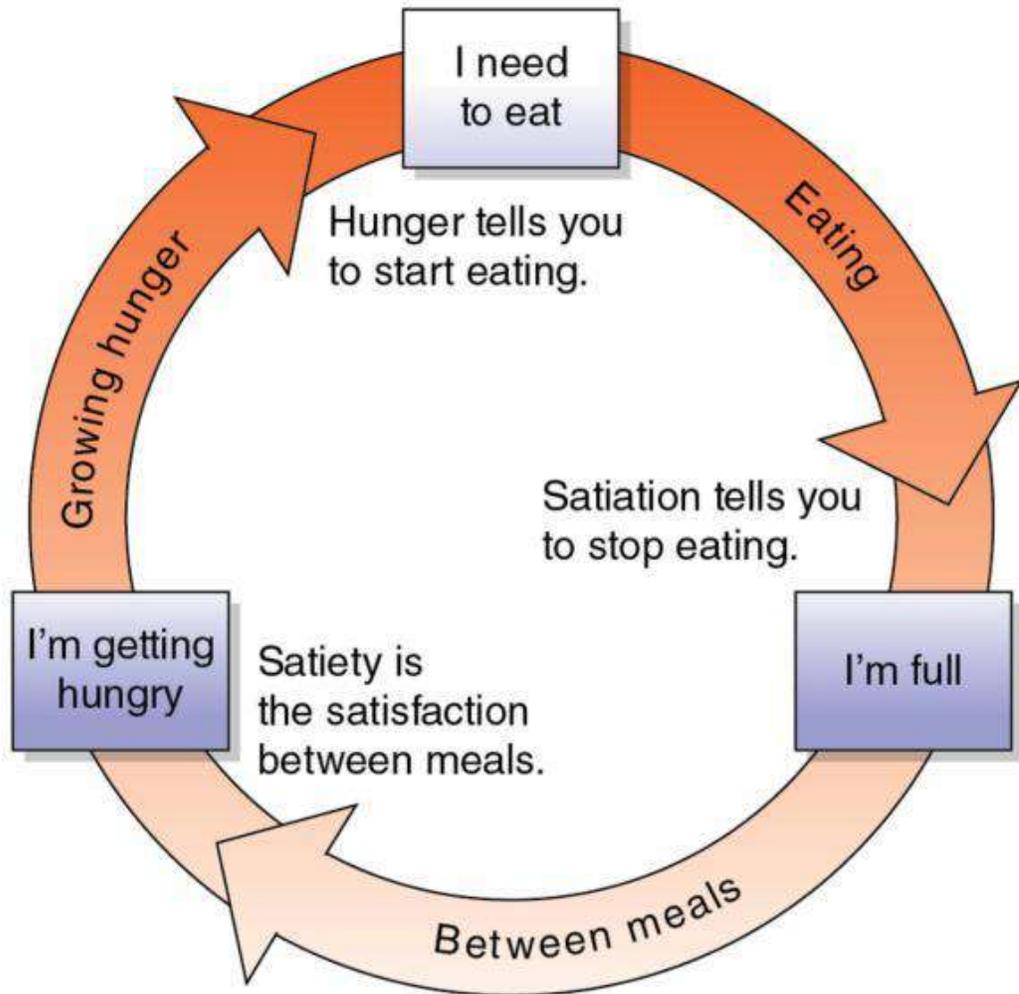
Features:

- ↑ Adiposity
- ↔ Inflammatory status
- ↔ Adipose tissue function
- ↑ Insulin sensitivity

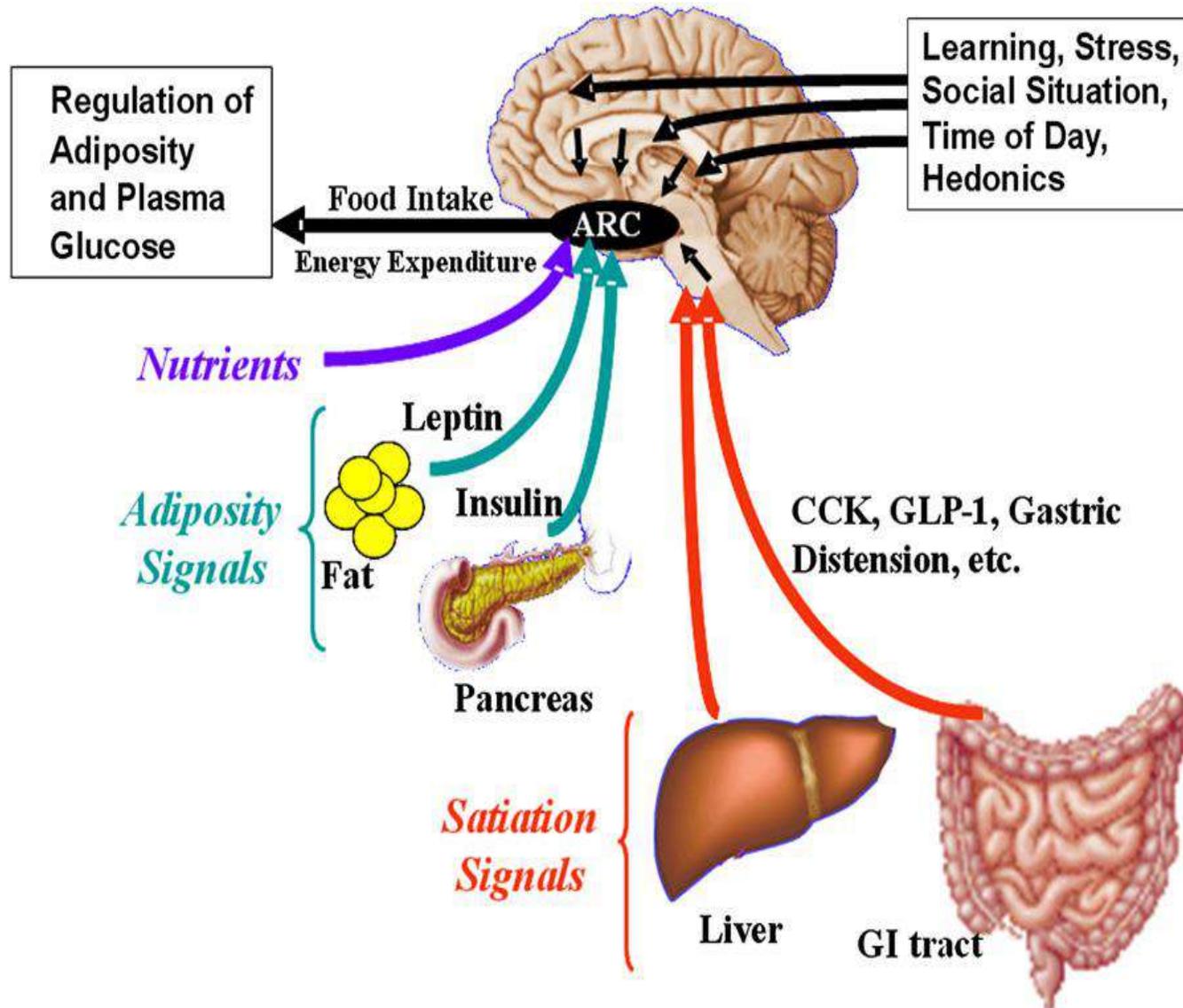
Adipose distribution:

- ↑ Subcutaneous fat
- ↓ Visceral fat
- ↔ Lipid storage capacity

Éhségnél enni, jóllakottság elején abbahagyni...



Az energiaegyensúly fő „játékosai”



Az étvágy agyi szabályozása

Jóllakottság esetén:

inzulin és a leptin direktben tud diffundálni a nucleus arcuatusba

→ mind az Npy/AgRP/GABA, mind **POMC/CART neuronokon** levő saját receptorukhoz kötnek

→ **α -MSH expresszió (anorexigen) nő, NPY, AgRP (orexigen) expresszió csökken**

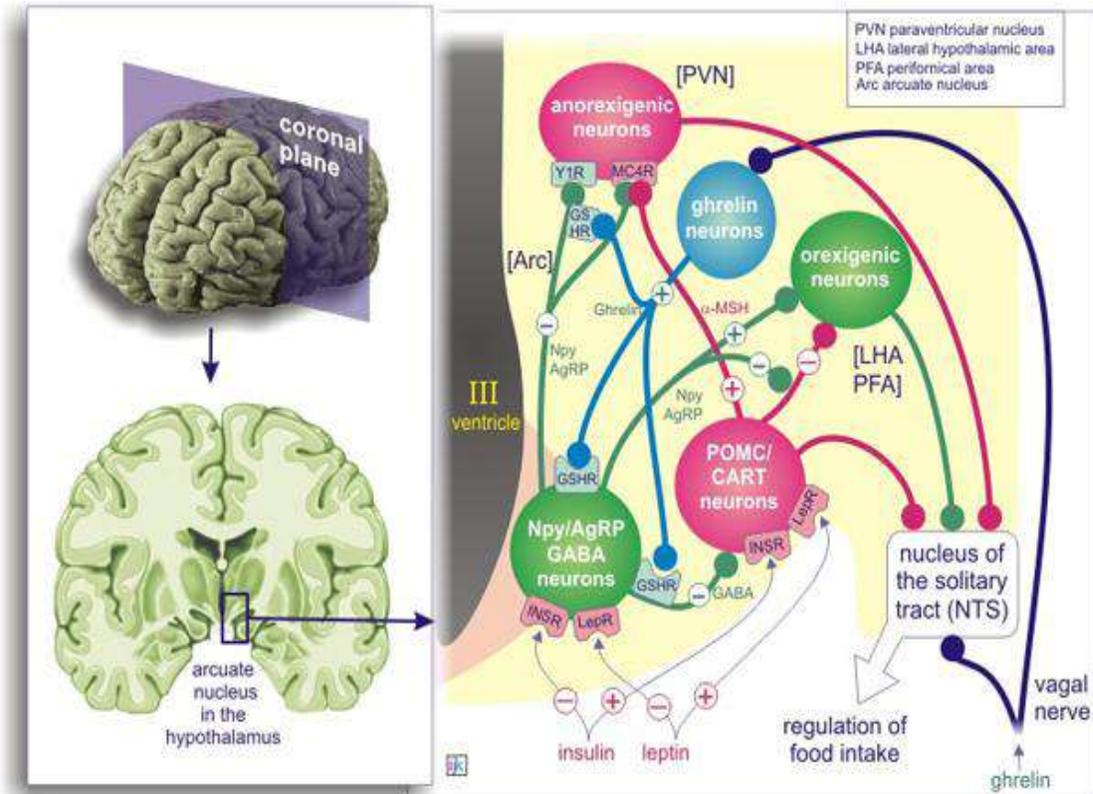
Éhség:

a gyomorban termelődő **ghrelin** a n. vaguson át bejut az hypothalamusba, ahol **lokális ghrelin release**t okoz

→ hozzákötődik a saját receptorához az NPY/AgRP/GABA neuronokon

→ **NPY, AgRP neuronok (orexigen) tüzelni kezdenek**

→ **gátolja a POMC/CART neuronok tüzelését (GABA)**



Arc: arcuate nucleus;
LHA/PFA: lateral hypothalamic area/perifornical area;
PVN: paraventricular nucleus.

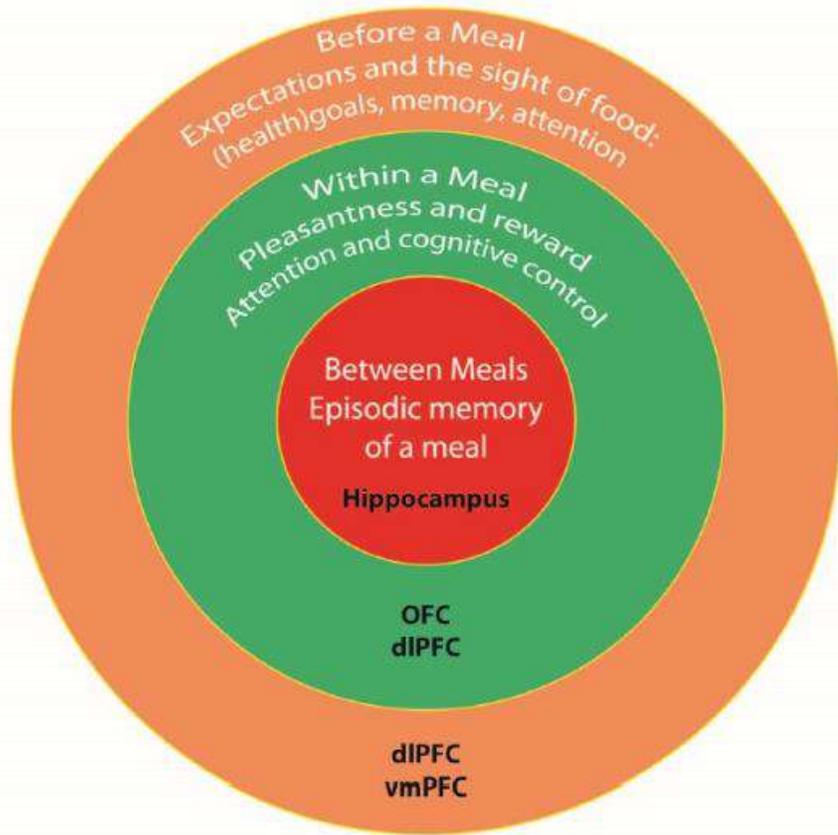
- Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nature Neuroscience* 2005;8(5): 561-565.
- Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience* 2005;8(5): 571-578.
- Cowley MA et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-661.
- Dockray GJ. The versatility of the vagus. *Physiology and Behaviour* 2009;97:531-536.

Interactions between metabolic, reward and cognitive processes in appetite control: Implications for novel weight management therapies

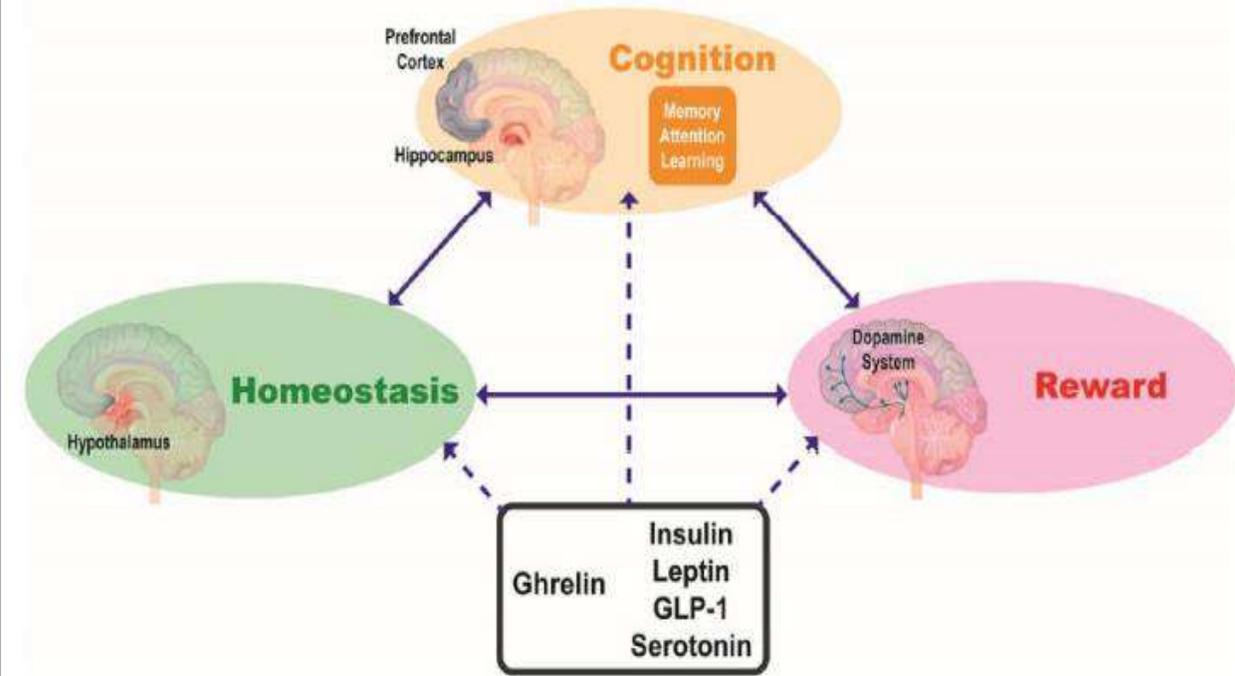
Suzanne Higgs¹, Maartje S Spetter¹, Jason M Thomas², Pia Rotshtein¹, Michelle Lee³, Manfred Hallschmid⁴⁻⁶ and Colin T Dourish⁷



Cognitive Processes and Eating



Appetite Control



Éhség ≠ étvágy

Éhség-jóllakottság

fiziológias szükséglet az evésre



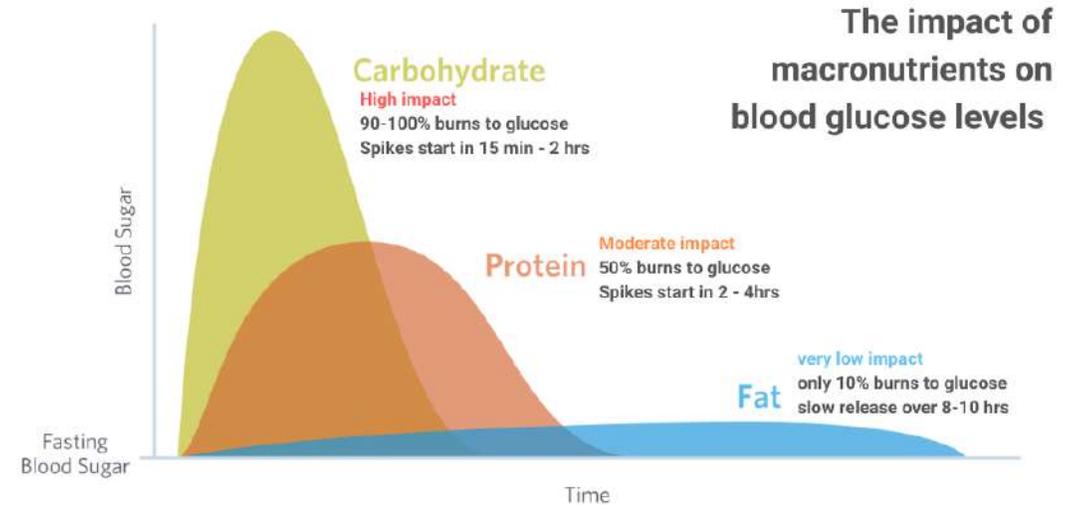
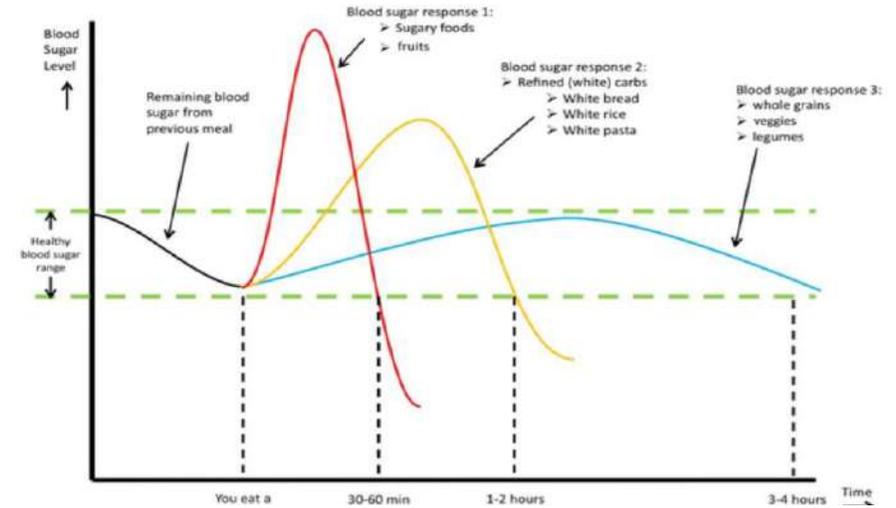
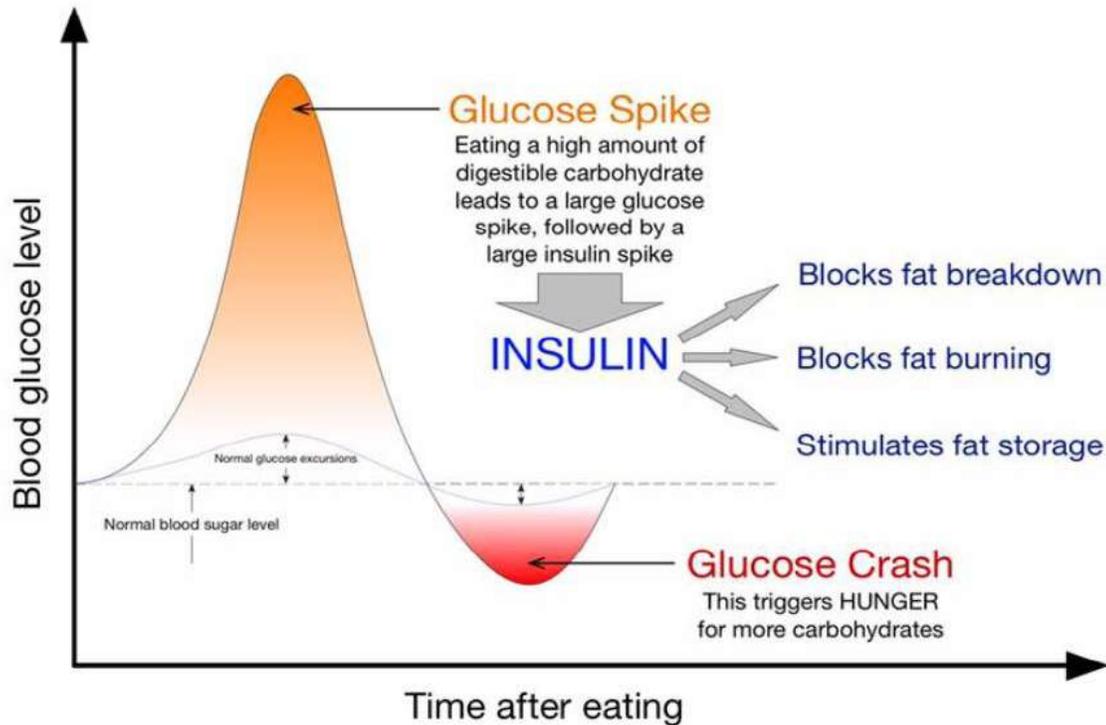
Étvágy-????

étkezésre való vágyakozás



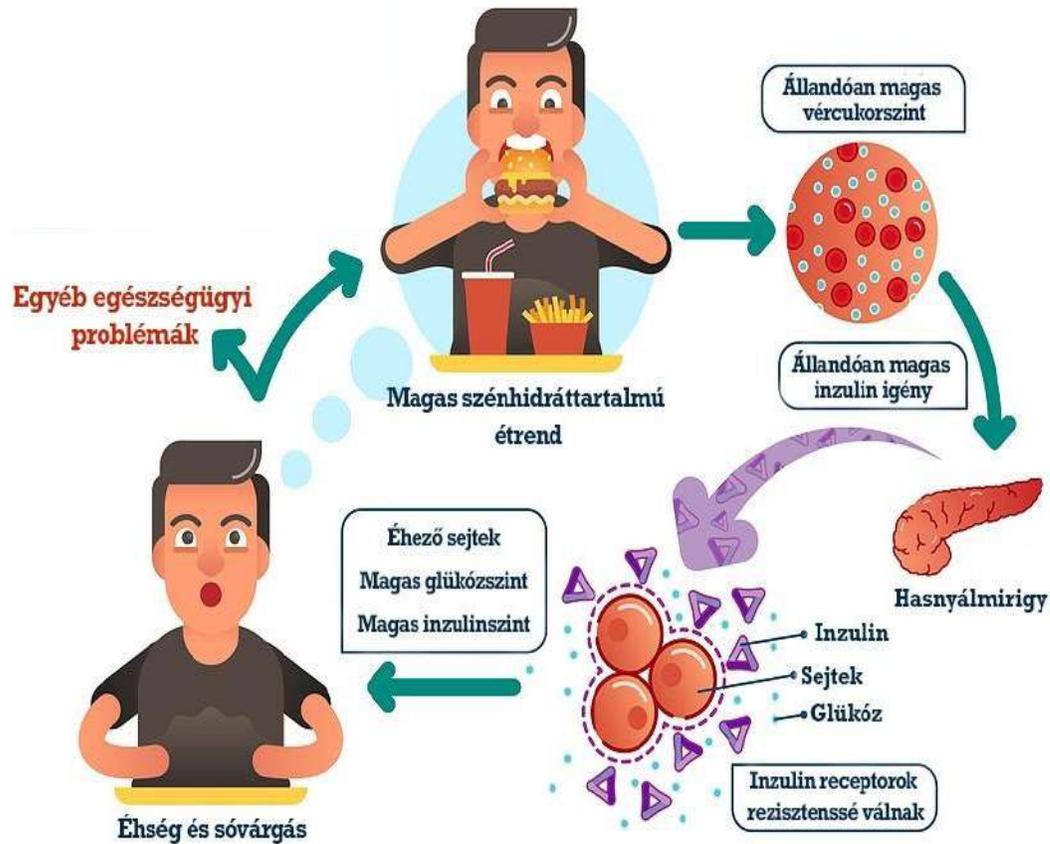
Glükóz-crash

Eating non-fibrous (digestible) carbohydrates traps you in a remorseless cycle of glucose dependence and hunger

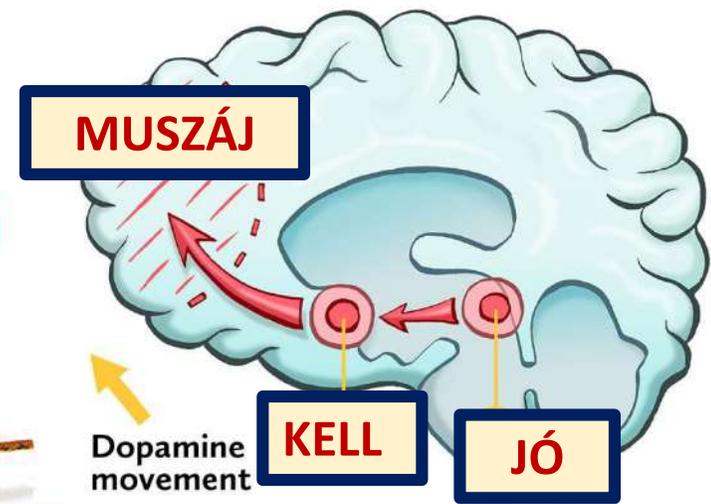


Source: Virta health

A jutalmazó pálya....



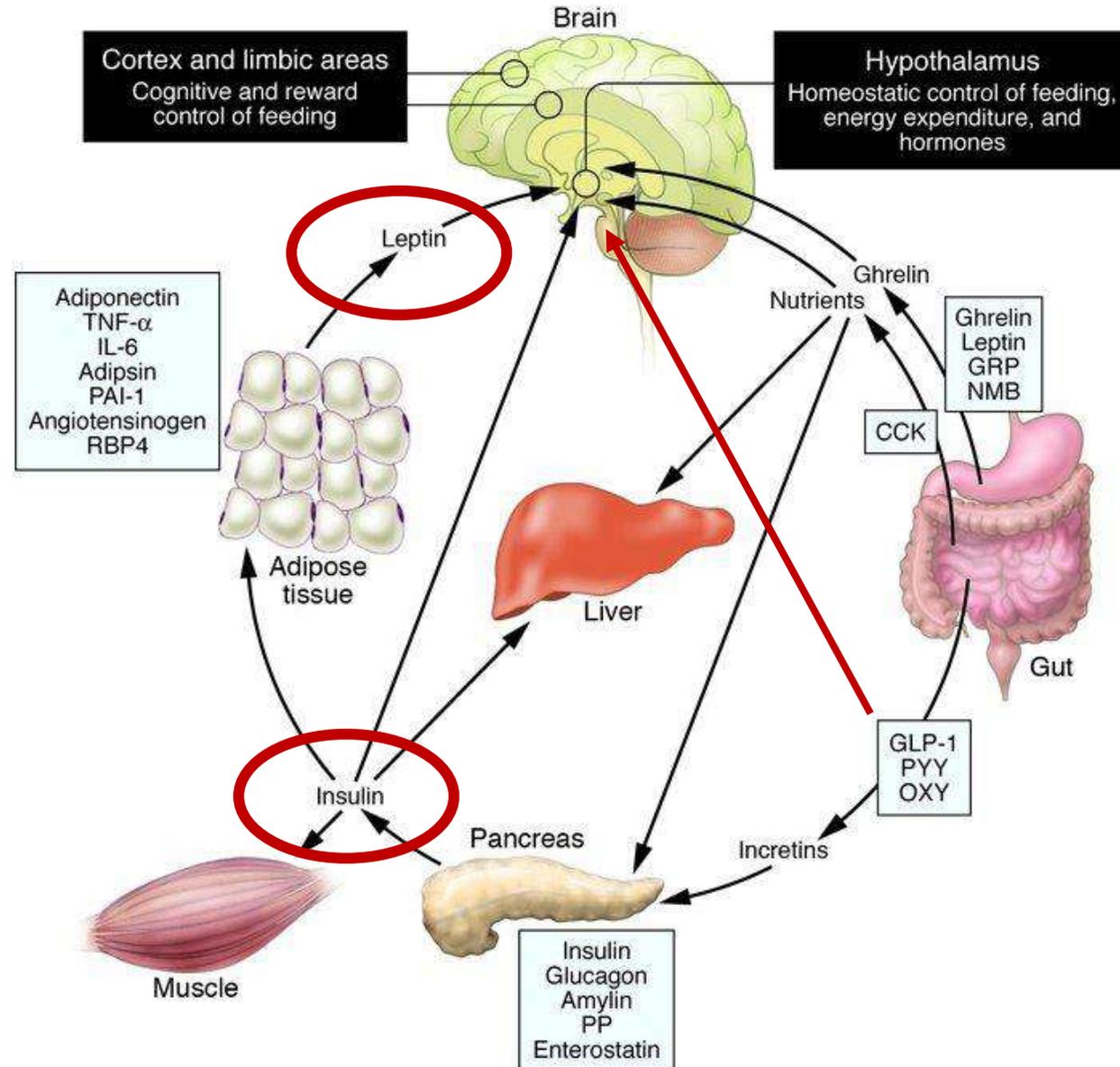
FOOD ADDICTION



1. **Ventralis tegmentalis area:** dopamine termelés
nikotin, alkohol, opioidok (heroin)
2. **Nucleus accumbens:** ősi evolúciós eredet-segít a túlélési
késztetések regulációjában (pl. evés-ivás)
cocaine, amphetamine, cannabinoids, opioidok (heroin)
3. **Prefrontalis cortex:** több kognitív funkcióban involvált:
memória, beszéd, tervezés, döntéshozatal

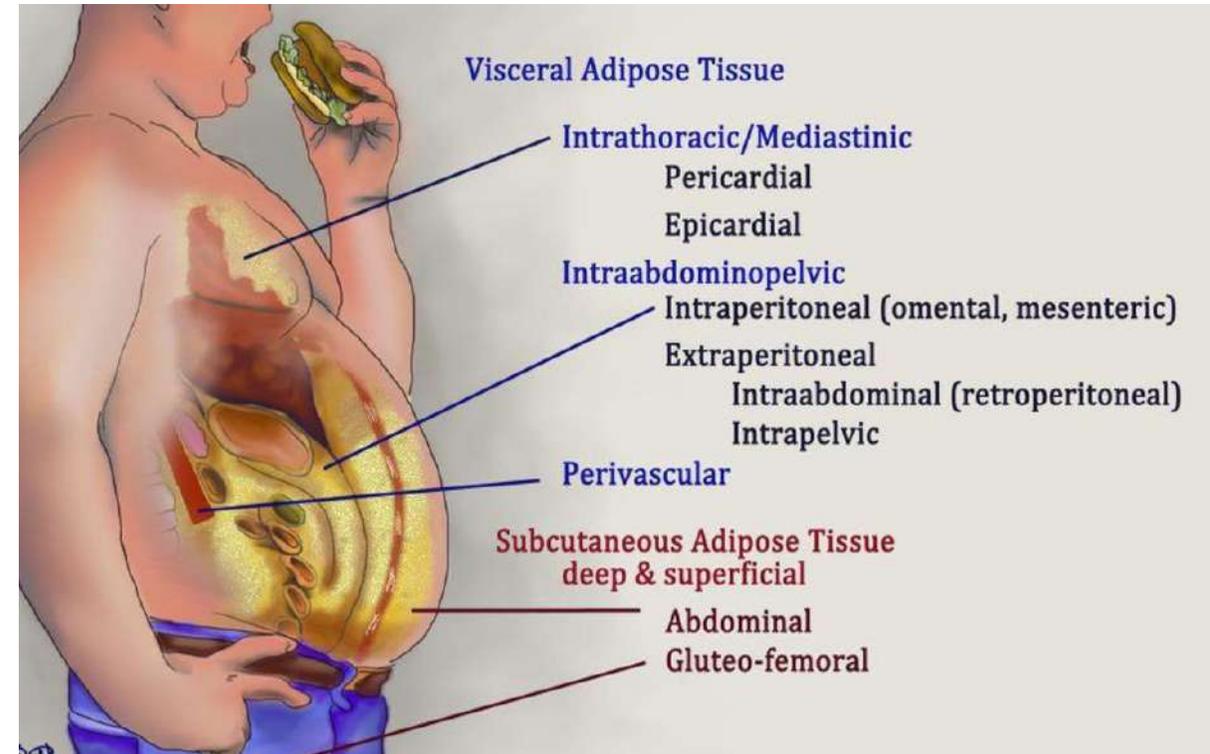
A „finom” ételek a **mezolimbikus jutalmazási központokat** aktiválják az agyban
→ **dopaminerg útvonalra terelődik az evés**
→ **függőség alakul ki**

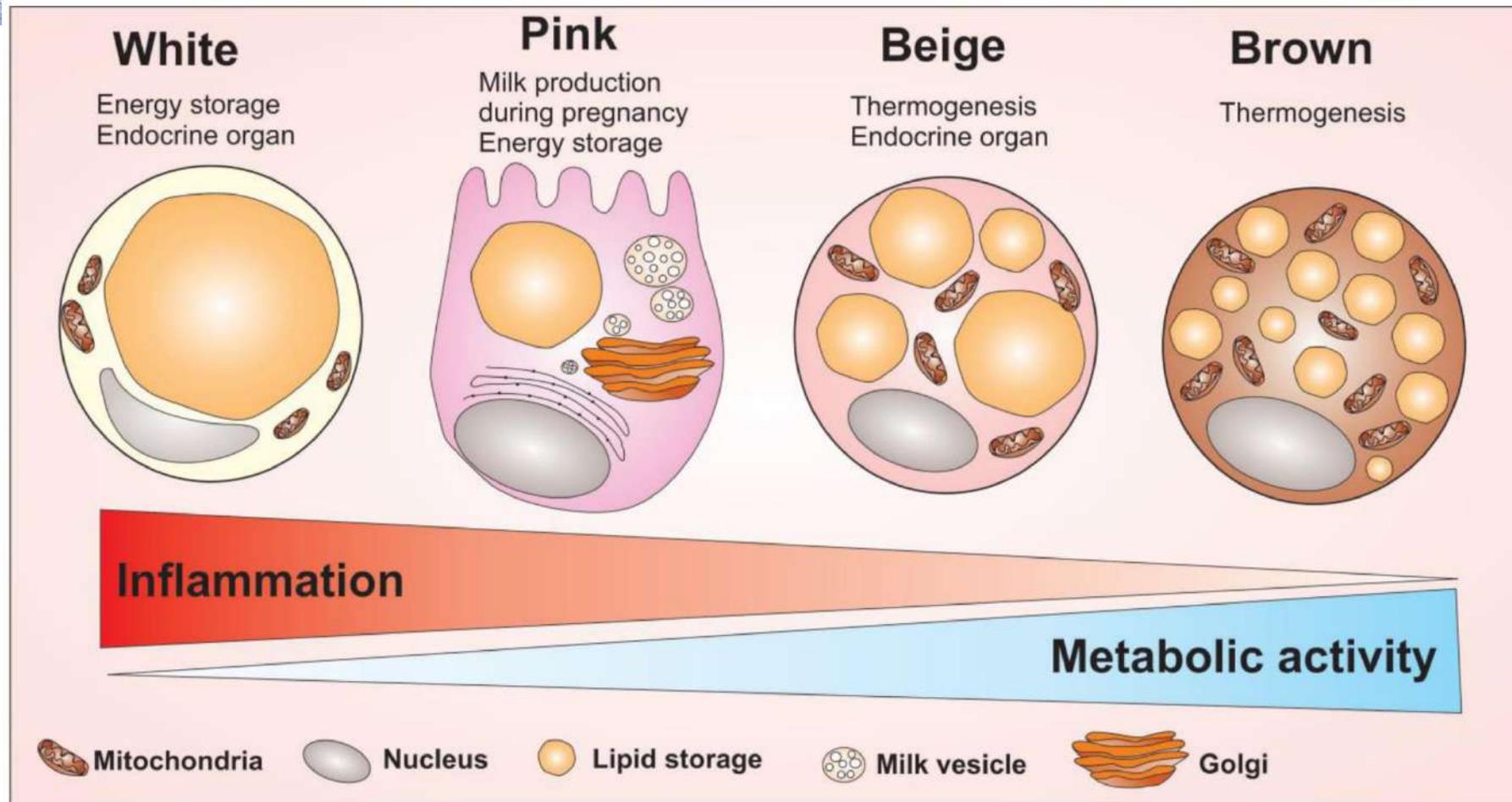
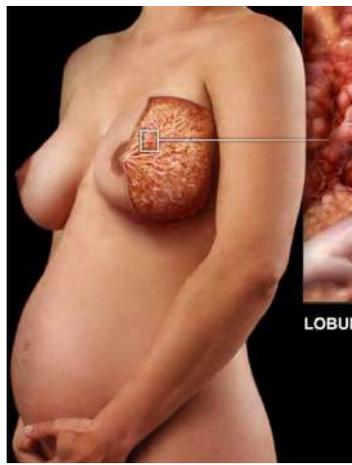
Az energiaérzékelés „játékosai”



Zsírdepók és feladatuk

Anatomical location/Sublocation	Functions
Major metabolic sites	
Subcutaneous AT (SAT)	Metabolic activity
Superficial SAT	
Deep SAT	
Visceral AT (VAT)	More active metabolically More strongly associated with metabolic diseases
Omental	
Retroperitoneal	
Mesenteric	
Adipose tissue associated with primary and secondary immune sites	
Bone marrow AT (MAT)	Contributing to hematopoiesis Deleterious in excess
AT embedding LN	Delivering nutrients to immune cells Favoring immune responses
Thymic AT	Associated to age-associated thymic involution and the loss of thymic function
Additional specialized adipose tissue	
Dermal AT (dAT)	– Wound healing, hair follicle cycling, thermoregulation – Immune responses
Perivascular AT (pAT)	– Vascular homeostasis

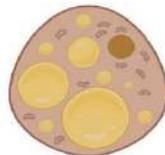




Zsírsejtek: barna, fehér, beige



High Thermogenic (BA-H)



Low Thermogenic (BA-L)



Whitened

UCP1 Expression

High

Low

Low

Lipid Droplet Morphology

Small, Multilocular

Large, Paucilocular

Large, Unilocular

Mitochondrial Density

High

Medium

Low

Maximal Respiration

High

High

Low

Basal OCR

High

Low

Low

Adrenergic Sensitivity

High

Medium

Low

UCP1: thermogenin



Respond to **irisin**
produced by the
skeletal muscle

Adipocyte Cell Type

Fat Depot

Prevalence

Physiologic Function

Lipogenic
Adipocytes (LGAs)



White

Moderate

Insulin signaling, de novo lipogenesis, storage

Lipid-Scavenging
Adipocytes
(LSA/SLSA)



White

High

Lipid uptake and transport

High Thermogenic
Adipocytes (BA-H)



Brown

Moderate

Thermogenesis, lipolysis

Low Thermogenic
Adipocytes (BA-L)

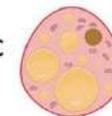


Brown

Moderate

Low basal thermogenesis, adopts high thermogenic capacity upon cold exposure

Anti-Thermogenic
Adipocytes



Brown

Low

Inhibits thermogenesis in paracrine manner through acetate signaling

UCP1⁺ Beige
Adipocytes



White

Inducible

Thermogenesis

UCP1⁻ Beige
Adipocytes



White

Inducible

Thermogenesis, glucose uptake

UCP1⁺ Glycolytic
Beige
Adipocytes



White

Inducible
(β -adrenergic independent)

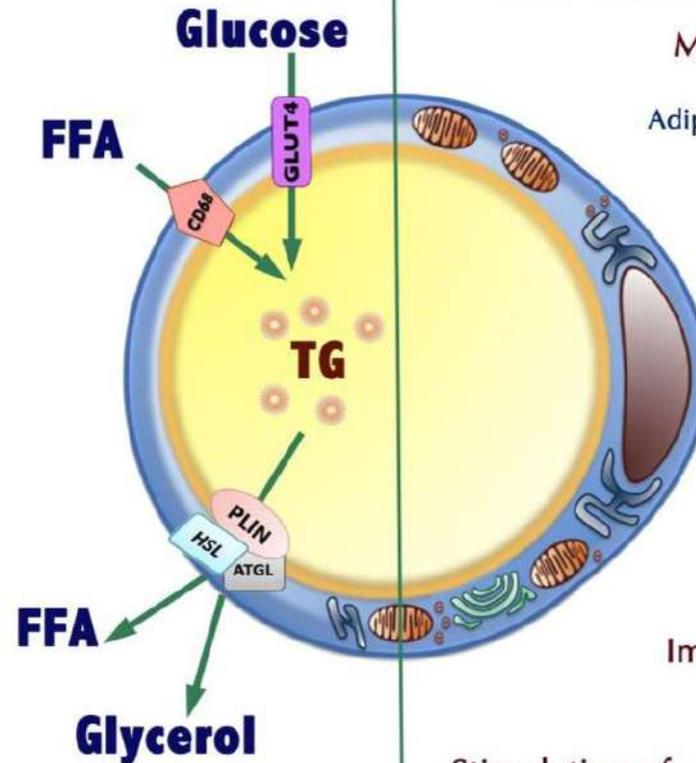
Thermogenesis, glucose uptake

Zsírsejtek



- energiatároló és szekretoros funkció
- kap és ad jeleket
- modulálja az energialeadást, étvágyat, az inzulinérzékenységet
- **aktiv endokrin szerv**
- befolyásolja az endokrin-, a reprodukció szervek-, az immunrendszer működését, a csontanyagcserét

Storage Depot



Endocrine Organ

Vasculature homeostasis and angiogenesis:
VEGF, PlGF, AGT, Angiotensinogen, Apelin,...

Metabolism/energy homeostasis/insulin sensitivity:
Adiponectin, Leptin, Resistin, Visfatin, ASP, RBP-4,...

Procogagulant molecules:
PAI-1, Factor VII, TF,...

Proinflammatory cytokines:
TNF α , IL-6, IL-1,...

Antiinflammatory cytokines:
Adiponectin, IL-10,...

Chemokines:
MCP1, MIP1 α , IL-8,...

Adipocyte differentiation:
TGF β , bFGF,...

Immunomodulation:
Adipsin, MIF,...

Stimulation of adipocyte proliferation and differentiation:
IGF-1, HGF,...

Hormone-like proteins and hormones:
Adiponectin, Leptin, Estrogens,...

Fehér

Barna

MF, Leu, fibroblastok,
adipocita progenitor sejtek,
endothelialis sejtek

Hely szerint eltérő funkció

Abdominalis, mellkasi WAT

Citokinek

→ **lokális és szisztémás gyulladás**

Izom WAT:

FFA, IL-6, TNF α → **IR**

Pericardialis WAT:

citokinek → **lokális gyulladás**

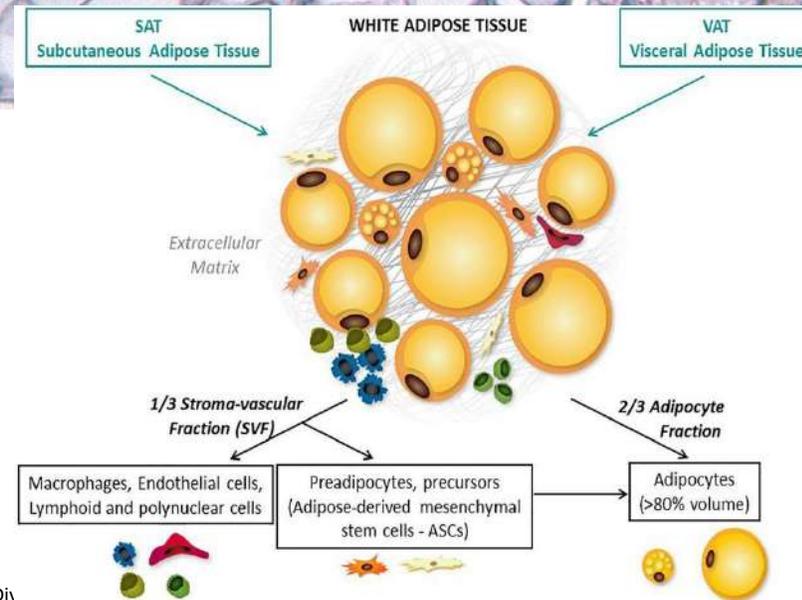
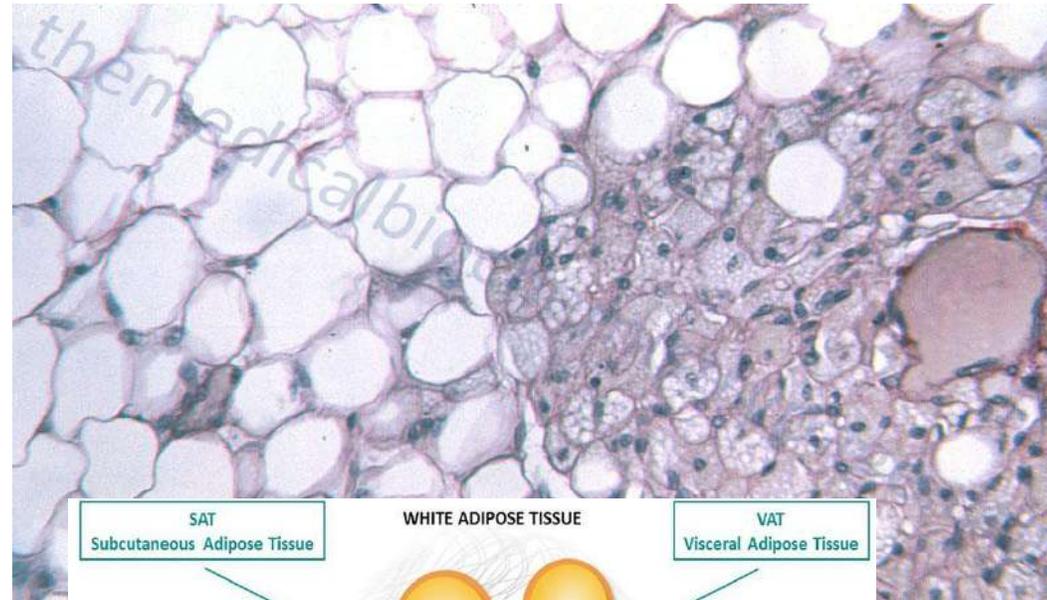
→ **ateroszklerózis, hipertenzió**

Vese WAT:

Na-reabszorpcióban játszik szerepet

→ **intravaszkuláris volumen/ nyomás**

→ **hipertenzió**



UCP1⁺

Leptin⁻

Erősen vaszkularizált

Nagyon sok mitokondrium

Nagyon sok noradrenerg ideg

Obezitásban magas adipokinek

Adipokine	Distribution	Function				
Leptin	Secreted predominantly by WAT, to a lesser degree, in hypothalamus, gastric epithelium, placenta, and gonads	Regulates energy balance and feeding and storage of fat	IL-1	Secreted mainly by adipocytes and macrophages	Role in macrophages chemotaxis and thermogenesis	Increased in obese mice. Increased in human obesity and predictive of T2D
Resistin	In rodents, secreted by adipocytes. In humans, secreted predominantly by circulating macrophages and monocytes, to a lesser degree, by WAT	Implicated in the regulation of insulin resistance and proinflammation	RBP4	Secreted by adipocytes, macrophages, and hepatocytes	Affects insulin sensitivity, hepatic glucose output, and muscle insulin signaling	Increased circulating levels in obese subjects and correlated with BMI and insulin resistance
TNF- α	Expressed by macrophages and adipocytes (visceral WAT > subcutaneous WAT)	Affects insulin metabolism and insulin resistance	MCP-1	Secreted by adipose tissue	Affects insulin sensitivity and increases macrophage recruitment in adipose tissue and inflammation	Increased in mouse models of obesity. Increased in T2D subjects
IL-6	One-third of total circulating levels are expressed predominantly by adipocytes. Also expressed in macrophages, skeletal muscle, endothelial cells, and fibroblasts	Controversial role in insulin resistance and metabolism	PAI-1	Expressed by WAT	Potent inhibitor of fibrinolytic pathway	Increased in human obesity and T2D subjects
IL-7	Secreted by stromal and vascular endothelial cells	Homeostatic regulation of body mass and fat signaling	CXCL5	Secreted by macrophages within the stromal vascular fraction	Interferes with insulin signaling in muscle	Circulating levels are higher in obese insulin-resistant individuals than in obese insulin-sensitive and decreased after a 4-week period on low-calorie diet
IL-8	Secreted by adipocytes (visceral WAT > subcutaneous WAT) and macrophages	Neutrophil chemotaxis	Visfatin	Expressed in liver, muscle, WAT, bone marrow, and lymphocytes	Role in insulin sensitivity, insulin secretion and inflammatory properties	Increased in obesity and correlates with visceral adiposity in humans
			Chemerin	In rodents and humans, expressed in placenta and WAT	Regulates adipocyte development and metabolic function	Increased circulating levels in obese and T2D patients and correlated with body fat, glucose, and lipid metabolism
			Vaspin	Secreted by WAT, hypothalamus, pancreatic islets, and skin	Improves insulin sensitivity	Increased in obesity and T2D patients

Leptin: Th17 és proinflammatorikus citokin-termelést elősegíti, Treg differenciációt gátolja,

MO, MF aktiváció- IL-6, TNF- α termelés

Resistin: fokozza a proinflammatorikus citokinek termelését: CRP, IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α

Chemerin: receptora van a MF-kon, DC, NK sejteken- gyulladáshoz való indukció

Egészséges és kóros energiaraktározás

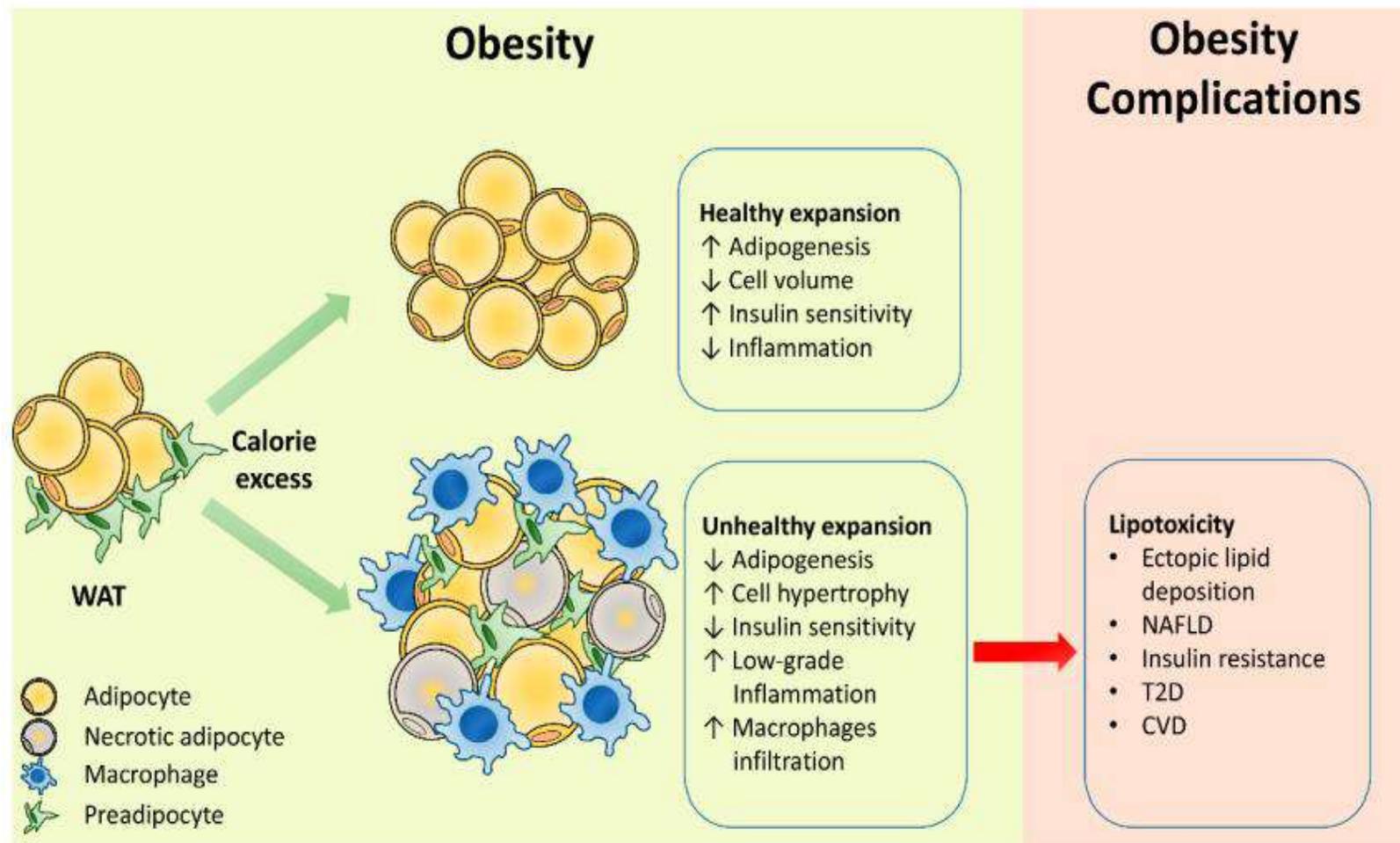
Gyerekkorban az adipocita szám szigorúan szabályozott
→ a méret változhat !!

E-túlsúly esetén: adipocita remodeling

● az adipocita mérete eléri a kritikust
(**hipertrófia**)

→ rekrutálódnak preadipociták
(**hiperplázia**) a vascularis stromasejtek irányából

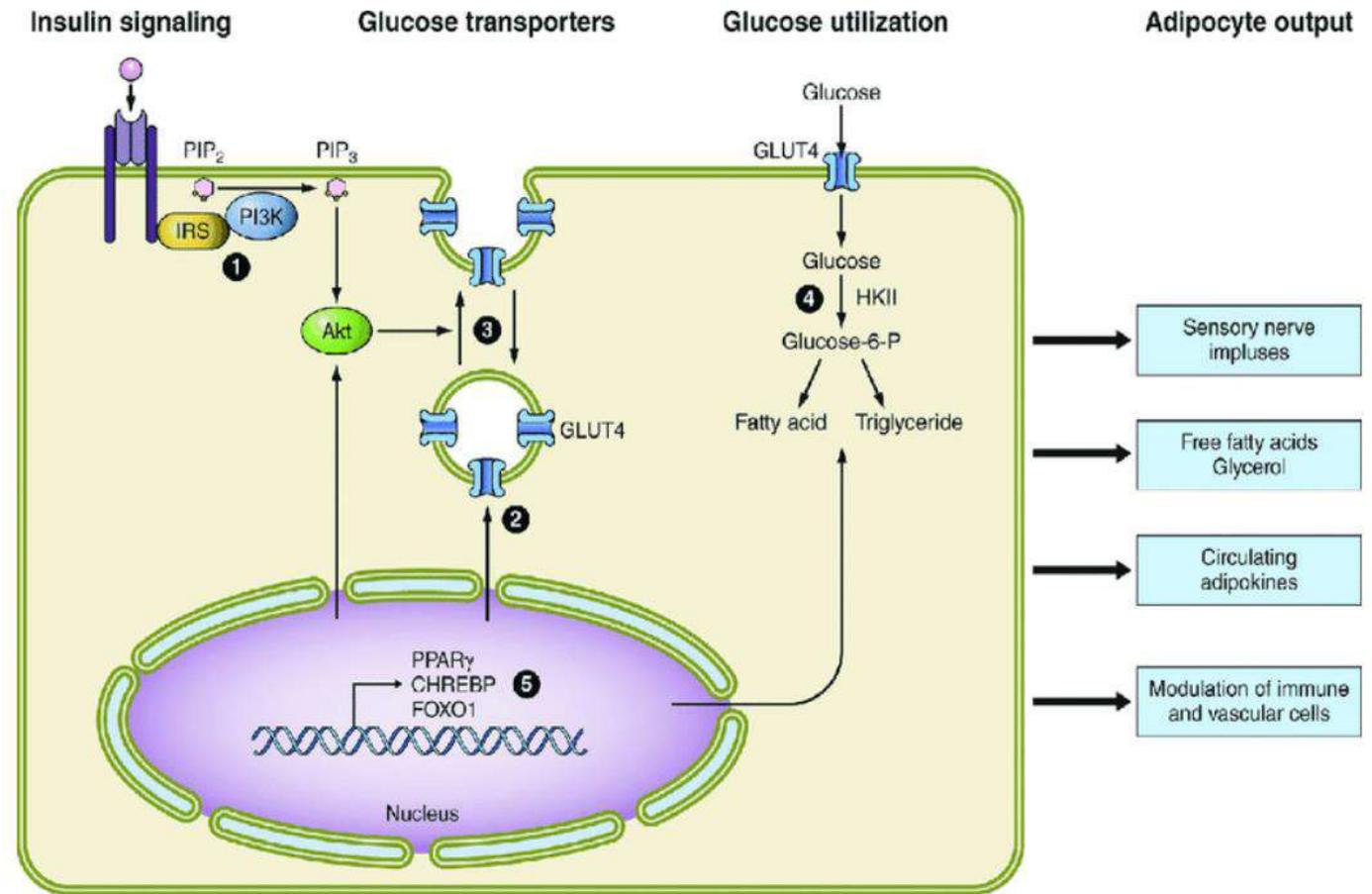
● **A hipertrofizált adipociták hormonokat és citokineket termelnek**
→ elősegítik a preadipociták toborzását és differenciációját



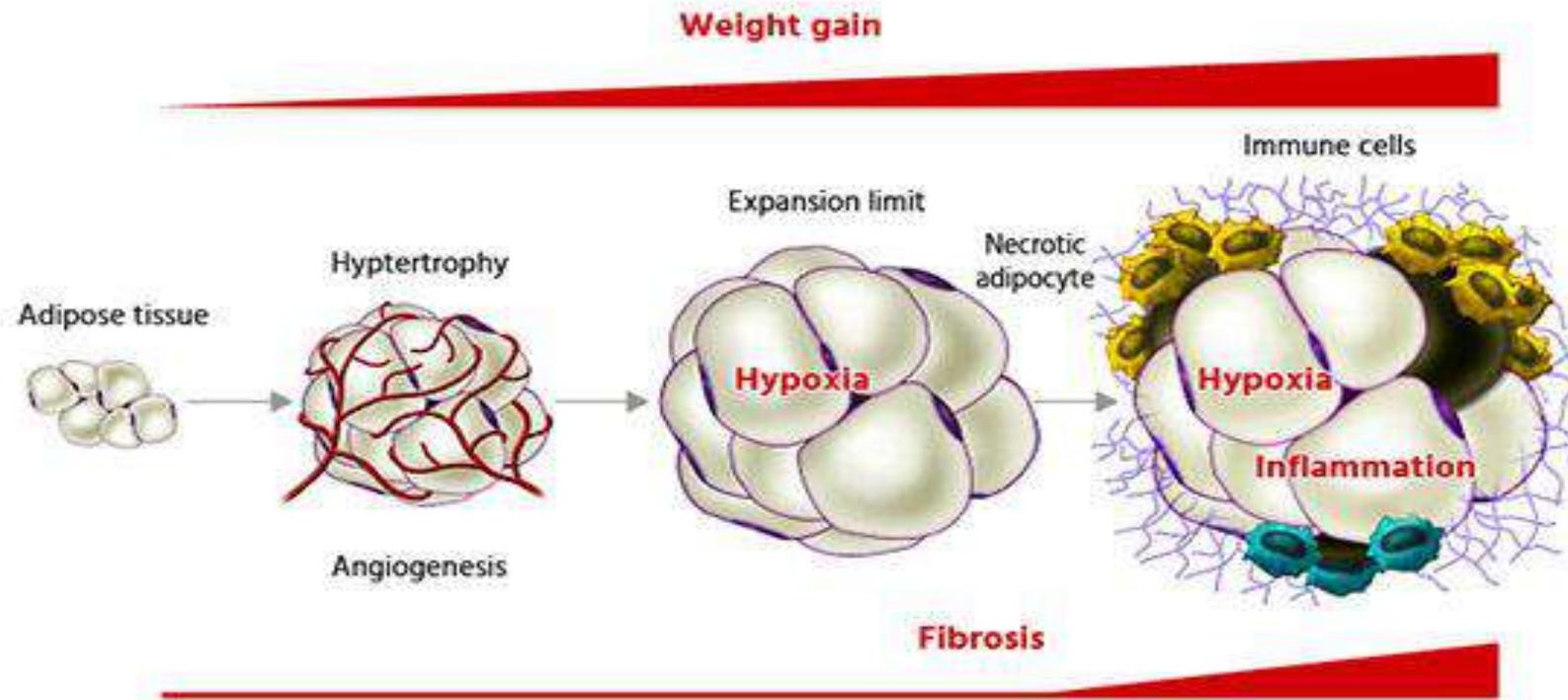
Hyperlasia: recruiting and differentiating **adipose precursor cells**

Adipocita hipertrófia

- a lipiddel túltelített sejtekben a GLUT4 transzporter membránra helyezésének károsodik- önmagában is IR-hez vezet
- a hipertrófiás adipocitákban fokozott a lipolízis (kisebbségben magasabb lipogenezis-lipolízis arány)
- obezekben az adipociták lipolízisét az inzulin nem képes szupprimálni
- azok, akiknek jobb a SAT adipogén kapacitása, kisebb zsírsejtjei maradnak- egészségesebb metabolikus satus
- a nagyobb adipocita méretűek kevésbé javulnak bariátriai sebészet után is



Expanziós limit-hipoxia



Elhúzódó energiatelesleg:

Adipociták először nőnek (hipertrófia), majd szaporodnak (hiperplázia)

→ elérik az **expanziós limitet**, amikor már az anabolikus nyomásnak nem tudnak eleget tenni

→ stressz az adipocitáknak (**mechanoszenzoros transzdukció**)

→ **megváltozik a szekretoros funkciójuk + hipoxia + nekrozis → inflammáció → fibrózis**

A zsírszövet „gyulladásá”

Sovány:

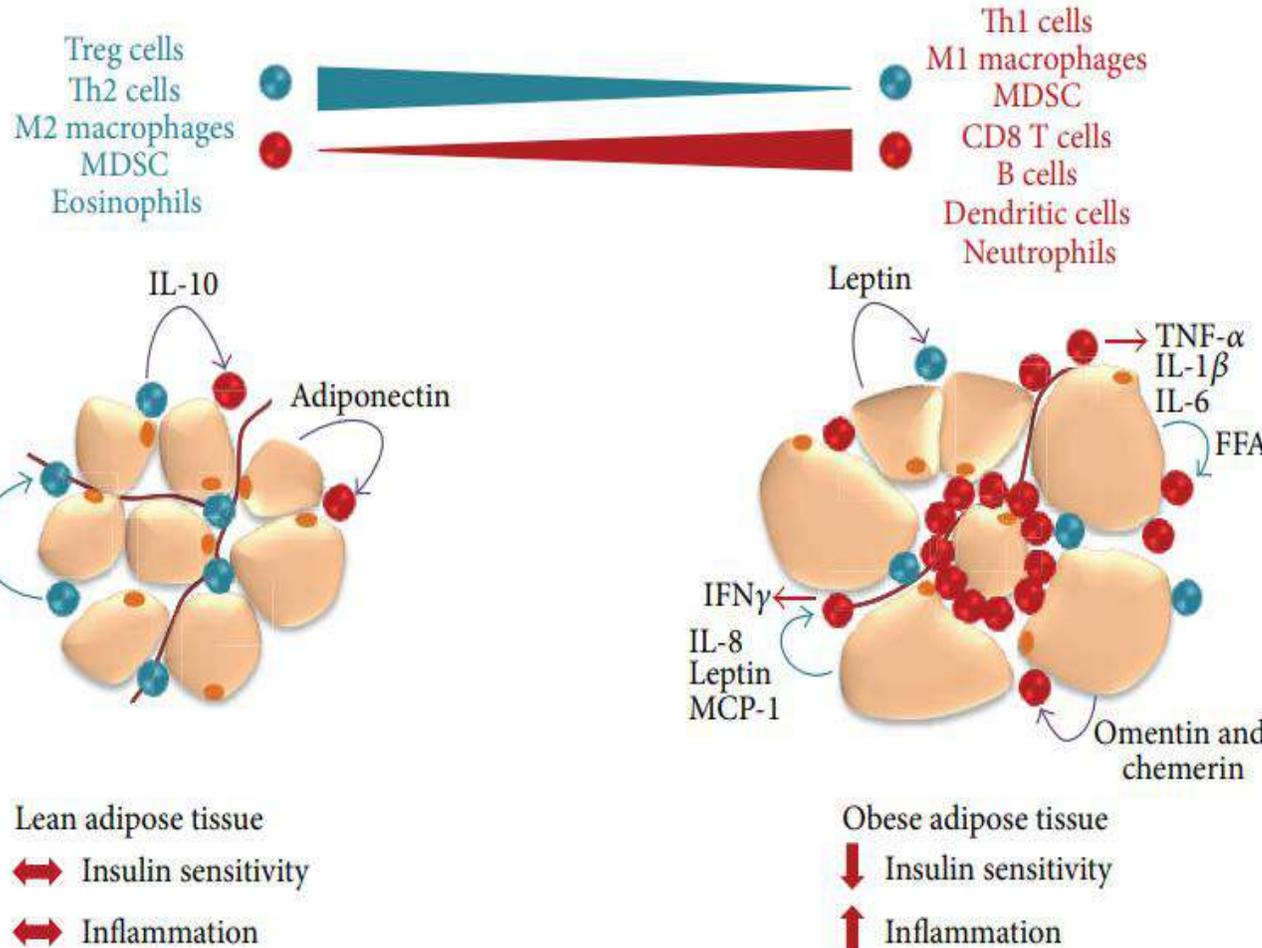
- antiinflammatorikus M2 makrofágok

- IL-4, IL-13

→ MF M2 aktiváció + CD4+ Th2 aktiváció,

- Treg, eosinophil nem változik

- TGFβ, IL-10, IL-4, IL-13, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), apelin



→ Negative regulation
 → Enhanced secretion
 → Positive regulation

MDSC: myeloid-derived suppressor cells:
 myeloid eredet
 immunszuppressziós hatás

Obez:

- proinflammatorikus M1 makrofágok rekrutálódnak és koronaszerű struktúrát alkotnak a gyulladt, nekrotikus zsírszöveti területeken

→ TNF-α, IL-6 termelés

→ parakrin hatás: inzulin hatás blokkolása

→ endokrin változás → szisztémás IR

- proinflamm. CD8+ T sejt ↑
- Treg „elfogy”

- több Neu permanesen (HFD indukálta elhízásban is)

→ neutrophil secreted elastase

→ kemokinek → további MF infiltráció

- IL-8 ↑ → Neu kemotaxis

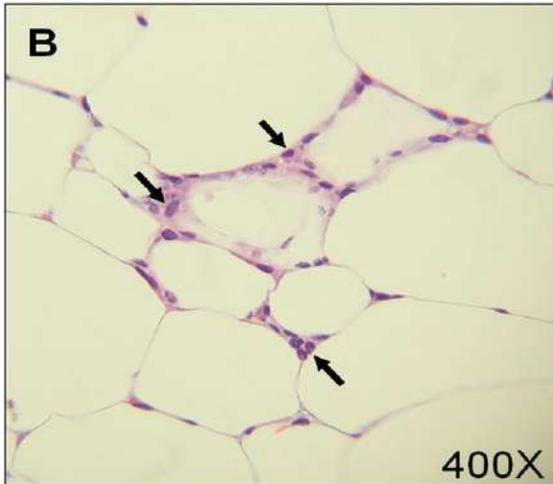
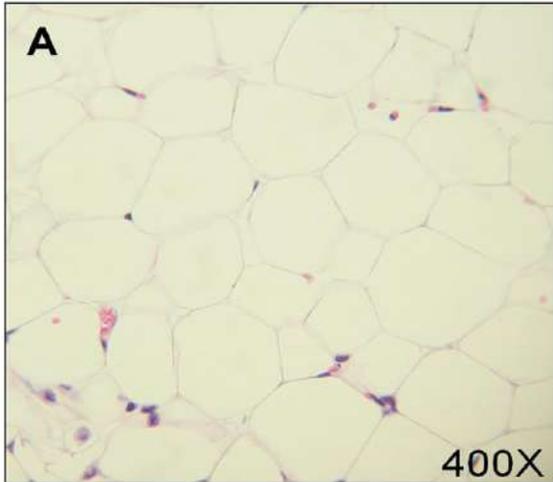
- leptin, visfatin, resistin, angiotensin II, PAI-1

Proinflammatorikus milió

Apipociták, immunsejtek és az
endotél sejtekből származó anyagok

Proinflammatorikus citokinek:
TNF-, IL-6, resistin, MCP-1, PAI-1

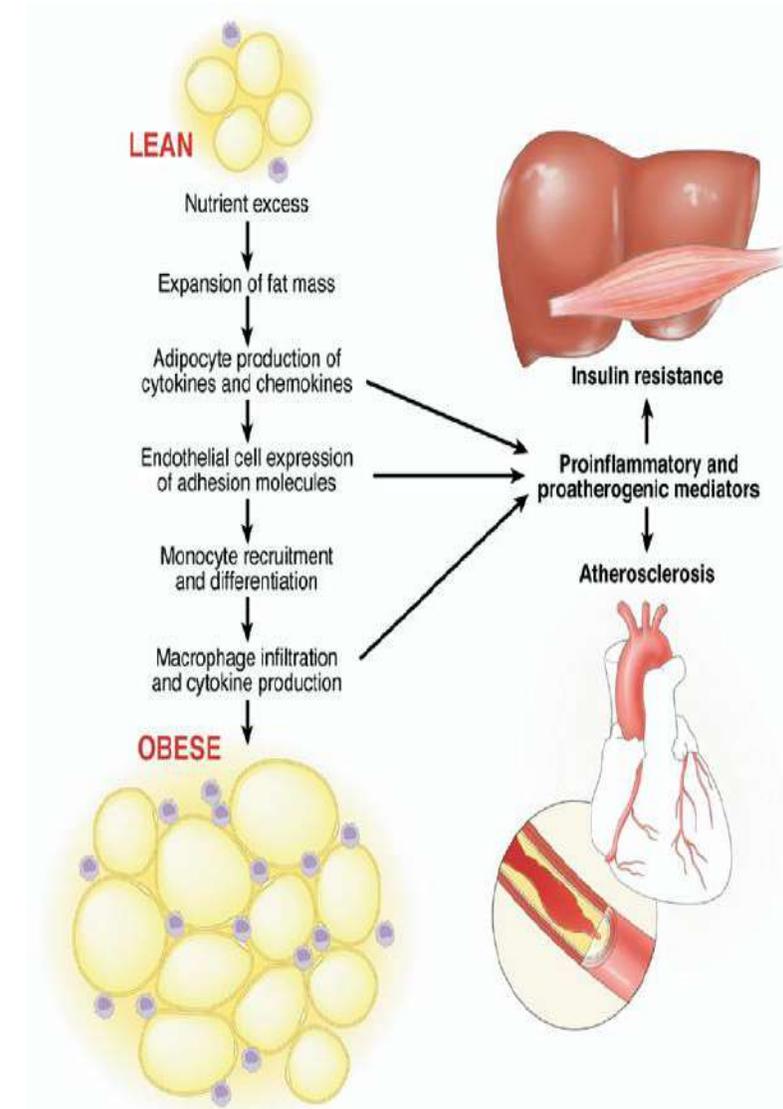
**Intracellularis és vaszkuláris adhéziós
molekulák aktiválódása:**
→ vaszkuláris permeabilitás nő
→ **keringő MF/MO infiltráció**



Adipose tissue inflammation.

H&E-stained sections are shown from the epididymal adipose tissue of 14-week-old (A) wt C57Bl/6 mice and (B) obese *ob/ob* mice.

The increase in fat cell size seen in *ob/ob* mice is accompanied by the increased infiltration of immune cells including macrophages (arrows).



CRP és BMI: ok / okozat?

- The Copenhagen General Population Study (reciprocal mendelian randomization): cross-sectional study, dán általános populáció, 2003-tól, 20-80+ éves korúak
- Genotyping: **37027 fő**
- **FTOrs9939609: magasabb BMI**
- **CRPrs3091244 triallelic promoter variant** : 67%-kal magasabb CRP
- **Komplett adatok: BMI, CRP, covariates, genotypes): 21838 fő**
- Tm, Ts, kor, nem, dohányzás, alkoholfogyasztás, edukációs állapot és anyagi helyzet

Eredmények

- **Erős pozitív asszociáció a CRP és BMI közt**

(change in BMI for a doubling in logCRP of 1.03kg/m² (95%CI 1.00, 1.07), p<0.0001)

- **CRPrs3091244-t használva arra, hogy a CRP okozza-e a magas BMI-t: null effekt**

(change in BMI for a doubling in logCRP of -0.24kg/m² (95%CI -0.58, 0.11), p=0.2)

- **FTOrs9939609 génvariáns egyértelműen bizonyította, hogy a magas BMI okozza a magasabb CRP-t**

(ratio of geometric means of CRP per standard deviation increase in BMI 1.41(95%CI 1.10, 1.80), p=0.006)

Konklúzió:

- **A magas CRP összefüggésben van a magas BMI-vel**
- **Az adipozitás „hajtja” a gyulladást**

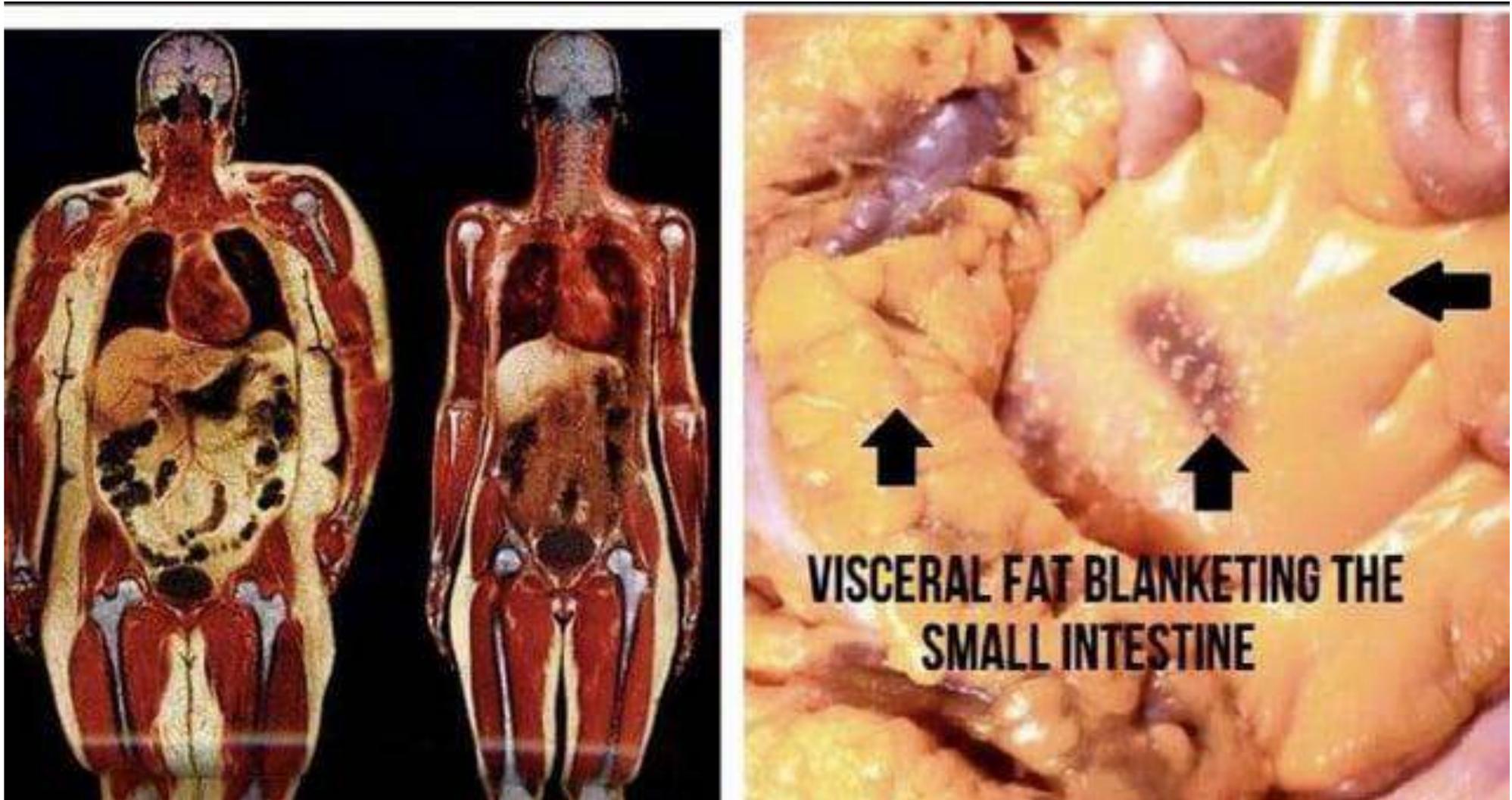
Age adjusted means for CRP and BMI levels by decile of BMI

BMI/CRP by BMI decile	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BMI	23073	20.20 (20.12, 20.28)	22.20 (22.12, 22.28)	23.39 (23.31, 23.47)	24.40 (24.31, 24.48)	25.35 (25.27, 25.44)	26.34 (26.26, 26.43)	27.43 (27.35, 27.52)	28.72 (28.64, 28.81)	30.55 (30.47, 30.64)	35.26 (35.18, 35.34)
CRP	22208	0.47 (0.44, 0.51)	0.52 (0.49, 0.56)	0.54 (0.51, 0.58)	0.61 (0.57, 0.65)	0.63 (0.59, 0.67)	0.75 (0.70, 0.80)	0.80 (0.75, 0.86)	0.91 (0.85, 0.98)	1.09 (1.02, 1.17)	1.63 (1.52, 1.75)
BMif	12153	20.15 (20.04, 20.26)	22.20 (22.09, 22.32)	23.39 (23.27, 23.51)	24.40 (24.29, 24.52)	25.36 (25.24, 25.49)	26.35 (26.22, 26.48)	27.44 (27.31, 27.58)	28.75 (28.62, 28.88)	30.61 (30.48, 30.74)	35.65 (35.53, 35.78)
CRPf	11636	0.58 (0.53, 0.63)	0.65 (0.60, 0.71)	0.67 (0.61, 0.73)	0.79 (0.72, 0.87)	0.86 (0.78, 0.94)	1.02 (0.92, 1.12)	1.09 (0.98, 1.20)	1.27 (1.15, 1.40)	1.62 (1.47, 1.78)	2.32 (2.11, 2.55)
BMI _m	10920	20.4 (20.28, 20.52)	22.22 (22.11, 22.33)	23.41 (23.30, 23.52)	24.40 (24.29, 24.51)	25.35 (25.24, 25.46)	26.34 (26.24, 26.45)	27.43 (27.33, 27.53)	28.71 (28.60, 28.81)	30.52 (30.41, 30.62)	34.79 (34.68, 34.90)
CRP _m	10572	0.36 (0.32, 0.41)	0.39 (0.35, 0.43)	0.43 (0.39, 0.47)	0.45 (0.41, 0.49)	0.45 (0.40, 0.51)	0.55 (0.50, 0.60)	0.59 (0.54, 0.65)	0.66 (0.60, 0.73)	0.74 (0.67, 0.82)	1.08 (0.98, 1.20)

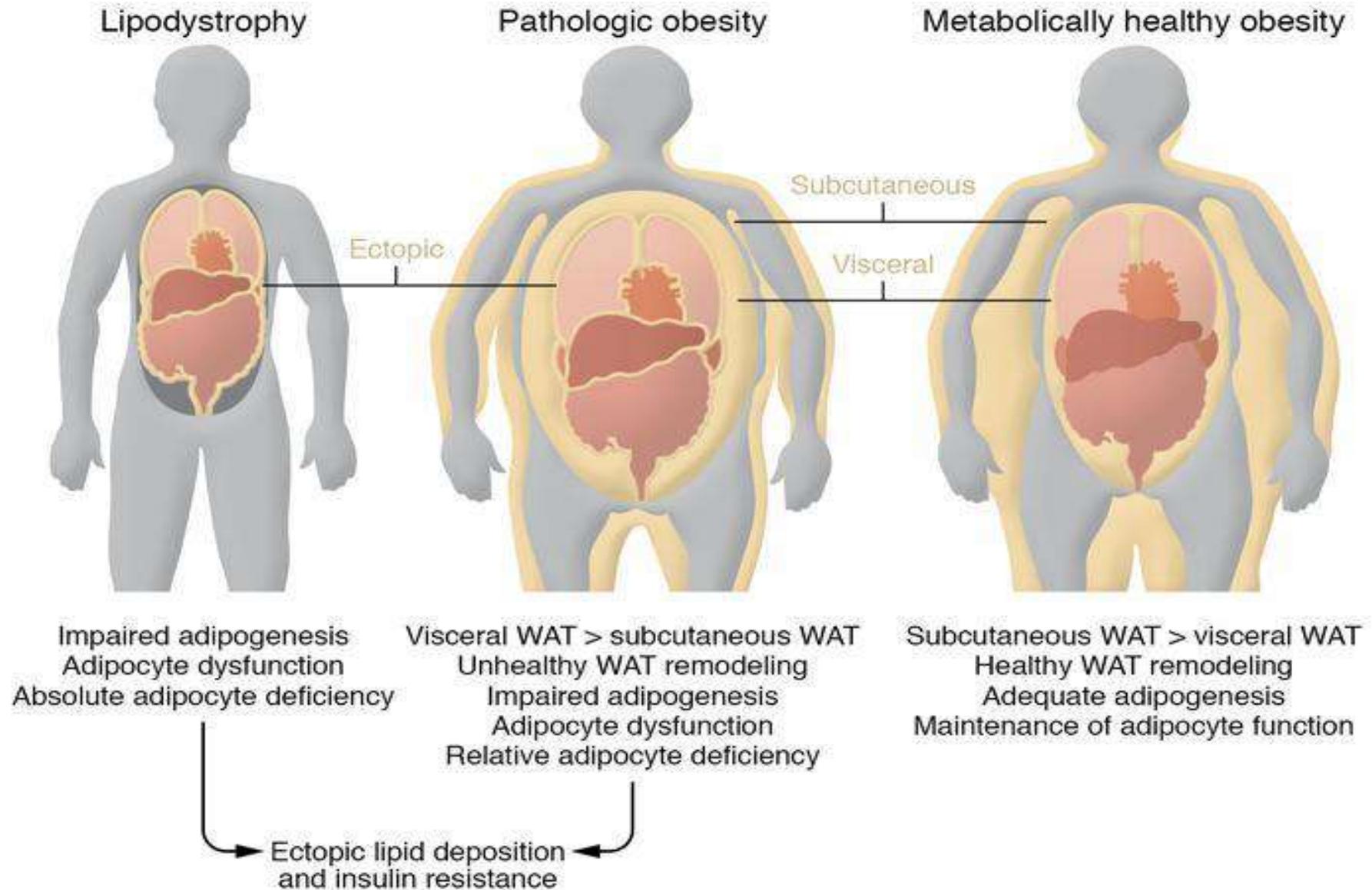
Relationships between genotypic variation and BMI and circulating CRP

	TT	AT	AA	Per allele effect	p			
FTO(rs9939609)								
BMI	26.07 [25.98, 26.17]	26.37 [26.29, 26.45]	26.73 [26.59, 26.87]	0.32 (0.24, 0.40)	<0.0001			
CRP	1.51 (1.48, 1.55)	1.55 (1.52, 1.58)	1.61 (1.56, 1.67)	1.03 (1.01, 1.05)	0.00			
Open in a separate window								
CRP(rs3091244)								
	CC	CT	TT	CA	AT	AA	Per allele effect	p
BMI	26.32 [26.23, 26.41]	26.36 [26.27, 26.44]	26.24 [26.07, 26.43]	26.25 [26.02, 26.47]	26.29 [25.98, 26.61]	27.15 [26.02, 28.28]	-0.01 (-0.08, 0.04)	0.7
CRP	1.37 (1.34, 1.40)	1.61 (1.57, 1.64)	1.82 (1.74, 1.90)	1.71 (1.62, 1.81)	2.11 (1.95, 2.28)	2.56 (1.95, 3.37)	1.11 (1.10, 1.13)	<0.0001

És mindent körbevesz a zsír...



A zsírszövet betegségei



Elhízás következményei

Depresszió
Kognitív zavarok
Stroke

Reflux

Májbetegségek:
MASHD, HCC

Epe és hasnyálmirigy betegségei
(cholelithiasis, pancreatitis)

Daganatok

- Emlő
- Vastagbél
- Nyelőcső
- Máj
- Vese
- Prosztata

Muscoskeletalis betegségek

- Arthrosis
- Sarcopenia, immobilitás

Bőrbetegségek

Légzőrendszeri rendellenességek

- Éjszakai apnoé
- Asztma

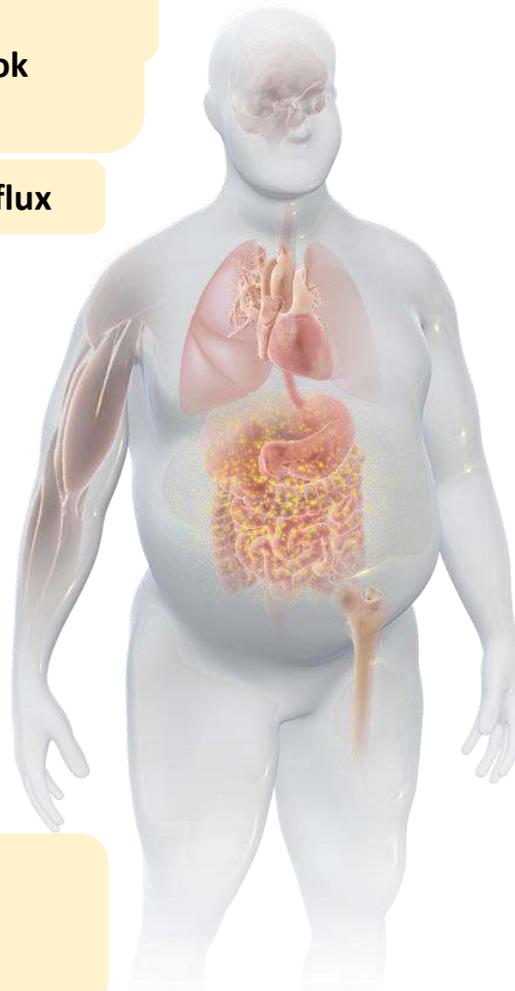
Szívérrendszeri betegségek

- Magasvérnyomás
- Diszlipidémia
- Infarktus, sztrók
- Thromboembolia

Diabetes melitus, anyagcsere-betegségek...

Szexuális problémák

- Csökkent termékenység (női, férfi)
- Hyperandrogeneamia nőkben (PCOS)
- Gesztációs diabétesz

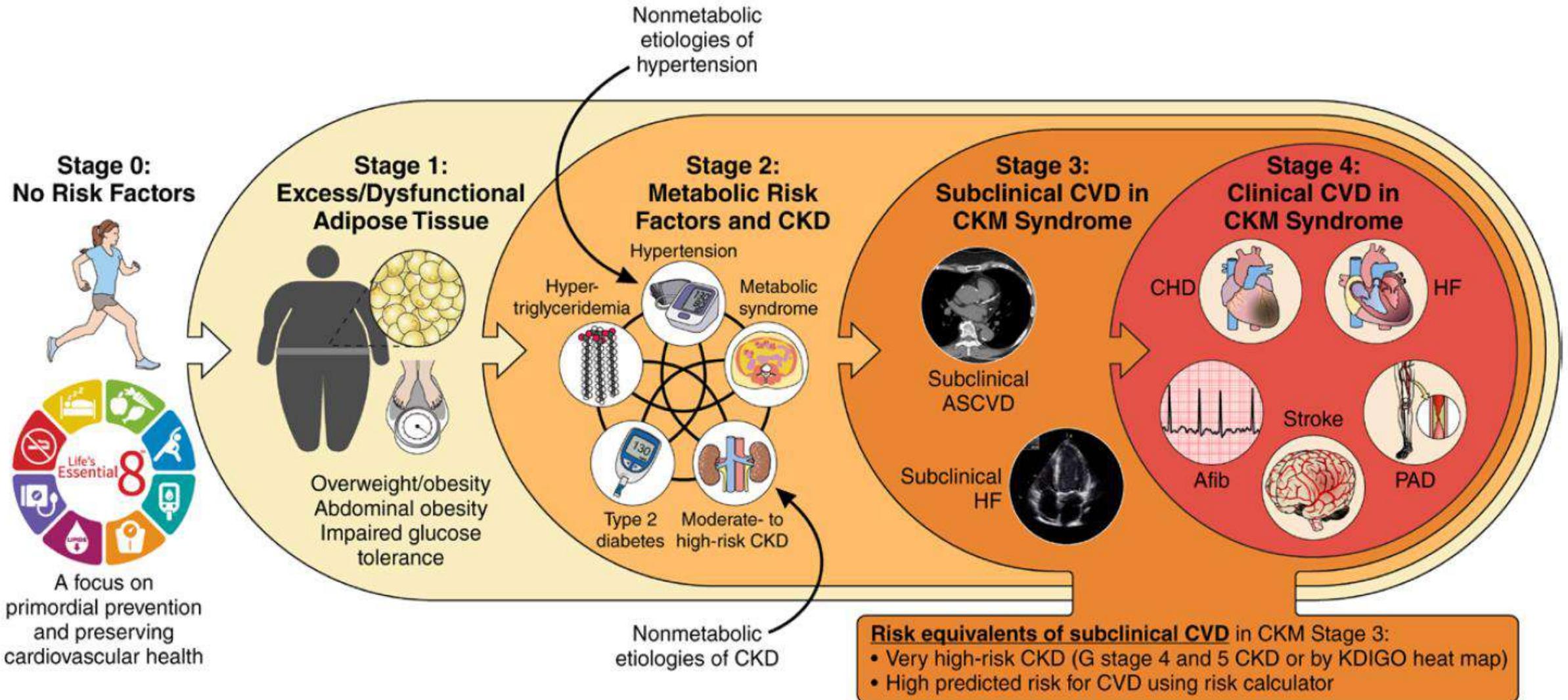


Semenkovich CF. Diabetes mellitus, lipids and atherosclerosis. In: LeRoith E, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. 3rd ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1365-1375.

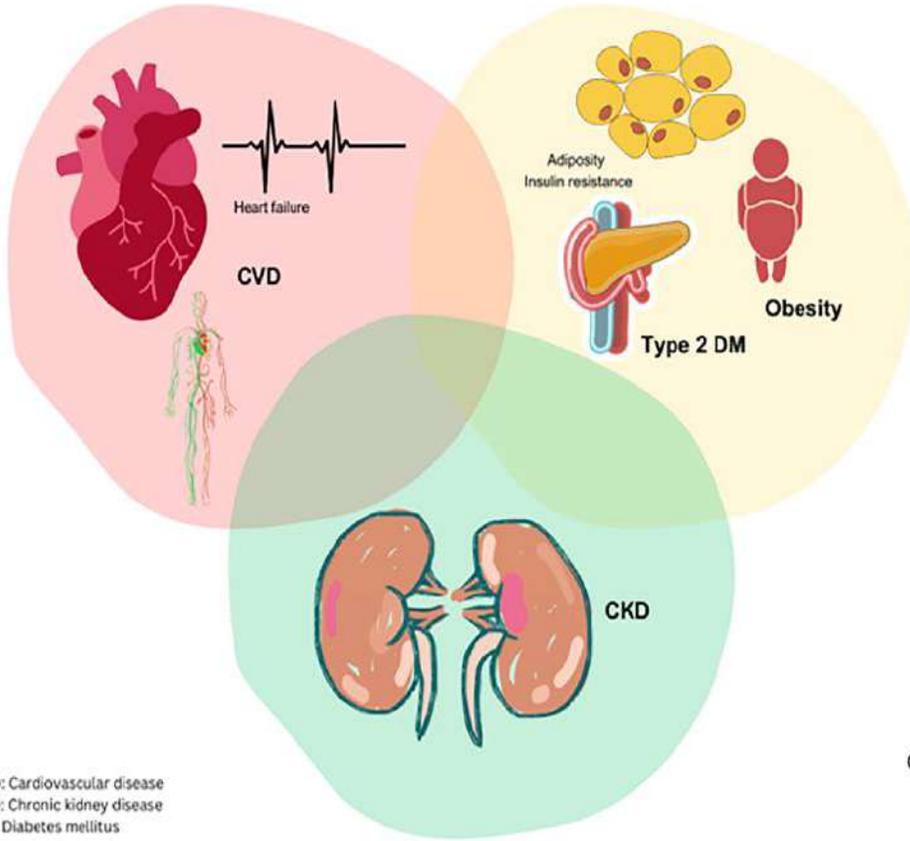
Zivin JA. Ischemic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's*

Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012:2310-2320.; Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638.

A CKM/CRM szindróma



A CKM/CRM szindróma



Excess/dysfunctional
adipose tissue

Hypertension
Dyslipidemia
Metabolic syndrome
Diabetes

Myocardial remodeling
Cardiac fibrosis

CVD

Glomerulosclerosis
Tubulointerstitial fibrosis

CKD

Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome

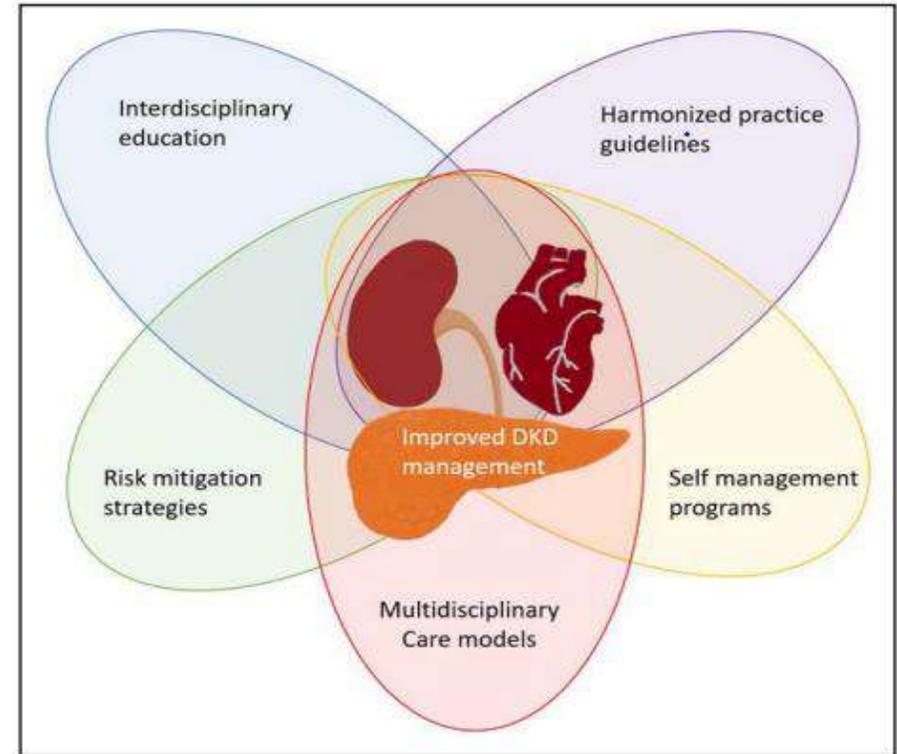
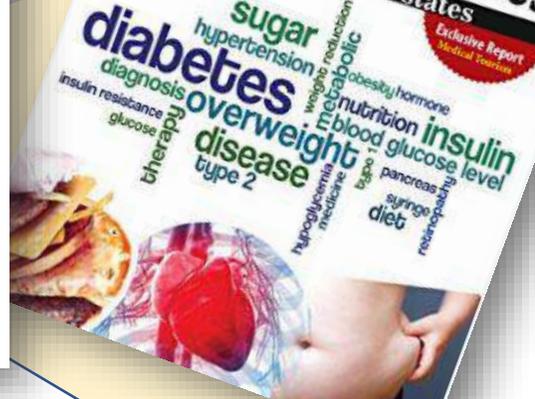
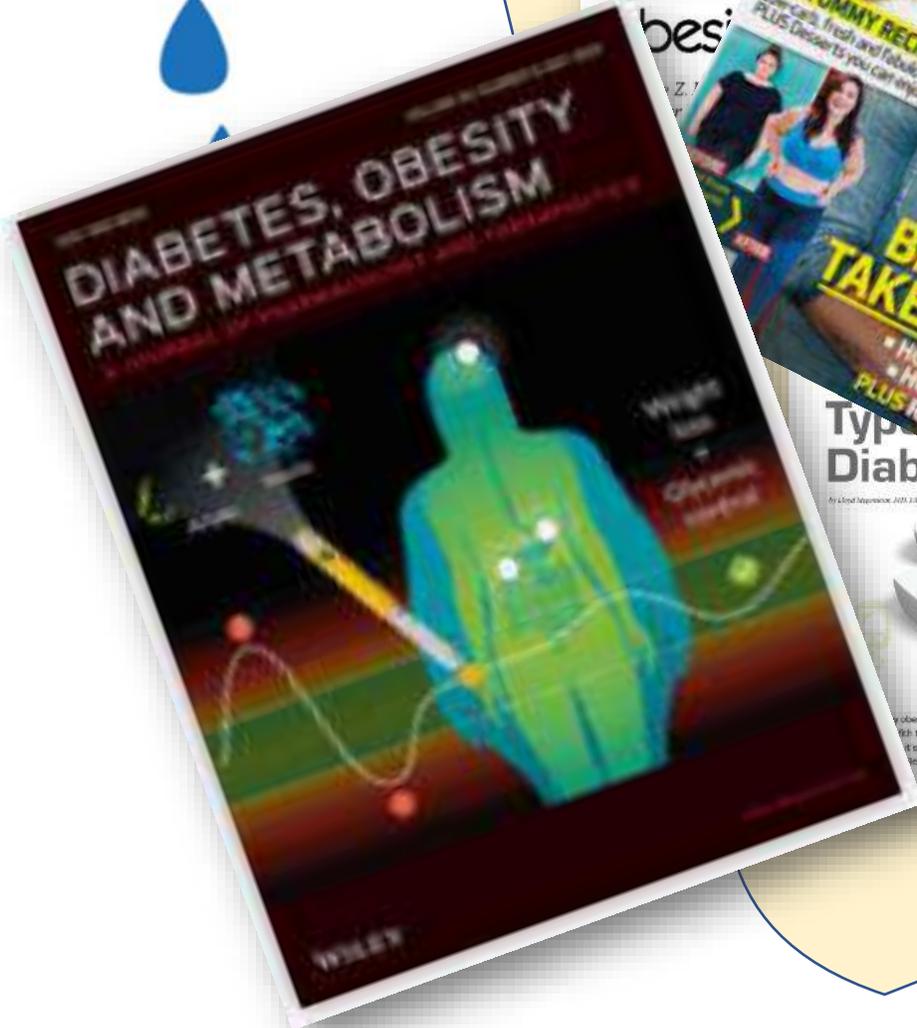


Figure. Components of a successful cardio-renal-metabolic care model at an institutional level.

A successful multidisciplinary model would include physician or advanced practice provider, dietician, clinical pharmacist, care navigator, and administrative representative from all 3 specialties sharing the care of patients at high risk with established cardio-renal-metabolic disease. Such a program would be based on mutually common decision-making algorithms across all 3 specialties, shared documentation platforms, frequent interface of the care team members (virtually or in-person), and periodic review of clinical outcomes, adverse events, patient experience, and program financial viability. Such a model would also incorporate patient and caregiver representation to align interventions with patient-centered values and therapeutic goals. DKD indicates diabetic kidney disease.



Journal of Diabetology, June 2010; 2:1 <http://www.journals.diabetology.org/>

Review Article:
Type 2 Diabetes and obesity: A review
 * A. Kussaini*, M.Z.I. Hydrie¹, B. Clausen², S. Asghar³

Abstract:
 The article reviews the relationship between type 2 diabetes and obesity. The article includes types of obesity and its genetic predisposition. The modern generalization of sedentary life and calorie abundance has created new physiological conditions capable of changing the level of expression of a number of genes involved in fat metabolism and body weight regulation. It is likely that the genetic variants or alleles of these genes have in the past participated in the adaptation of human physiology to its evolutionary constraints. In this article, we underscore the importance of obesity in relation to disorders of obesity etiology characterized by disturbance of free fatty acid, visceral adiposity and insulin resistance. Further, we have investigated the role of selecting the twins to be subjected to quantitative genetic analysis in the occurrence of obesity.

Key words: Diabetes, Obesity, Review

Introduction:
 Diabetes mellitus (DM) and obesity have a complex relationship, with type 2 diabetes strongly associated with obesity [1]. Obesity stands out as a risk factor for Type 2 DM, but we see some lean type 2 diabetes subjects probably having Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). This obesity may be a predictor for type 2 DM, following insulin resistance [2,3]. Most researchers consider that this relationship is different in different types of obesity and type 2 DM [4]. Further studies are needed to fully understand this.

Causes of obesity are probably different for many types. Genetic disposition is clearly one [5-7]. Different demographic groups according to lifestyle and genetics may be studied in a comprehensive way in order to understand more of these patterns.

***Corresponding Author:**
 Prof. Ahtaz Hussain
 Institute of General Practice and Community Medicine, Department of International Health, University of Oslo, Norway
 Research Department, Saqal Institute of Diabetology and Endocrinology, Saqal Medical University, Faisalabad - Pakistan

***Corresponding Author:**
 Prof. Ahtaz Hussain
 Institute of General Practice and Community Medicine, Department of International Health, University of Oslo, Norway
 Email: ahtaz.hussain@medisin.uio.no

Page number not for citation purposes. Page 1

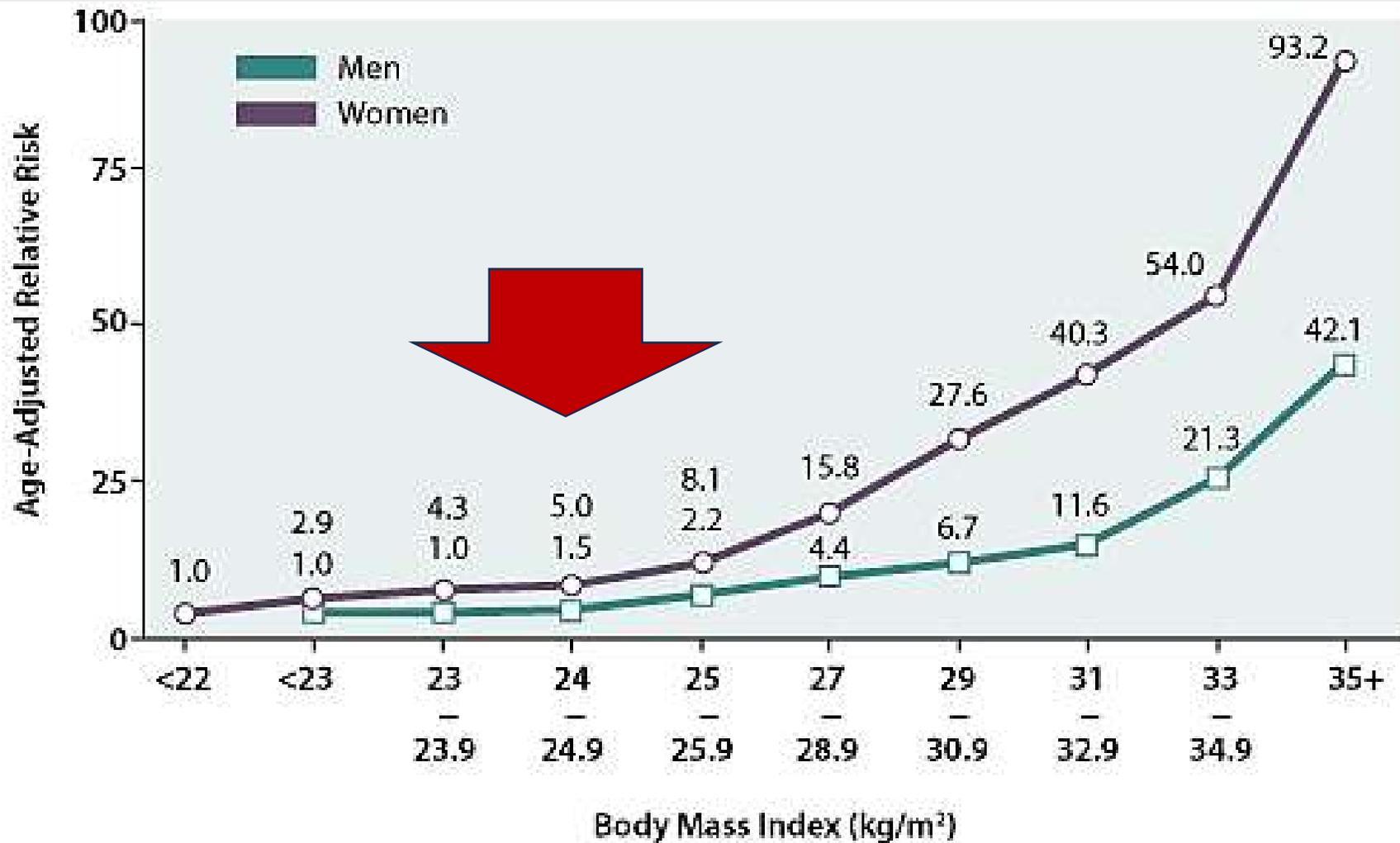
Az év témája: elhízás ellen
Elhízás és diabétesz

Are Prediabetes & Type 2 Diabetes Reversible?
 Today's medicine revises the former international consensus report on type 2 diabetes remission and predicts better prognosis for EAs who control their diabetes.

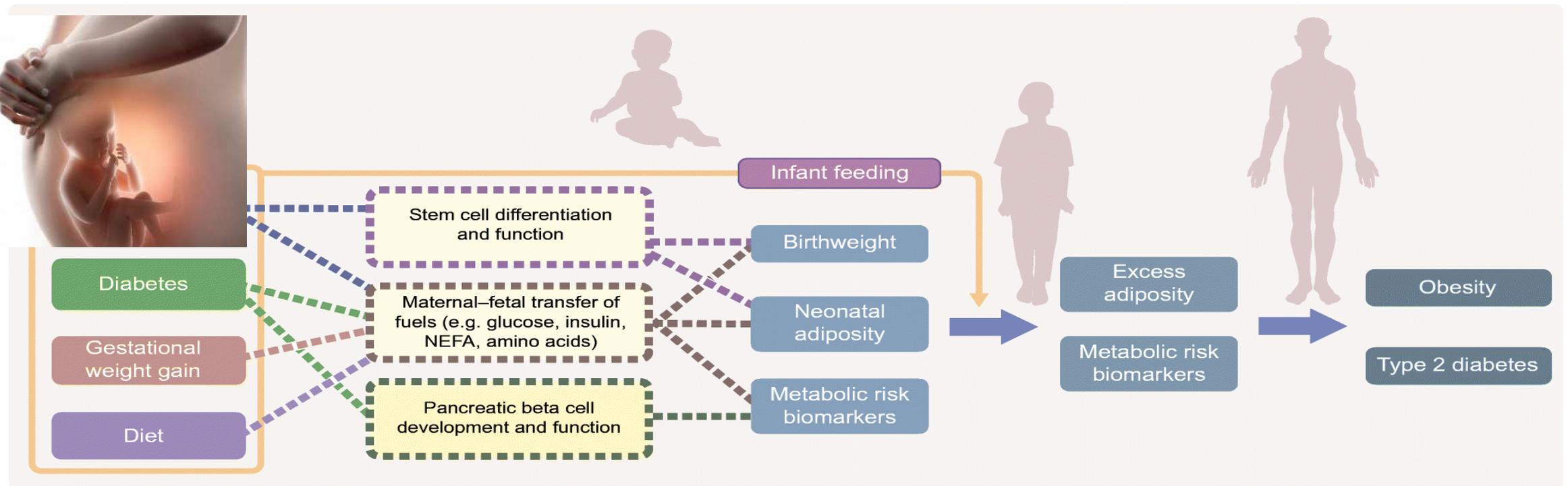
HEALTH
 A Division of Xcel
 A Line of Healthcare Innovations

diabetes
 sugar
 hypertension
 obesity
 insulin
 glucose
 disease
 type 2
 overweight
 diagnosis
 insulin resistance
 therapy
 weight reduction
 nutrition
 hormone
 blood glucose level
 pancreas
 diet
 hypoglycemic medicine
 tags
 responsible

BMI és T2 diabetes kockázat összefüggése



Anyai obezitás és gyerek 2-es típusú diabétesz



SEARCH for Diabetes in Youth Case–Control Study:

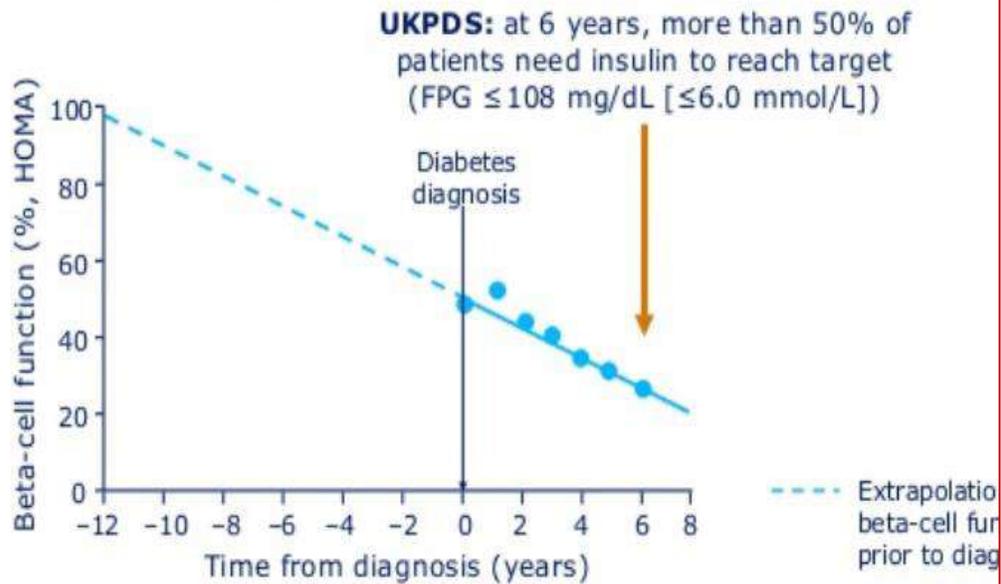
OR T2DM: 7.3 (95% CI 3.2, 16.8) magasabb a GDM anyákban a non GDM-hez képest
($n = 79$ vs $n = 190$)

Az anyai túlsúly és a diabétesz esetén tinédzserkorúak 47%-a lett cukorbeteg
Etnikai különbségek!

Transzgenerációs hatás !!

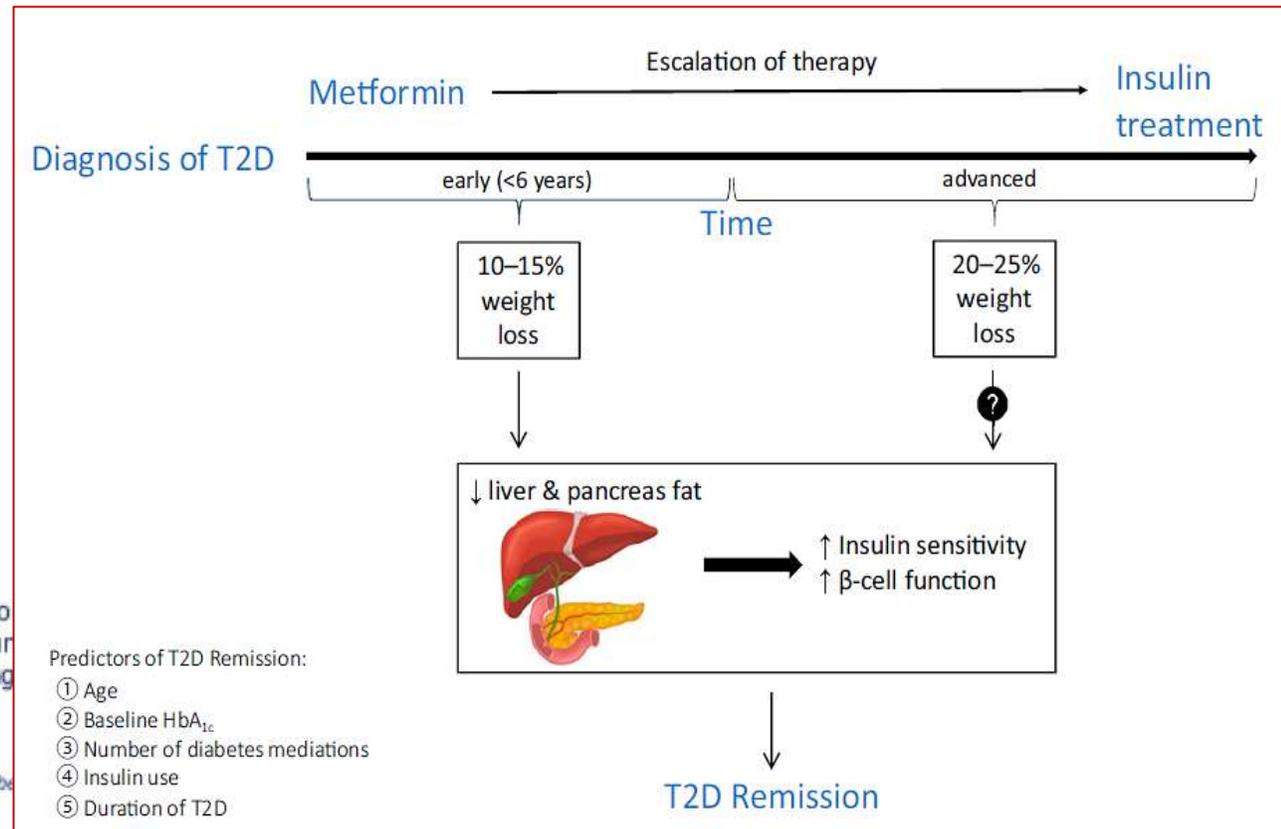
UKPDS: A T2DM diagnózis felállítása idején a béta sejtek 50%-a már nem termel elég inzulint

Beta-cell function progressively declines



FPG, fasting plasma glucose; HOMA, homeostasis model assessment

Lebovitz. *Diabetes Rev* 1999;7:139-53 (data are from the UKPDS population: UKPDS 16. *Diabetes* 1995;44:1249-58); Wright et al. *Diabetes* 2002;25:330-6



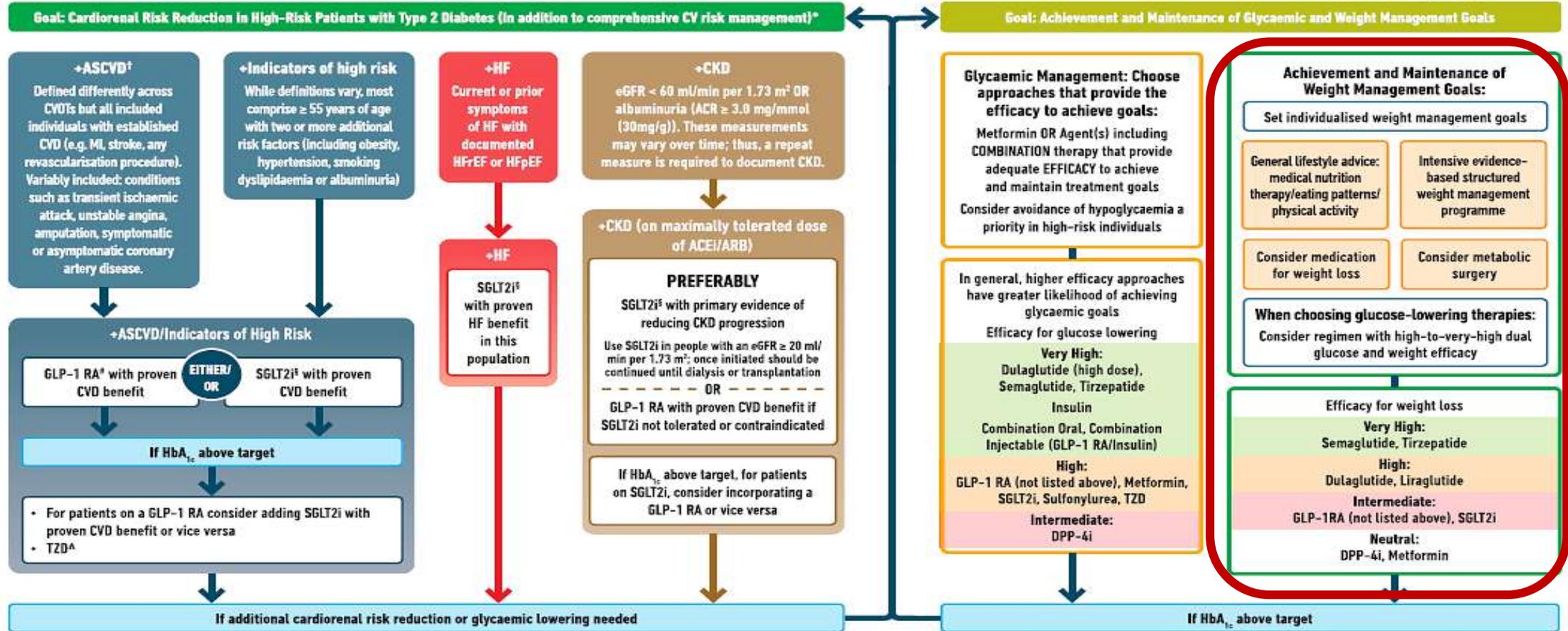
• **Weight loss of 10–15% with very-low-calorie intervention in early stages of T2D can remit T2D.**

• **For those with more advanced T2D, including those on insulin, T2D remission was only seen with 20–25% weight loss.**

ADA/EASD2022

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g. diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact on achievement of goals

A túlsúly és a 2-es típusú cukorbetegség continuuma

Review

 Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation

Ildiko Lingvay, Priya Sumathran, Ricardo V. Cohen, Carol W. Le Roux

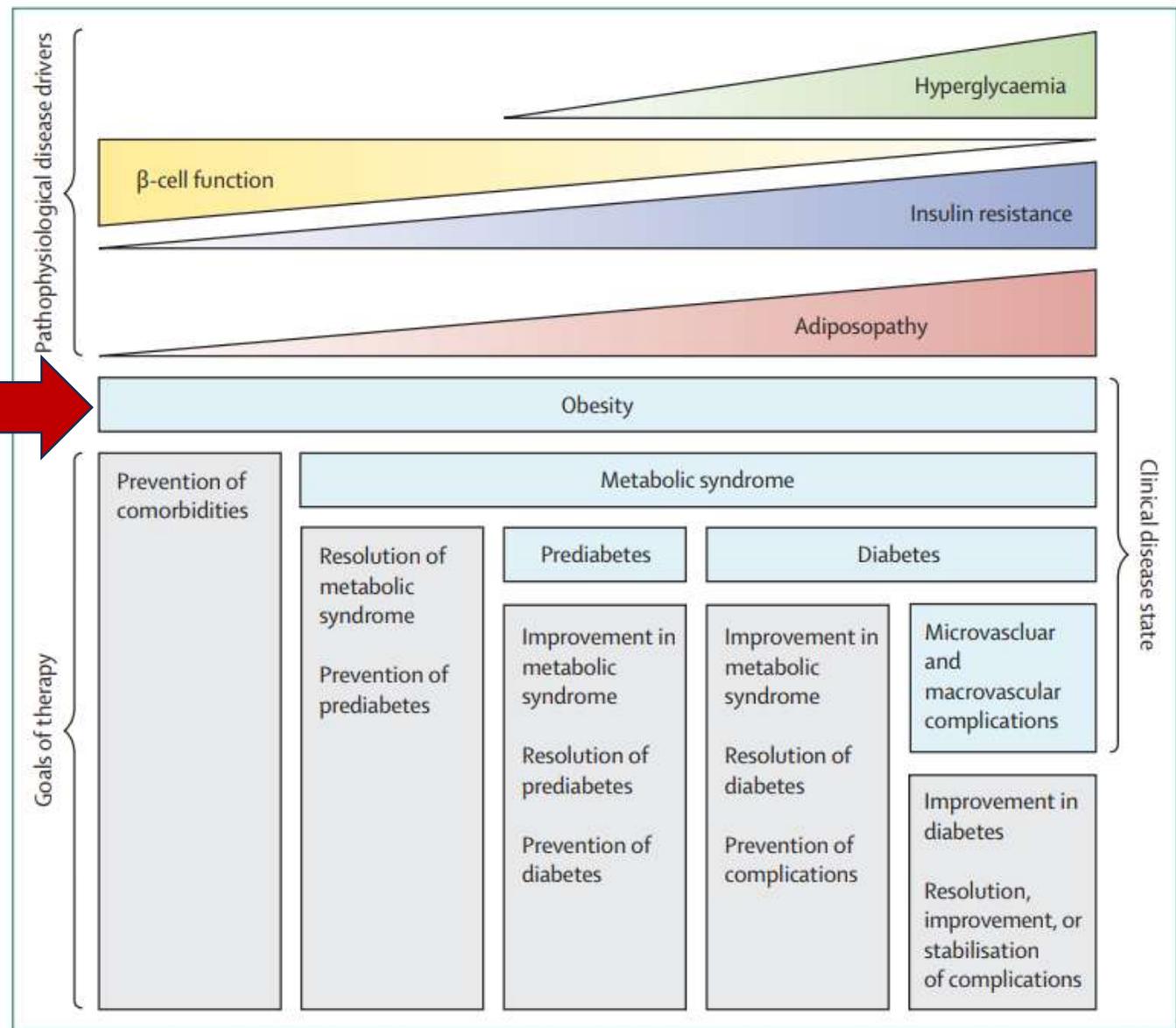


“The treatment of obesity should be the future of diabetes treatment.”

Ildiko Lingvay, MD, MPH, MSCS



Lingvay is a professor of medicine at the University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas.



OB/DM – renalis betegség

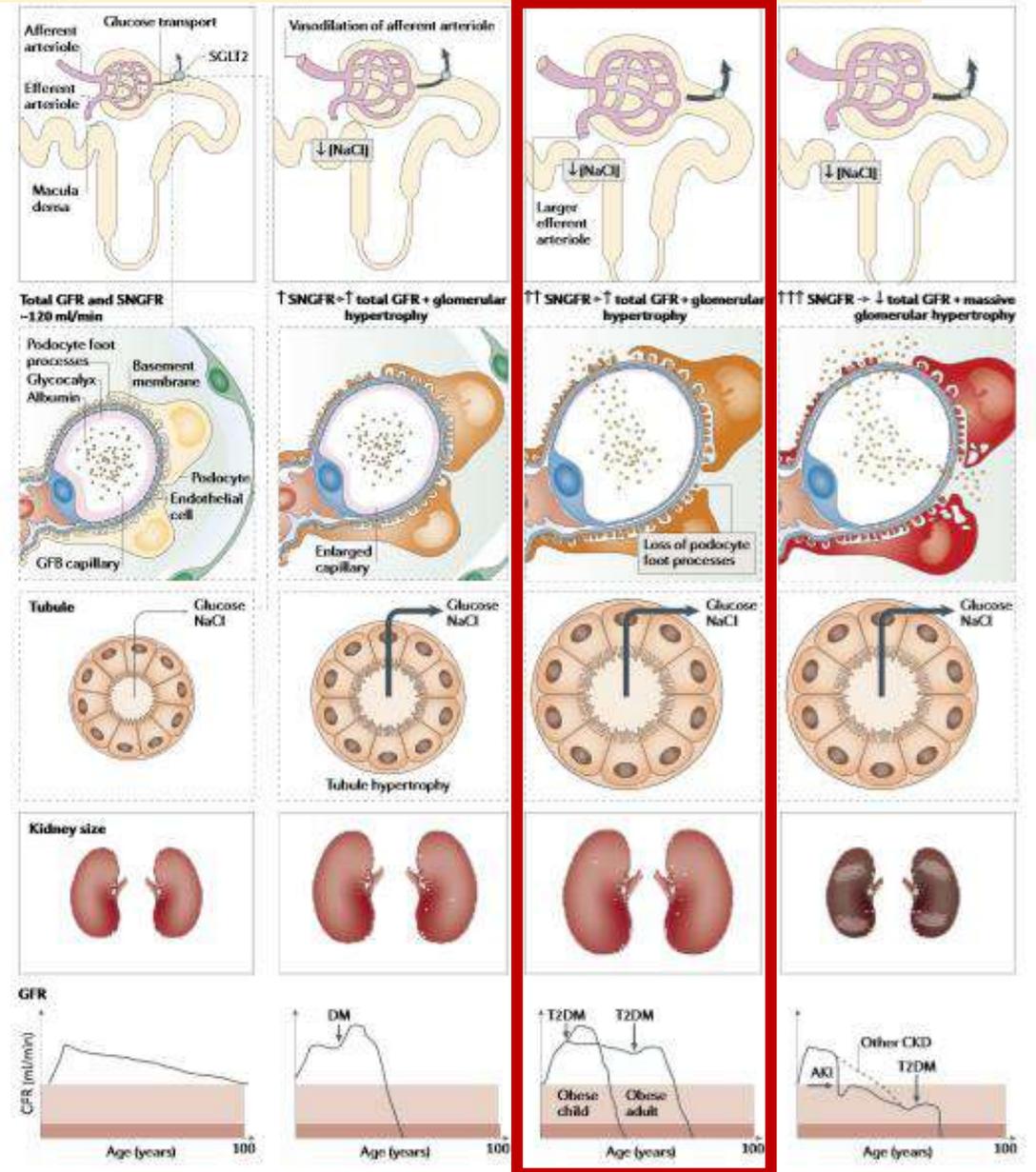
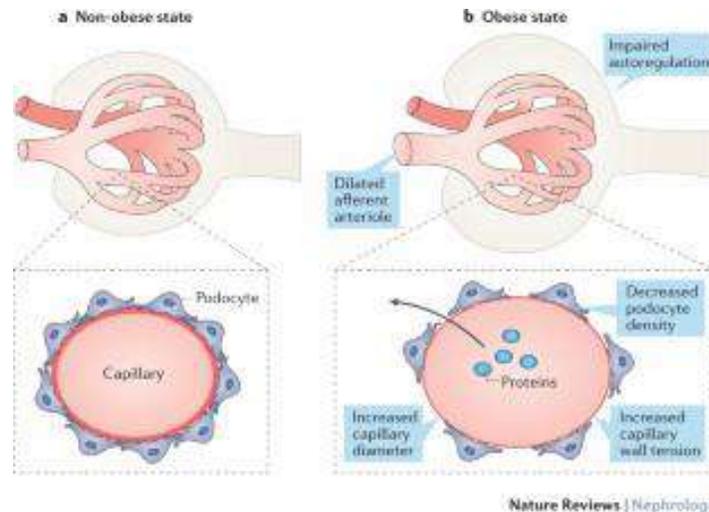
J.Anders et al: CKD in diabetes:
diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease
Nature reviews 2018

3 típusú veseérintettség:

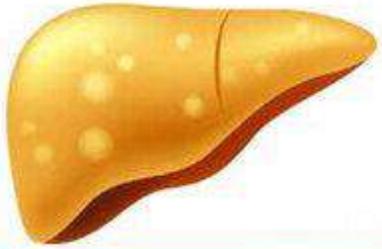
1.Valódi DKD: diabéteszes nefropátia

2.NDKD: nem diabéteszes vesebetegség

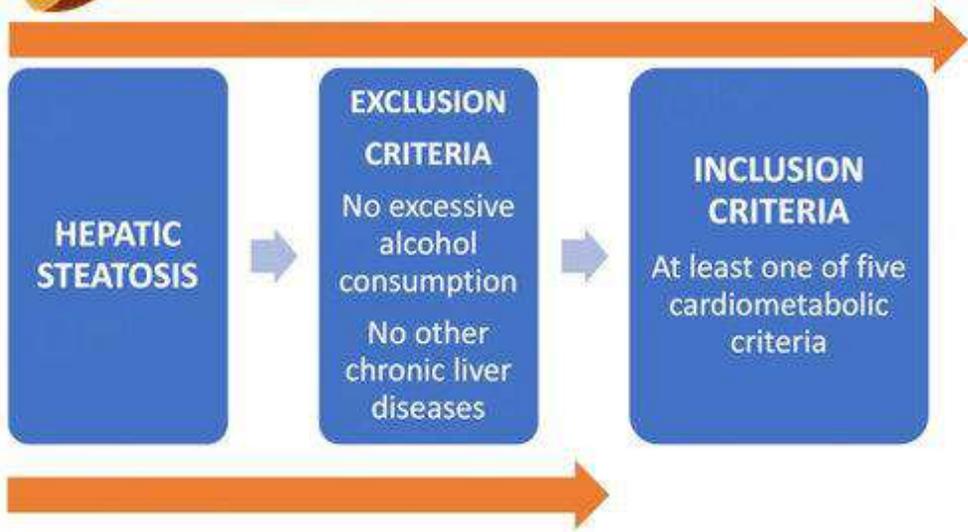
3.NDKD + DKD



Metabolic Dysfunction–Associated Liver Disease (MASLD)

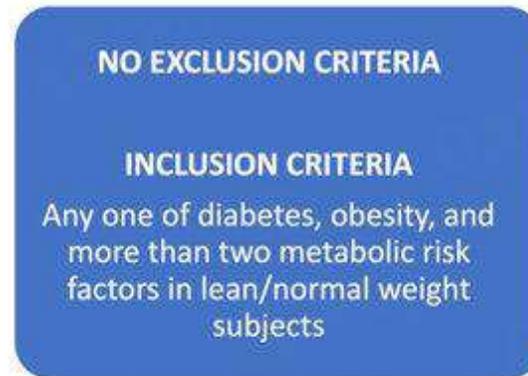


MASLD DIAGNOSIS

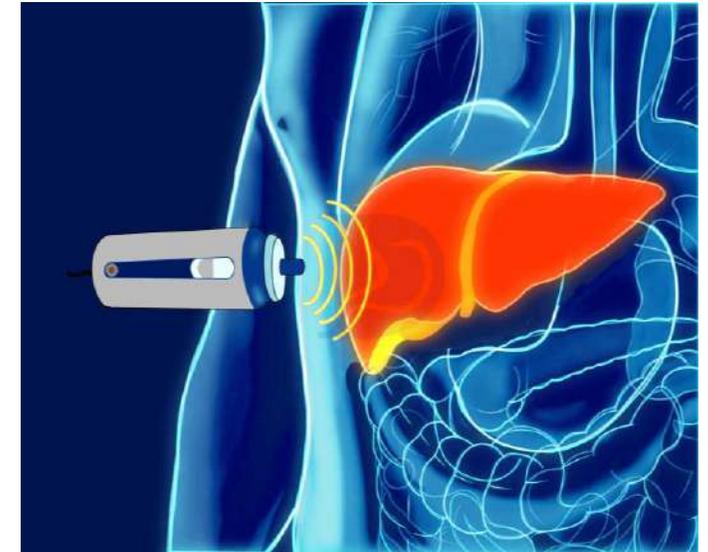


NAFLD DIAGNOSIS

MAFLD DIAGNOSIS

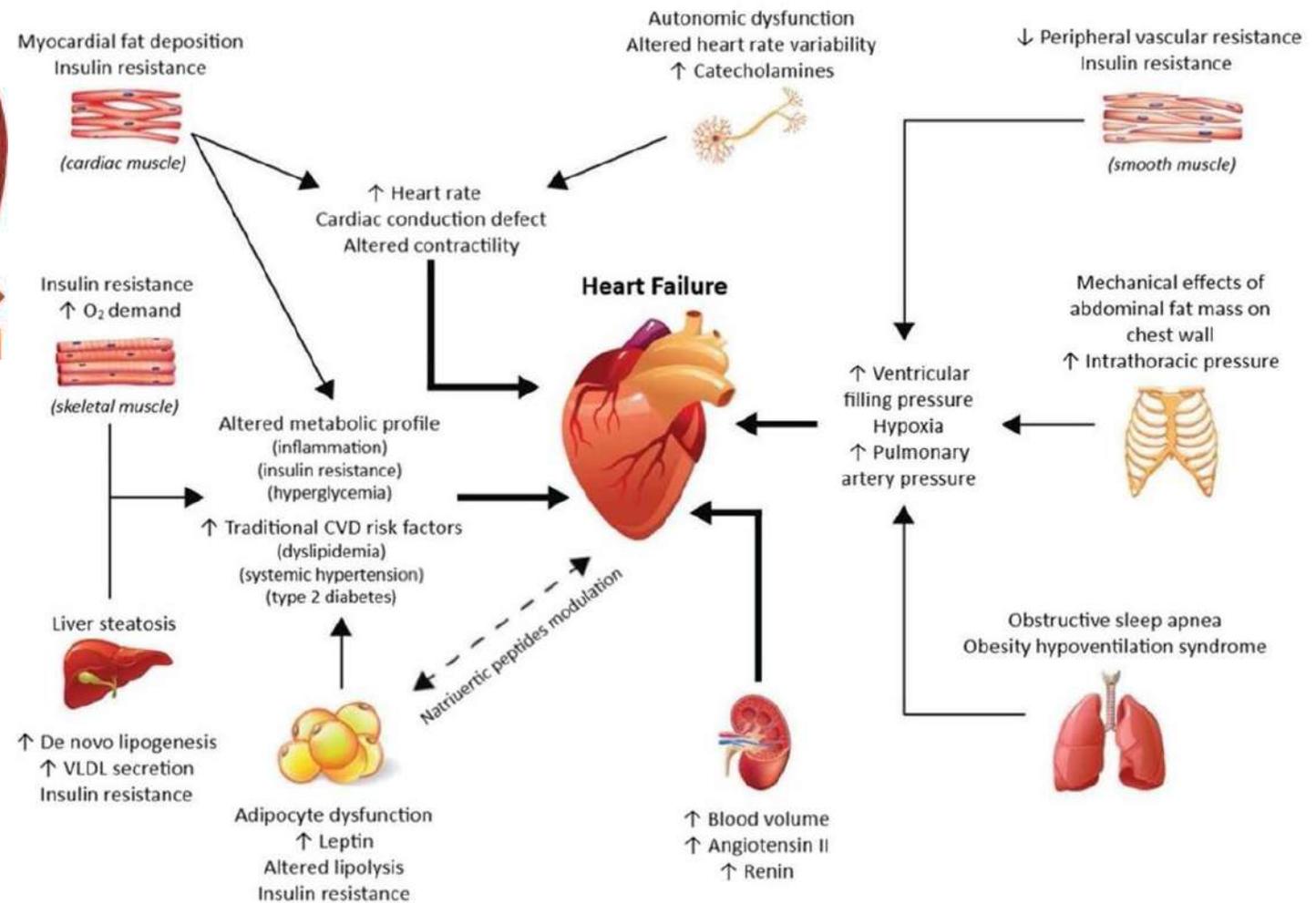
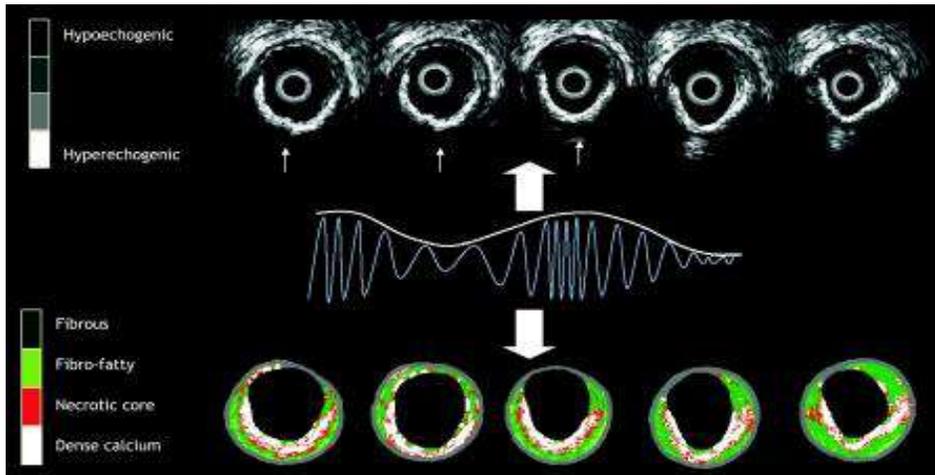
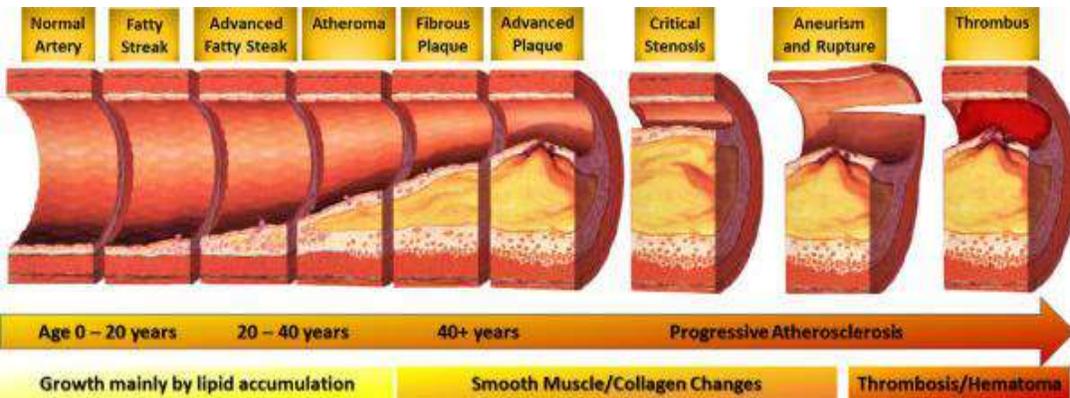


Fibroscan



OB - kardiovaszkuláris betegség

Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association



doi: [10.1007/s10554-010-9791-0](https://doi.org/10.1007/s10554-010-9791-0)

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/atherosclerosis>

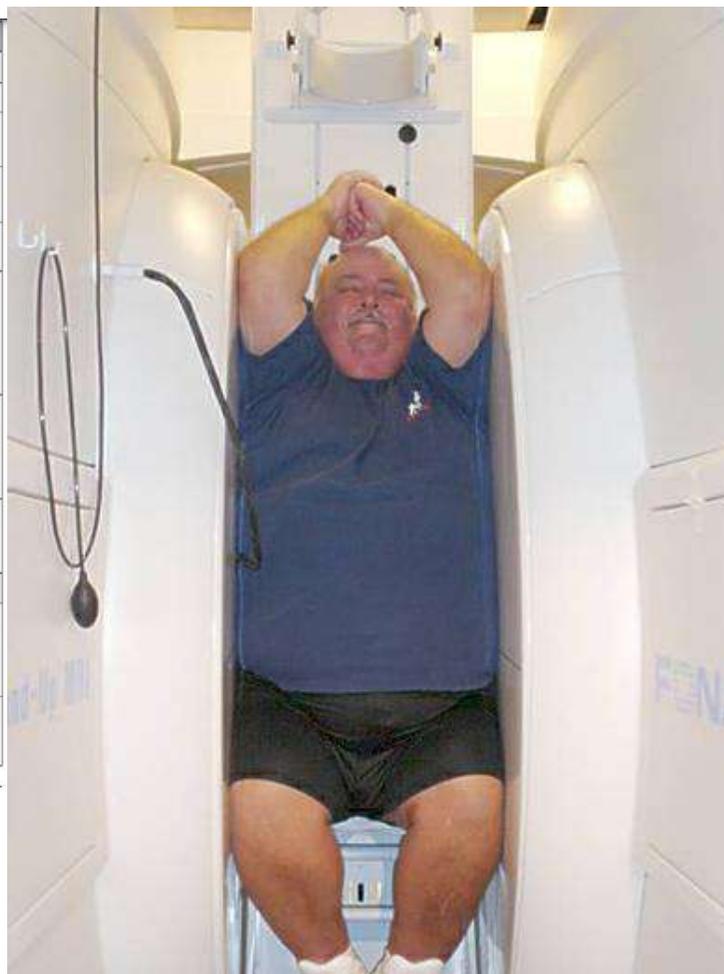
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973> Circulation. 2021;143:e984–e1010

CV diagnosztika elhízásban

The diagnostic tests least affected by obesity:
Stress cardiac magnetic resonance imaging
Positron emission tomography

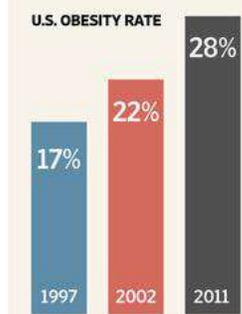
Diagnostic tool	Strengths	Limitations
Noninvasive diagnostic tools		
ECG	Widely available, cheap	Low sensitivity and specificity
Treadmill stress test	Widely available Functional testing	Patients may stop because of symptoms unrelated to CVD
SPECT	Available, good precision	Irradiation, technical limitation because of body size Residual uncorrected attenuation
PET (rubidium)	Nuclear imaging technique of choice for patients with obesity	Less radiation exposure than SPECT but technical limitations because of body size
Stress echocardiography	Widely available, valid technique in patients with obesity Radiation free Has no weight limits Functional testing	Highly operator dependent Can be limited because of poor acoustic windows related to pulmonary disease, breast size, obesity, and respiratory motion
Stress cardiac MRI	Accurate assessment of the complex cardiac effect of chronic pressure overload and high cardiac output in patients with obesity	Table weight limit: WC may limit access depending on bore diameter Length of examination Claustrophobia
CT calcium scan	Inexpensive and reproducible technique to determine the presence and extent of CAC	Obesity may limit the diagnostic accuracy and value of cardiac CT calcium scan Gantry/bore diameter limitations
Invasive diagnostic tools		
Cardiac CT coronary angiography	Sensitivity and negative predictive values are high in patients with obesity	Image quality degrades as BMI increases Degradation is related to an increase in background noise, subsequent reduced signal-to-noise ratio, and low vessel opacification
Intravascular ultrasound	Allows in vivo assessment of plaque burden, plaque morphology (ie, stages of plaque development, high-risk plaque features)	Invasive technique

BMI indicates body mass index; CAC, coronary artery calcium; CT, computed tomography; CVD, cardiovascular disease; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; and WC, waist circumference.

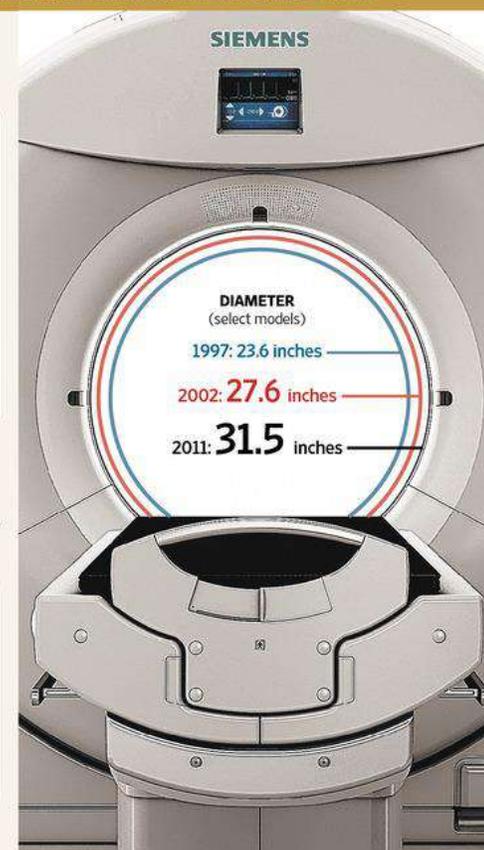


Bigger Picture | Higher obesity rates are driving medical equipment manufacturers to build bigger machines to accommodate heavier patients.

More than one-fourth of the U.S. population is now considered obese...

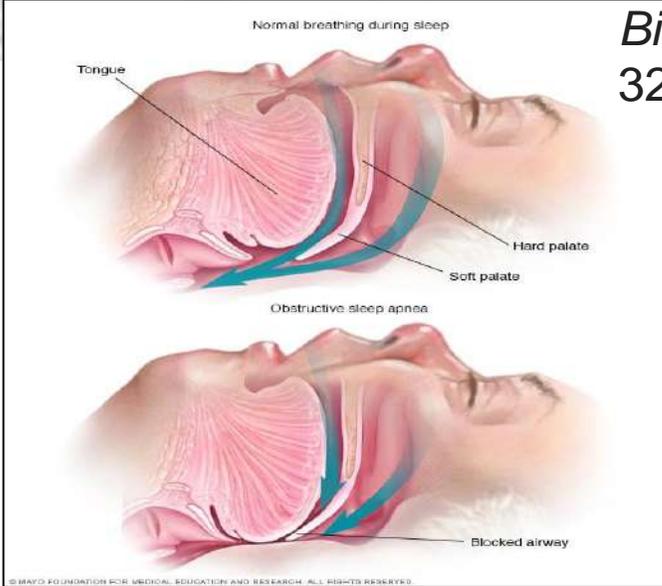


...So companies like Siemens are developing more powerful imaging machines that have larger openings (right) and carry more weight (below).



Sources: CDC; Siemens (photo & specs) The Wall Street Journal

OSAS: obstructive sleep apnoe



Biomedicines 2023, 11(12):3233; <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123233>

Ob DM:
 30.5% moderate OSA
 22.6% severe form
 Waist circumference was significantly related to the presence of OSA
 severe OSA was most likely in individuals with a higher BMI



Obezitás és a kognitív funkció

Am J Physiol Heart Circ Physiol 320: H1740–H1761, 2021.
First published December 18, 2020; doi:10.1152/ajpheart.00736.2020



AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY
**HEART AND CIRCULATORY
PHYSIOLOGY.**

REVIEW

Vascular Biology and Microcirculation

Obesity-induced cognitive impairment in older adults: a microvascular perspective

Priya Balasubramanian,¹ Tamas Kiss,^{1,2} Stefano Tarantini,^{1,3,4} Ádám Nyúí-Tóth,^{1,5} Chetan Ahire,¹ Andriy Yabluchanskyi,¹ Tamas Csipo,^{1,3,6} Agnes Lipcz,^{1,3} Adam Tabak,^{3,7,8} Adam Institoris,⁹ Anna Csiszar,^{1,2} and Zoltan Ungvari^{1,2,3,4}

SYNERGISTIC EFFECTS OF AGING AND OBESITY ON COGNITIVE DECLINE

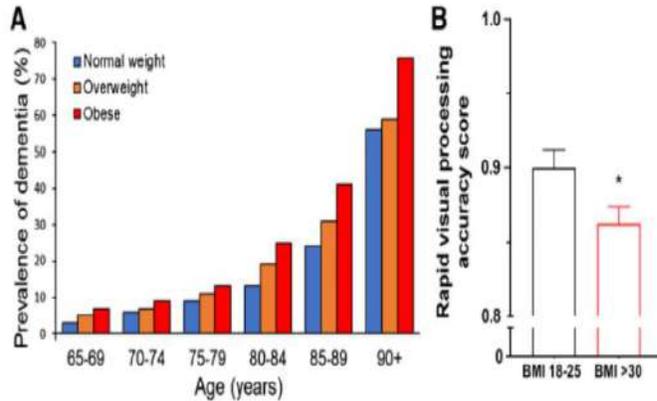


Figure 1. Obesity in aging promotes cognitive impairment and dementia. *A*: prevalence of dementia by BMI status, across age categories. Obesity in aging is associated with a significant increase in the prevalence of dementia. Figure is reprinted with permission from reference (8) associated with impaired cognitive performance [lower Rapid Visual Information Processing (RVIP) accuracy score] in older participants of the Longitudinal Study on Aging (>60 yr old). The RVIP task [Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) battery of tests] is a test of visual sustained attention (vigilance) and working memory capabilities. fMRI that frontal, parietal, and cerebellar regions are activated during the task. Older individuals exhibit a decreased performance on the RVIP task that is further exacerbated by obesity. Data are replotted from reference (44). *Significant difference between the two groups. BMI, body mass index; fMRI, functional magnetic resonance imaging.

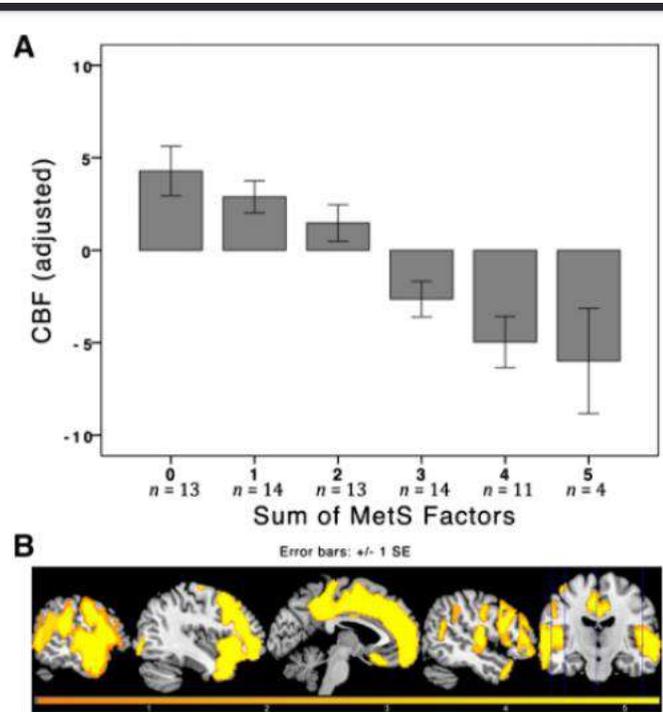
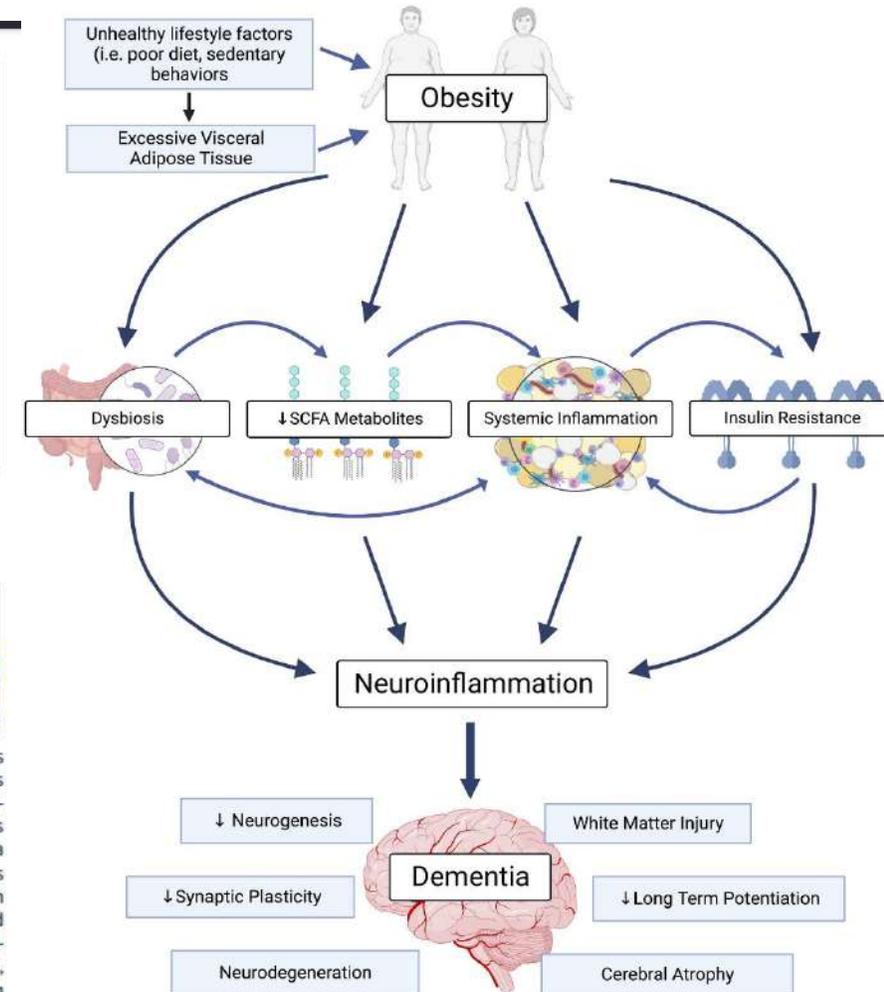
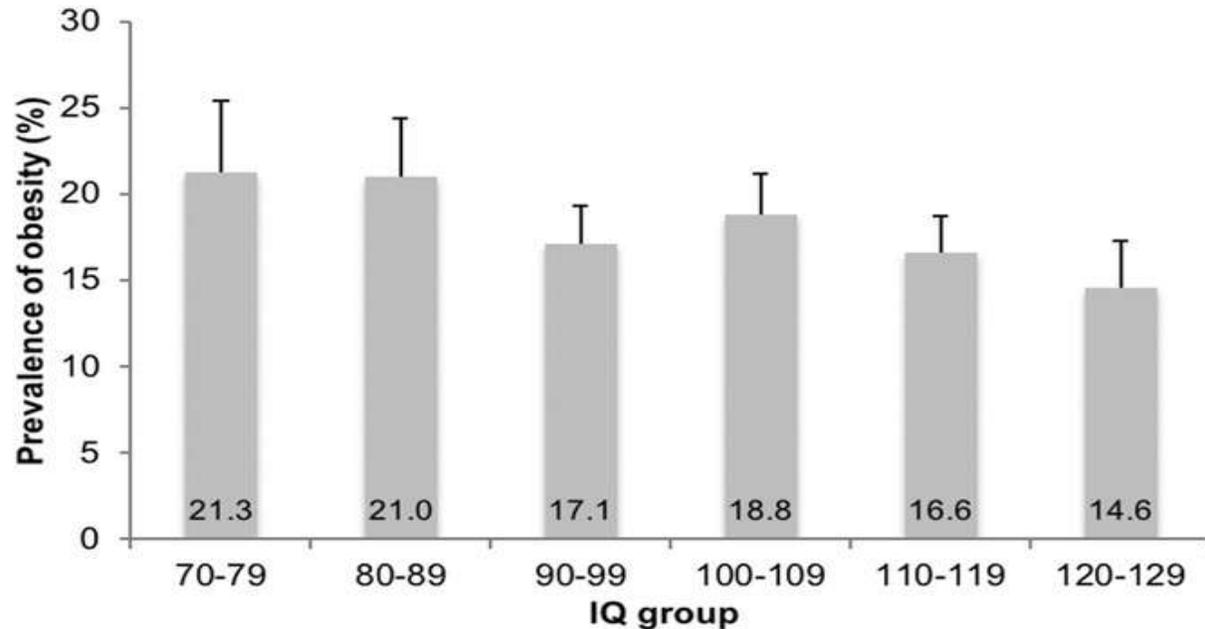


Figure 3. Obesity and the metabolic syndrome impair CBF. *A*: CBF is decreased proportional to the number of metabolic syndrome factors (including abdominal obesity, triglycerides, HDL-cholesterol, blood pressure, and fasting glucose) present in an individual. Lower CBF was reported to most robustly associate with abdominal obesity, and only to a lesser extent with triglycerides and fasting glucose (59). *B*: participants with metabolic syndrome and obesity show significantly lower CBF in large portions of the cortical surface of the frontal and parietal lobes, and the lateral and superior portions of the temporal and occipital lobes (yellow: voxel-wise results at $P < 0.05$, FWE corrected, controlling for age, sex, and reference cluster. Resting CBF assessments were made using background-suppressed pseudocontinuous arterial spin labeled (pcASL) MRI. The figures are reprinted with permission from reference (59). CBF, cerebral blood flow.

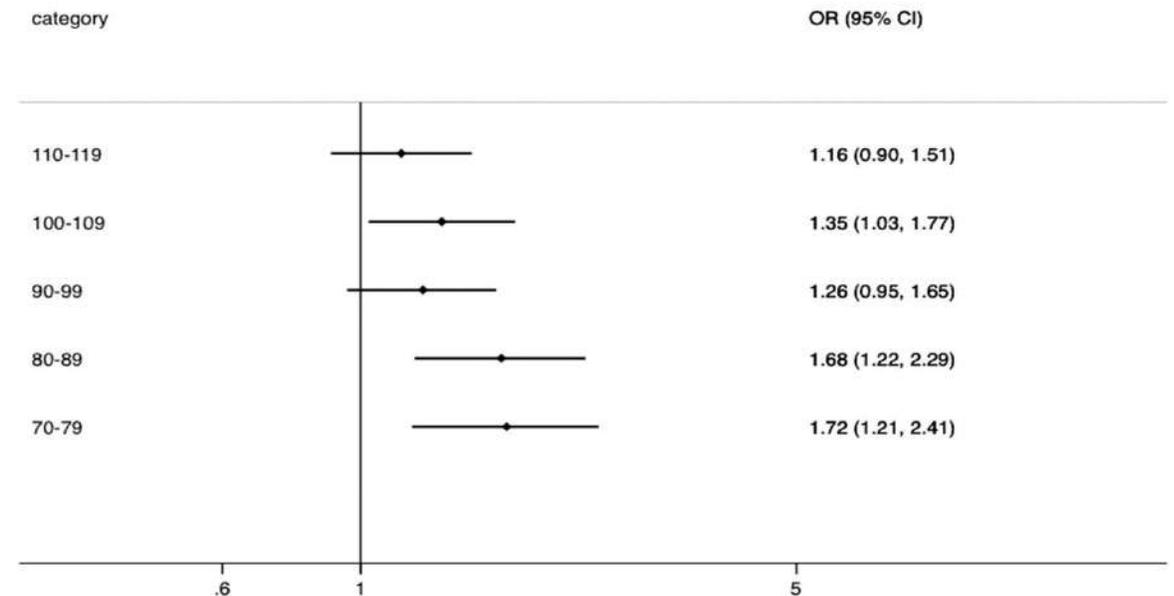


Association between intelligence quotient and obesity in England

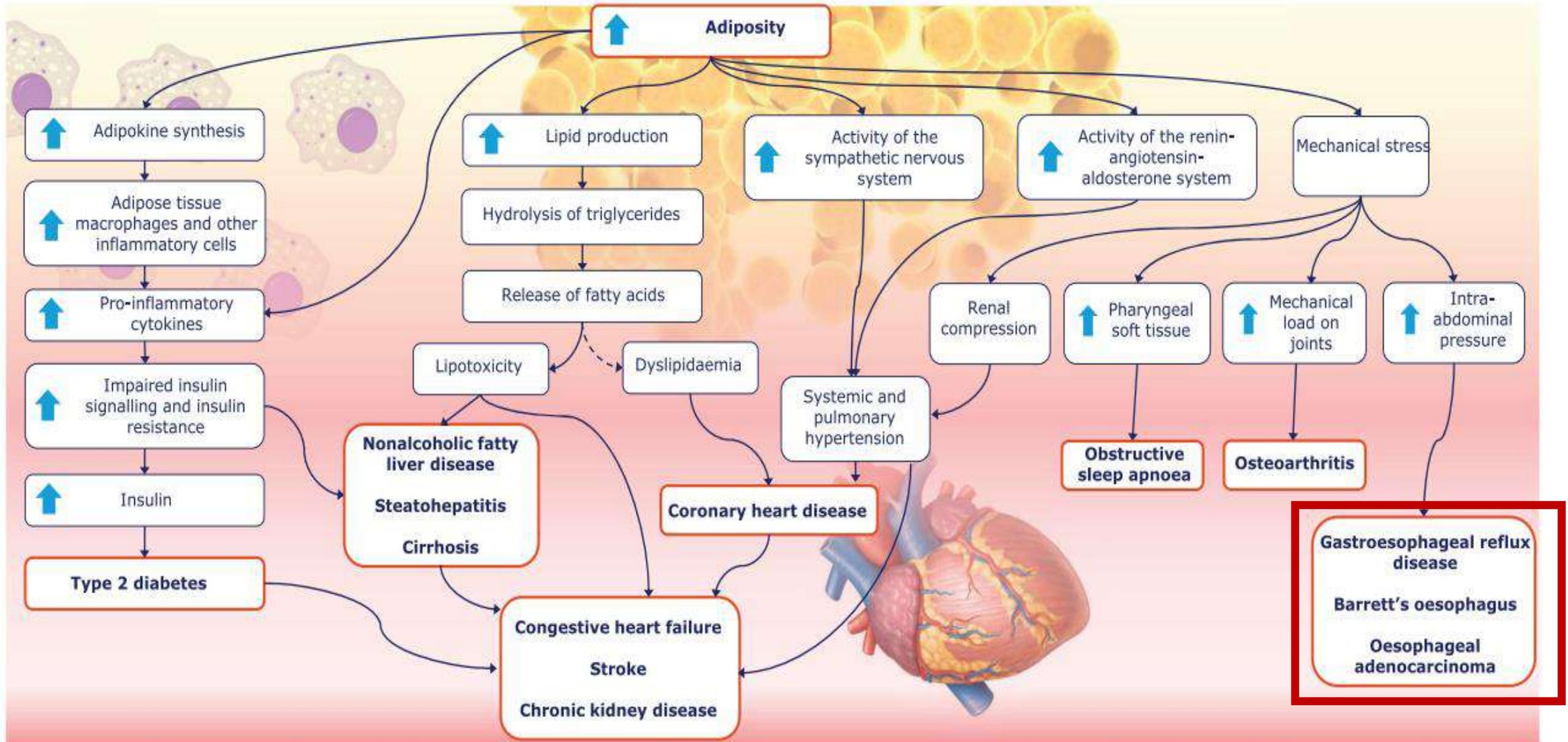
6798 individuals aged ≥ 16 years
 Women constituted 50.3% of the sample
 mean age was 46.6 (SD= 18.6) years.



Individuals with obesity were more likely to be:
 older,
 married/cohabiting,
 have lower levels of education and wealth,
 have common mental disorders,
 have more chronic physical conditions,
 have stressful life events, and were
 less likely to be drug users



OB következményei

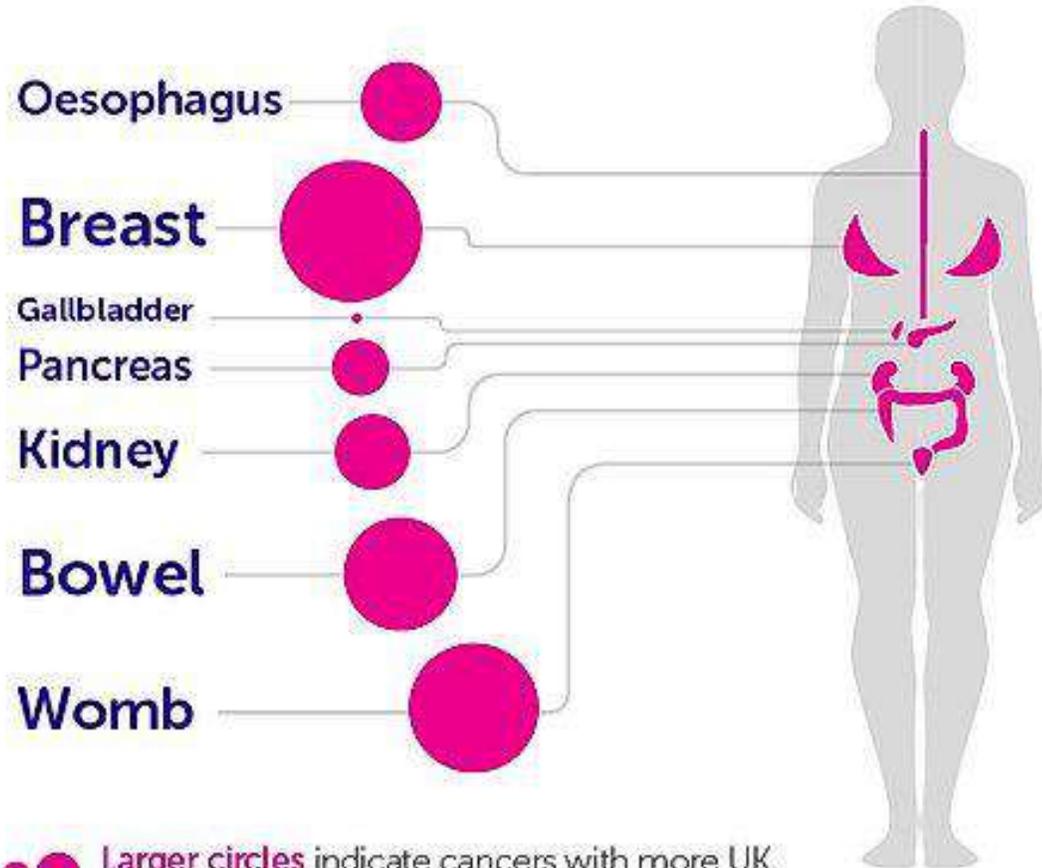


Obezitás és rák

BEING OVERWEIGHT CAN CAUSE AT LEAST 7 TYPES OF CANCER IN WOMEN



OBESITY CAN INCREASE THE RISK OF 7 TYPES OF CANCER IN WOMEN BY 41%



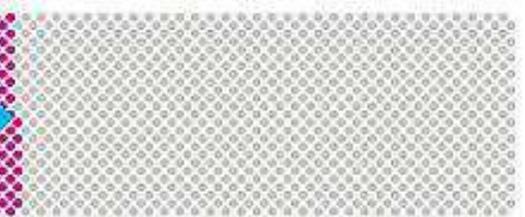
 Larger circles indicate cancers with more UK cancer cases linked to being overweight or obese

HEALTHY WEIGHT

BMI of 18.5 to 25



194 women in 1,000 develop one of these cancers¹



OVERWEIGHT

BMI of 25 to 30



229 women in 1,000 develop one of these cancers¹



OBESE

BMI of 30 or more



274 women in 1,000 develop one of these cancers¹



Obezitás és rákrizikó

Case Western Reserve University School of Medicine in Cleveland
cross-sectional study of **2 665 574 incident obesity-associated cancer cases** (70.3 percent women)
and **3 448 126 incident non-obesity-associated cancer** (32.0 percent women)
cases from **2000 to 2016**

Aim:

trends in time for age distribution of OACs and non-OACs

Results:

50- to 64-year-old age group: the percentage of incident cases increased in for both arms

**„a legnagyobb növekedés a máj- és a pajzsmirigy rákoknál volt
(minden etnikumban),**

epehólyag-, más biliáris cc. ,endometrium cc. (hispan 50-64 év)”

2.5% increase in non-Hispanic

102.0% in Hispanic women

There was a greater annual increase in the odds for OACs for individuals in the 50- to 64-year-old age group but a decrease for individuals in the group aged 65 years or older compared with non-OACs.

Compared with non-OACs, the annual increase in OACs was 0.5 percent higher in non-Hispanic black men and 1.3 percent higher in non-Hispanic white men.

Zsír és emlő

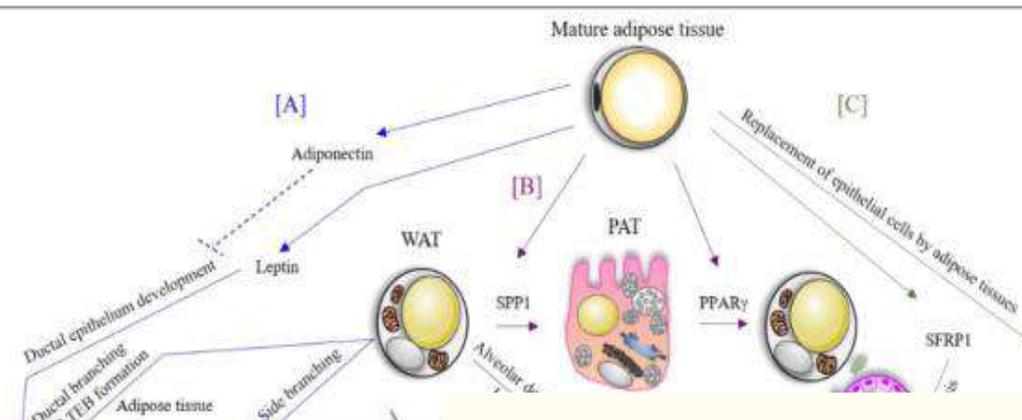
Az érett emlő:

- **leptin** fontos a ductalis epithelium kialakításában
- Magas adiponektin ezt gátolja
- **WAT** fontos az emlőbimbók kialakításához pubertásban.

Az emlő éréséhez és a ductusok kifejlődéséhez WAT kell

Torhosszában:

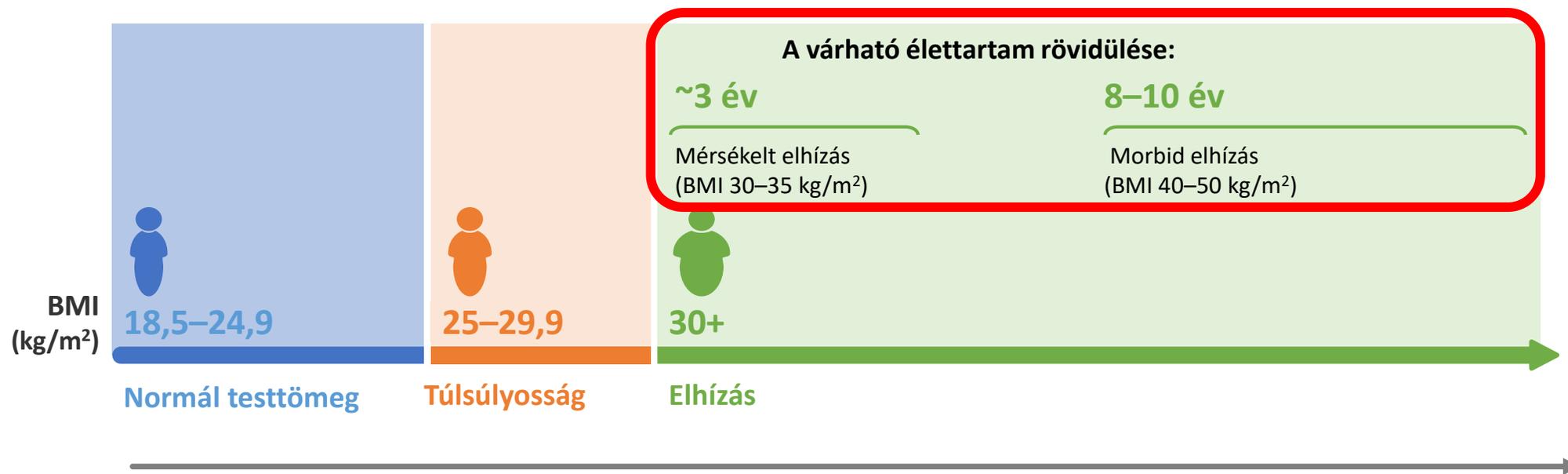
- **Ha 18 éves kor után egy nő több mint 25 kg-t hízott, az emlőrák rizikó nőtt (RR 1.45, $P < 0.001$)**
- **Menopausa után, ha több, mint 10 kg-t nőtt a testsúly, nőtt az emlőrák kockázata**
- **Azok a nők, akik menopausa után fogytak és megtartották a testsúlycsökkenést és nem szedtek női hormonpótlást, a legkisebb emlőrákrizikóval rendelkeztek (RR: 0.43)**



Emlő-''öregedés'':

1. Posztlaktációs
2. Korfüggő
3. SFRP1 epithelialis sejt apoptózis – zsírsejtek lesznek a helyükön

Az elhízás csökkenti a várható élettartamot



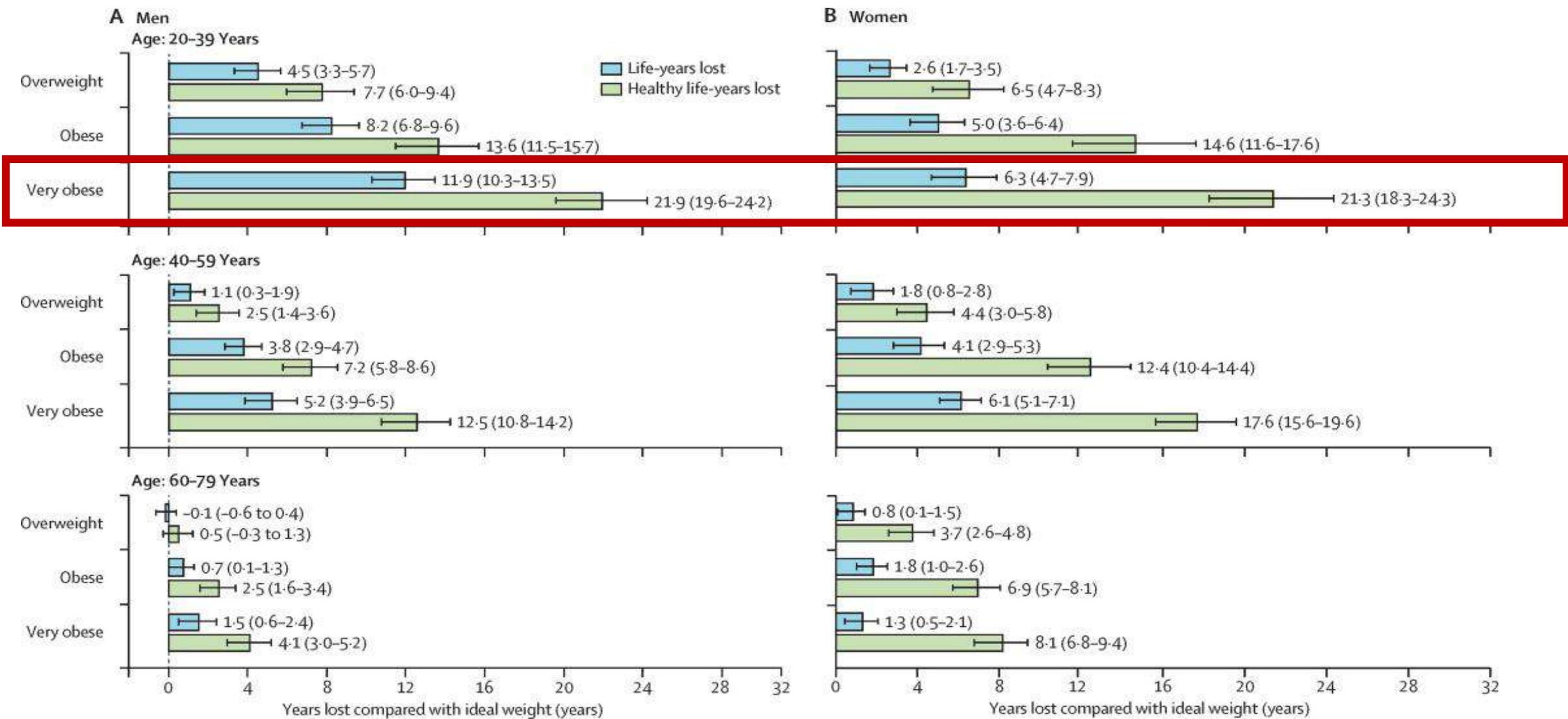
A BMI minden 5 kg/m² növekedése esetén:

~40%-kal magasabb az érrendszeri halálozás

ischaemiás szívbetegség, stroke, és más érbetegségek miatt^a

^a Túlnyomórészt Európában, az USA-ban, Izraelben, Ausztráliában, 894.576 felnőttön elvégzett 57 nemzetközi, prospektív tanulmány meta-analízise alapján.

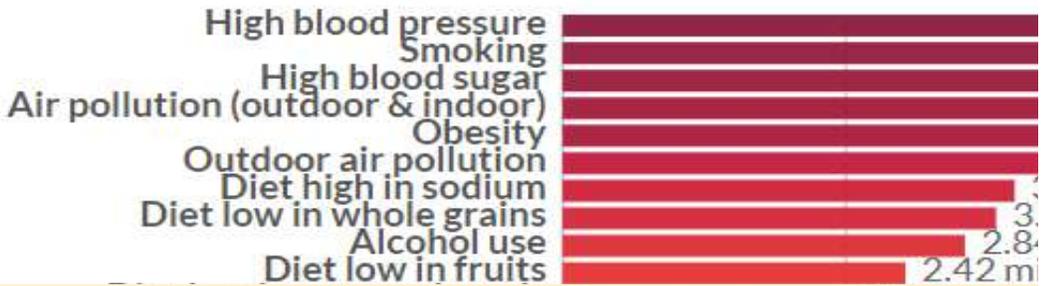
„Év-veszteség” túlsúlyosokban obezekben



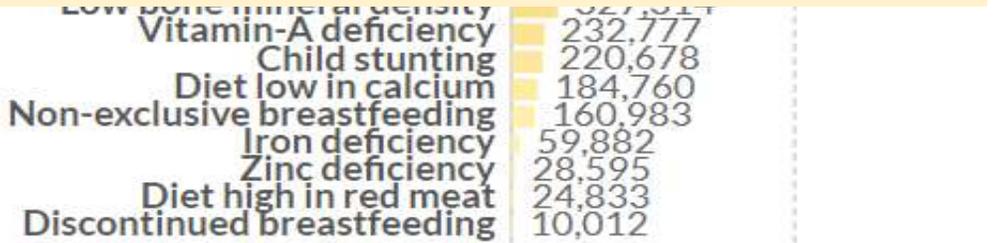
Number of deaths by risk factor, World, 2017

Total annual number of deaths by risk factor, measured across all age groups and both sexes.

↔ Change country



2017: a Világon a halálozás 8%-ká (1990 óta 4,5% növekedés)
Országoként változik:
15% feletti: K-Európa, Közép-Ázsi

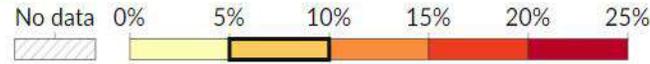
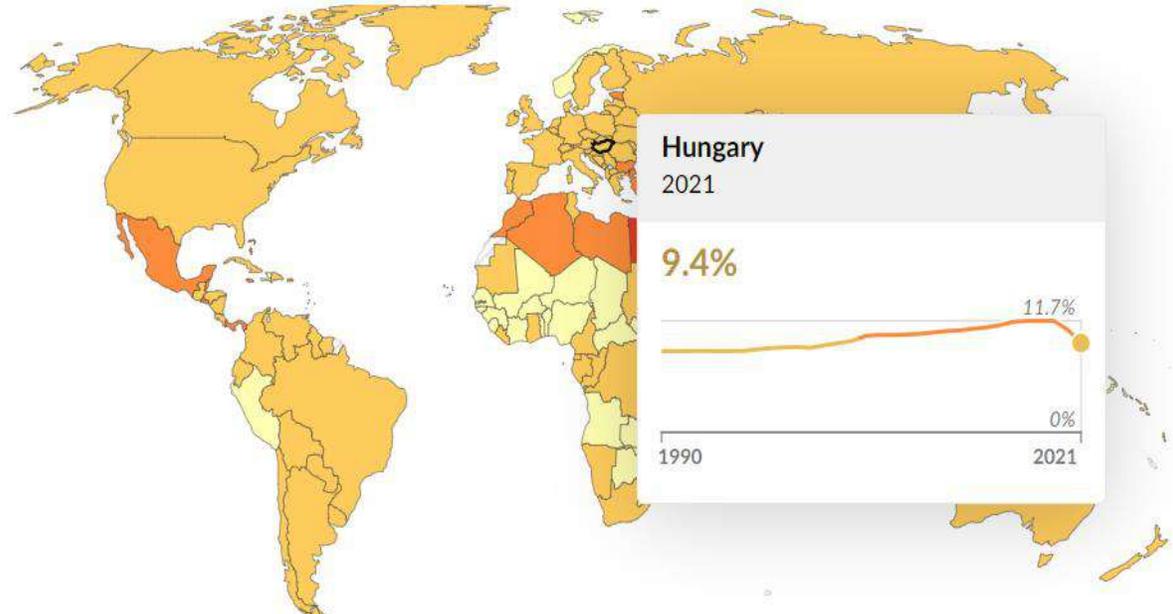


Share of deaths attributed to obesity, 2021

Obesity is defined as having a body-mass index (BMI) equal to or greater than 30. BMI is a person's weight in kilograms divided by their height in meters squared. Shown is the share of total deaths, from any cause, with obesity as an attributed risk factor.

Table Map Chart

World



▶ 1990

0 2 million 4 million 6 million 8 million 10 million

Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

The Global Mortality Collaboration, 2016

The Global Burden of Disease project
BMI és az összhalálozás
in 239 prospectiv study
>10 millió fő

**Minden 5 BMI emelkedés
a total mortalitást 30%-kal,
a krónikus vesebetegség miatti mortalitást 60%-kal,
a 2-es típusú diabetes miatti mortalitást 120%-kal növeli**

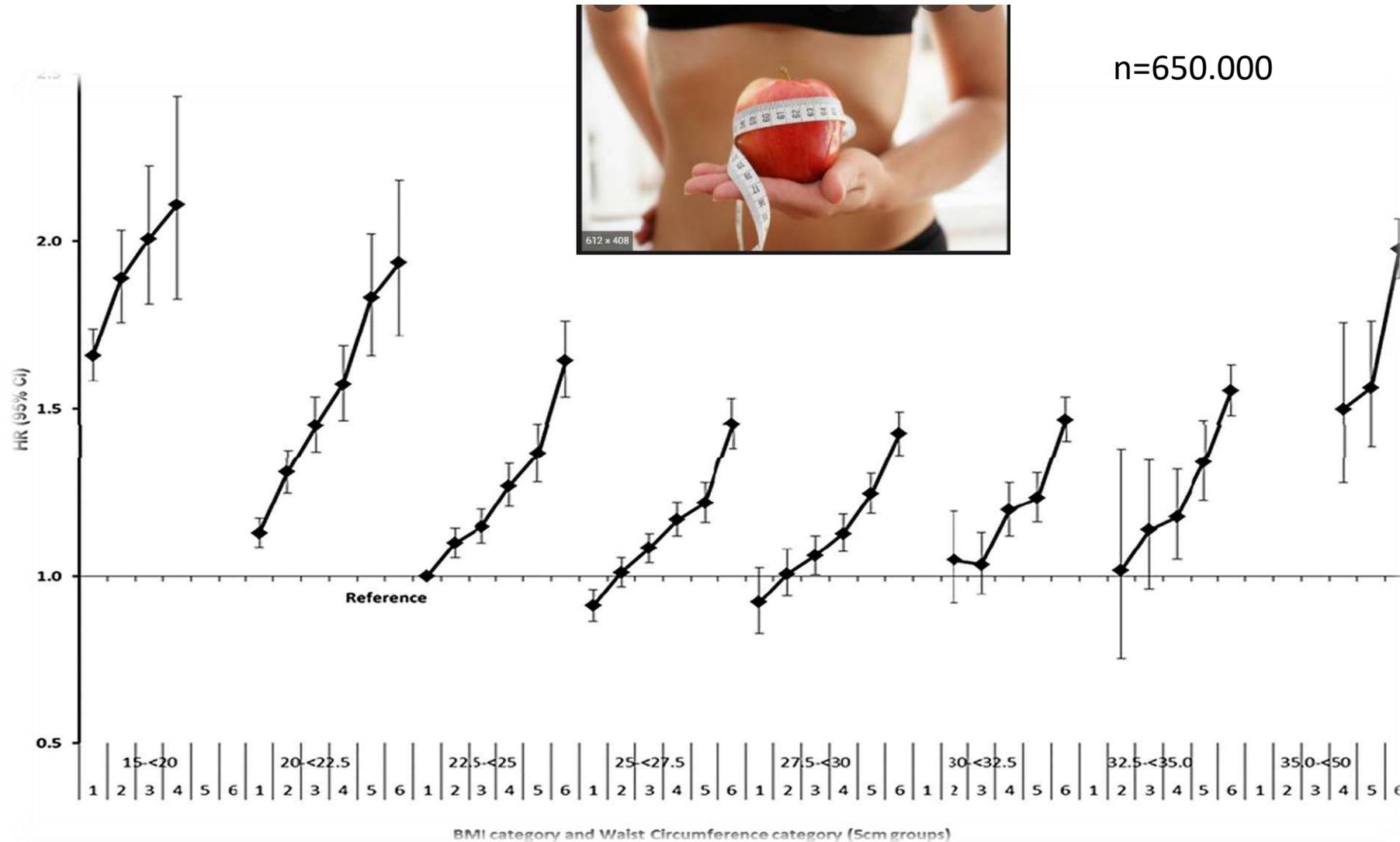
BMI 30.0 - <35.0 kg/m²: 45%-os emelkedés (HR: 1.45)

BMI: 35.0 - <40.0 kg/m²: 94%-os emelkedés (HR: 1.94)

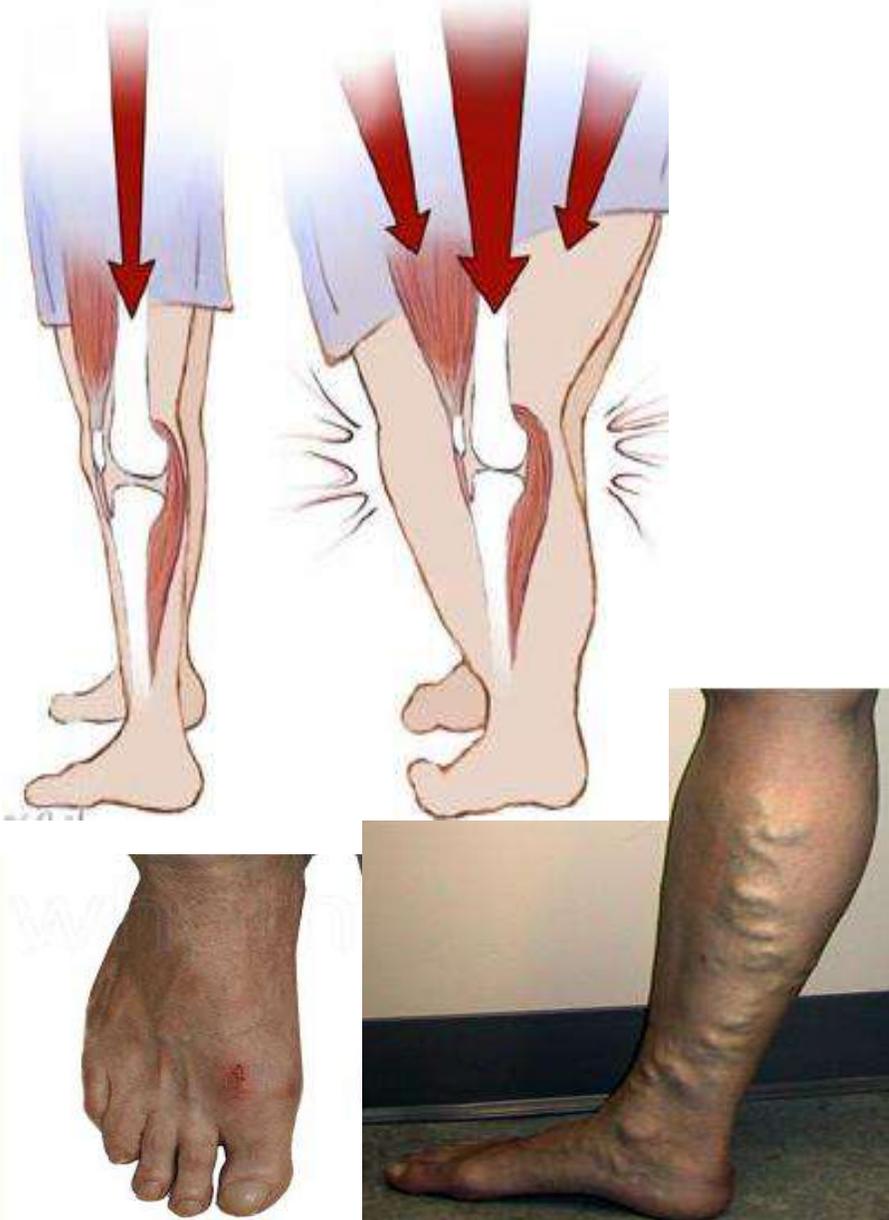
BMI: 40.0 - <60.0 kg/m²: 176% -os emelkedés (HR: .76)



Mortalitás a BMI- és a haskőrfogat kategóriák (Δ5 cm)



Mozgásszervi eltérések



Possible mechanisms of musculoskeletal conditions associated with obesity:



Biomechanical stress: Excess body fat increases the mechanical load on bones, joints and muscles, leading to conditions like osteoarthritis, particularly in weight-bearing joints.



Inflammation: Adipose tissue produces inflammatory cytokines that contribute to chronic inflammation, exacerbating musculoskeletal conditions and pain.



Altered gait and posture: Carrying excess weight can change the way a person walks and stands, leading to abnormal gait and posture. These changes can cause or worsen musculoskeletal problems, including lower back pain and joint disorders.



Reduced mobility and functional abilities: The physical limitations imposed by excess weight can lead to reduced physical activity, weakening muscles and joints and ultimately impairing mobility and functional abilities, as well as a lower quality of life.



Increased risk for injury: Obesity can increase the risk for musculoskeletal injuries due to the additional strain on the body during physical activities.

Osteoarthritis (OA)

OPEN The effect of body weight on the knee joint biomechanics based on subject-specific finite element-musculoskeletal approach

Malek Adouni^{1,2,3*}, Harun Aydelek¹, Tanvir R. Faisal¹ & Raouf Hajji¹

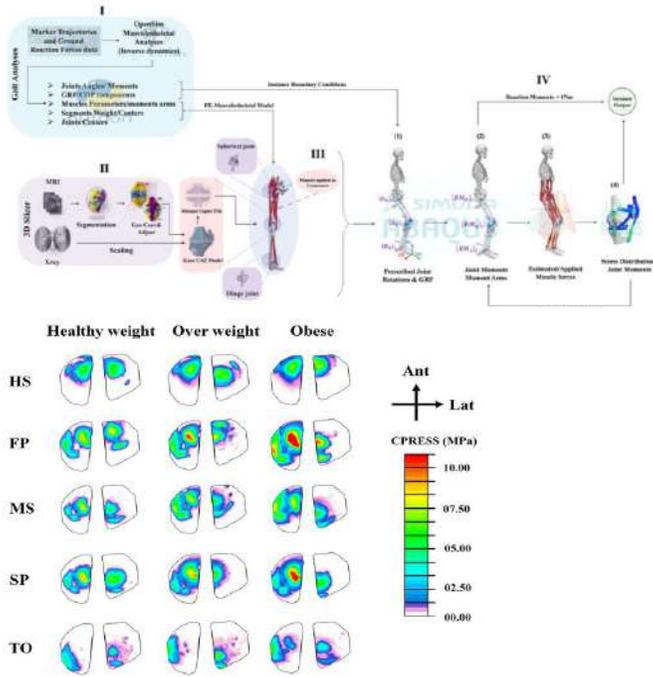
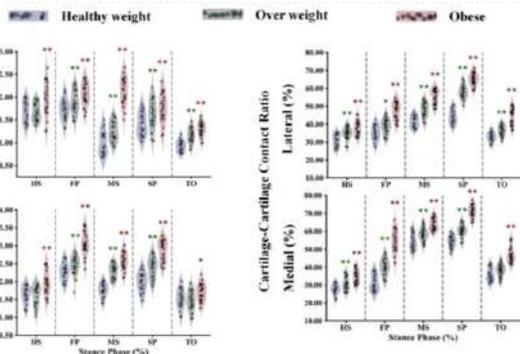


Figure 10. Maximum contact compressive stress at articular surfaces of tibial compartments at different instances for the healthy weight, overweight, and obese participants.

- According to radiographic findings, the prevalence of OA has increased by 25% in Western cultures over the last decade
- The knee is the most frequently affected joint, with a considerably higher occurrence compared to the hip and ankle joints
- **Knee OA is poised to be ranked as the fourth leading cause of disability in women and the eighth in men**
- Precise causes of knee OA:
 - interplay of mechanical and metabolic changes in articular cartilage, bone, and neuromuscular control.
 - mechanical factors, particularly joint loading during daily activities,
 - biomechanical behaviors that differ markedly from those without the conditions: **narrower range of knee flexion**
lower maximum knee flexion angles
decreased peak external knee flexion moments
increased peak knee adduction angles and moments during the walking stance phase.
- Compared to individuals with normal weight, **obese people exhibit higher peak knee adduction angles while walking and show less knee flexion in the early stance phase**
- This observation underscores **obesity as a primary, modifiable risk factor for OA** and expands the traditional link between obesity and knee OA that is limited to the increased compressive forces experienced by the knee joint during weight-bearing activities



The Association Between Hyperuricemia and Obesity Metabolic Phenotypes in Chinese General Population: A Retrospective Analysis 2022

6,912 participants

After adjusting for the confounding factors:

OR for individuals with hyperuricaemia to be:

MHOO: 1.86 (1.42–2.45)

MANW: 2.30 (1.44–3.66)

MAOO: 3.15 (2.34–4.24)

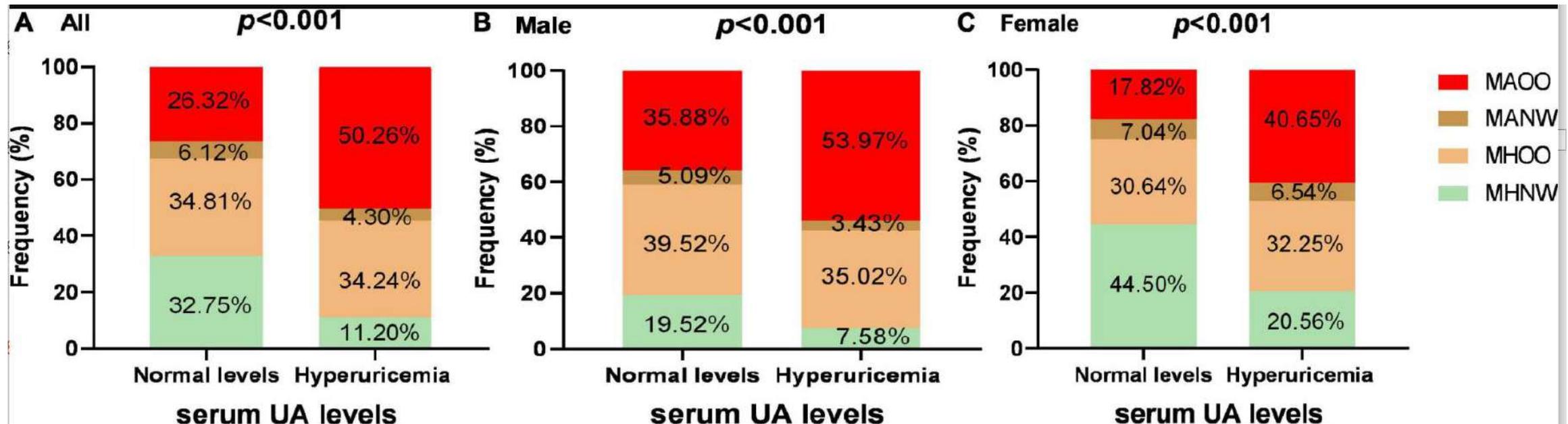
The ORs for having MHOO, MANW, and **MAOO** increased **6%** [OR: 1.06 (1.05–1.07), $P < 0.0001$], **5%** [OR: 1.05 (1.03–1.07), $P < 0.0001$], and **11%** [OR: 1.11 (1.10–1.13), $P < 0.0001$] **for each 10 unit ($\mu\text{mol/L}$) of increase in serum UA level.**

MHOO: metabolically healthy overweight/obese

MHNL: metabolically healthy and normal weighted

MAOO: metabolically abnormal and overweight/obese

MANW: and metabolically abnormal but normal weighted



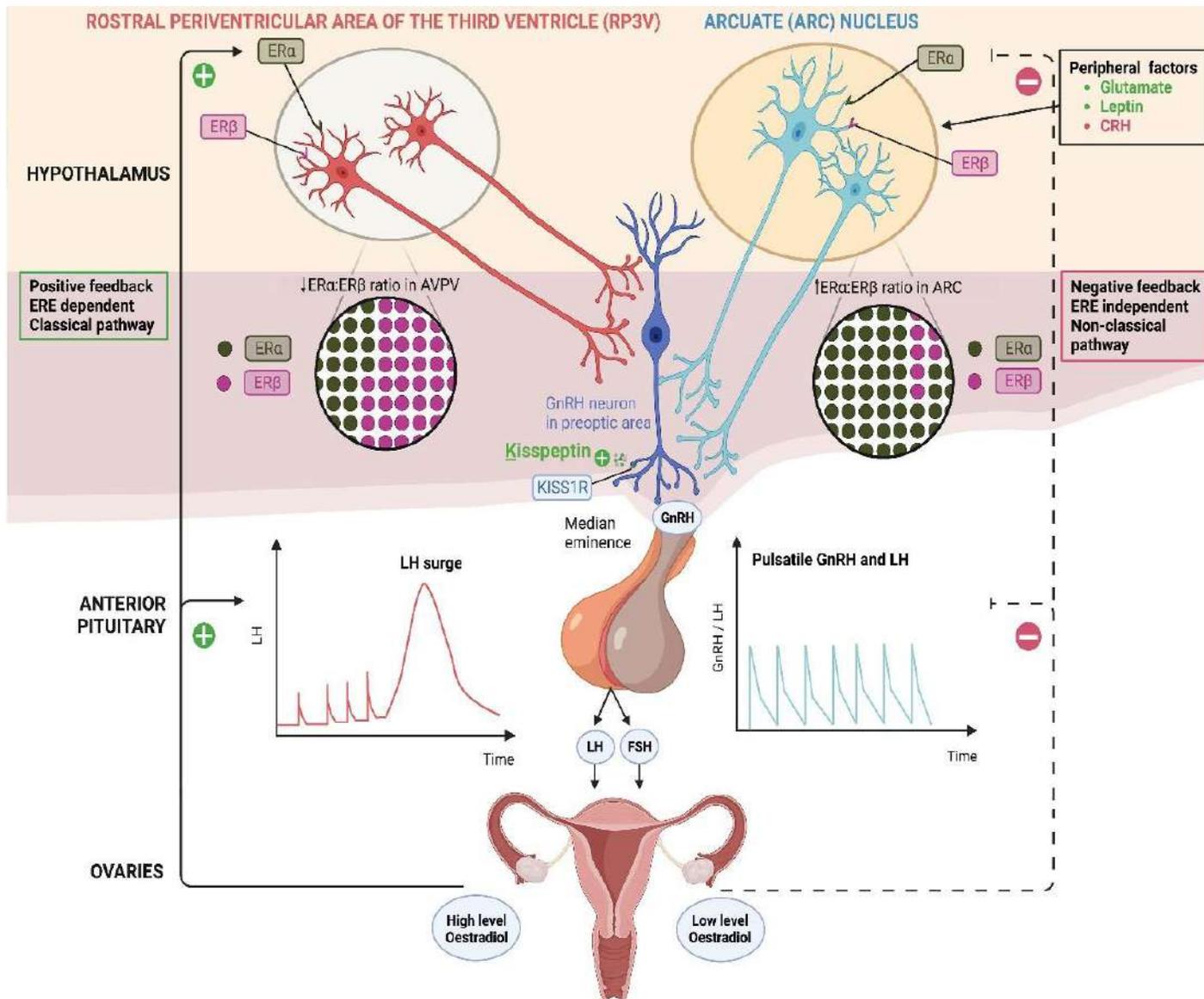


?



GnRH pulzusgenerátor és a bejövő jelek

RP3V KP-neuronok:
E2 mediált pozitív feedback okozta LH csúcs



'GnRH pulzus generátor'

ARC KP-neuronok:

Epizodikus aktivitás

E2 mediált negatív feedback

indukálta GnRH és LH szekréció

Kisspeptinerg

neuronokat:

leptin: stimulálja

CRH: gátolja



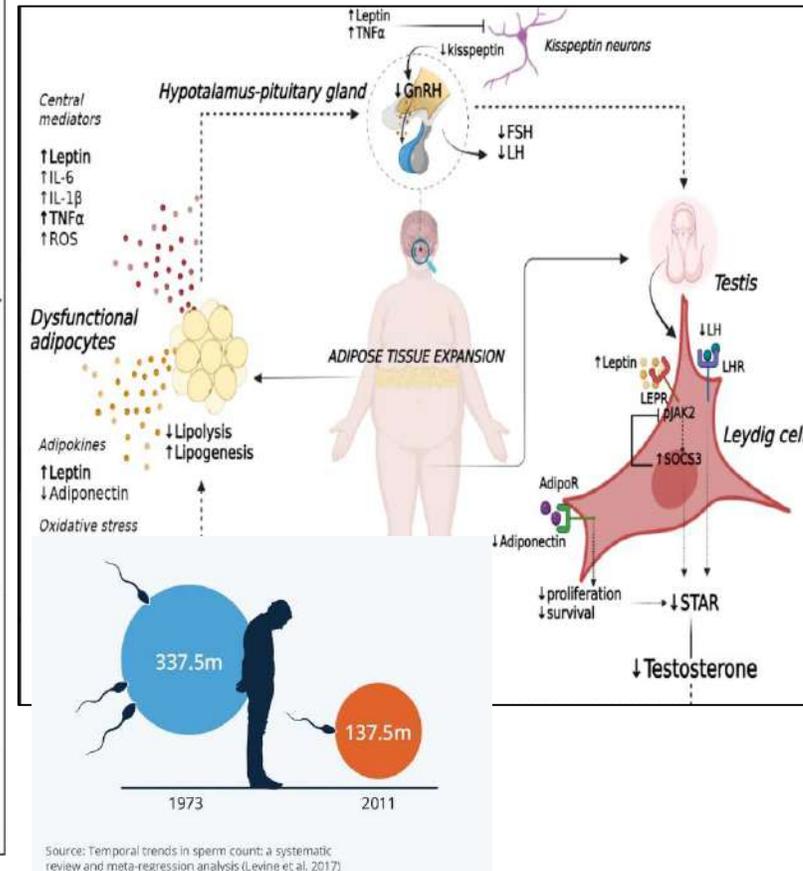
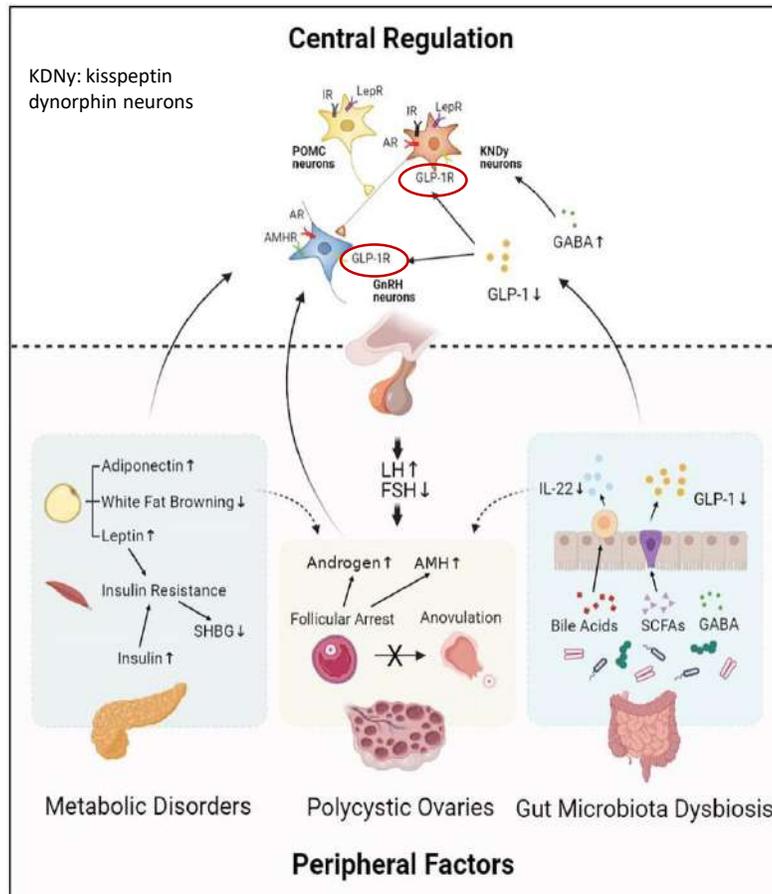
Fiús lányok és lányos fiúk



PCOS: Abnormalis neuronális-reproduktív-metabolikus kör

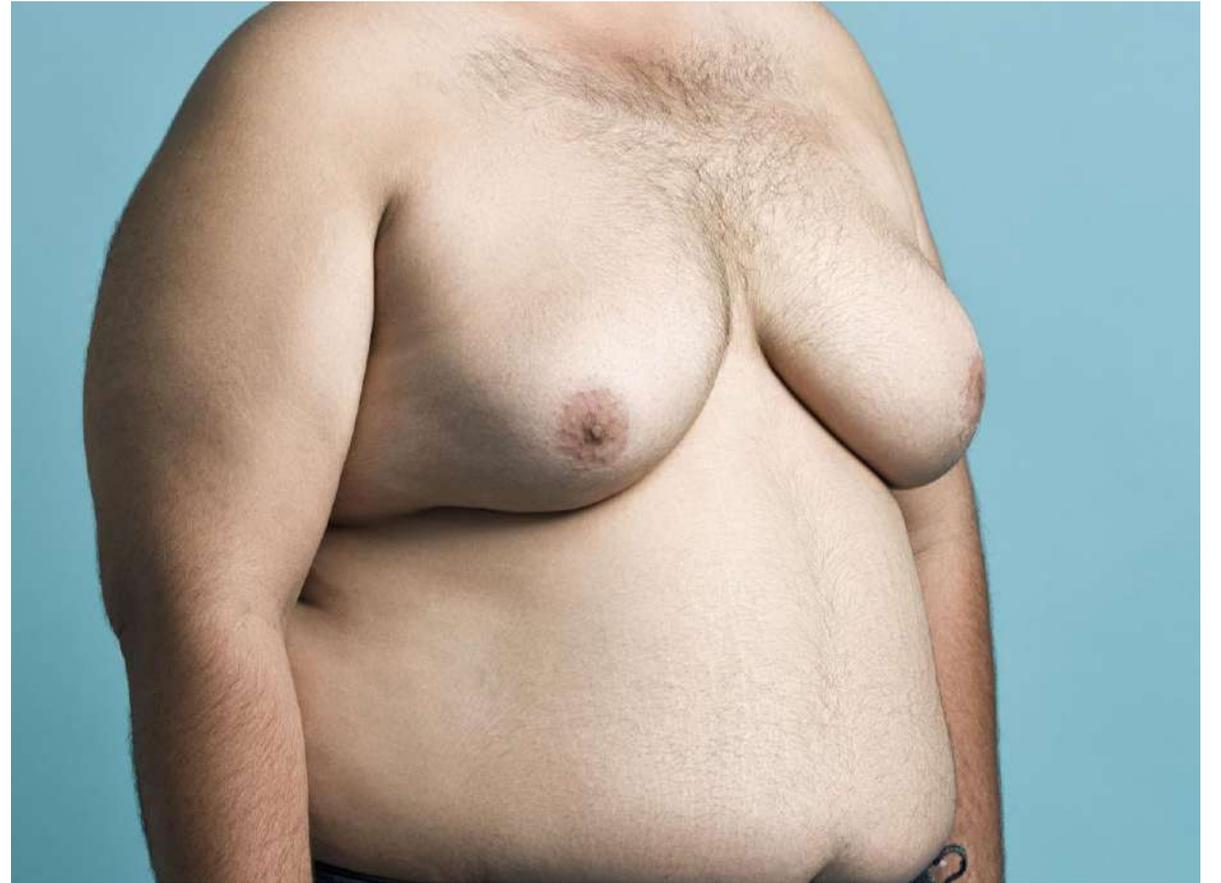
Férfi hipogonadizmus, ED

- **GABA** aktiválja a KNDy és GnRH neuronokat, a GnRH pulzusfrekvencia és az LH megváltozik
- az **androgenek és az AMH** stimulálja közvetben a GnRH neuronokat
- **aromatáz** gátolt a granulosa sejtekben, ami **kóros E2 szinthez vezet**
- **inzulin csökkenti az SHBG-t és direktben stimulálja az LH-t**
- via **SNS** magasabb **adrenalis androgenek**



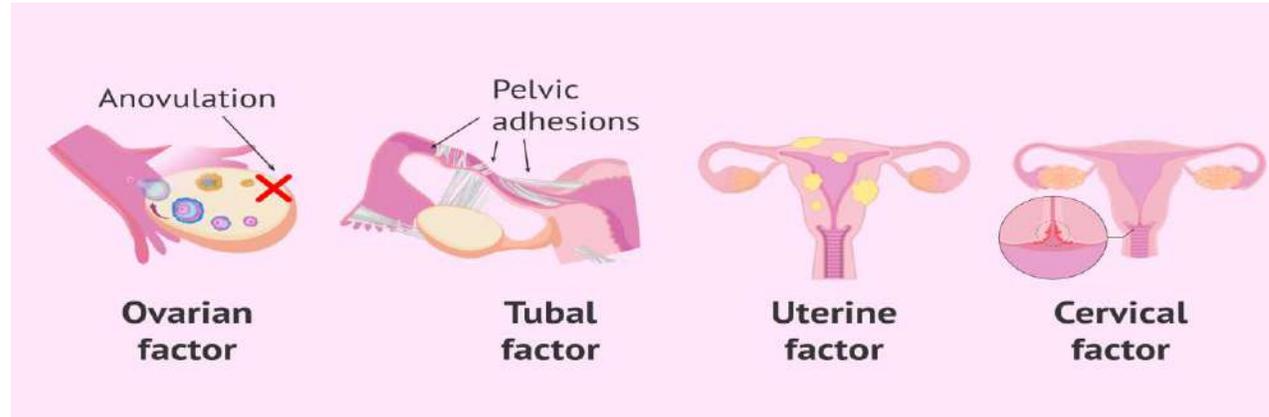
- Tesztoszteron (T) zsírdékony-sok zsírban sok **raktározódik-keves lesz a keringő T**
- **T-t a zsír aromatáz enzime ösztrogénné konvertálja**
→ GnRH/ LH-pulzus szekréció változik
→ **spermatogenesis csökken**
- **Az LH –pulzusamplitúdó változása direktben is upregulálja az adipogenezist a sc. ektópiás és viscerális zsírban**
- **Obezitásban a zsírsejteken alacsonyabb androgenreszponzív génexpresszió**, amik szerepet játszanak a lipolitikus és adipogenezis útvonalakban
- Leptin: Egészségesben stimulálja a GnRH neuronokat

Fiús lányok és lányos fiúk





Női (in)fertilitás



- Oka 30%-ban anovuláció- ennek 80-90%-a PCOS
- A reprodukcióban levő nők 20-59%-ának PCOM (80%-uknak androgen excessusa van, de a hiperandrogen lányok 20-50% eumenorrhoeas)
- ☐ **1952: OB+menseszavar: amenorrhoeasok közül 48% OB vs eumenorrhoeas 13%-a** ☐ **anovulációs primer infertilis (n=597) nő vs primipara (n=1695):**
- BMI >27 kg/m² anovulációs infertilitás RR:**

INZULINREZISZTENCIA (IR) ÉS PCOS

- **Definíció:** egy adott mennyiségű inzulindra adott csökkent glükózválasz
- **Oka:** az inzulín-receptor vagy az inzulín-receptor szignáltranszdukció hibája
- Inzulín a májban csökkenti az SHBG termelést → szabad androgén szint nő
- IR gyakoribb túlsúlyosoknál, de nem minden túlsúlyos IR (befolyásolja: kor, etnikum, stb.)

- **PCOS betegek közül több IR, mint az azonos testsúlyú nem PCOS**
- **IR: sovány PCOS-ben: 10–15% , OB: 20–40%**
- **A növekvő testsúllyal korrelál az IR kialakulása és súlyossága**
- IR PCOS T2DM kialakulásának rátája: 10.4%/év

- **Nagyon nehéz számszerűen pontosan definiálni - nincs a diagnosztikus kritériumok közt**
- **Szűrés:** BMI, derékkörfogát, éhomi vércukor
 - Ha az éhomi vc ≤ 5.2 mmol/l - CH anyagcsere-zavar rizikó kicsi
 - 75 g OGTT: populációfüggő: kaukázusi: BMI ≥ 30 kg/m² (ázsiai: ≥ 25 kg/m²)
 - IGT és IFG esetén évente OGTT ismétlés javasolt (nem helyettesíti a HbA1c)

Infertilitás a BMI függvényében

Nurses' Health Study, 1994

n=116678, 14 állam, USA

2527 nullipara, anovulációs infertilitás vs. 46.718 nem infertilis
18, 20 és 21.9 éves korban

Eredmények:

Infertilitás relatív rizikó (RR):

BMI < 16 : 1.3

BMI: 16-17.9: 1.1

BMI: 18-19.9: 1.0

BMI: 20-21.9 : 1.0

BMI: 22-23.9: 1.1

BMI: 24 - 25.9: 1.3

BMI: 26 - 27.9: 1.7

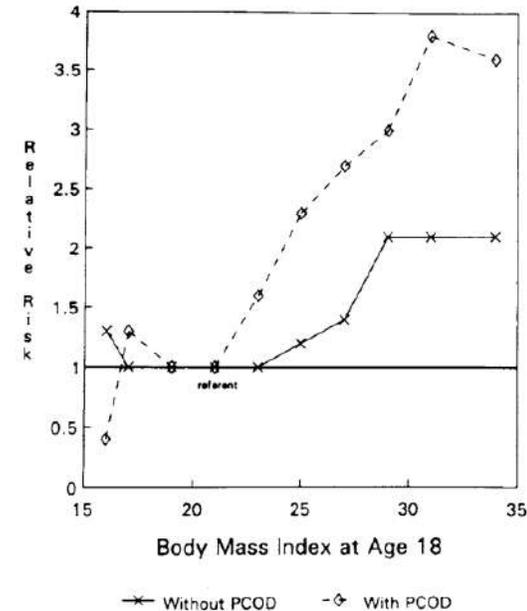
BMI: 28- 29.9: 2.3

BMI: 30-31.9: 2.6

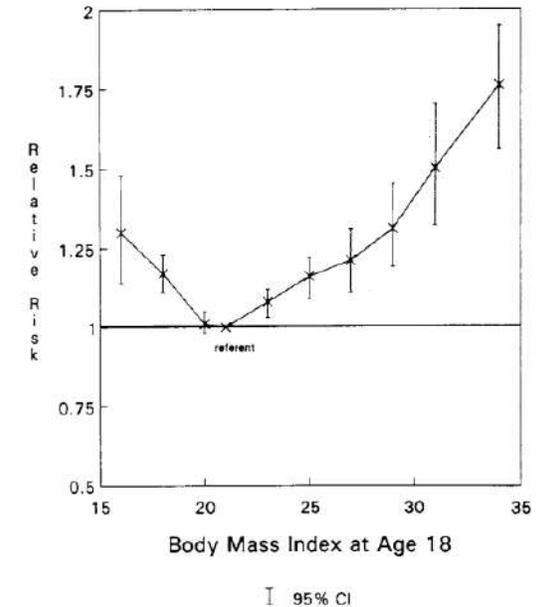
BMI: > 32 :2.6

Logisztikus regresszió:
életkor,
kor az infertilitáskor,
menarche ideje,
fizikális aktivitás 18-22 éves kor közt,
dohányzás 15-19 éves korban,
alkohol 18-22 évesen,
OAC használat 22 éves kor alatt,
diabetesz jelenléte

Menstruációs irregularitás: kérdőív:
„általában rendszertelen”
„mindig rendszertelen”
„nincs menszesz”



Relative risks for ovulatory infertility among women with and without polycystic ovary syndrome (PCOD).



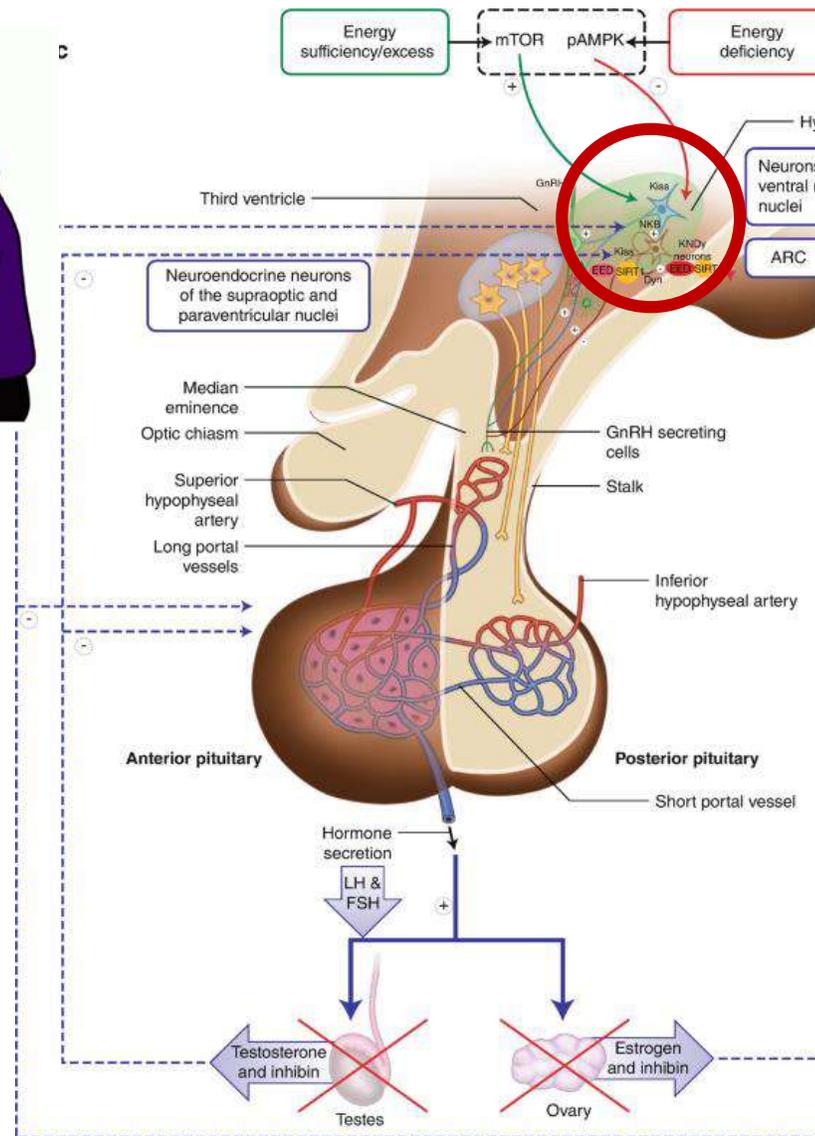
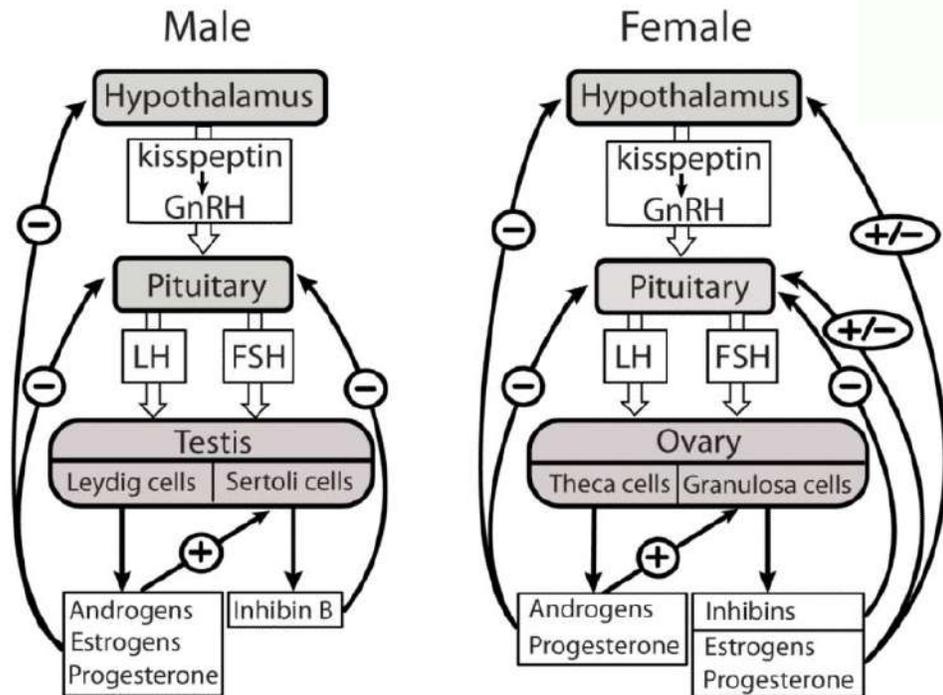
Relative risks for menstrual cycle irregularity at ages 18 to 22 BMI at age 18.

18 éves korban magasabb BMI hajlamosít anovulációs infertilitásra PCOS nélkül is

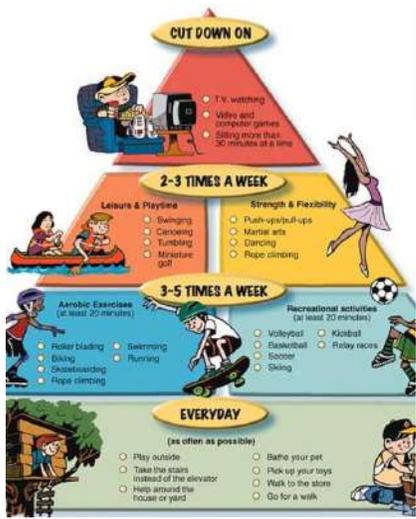
Minden akkor jó, ha egyensúly van

Pubertás ideje:

50- 80% genetika
többi: környezeti hatások



Menszesszavarok:
bármikor, ha
metabolikus vagy
mentális stressz van



A megoldás?



Exercise

DNA hypo-methylation

In muscle:
PGC1-alpha, PPAR-delta, TFAM,
MEF-2, NDUFC2

Histone modifications

In muscle:
H3S10ph, H3K36ac, H3K9/14ac
on Glut4, H3ac on Nrf-1 & Mef2a
In brain:
H3S10ph, H3K9/14ac,
H3ac on Bdnf



Genes

Epigenetic Modifications



Performance enhancement

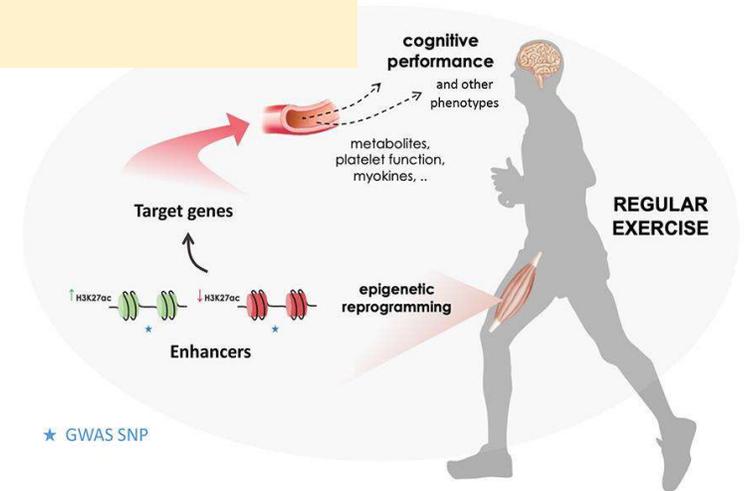


Exercise

Epigenetic Modifications



Molecular effects

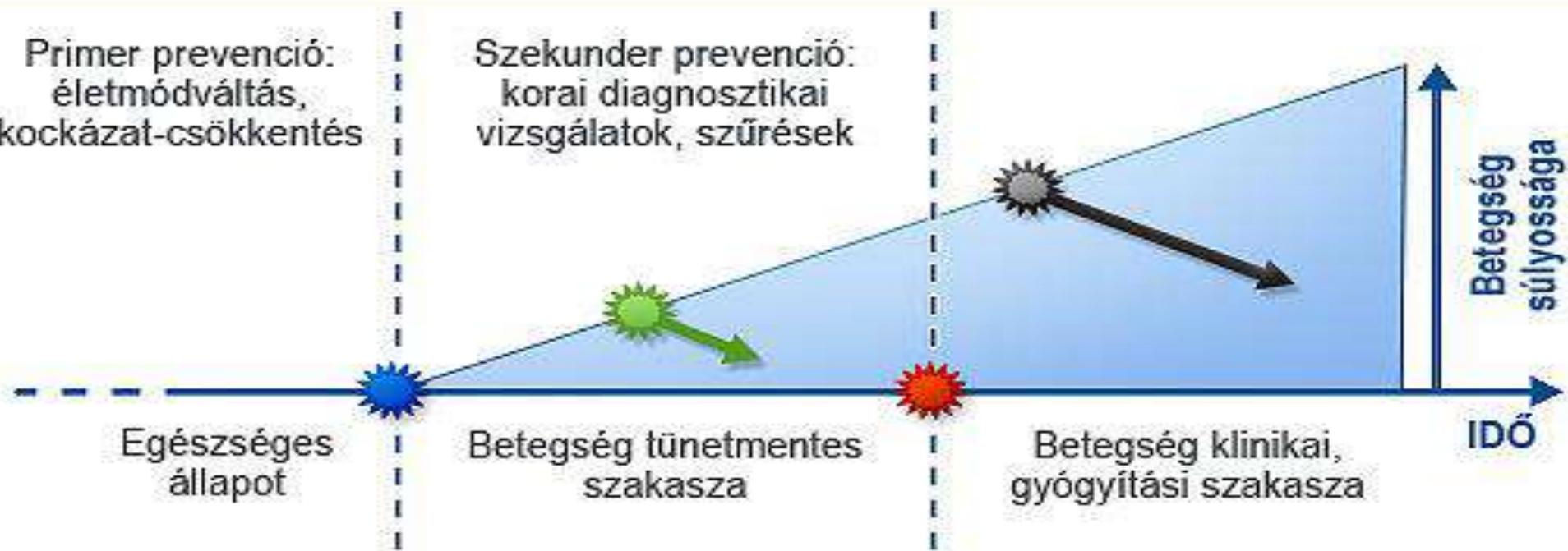


- a legeffektívebb és legköltséghatékonyabb módja a túlsúly kezelésének és az egészség és életminőség javításának
- a rövid és hosszútávú nagyon intenzív mozgás előnytelen lehet, de a **reguláris, fokozatos és nem megterhelő mozgás nagyon gyorsan emeli a tesztoszteron szintet** a hipotalamo-hipofizealis irányításon keresztül, ami javítja a Leydig sejtek funkcióját (Sansone et al., 2018)
- közepes endurance tréning: javítja a DNS fragmentációt és a fertilitási mutatókat, de az erős fizikai aktivitás kerülendő (Du Plessis et al., 2010)
- a fitness javítása növeli a szexuális vágyat és a kielégülést, ED-ben az első választandó kezelési mód (Shamloul & Ghanem, 2013)

Prevenció

Primer prevenció:
életmódváltás,
kockázat-csökkentés

Szekunder prevenció:
korai diagnosztikai
vizsgálatok, szűrések



Betegség biológiai kezdete



Korai diagnosztikai vizsgálat
és javulás a kezelés után



Észlelhető tünetek jelentkezése

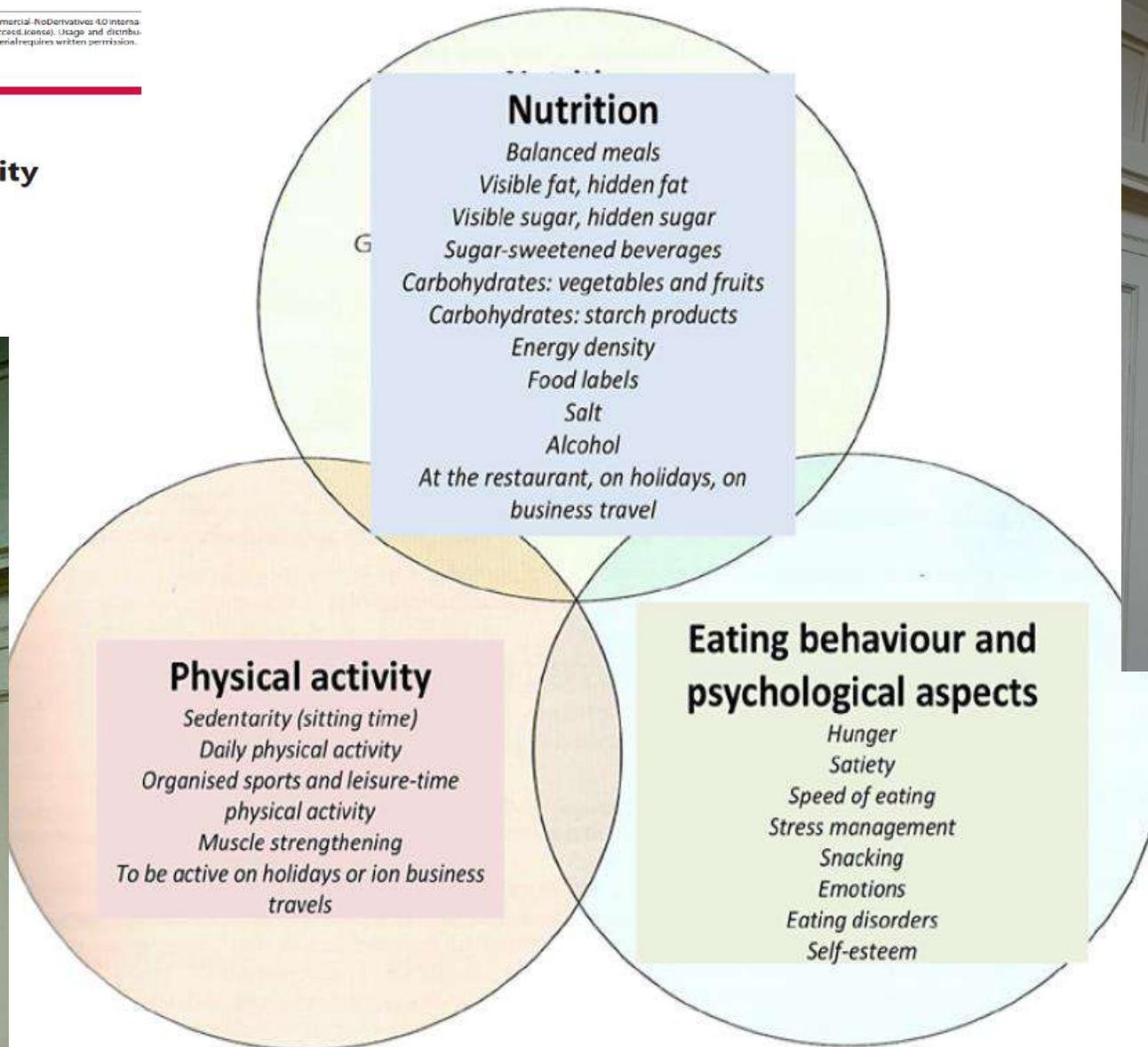


A betegség tüneteken alapuló
diagnosztizálása és javulás a
kezelés után

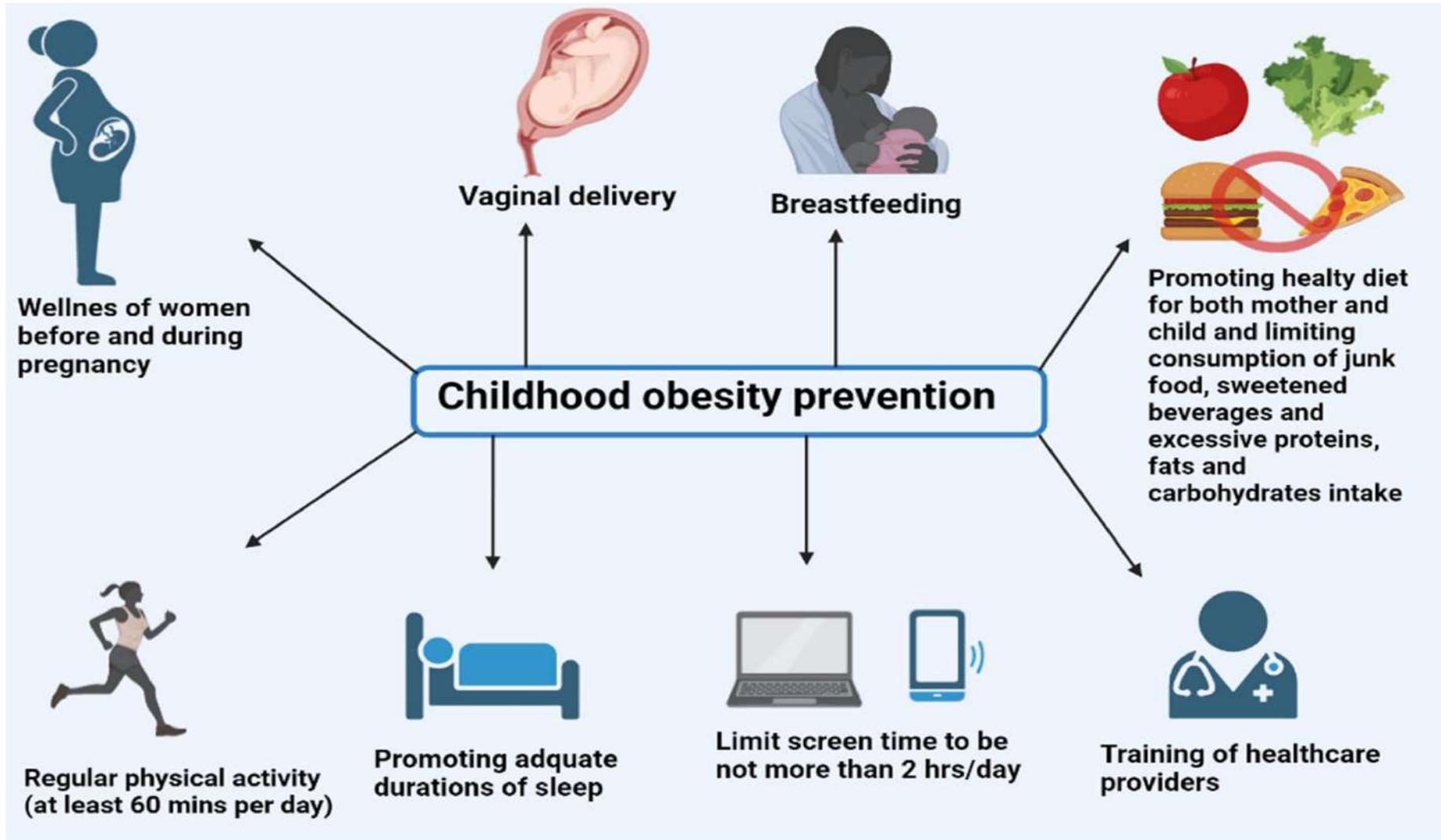
Guidelines

European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care

Dominique Durrer Schutz^a Luca Busetto^b Dror Dicker^c
Nathalie Farpour-Lambert^d Rachel Pryke^e Hermann Toplak^f
Daniel Widmer^g Volkan Yumuk^h Yves Schutzⁱ



EDUKÁCIÓ !!!!



Miért és hogyan kellene lefogni?



	Ts↓	hatása
Mortalitás	10 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalitás <20% ↓ • DM mortalitás <30% ↓ • cc mortalitás ↓
Diabetes	10 kg	• Éhomi glükóz :50% ↓
Hypertensio	1 kg	syst RR ↓: 2,5 Hgmm, diast RR ↓: 1,7 HGmm
Lipid	10 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Chol: 10% ↓ • Triglicerid 30% ↓ • LDL 15% ↓ • HDL 8% ↑
Alvás		<ul style="list-style-type: none"> • aggregabilitás ↓ • Fibrinolyticus kapacitás nő
Fizikai állapot	5 – 10 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Hát és ízületi fájdalom kevesebb • Vitalkapacitás nő • kevesebb OSAS
Ovarialis functio	>5%	• javul

Az elhízás kezelésének 5 A(lap)ja

Kérj/kérdezz

Értékelj

Tanácsolj

Egyeztess

Segíts

Ask

Permission to discuss weight
Explore readiness to change/address

Assess

Obesity stage and/or BMI, for co-morbidities
Drivers, complications, and barriers

Advice

Discuss benefits of modest weight loss in context
Discuss treatment options

Agree

Agree on realistic weight loss expectations
Agree on SMART behaviour change goals
Agree on a treatment plan

Assist

Assist in addressing drivers and barriers
Assist in accessing resources
Refer prn / arrange follow up



**Obezitás-T2DM
Prader-Willi szindróma**



**Hipotalamusz tumor
Előtte és „közben”**



**Obezitás
Roux-en-Y-bypass előtt és után**

Oki kezelés



**Lepitin deficiencia
Rekombináns leptin kezelés
előtt és után**



Familiáris parciális lipodisztrófia

IMCIVREE[™] (setmelanotide) –

The First FDA-Approved Therapy for Specific Rare Genetic Diseases of Obesity



The first and only FDA-approved treatment to target an impaired MC4R pathway, a root cause of hunger and obesity in people living with Bardet-Biedl syndrome (BBS), or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency

For Patients

Choose your condition:

Bardet-Biedl

POMC, PCSK1, or

For Healthcare Professionals

Choose your condition:

Bardet-Biedl

POMC, PCSK1, or

Important Safety Information

EXPAND

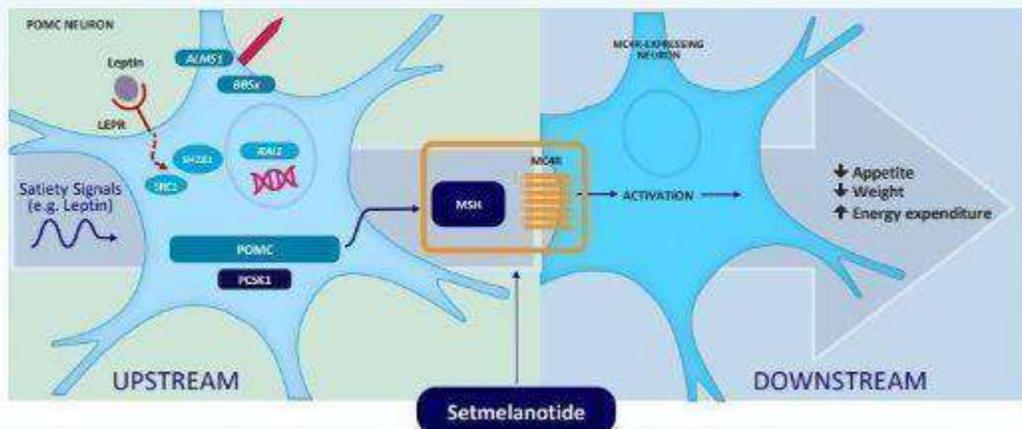
What is IMCIVREE?

IMCIVREE is a prescription medicine used in adults and children 6 years of age and older with obesity due to:

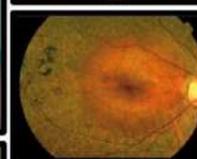
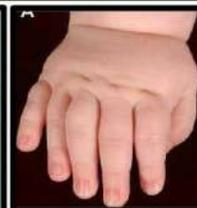
- The genetic conditions pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), or leptin receptor (LEPR) deficiency, to help them lose weight and keep the weight off

MC4R Pathway Regulates Hunger, Caloric Intake, and Energy Expenditure, and, Consequently, Body Weight

When signaling cascade is impaired, setmelanotide restores function by replacing MSH stimulating hormone



17) Bardet–Biedl syndrome (Laurence-Moon-Biedl syndrome)

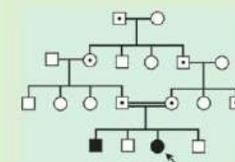


❖ Clinical features

- ✓ Obesity
- ✓ Postaxial polydactyly
- ✓ Hypogonadism
- ✓ Retinitis pigmentosa
- ✓ Rod-cone dystrophy
- ✓ Mental retardation
- ✓ Polyuria and polydipsia
- ✓ Renal anomalies

❖ Mode of inheritance?

- ✓ Autosomal recessive



❖ Most common gastrointestinal association?

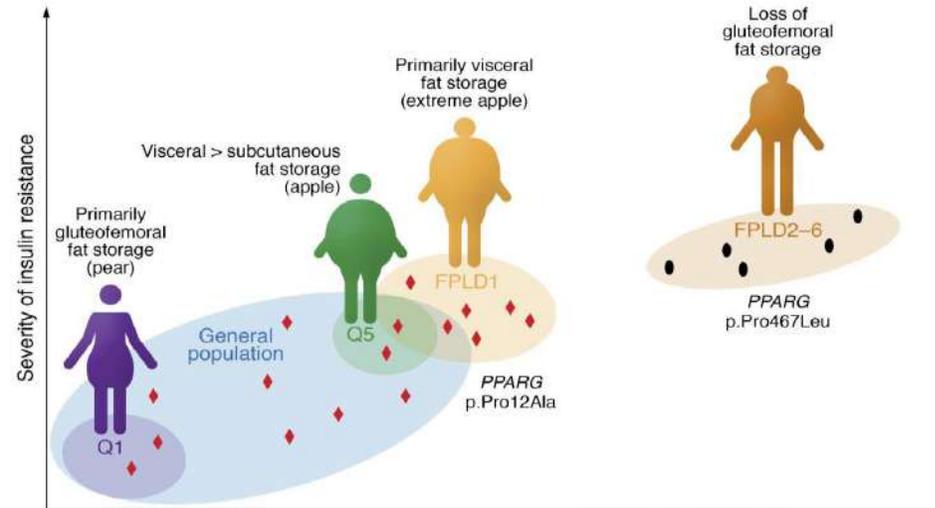
- ✓ Hirschsprung disease



❖ What is the cause of polyuria and polydipsia?

- ✓ Nephrogenic diabetes insipidus

Lipodisztrófia- Myalepta



Patient 8



Patient 10



Indication:

As an adjunct to diet as a replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in lipodystrophy (LD) patients: with confirmed congenital generalised LD (Berardinelli-Seip syndrome) or acquired generalised LD (Lawrence syndrome) in adults and children 2 years of age and above with confirmed familial partial LD (PL) or acquired PL (Barraquer-Simons syndrome), in adults and children 12 years of age and above with persistent significant metabolic disease for whom standard treatments have failed to achieve adequate metabolic control

Individuals in the highest quintile (Q5) for a polygenic risk score for insulin resistance (see Lotta et al) whereas those in the lowest quintile (Q1) manifest a protective "pear-shaped" fat distribution and are less insulin resistant. FPLD type 1 (FPLD1) represents an intermediate state between other monogenic forms of FPLD and the highest-risk individuals from the general population. The degree of genetic disruption of adipose tissue also correlates with these phenotypes, as exemplified by the impact of a range of PPARG mutations: complete loss of PPARG function can cause CGL; dominant-negative PPARG mutations cause FPLD3; and common PPARG variants affect insulin resistance at a population level. Exemplars of PPARG mutations in each of these categories have been included. Each black dot represents a distinct monogenic disease (see Table 1 for classifications), and red diamonds schematically represent common genetic variants that influence adipogenesis and insulin resistance.

OBESITY IN ADULTS

A clinical practice guideline



BMI IS NOT AN ACCURATE TOOL FOR IDENTIFYING OBESITY-RELATED COMPLICATIONS

Obesity complex disease in which abnormal or excess body fat impairs health

Effects:

- ▼ health
- ▼ quality of life
- ▼ lifespan

People with obesity experience weight bias → increased complications and mortality independent of weight or BMI

Weight bias thinking that people with obesity do not have enough willpower or are not cooperative

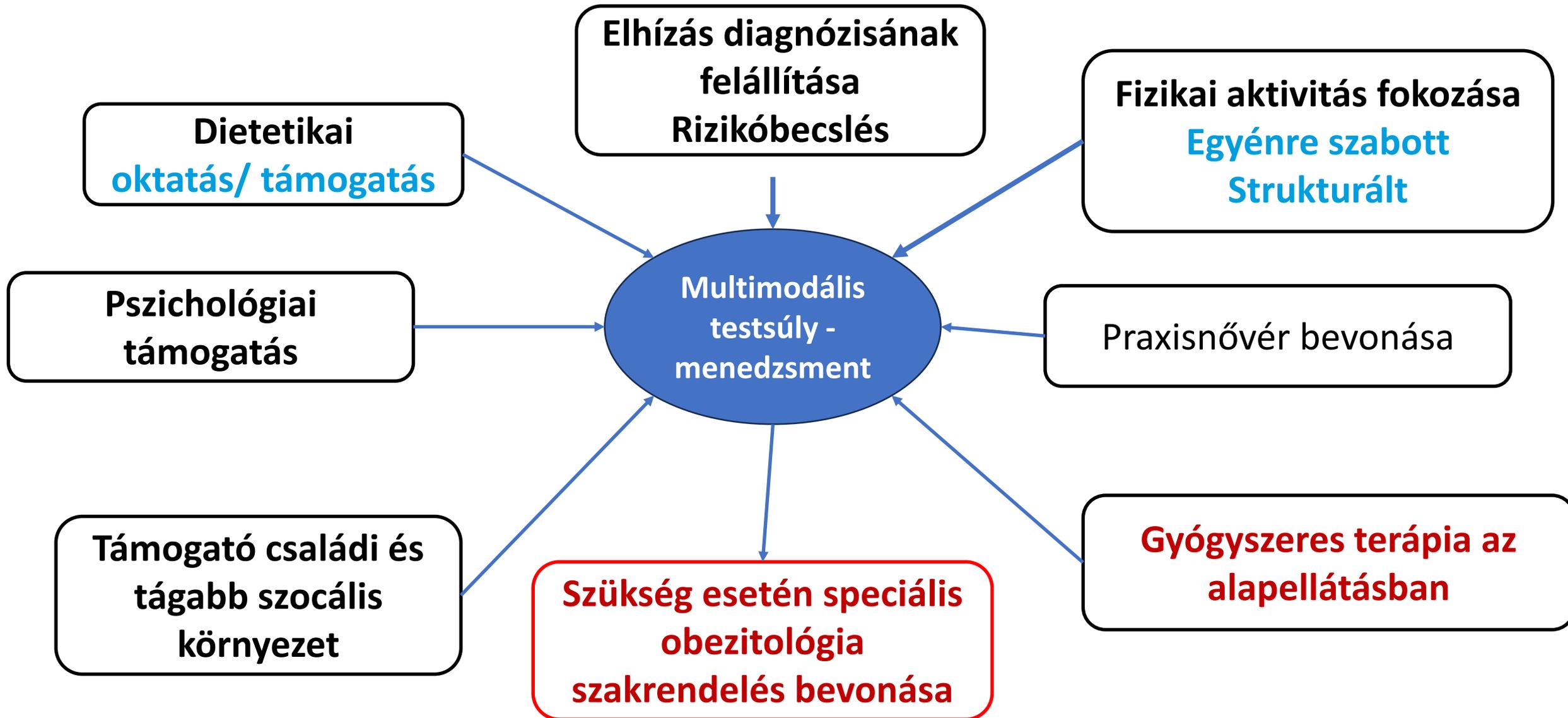
Stigma acting on weight-biased beliefs

THE PATIENT JOURNEY IN OBESITY MANAGEMENT



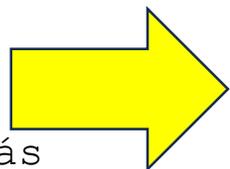
Stage 0	No risk factors No physical or psychological symptoms No limitations	Lifestyle interventions, Prevention, Counseling & Regular medical control
Stage 1	Existing risk factors OR Light physical complaints OR Light psychological complaints / constricted well-being	Lifestyle interventions & Consider metabolic surgery
Stage 2	Pronounced risk factors requiring medical care OR Moderate psychological complaints OR Moderate functional limitations in daily routine	Lifestyle interventions & Metabolic surgery
Stage 3	Significant end organ damage OR Considerable psychological complaints OR Severe functional limitations OR Severe deterioration of well-being	Lifestyle interventions & Metabolic surgery
Stage 4	Chronic disease caused by overweight OR Grave psychological symptoms OR Grave functional limitations	Lifestyle interventions & Metabolic surgery

Testsúlymenedzsment pillérei



**Fokozott
egészségügyi
kockázatok**
Fokozódó elhízás

BMI > 40
BMI > 35 +
komorbiditás



Sebészet

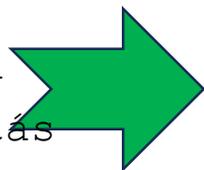
20-40%-os
testsúlycsökkenés

Endoszkópos beavatkozások



10-20 %-os
testsúlycsökke
nés

BMI > 30
BMI > 27 +
komorbiditás



Gyógyszeres terápia



5-20 %-os
testsúlycsökke
nés

Életmódterápia



5-10 %-os
testsúlycsökke
nés

Egészséges életmódot támogató szocio-kulturális támogatás



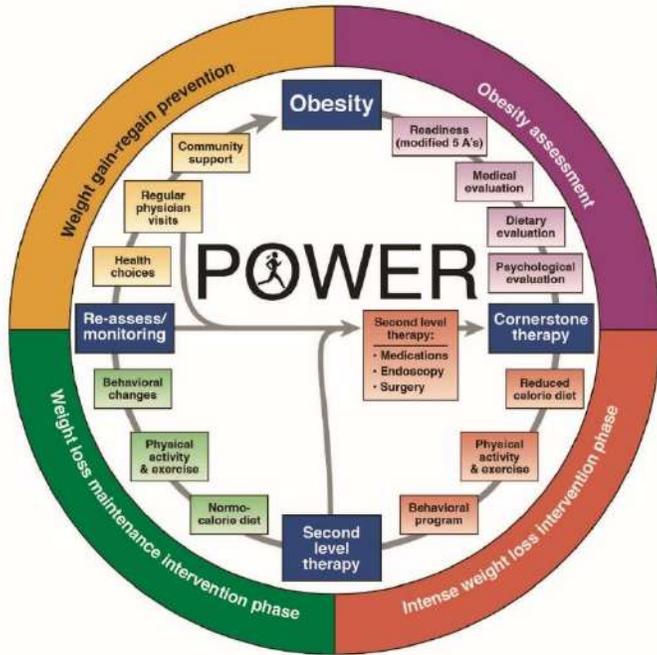
2-5 %-os
testsúlycsökke
nés

Kezelés
intenzitása

A kezelési terv: célok és menete

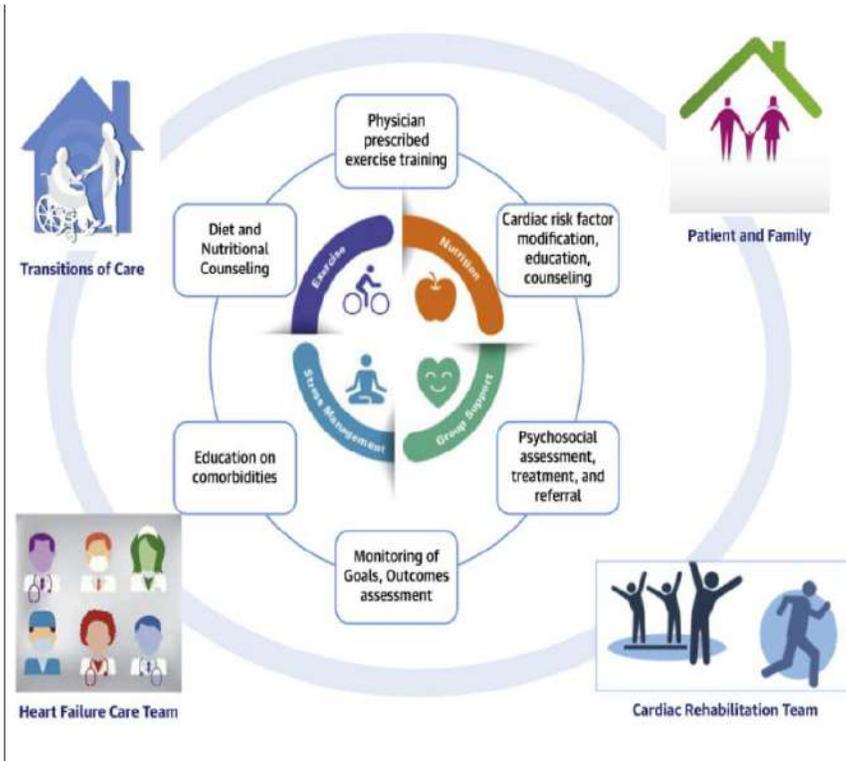
Kezelési terv menete:

- Ismertetése
- Kölcsönös beleegyezés a változtatásokba
- Időben történő terápia módosítás, a klinikai inercia elkerülése
- A döntési ciklus revíziója évente legalább 1-2 alkalommal
- Integrált ellátórendszerben történő működés



- **Mérhető**
- **Elérhető**
- **Reális**
- **Időben behatárolt**

Ki és mit csináljon? „NODGING”



Ki kell(ene)?

Az elszánt beteg

Kezelő csapat:

Kardiológus

Obezitológus

Diabetológus

Reumatológus

Dietetikus

Mozgásterapeuta

Edzők

Pszichológus

Család

Közösség

Társadalom

és a megfelelő felételek

Fontos:

Megfelelő

kommunikáció

Felügyelet/ellenőrzés

Támogatás

Edukáció

Motiváció

„Ösztökélés”

Mennyi legyen elég?

Nyugalmi metabolikus ráta (BMR):

- Nők: $(7 \times \text{tskg}) + 700$ kcal
- Férfiak: $(10 \times \text{tskg}) + 1000$ kcal

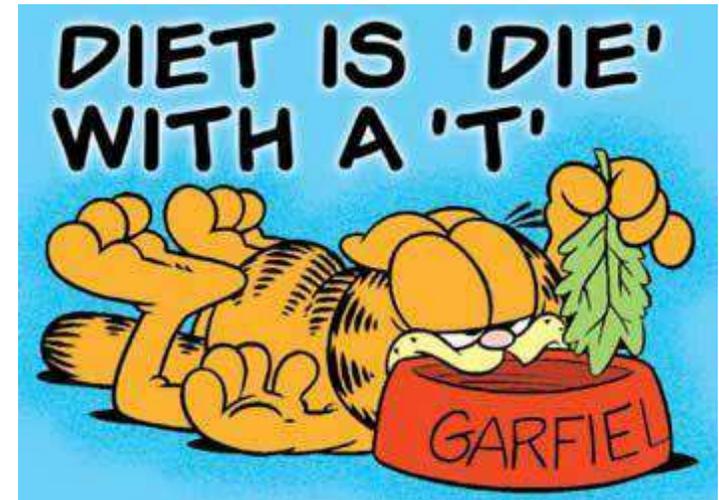
Napi energiaigény:

Nyugalmi metabolikus ráta x fizikai aktivitási szorzó

Fizikai aktivitási szorzó:

- Ülő életmód: x1,2
- Könnyű fizikai aktivitás: x 1,4
- Erős fizikai aktivitás: x 1,8

Cél: heti 0,5 kg ill. 10 % fogyás / ½ év



A különböző tápanyagok energiataartalma

1 g tiszta
FEHÉRJE
~4 kcal



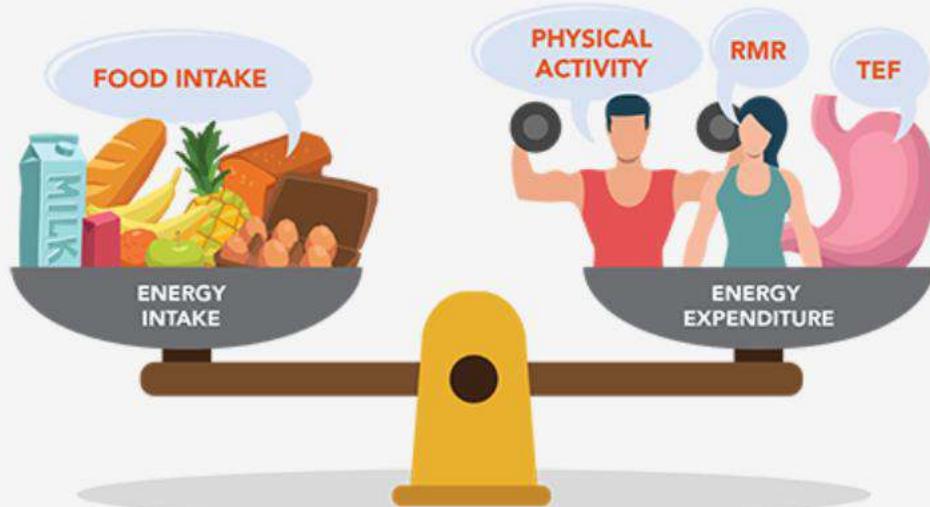
1 g tiszta
ZSÍR
~9 kcal



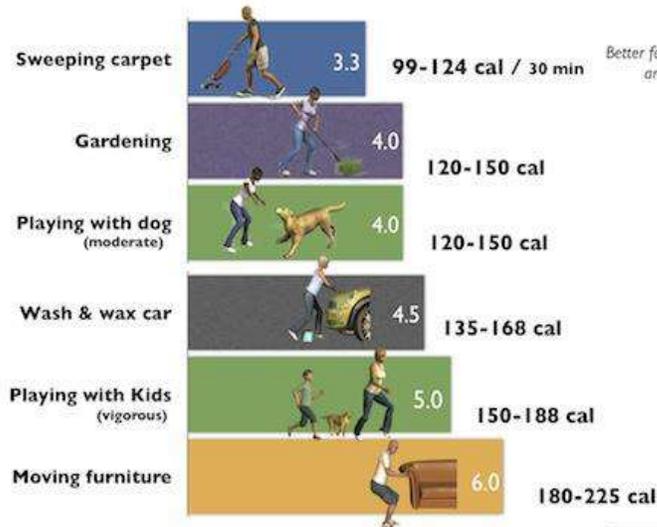
1 g tiszta
SZÉNHYDRÁT
~4 kcal



1 g tiszta
ALKOHOL
~7 kcal



AT HOME ACTIVITIES



whyiexercise.com

OKOSTÁNYÉR®



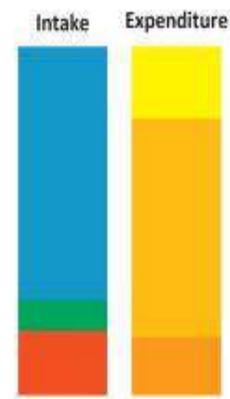
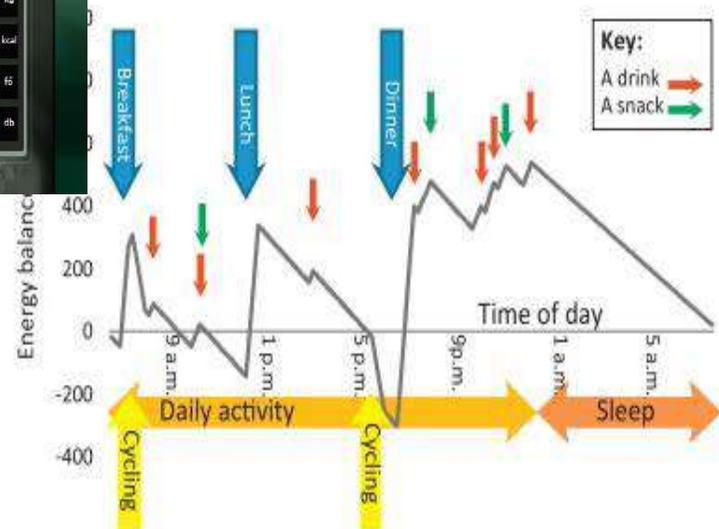
KalóriaBázis
Vezesd a fogyásod!

Főoldal Eszközök Információ Fórum

Ha több kalóriát égetsz el, mint amit beviszel, fogyni fogsz!

- kalkulátorunkkal tervezd meg ételodat
- rögzítsd elkészítéset, testmozgásodat
- kövesd fogyásodat grafikonon

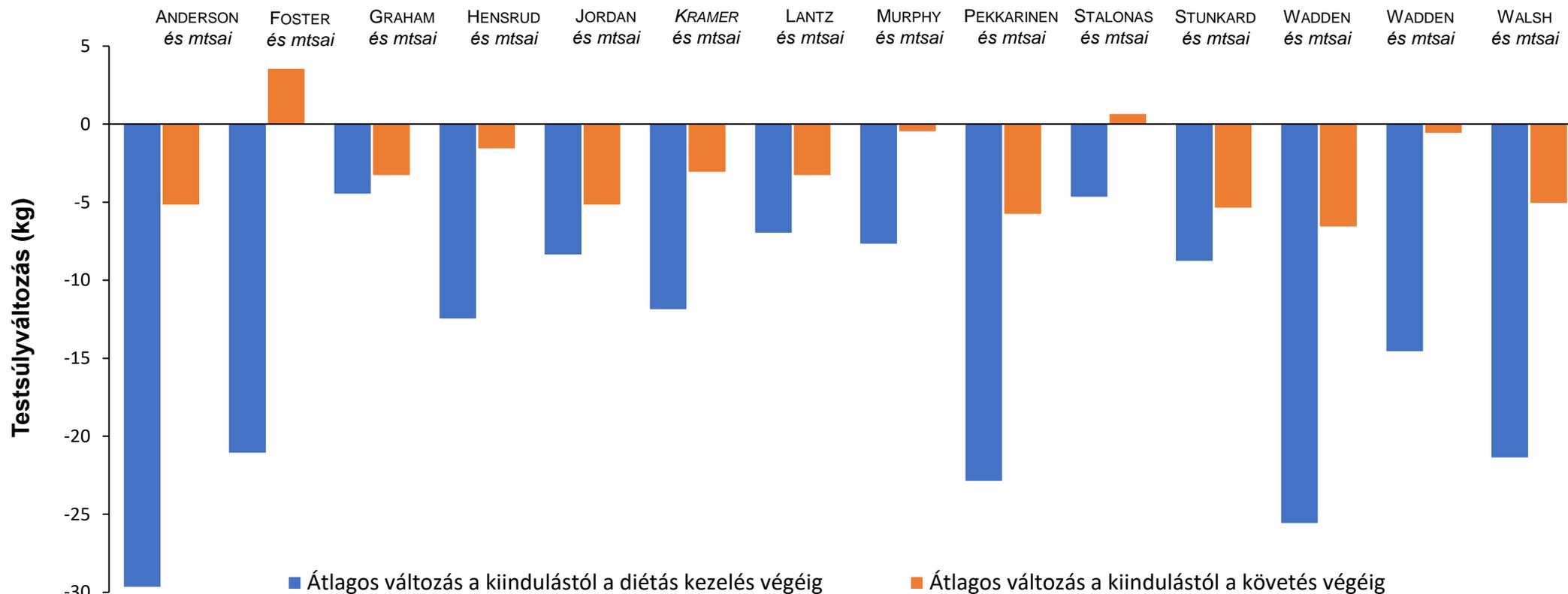
Fajok: összesen: 228, 936 faj
 Ma bevitt: összesen: 7, 596, 303 kcal
 Ma napon aktív: 5, 073 f6
 Kérdésed: 46, 729 db



Hosszú távon tartós testtömegcsökkentés étrendi kezeléssel valódi kihívás

A betegek gyakran képtelenek hosszú távon fenntartani az elért testtömegcsökkenést

14 megfigyeléses, hosszú távú (4-7 év) követéses tanulmány áttekintésével mérték fel az étrendi kezelés hatásosságát az elhízott betegek testsúlyának tartós csökkentésében



Evidence-based lifestyle therapy for treatment of obesity should include three components

MEAL PLAN	PHYSICAL ACTIVITY	BEHAVIOR
<ul style="list-style-type: none"> • Reduced-calorie healthy meal plan • ~500–750 kcal daily deficit • Individualize based on personal and cultural preferences • Meal plans can include: Mediterranean, DASH, low-carb, low-fat, volumetric, high protein, vegetarian • Meal replacements • Very low-calorie diet is an option in selected patients and requires medical supervision <p>Team member or expertise: dietitian, health educator</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Voluntary aerobic physical activity progressing to >150 minutes/week performed on 3–5 separate days per week • Resistance exercise: single-set repetitions involving major muscle groups, 2–3 times per week • Reduce sedentary behavior • Individualize program based on preferences and take into account physical limitations <p>Team member or expertise: exercise trainer, physical activity coach, physical/occupational therapist</p>	<p>An interventional package that includes any number of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Self-monitoring (food intake, exercise, weight) • Goal setting • Education (face-to-face meetings, group sessions, remote technologies) • Problem-solving strategies • Stimulus control • Behavioral contracting • Stress reduction • Psychological evaluation, counseling, and treatment when needed • Cognitive restructuring • Motivational interviewing • Mobilization of social support structures <p>Team member or expertise: health educator, behaviorist, clinical psychologist, psychiatrist</p>

„Antiinflammatorikus” mozgás

Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity, 2022 Jun: 98 cikk narratív review

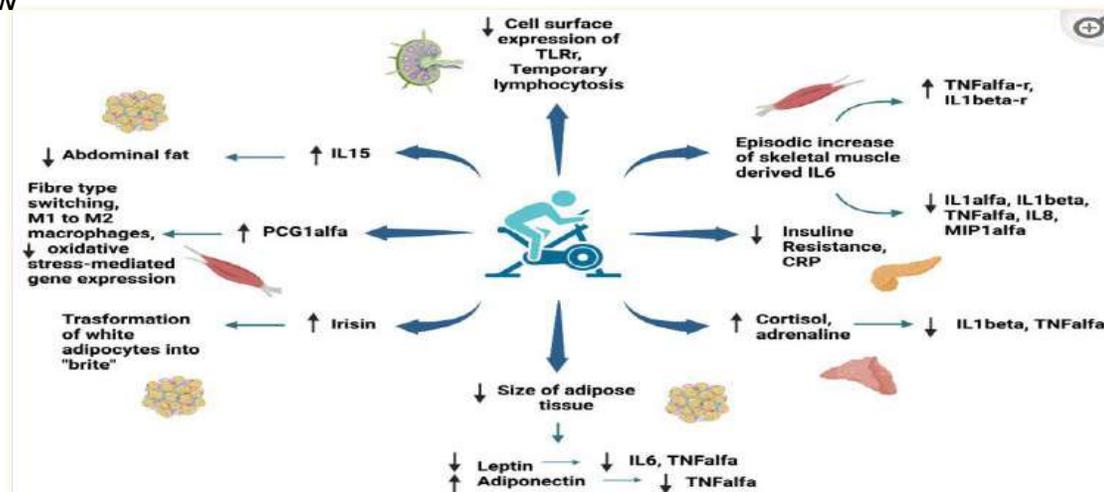


2016: 83 RCT review és metaanalízis:

2 hétnél hosszabb rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a CRP-t

2019: aerob tréning csökkenti a CRP-t egészséges egyéneknél

Annál jobban csökkent a CRP, minél jobban csökkent a BMI és a testzsírosság



A vázizmok által szekretált IL-6:

? a proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β) termelését gátolja

? az erős antiinflammatorikus IL-10 elválasztását elősegíti

→ ez gátolja olyan proinflammatorikus IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-8, macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) szintézisét

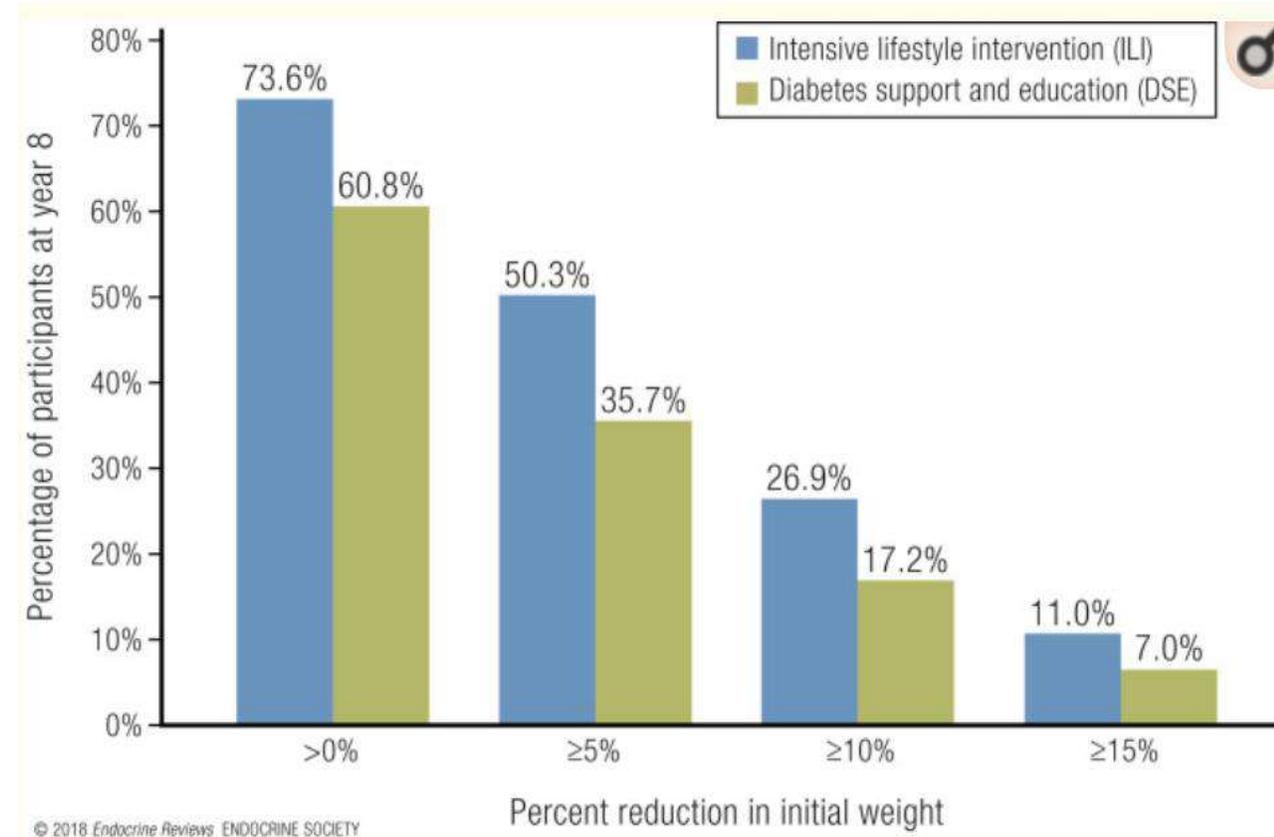
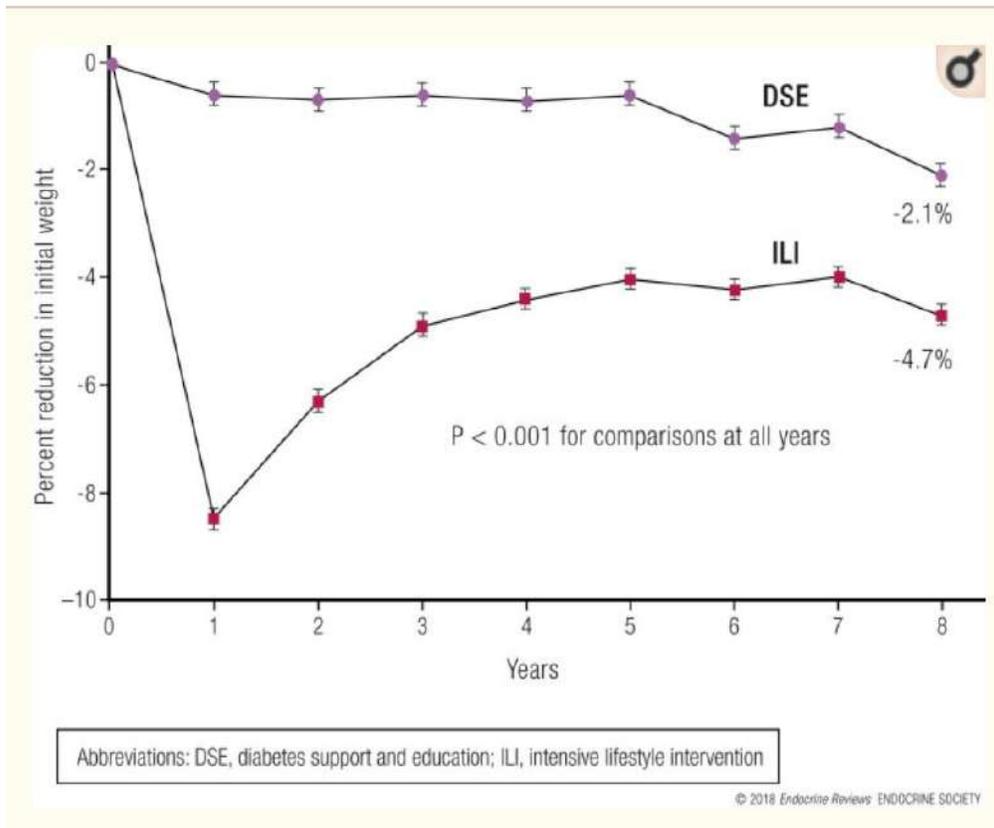
Irisin: mozgás után nagy mennyiségben szekretálódó myokine, ami elősegíti a fehér adipociták „barnulását” („brite” / brown-white)

IL-15: az izomban kontrakció hatására termelődik, inverz asszociáció az IL15 szint és a hasi elhízás mértéke közt

LOOK-AHEAD

T2DM 8 éves követés

intensive lifestyle intervention (ILI) vs diabetes support and education (DSE,usual-care group)

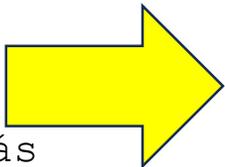


Differences between groups were significant ($P < 0.001$) at all years.

Elhízás kezelési piramisa

Fokozott
egészségügyi
kockázatok
~~Fokozódó elhízás~~

BMI > 40
BMI > 35 +
komorbiditás



Sebészet



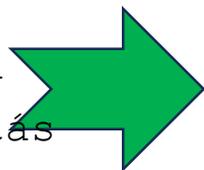
20-40%-os
testsúlycsökkenés

Endoszkópos beavatkozások



10-20 %-os
testsúlycsökke
nés

BMI > 30
BMI > 27 +
komorbiditás



Gyógyszeres terápia



5-20 %-os
testsúlycsökke
nés

Életmódterápia



5-10 %-os
testsúlycsökke
nés

Egészséges életmódot támogató szocio-kulturális támogatás



2-5 %-os
testsúlycsökke
nés

Kezelés
intenzitása



OB GYÓGYSZERES KEZELÉS



Indikációja:

- ◆ 3 hónapos nem gyógyszeres kezelést követően a testsúlycsökkenés nem éri el az 5%-t
 - ◆ $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, illetve $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ + egyéb társbetegségek jelenléte

Milyen terápiát alkalmazzunk?

Életmód – az ALAP

Az „energia-felszívás” mérséklése

Orlistat

Az energiaégetés fokozása („zsír barnítása”)

Az energiaérzékelés/”közvetítés” megjavítása

Az éhség /jóllakottság befolyásolása

Naltrexon/bupropion

GLP1-RA-k

GLP-1+GIP koagonista

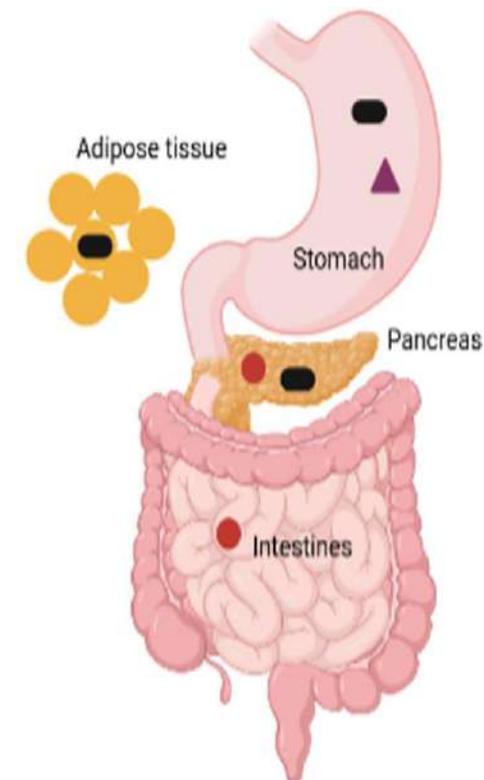
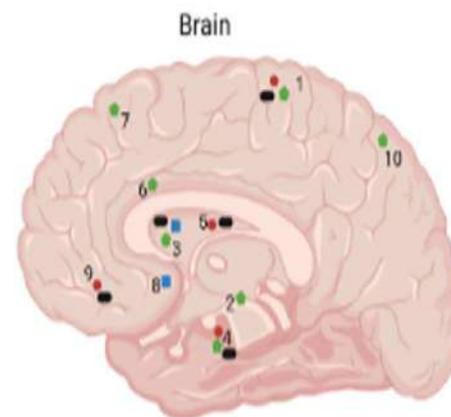
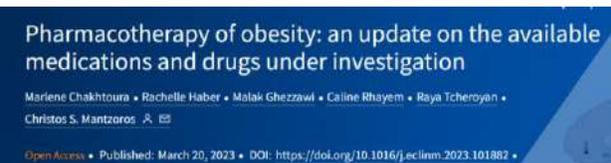
GLP1-RA+ amylin/glucagon analóg*

A „kognitív” evés/ önjutalmazásról „leszoktatás”

Naltrexon/bupropion

GLP1-RA-k

GLP-1+GIP koagonista

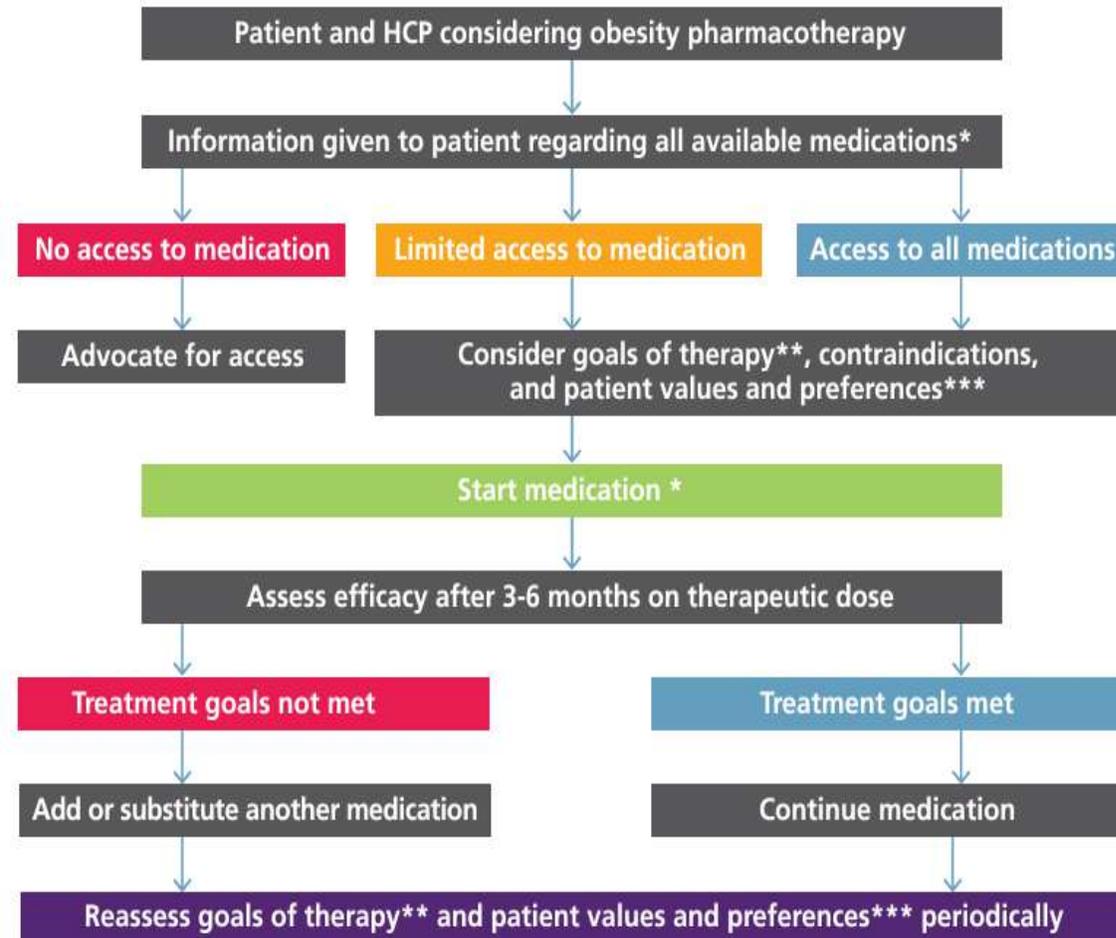


Medication	Central site of action	Peripheral site of action
● GLP-1 Receptor Agonists	1,3,4,5,9	Gastrointestinal tract
▲ Naltrexone/Bupropion	1,2,3,4,6,7,10	None
■ Phentermine/Topiramate	2,3,8	None
▲ Orlistat	None	Gastrointestinal tract
● GIP/GLP-1 dual agonists	1,3,4,5,9	Adipose tissue, gastrointestinal tract

* Jelenleg Magyarországon nincs kereskedelmi forgalomban

Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines

Pharmacotherapy Decision Tool



Footnotes:

* Medications approved in Canada as of June 2022: Liraglutide 3 mg daily, Naltrexone/Bupropion 16/180 mg bid, Orlistat 120 mg tid, Semaglutide 2.4 mg weekly

** Treatment of comorbidities, percentage and durability of weight loss

*** Including cost, frequency, route of administration and tolerability

Magyarország gyógyszerei

Amik voltak, de már hivatalosan nem elérhetőek

- Rimonabant: Acomplia
- Sibutramin: Reductil

Amik elérhetőek

- Orlistat: Alli, Xenical
- Naltrexon+bupropion: Mysimba
- Liraglutide 3 mg (Saxenda)
- Tirzepatide (Mounjaro)

Orlistat

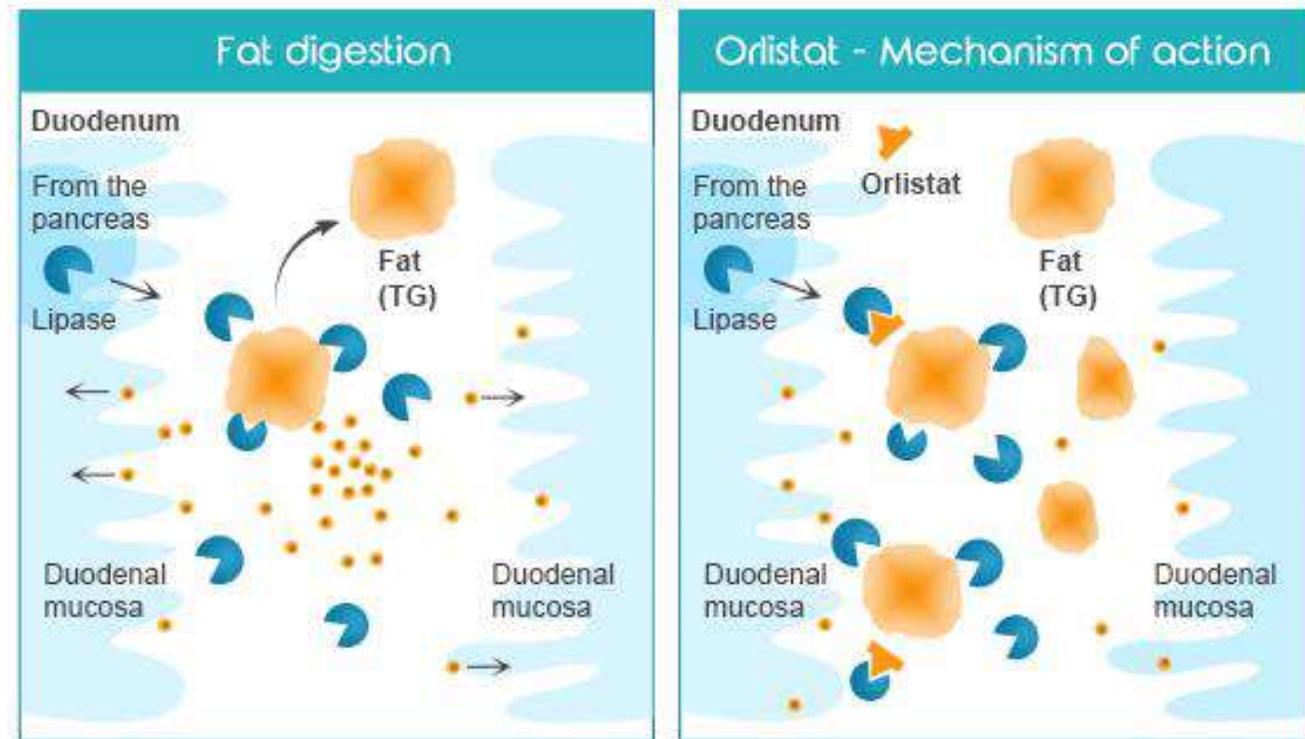
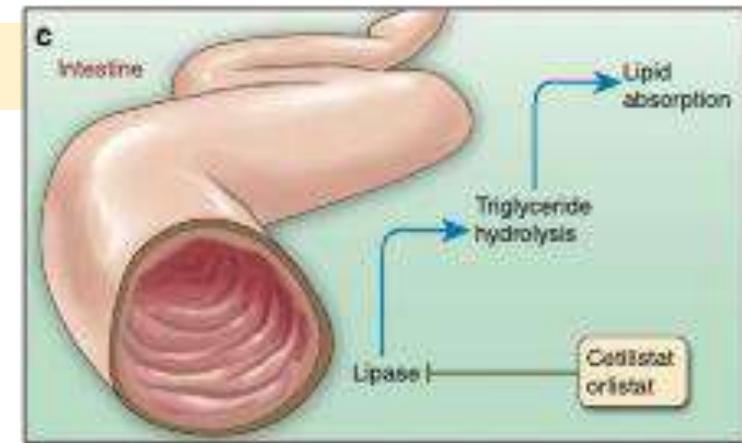
- **GI lipázgátló**

- trigliceridek hidrolízisét gátolja
- enterális zsírfelszívódás 30%-kal csökken

- Kedvező hatás a vérnyomásra, lipidprofilra és a vércukorszintre

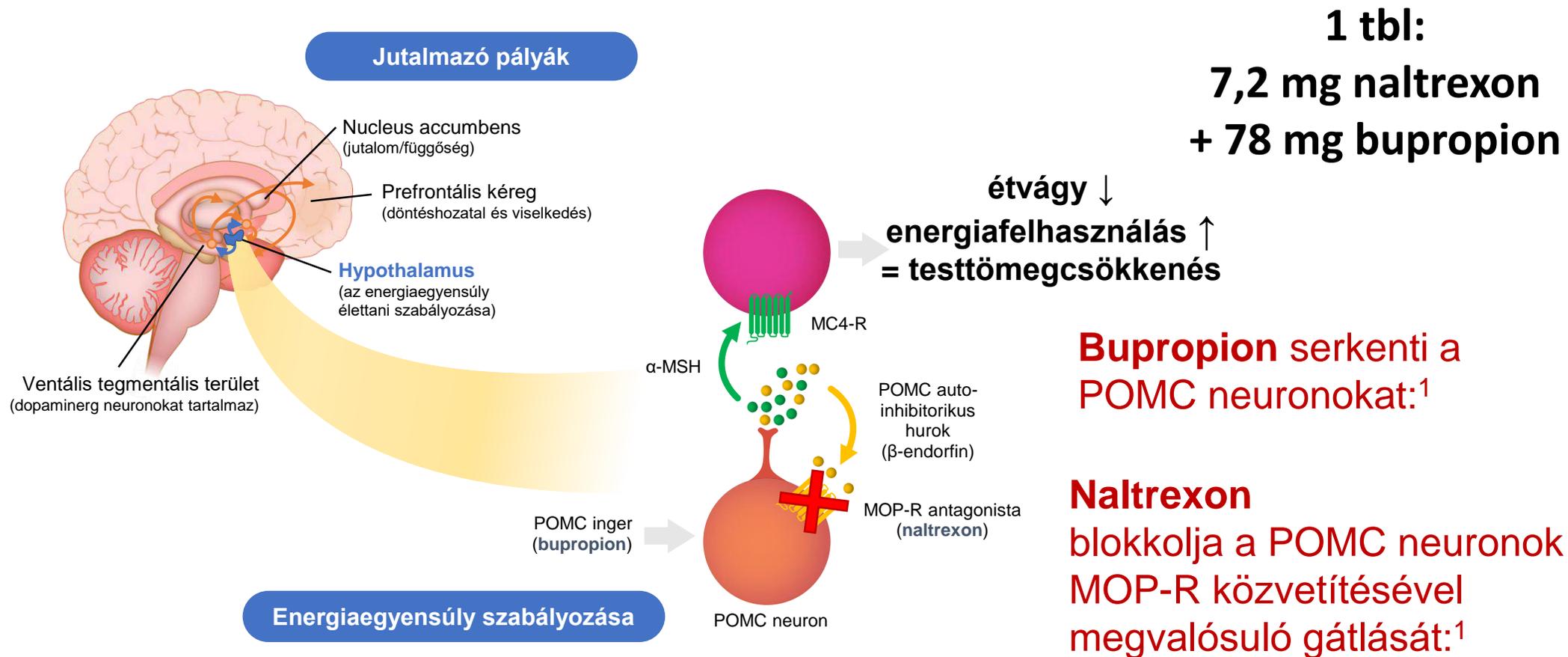
- **Mellékhatások:**

- steatorrhoea, flatulentia, széklet incontinentia, malabsorptio, epekövesség, hepatopathia, pancreatitis



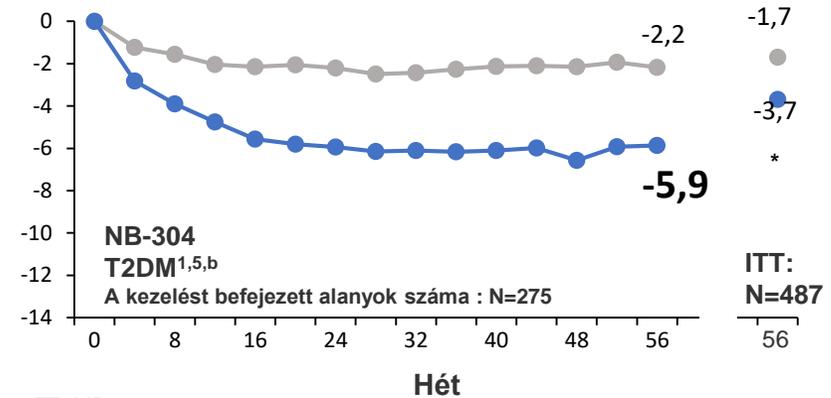
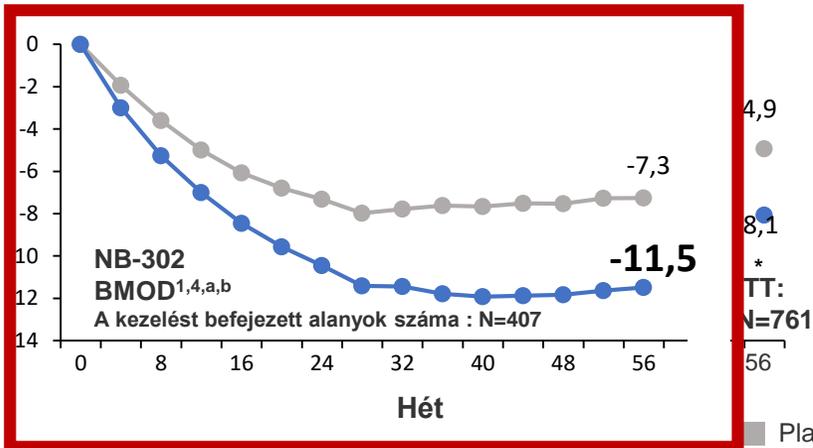
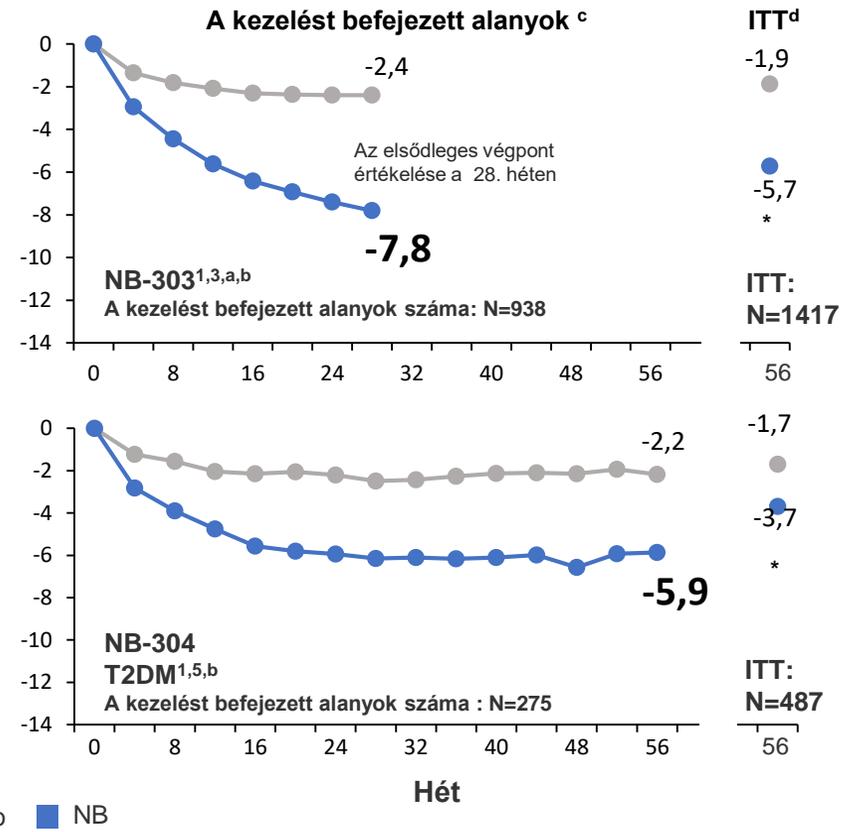
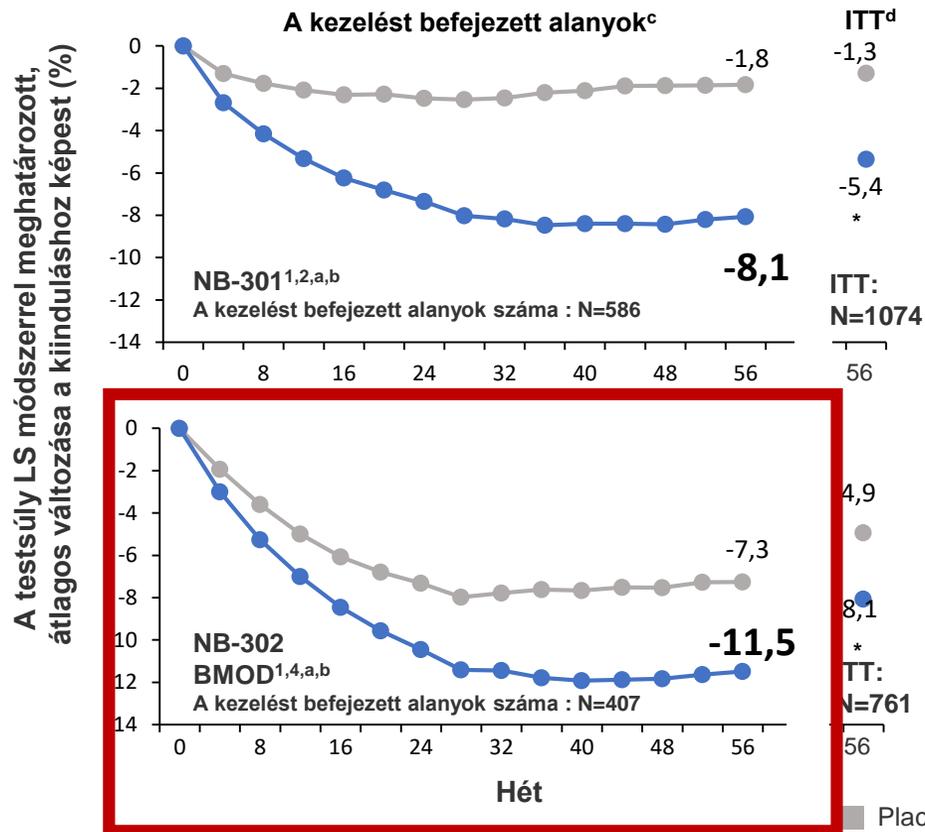
Naltrexon/bupropion (MYSIMBA)

A Mysimba két bevált, 15 éve használt hatóanyag kombinációját tartalmazza



MC4-R = melanokortin-4 receptor; **MOP-R** = μ -opioid receptor;
 α -MSH = alfa-melanocyt-stimuláló hormon; **POMC** = pro-opiomelanocortin.

A naltrexon/bupropion szignifikánsan hatásosabb a placebónál a fázis III tanulmányokban¹⁻⁵



* $P < 0,001$ vs. placebo.

^a BMI 30-45 kg/m²;

^b BMI 27-45 kg/m² + kísérőbetegségek;

^c Az 56 hetes kezelést befejezett alanyok elemzése;

^d A randomizált alanyok ITT elemzése, az eredmények az utoljára megfigyelt érték továbbvitelén (LOCF) alapulnak.

BMOD = viselkedésmódosítás; **ITT** = intent-to-treat; **NB** = naltrexon + bupropion; **LS** = legkisebb négyzetek; **T2DM** = 2-es típusú diabetes mellitus.

Mysimba[®] adagolás / dózisztitrálás¹

- A kezelés szükségességét 16 hét után mérlegelni kell, ill. évente újra kell értékelni!
- Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható
- Társadalombiztosítási támogatás nélküli készítmény

● = 1 Mysimba retard tabletta (8 mg naltrexon-HCl, ami megfelel 7,2 mg naltrexonnak, és 90 mg bupropion-HCl, ami megfelel 78 mg of bupropionnak)

A Mysimba dózist 4 héten keresztül emelni kell:				
	Reggel		Este	
1. héten	●			
2. héten	●		●	
3. héten	●	●	●	
4. héten és azt követően	●	●	●	●

A Mysimba ajánlott maximális napi adagja naponta kétszer két tabletta = 32 mg naltrexon-hidroklorid és 360 mg bupropion-hidroklorid összdózis^{1,a}

BMI = testtömeg index

Mysimba[®]

terápiás javallatok és alkalmazás¹

A **Mysimba[®]** felnőtt (≥ 18 éves) betegek csökkentett kalóriatartalmú étrendjének és fokozott fizikai aktivitásának kiegészítéseként, a testtömeg csökkentésére javallott, amennyiben a kiindulási testtömeg index (Body Mass Index – BMI) :

- ≥ 30 kg/m² (elhízás), vagy
- ≥ 27 kg/m² - < 30 kg/m² (túlsúlyosság és a testtömeggel összefüggő társbetegségek (pl. 2-es típusú diabetes, dyslipidaemia vagy beállított hypertonia) közül egy vagy több fennáll

**A Mysimba-val végzett kezelést
16 hét elteltével le kell állítani,
ha a beteg kezdeti testtömege nem
csökkent legalább 5%-kal**

Mysimba[®] – Ellenjavallatok¹

- A készítmény hatóanyagá(i)val, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység

- Kezeletlen hypertoniás betegek

- Aktuálisan fennálló vagy a kórtörténetben szereplő görcsrohamban szenvedő betegek

- Ismert központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek

- Alkohol fogyasztást vagy benzodiazepinek alkalmazását hirtelen abbahagyó betegek

- Betegek, akik kórtörténetében bipoláris zavar szerepel

- Bupropion, vagy naltrexont tartalmazó bármiféle gyógyszert egyidejűleg szedő betegek

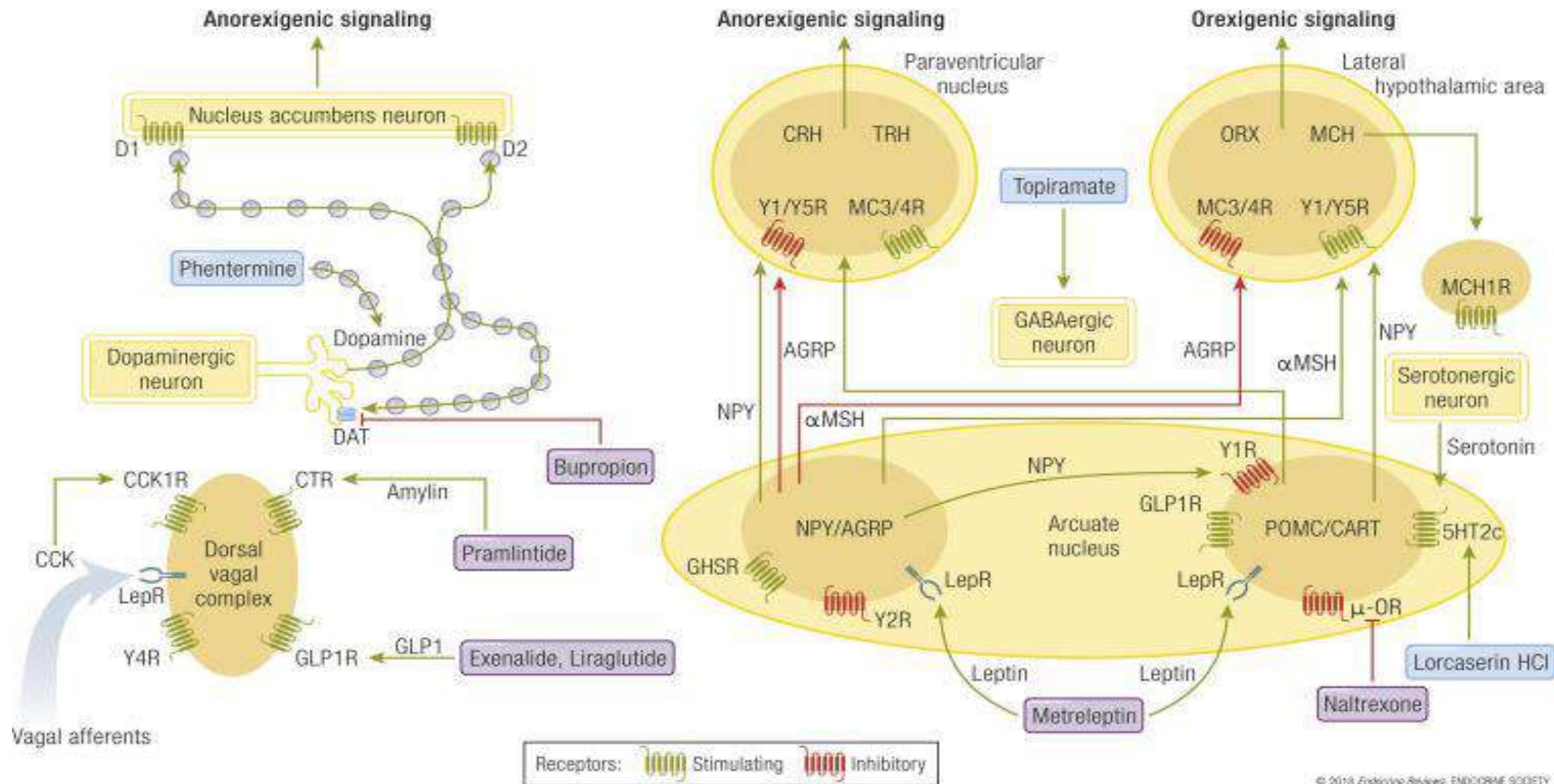
- Olyan betegek, akiknél aktuálisan, vagy előzőleg bulimiát, vagy anorexia nervosát diagnosztizáltak

- Aktuálisan krónikus opioid, vagy opiát-agonista függő, ill. opiátok alkalmazását hirtelen abbahagyó betegek

- Monoamino-oxidáz gátlókat (MAOI) egyidejűleg szedő betegek:
 - MAOI abbahagyása és a naltrexonnal/bupropionnal végzett kezelés megkezdése között legalább 14 napnak kell eltelnie

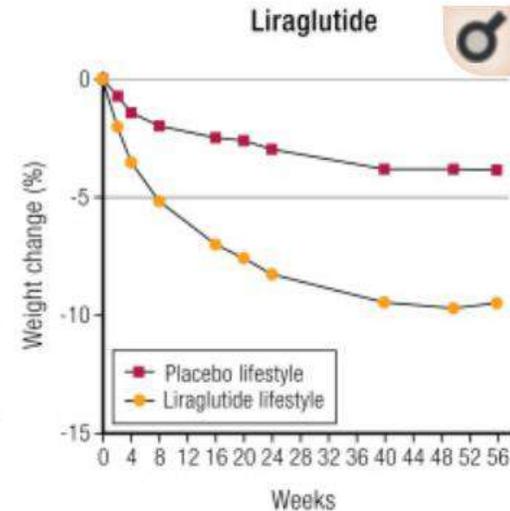
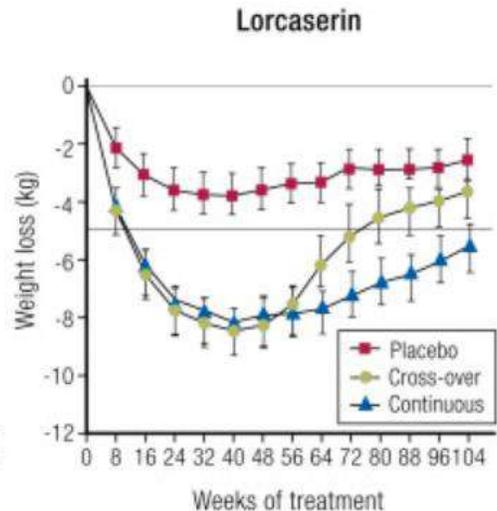
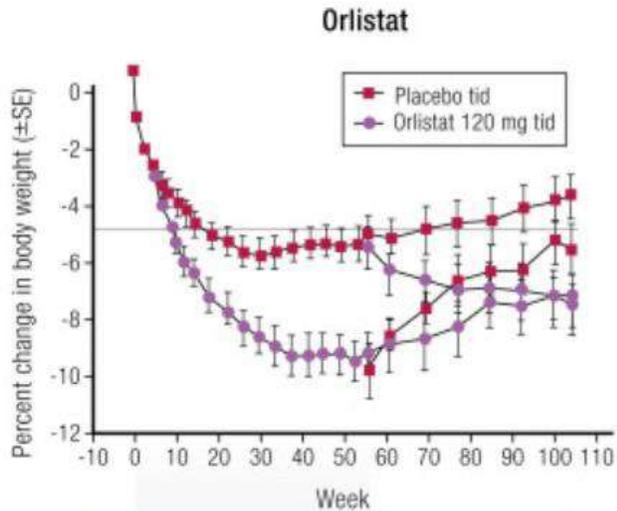
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (emyhe/kp májkárosodás: nem javasolt, de nem ellenjavallt)

Kezelés további lehetőségei

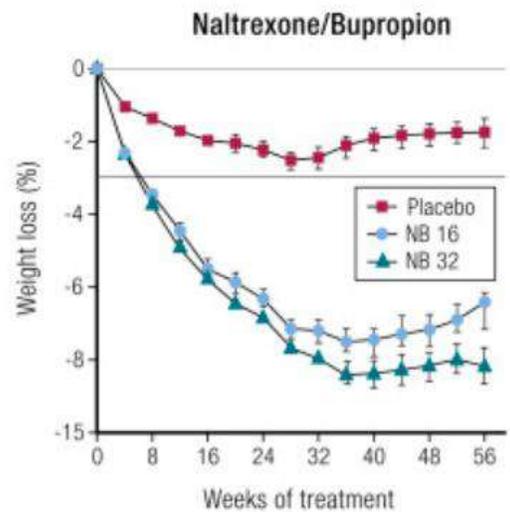
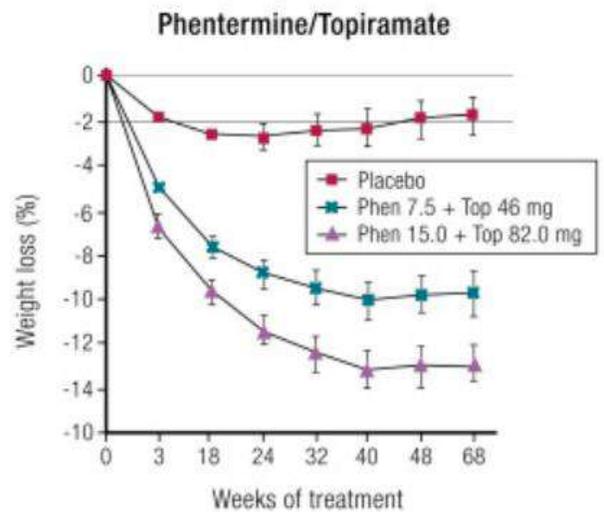


Az egyes szerek hatékonysága

Endocr. Rev. 2018 Apr; 39(2): 76-102
 Published online 2019 Mar 6. doi: 10.1093/er/er39.2.76
 PMID: 30815208
 The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement
 Garavito, R. M., et al. | [View Article](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#) | [PubMed Central](#) | [Full Text](#) | [PDF](#) | [Cite](#) | [Share](#) | [Print](#) | [Download](#)



SB	DB
Mildly hypocaloric diet	Weight maintenance (eucaloric) diet

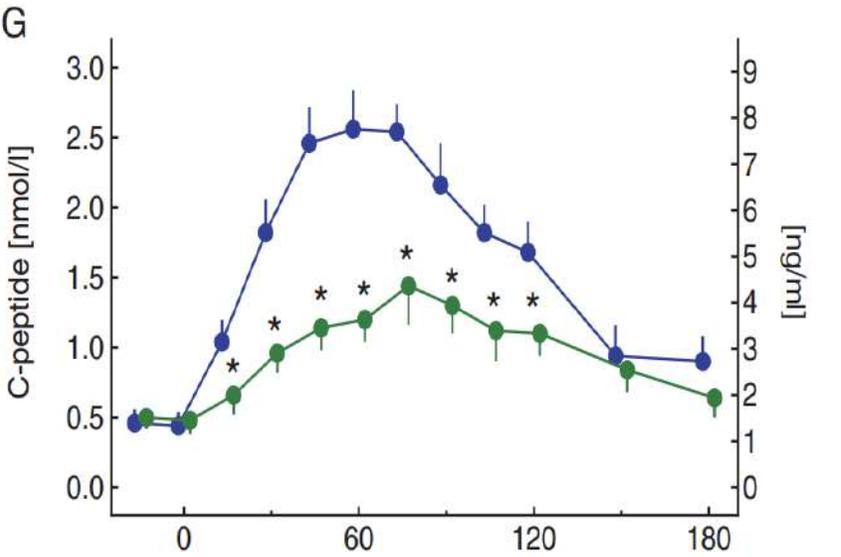
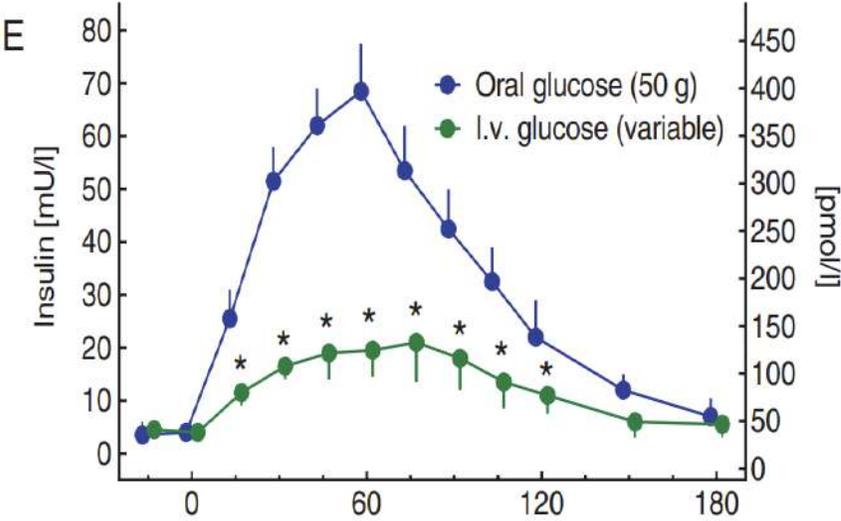
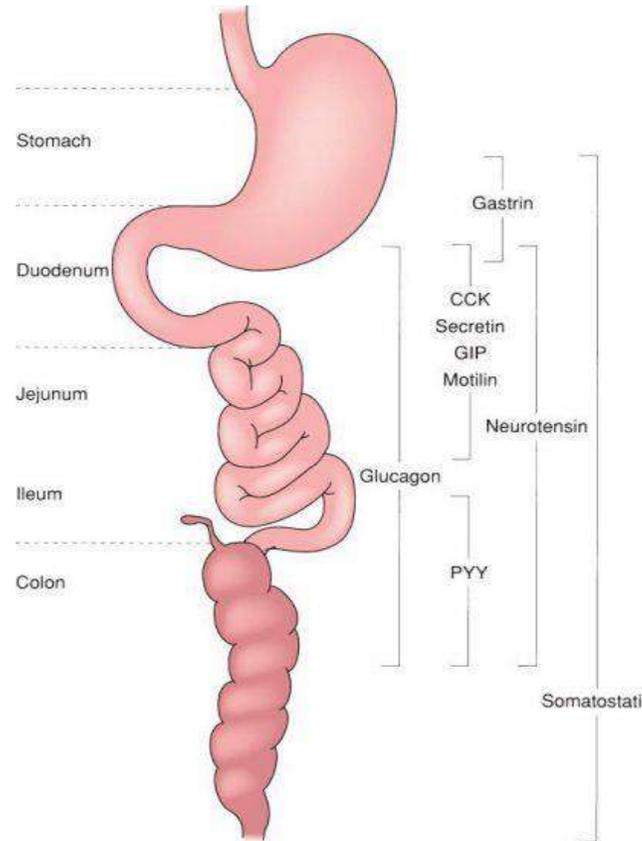


Inkretinek-GLP1

Inkretin minden olyan GI hormon, ami fiziológias körülmények közt szerepet játszik a pankreász hormonok szekréciónak serkentésében (inzulin, glükagon, PP, SOM)

„többiek”

- Adrenomedullin
- Apelin
- Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)
- Cholecystokinin
- Galanin
- Gastrin
- Gastrin-Releasing Peptide (GRP)
- Ghrelin
- Leptin
- Motilin
- Neurotensin
- Neuropeptide Y (NPY)
- Obestatin
- Opioids
- Pituitary Adenylate Cyclase Polypeptide (PACAP)
- Peptide YY (PYY)
- Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)
- Xenin



A GLP-1 történelem hullámvasútja

Solo-star?
Combo-star?

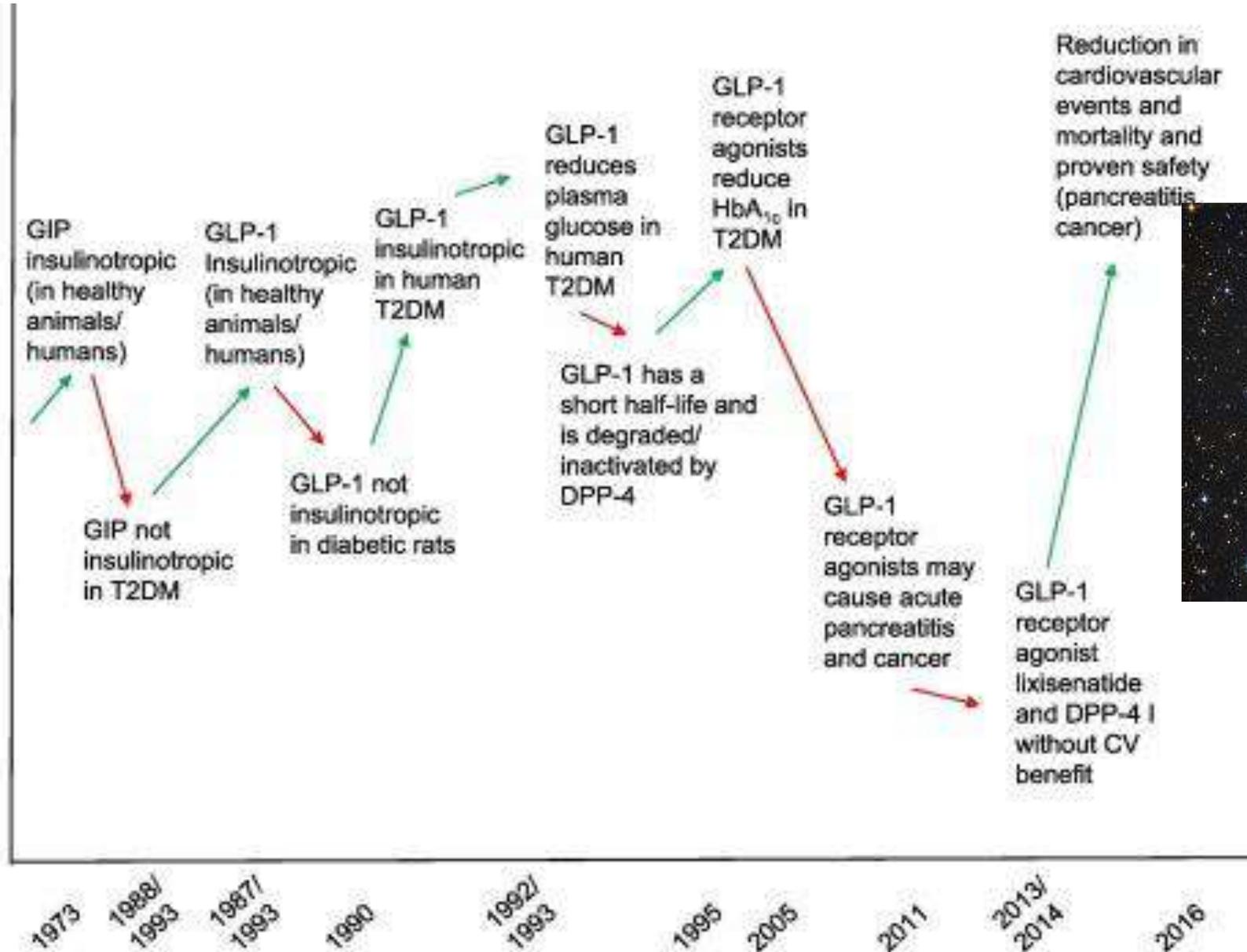
Enthusiasm
(unequivocally positive benefit-risk-assessment)

High hopes
(to be confirmed)

Neutral

Scepticism
(not without hope)

Disappointment
(negative benefit-risk assessment)



Jászol csillaghalmaz



Svetlana Mojsov

Joel Habener



Jens Juul Holst
1986, Copenhagen

JCI The Journal of Clinical Investigation
Published by The American Society for Clinical Investigation | Founded 1908

J Clin Invest. 1987 Feb; 79(2): 616-619.

doi: 10.1172/JCI112855

Insulinotropin: glu
potent stimulator

S Mojsov, G C Weir, and J

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 84, pp. 3434-3438, May 1987
Medical Sciences

Glucagon-like peptide
increases cyclic AMP
(insulinotropin/cyclic AMP)

DANIEL J. DRUCKER*, JACQUES PH
AND JOEL F. HABENER*†

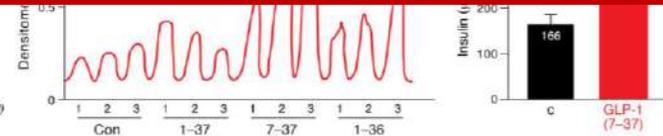
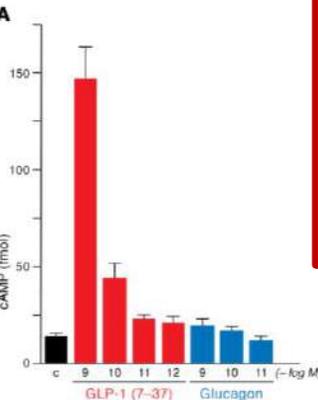
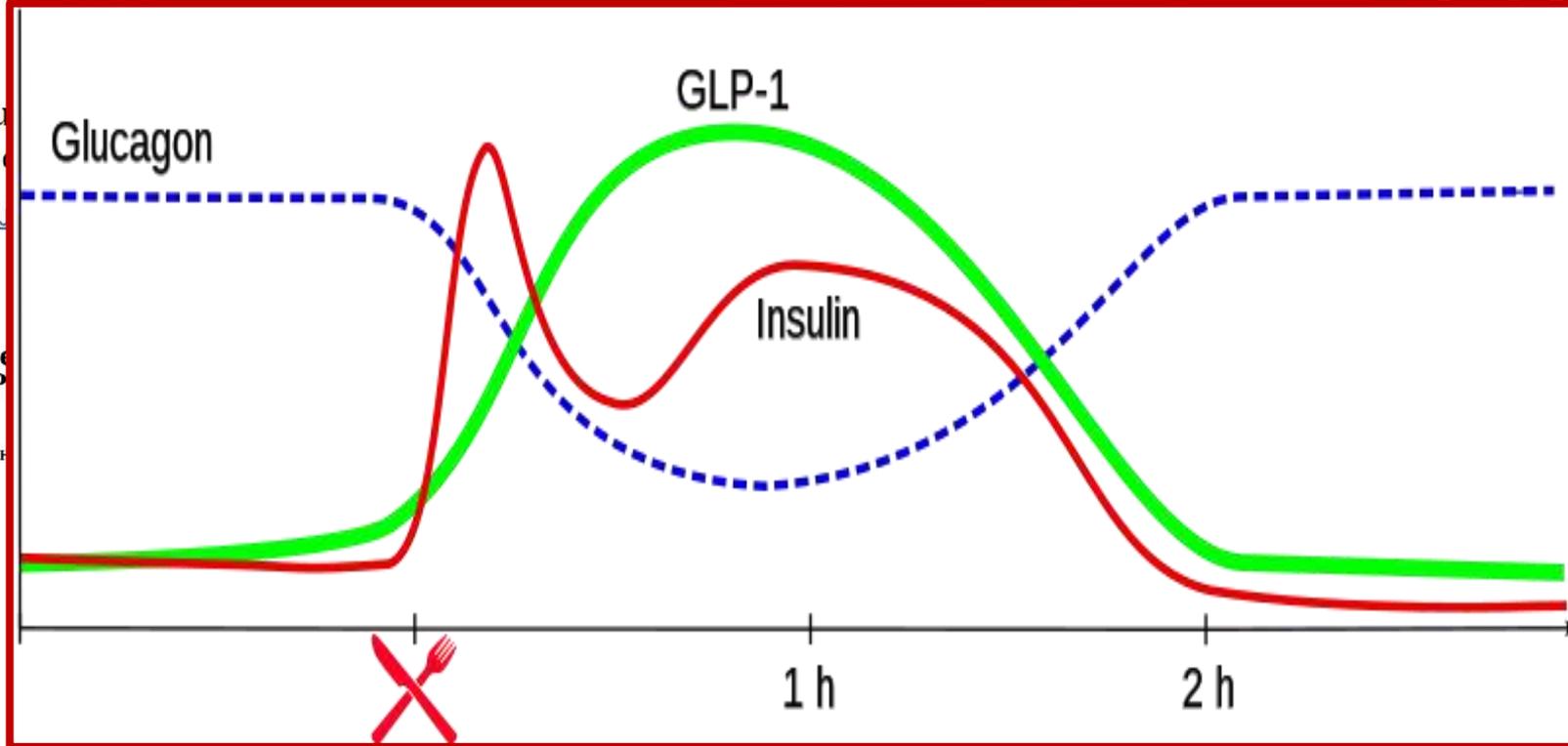


Figure 4. GLP-1 directly stimulates signal transduction and glucose-dependent insulin secretion in islet cells. GLP-1(7-37) directly stimulates cyclic AMP accumulation (A), insulin gene expression (B), and glucose-dependent insulin secretion (C) in a rat insulinoma cell line, as adapted from ref. 23.

„GLP-I is a regulator of insulin biosynthesis. The identification of **multiple molecular forms of GLP-I in intestinal extracts, and in smaller amounts in pancreas**, raises physiological questions of how GLP-I exerts its insulinotropic effects. Furthermore, whether GLP-I acts via a receptor separate from that for glucagon or serves as a potent agonist for the glucagon receptor remains to be determined. The contribution of GLP-I to the incretin effect, as well as its possible role in the impaired insulin secretion in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, merits further investigation.”

smaller N-terminally truncated form of GLP-1, **GLP-1(7-36) amide** purified from the gut, is a potent stimulator of insulin secretion in the perfused islet model

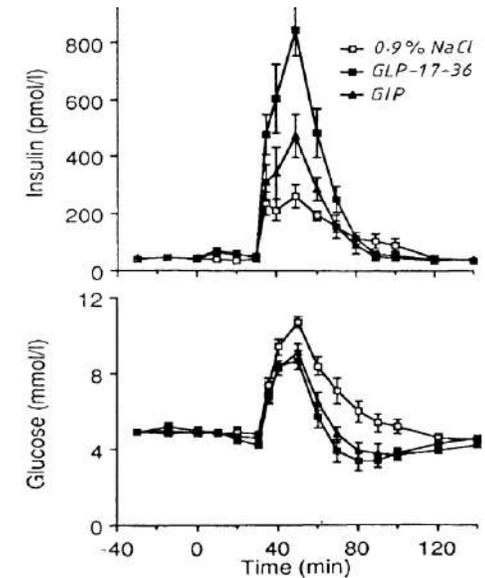


Fig 2—Venous plasma concentrations of glucose and hormone-like immunoreactivity of GLP-1 7-36, GIP, and insulin during infusion in normal subjects of GLP-1 7-36, GIP, or 0.9% saline.

hypoglycaemia. By comparison, infusion of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) to physiological levels was less effective in stimulating insulin release. These observations suggest that GLP-1 7-36 is a physiological incretin and that it is more powerful than GIP. The observation of greatly increased postprandial plasma GLP-1 7-36 levels in patients with postgastrectomy dumping syndrome suggests that it may mediate the hyperinsulinaemia and reactive hypoglycaemia of this disorder.

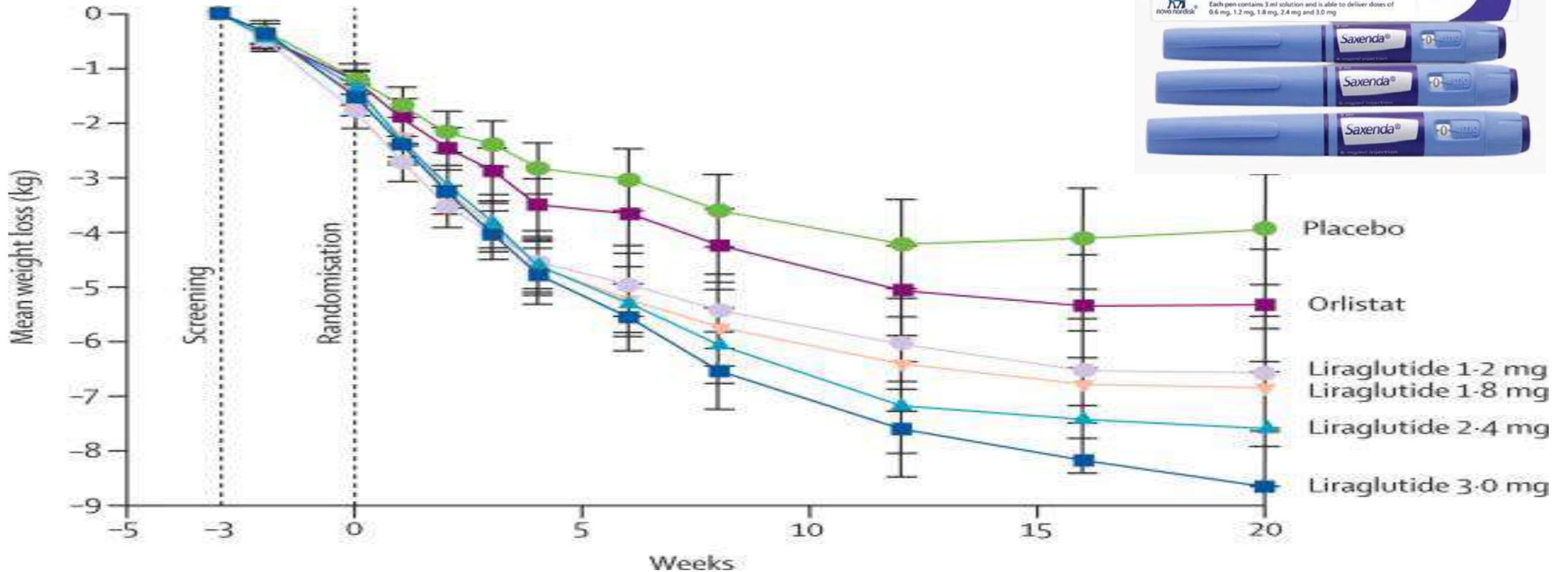
Lasker award 2024



Joel Habener (from left), Svetlana Mojsov and Lotte Bjerre Knudsen

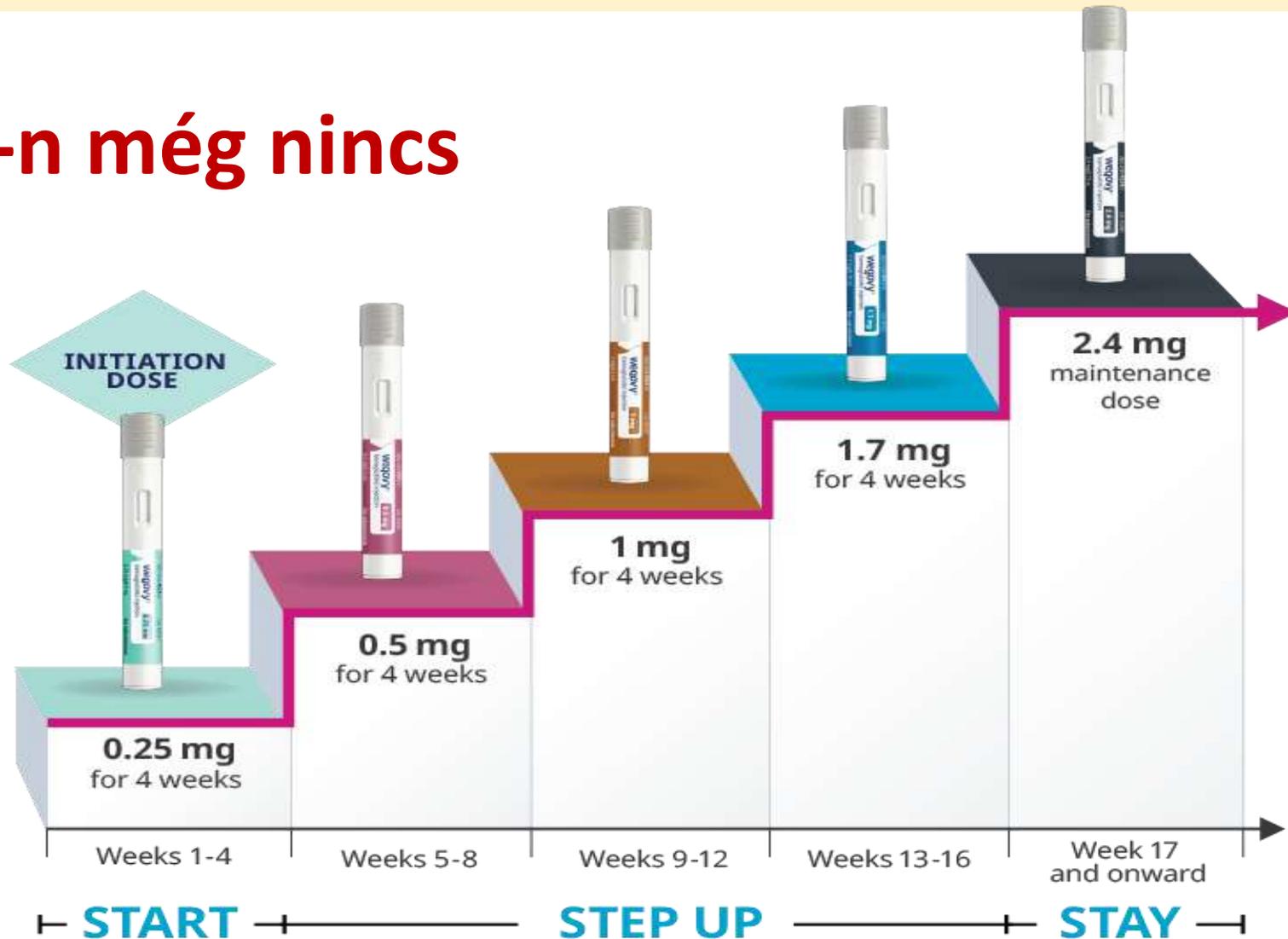
Liraglutide 3 mg (Saxenda)

indikáció: obezitás

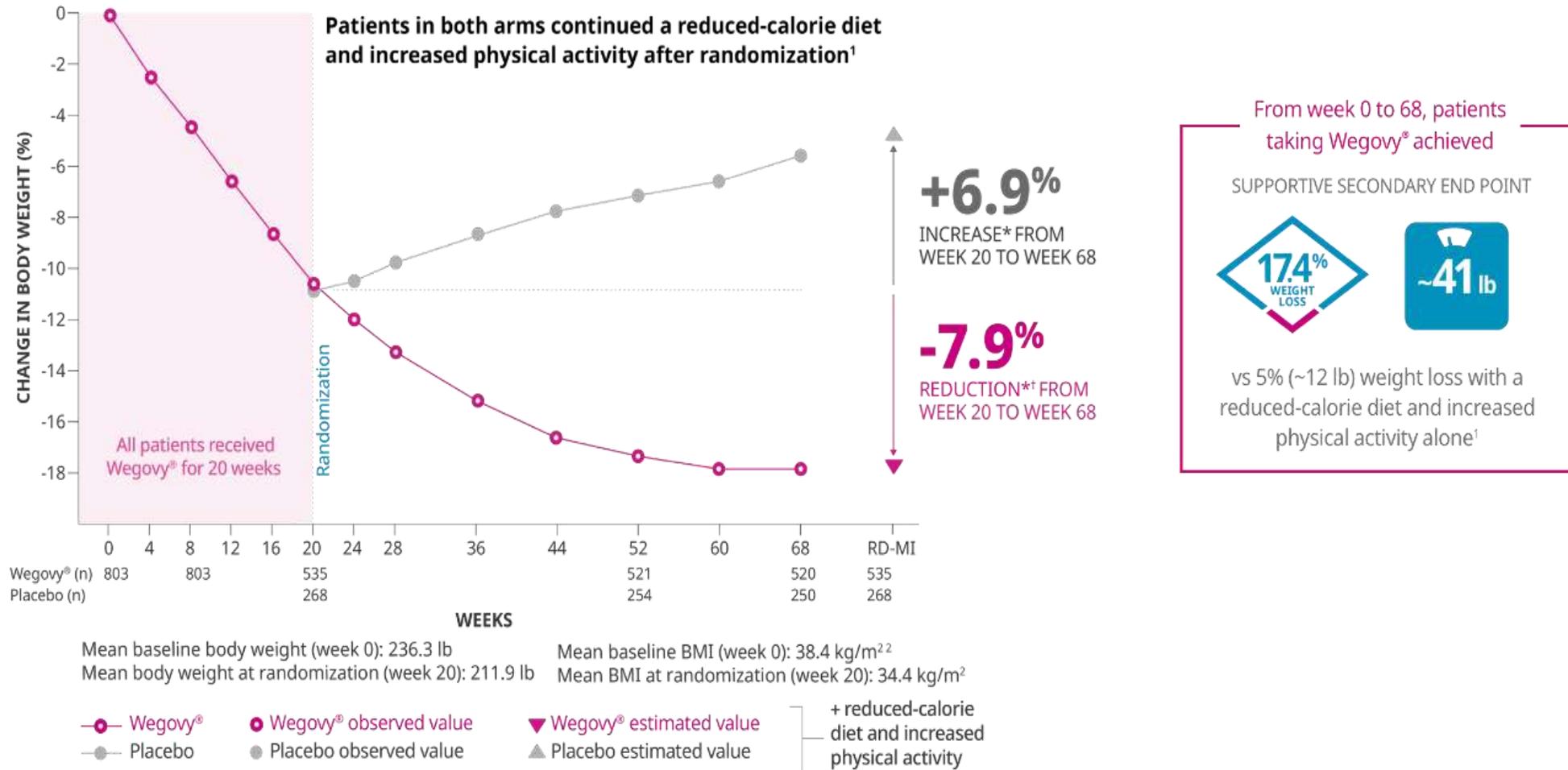


Semaglutide 2,4 mg (Wegovy) elhízásban

Mo-n még nincs

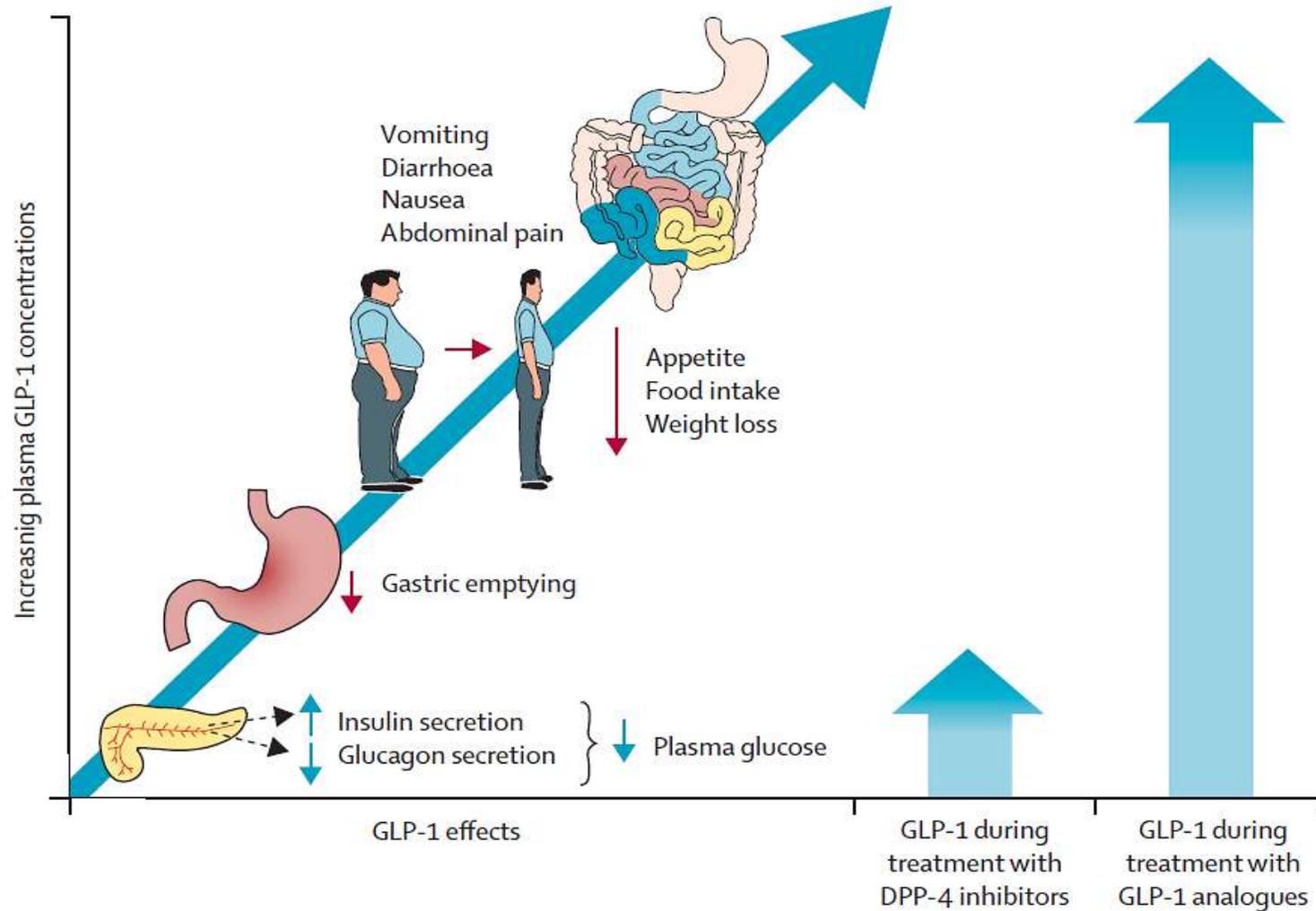


Semaglutid obezításban



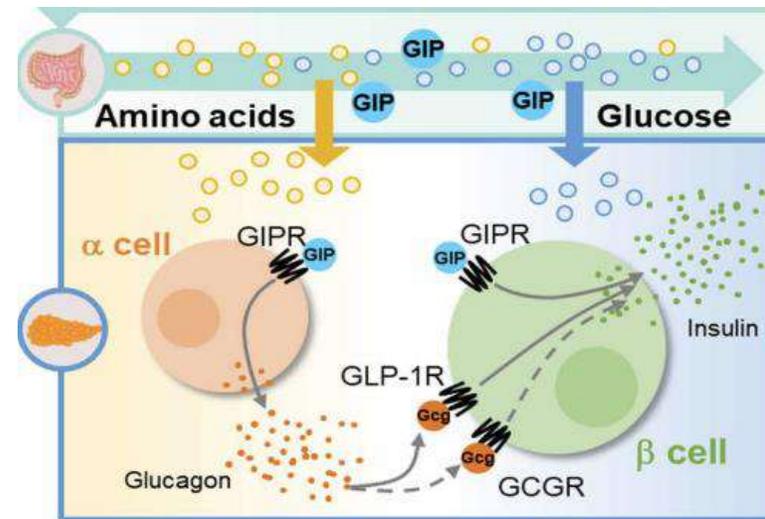
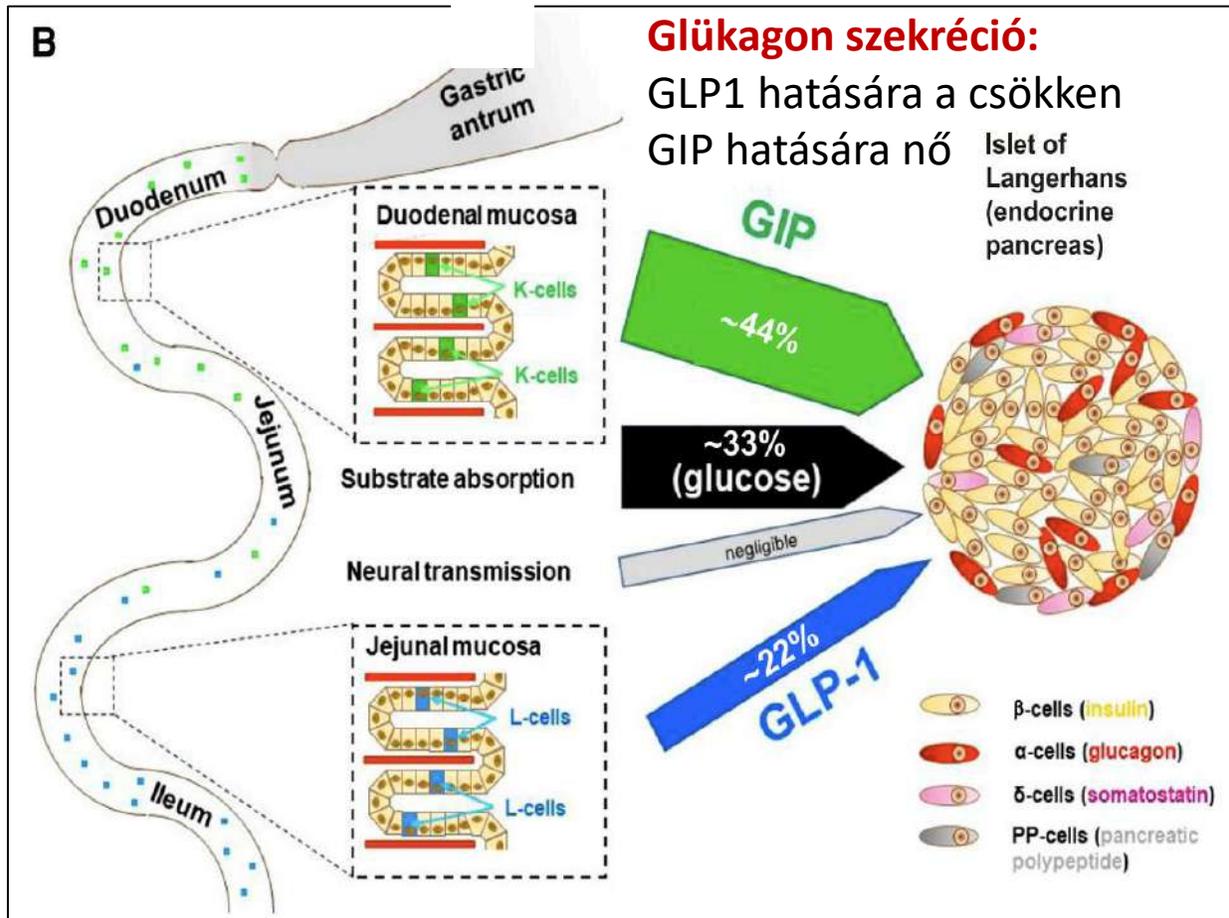
Farmakológiai dózis

GLP-1 hatások a plazmaszint függvényében



GIP és GLP-1: az inzulin termelés triggerei

vegyes tápanyagstimulációra adott válasz- maximális inzulinszekréció



α sejteken: alig van **GLP-1R**, de **GIPR** sok

GIP kiválasztását elsősorban a makrotápanyagok serkentik (elsősorban CH, de AA is)

GIP fokozza az **α** sejtek aktivitását- glükagon termelés

β sejt: **GLP-1R**, de **GIPR**-n keresztül is inzulin termelés

GLP-1 a glükagon termelést gátolja GABA, cink, amylin hatással

d-sejtek: **SOM** szekréció, van rajta **GLP-1R**

A glükagon a GLP-1R/GCGRn keresztül biztosítja a α és a β sejtek közötti kommunikációt

GLP1 - RA

Központi idegrendszer

- ↑ Jóllakottság
- ↓ Táplálékbevitel
- ↑ Hányinger
- ↓ Testsúly

Hasnyálmirigy

- ↑ Inzulin
- ↓ Glukagon

Gyomor

- ↓ Gyomorürülés

Szisztémás hatás

- ↓ Hiperglikémia

Máj

- ↑ Inzulin szenzitivitás
- ↓ Hepatikus glükóz termelés
- ↓ Ektópiás lipid akkumuláció



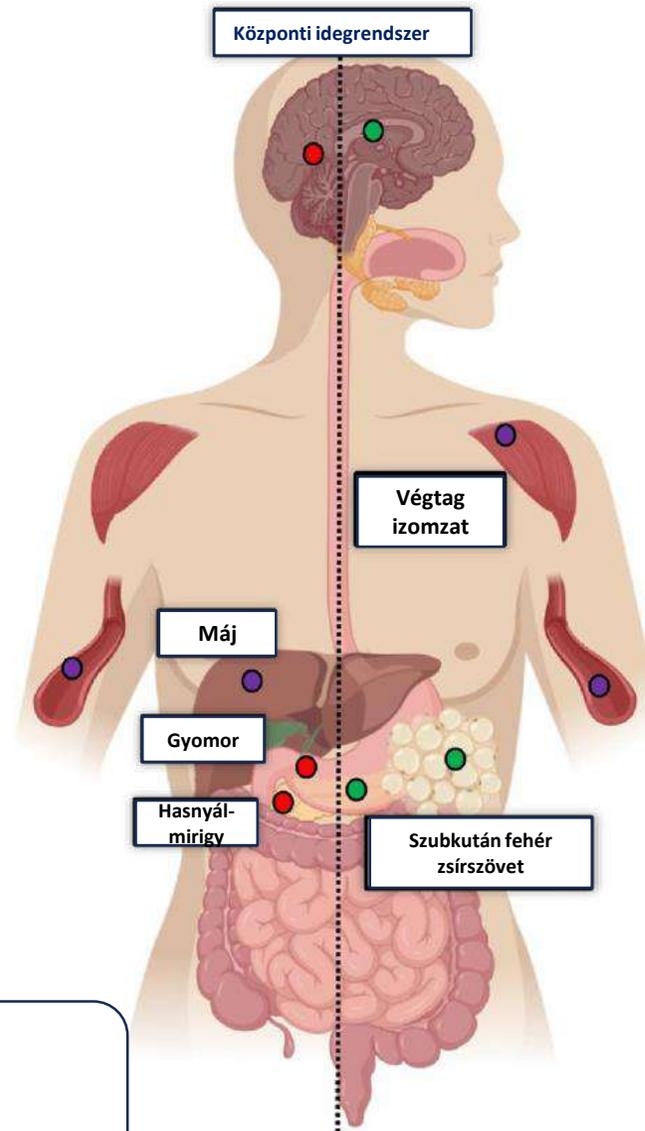
GIP - RA



GLP1 - RA



Indirekt hatás



GIP - RA

Központi idegrendszer

- ↓ Táplálékbevitel
- ↓ Hányinger
- ↓ Testsúly

Hasnyálmirigy

- ↑ Inzulin
- ↑ Glukagon

Szubkután fehér zsírszövet

- ↑ Inzulin szenzitivitás
- ↑ Lipid buffer kapacitás
- ↑ Véráramlás
- ↑ Tárolási kapacitás
- ↓ Gyomor ürülés

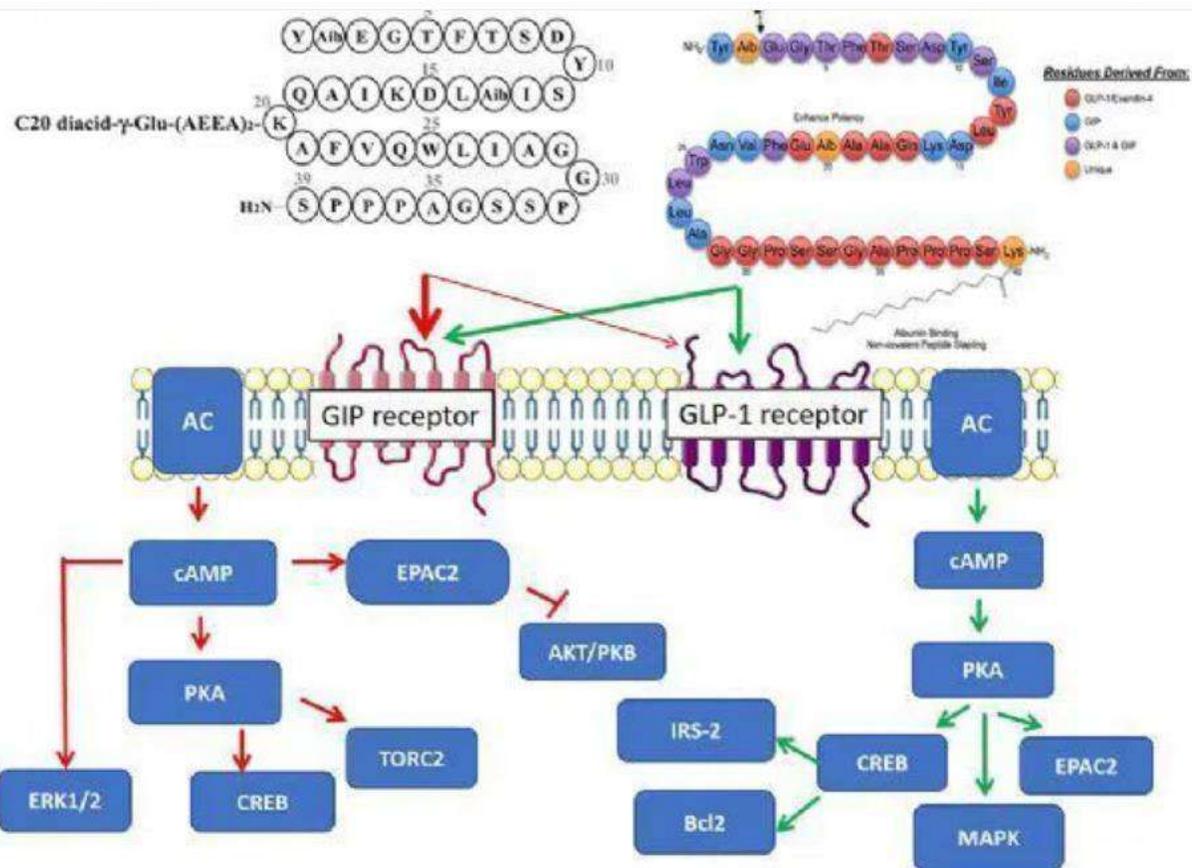
Szisztémás hatás

- ↓ Hiperglikémia
- ↓ Étkezési triglicerid

Végtag izomzat

- ↑ Inzulin szenzitivitás
- ↑ Metabolikus flexibilitás
- ↓ Ektópiás lipid akkumuláció

GIP, GLP1-rec koagonista (twincretin)



tirzepatid (LY3298176, bilde fra litteratur: PMID-31686879)

Tirzepatide:GLP1-GIP koagonista

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

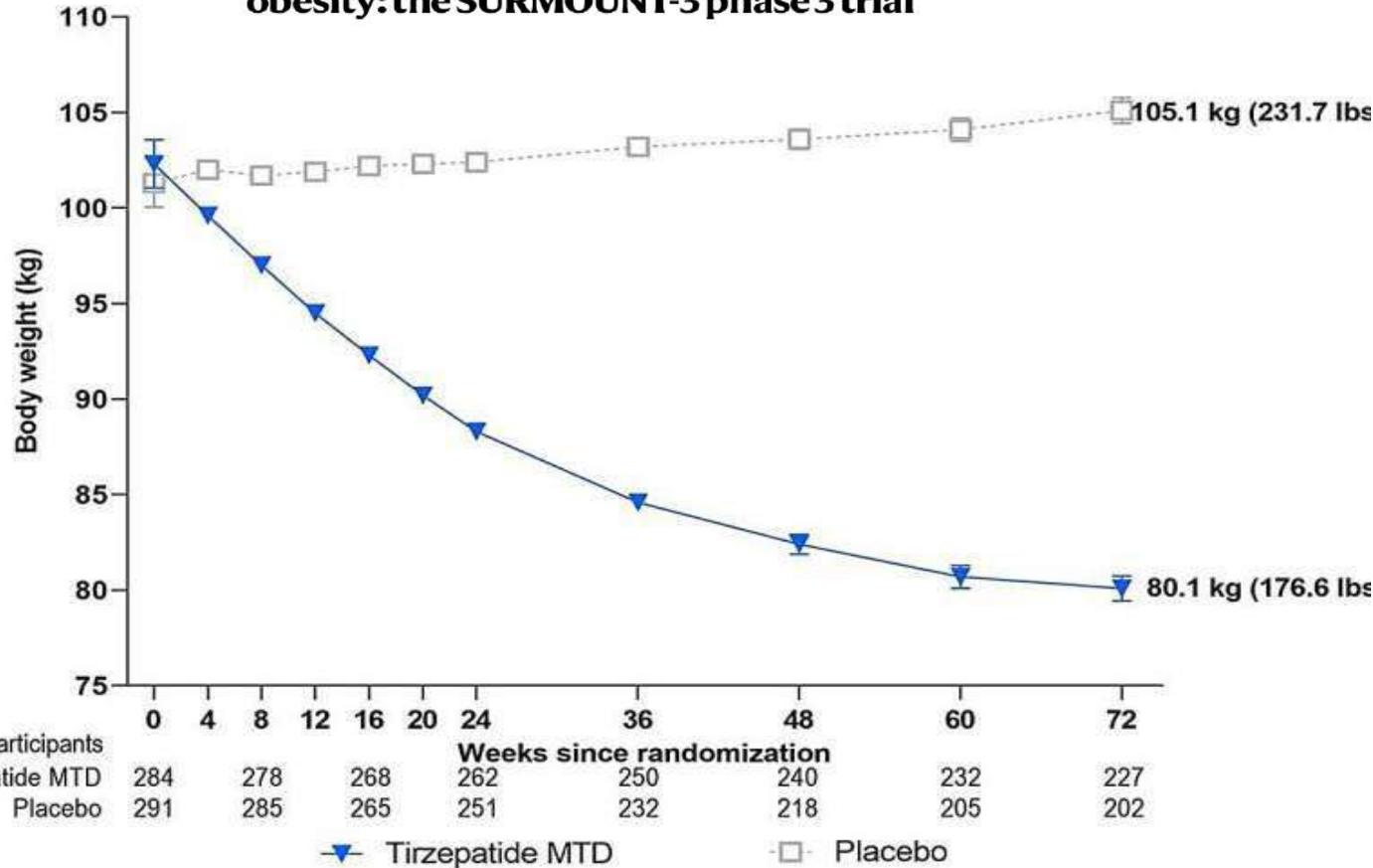
nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>

Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial



RESEARCH SUMMARY

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

CLINICAL PROBLEM

Several clinical guidelines recommend pharmacotherapy for obesity. Tirzepatide — a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist recently approved in the United States to treat type 2 diabetes — induced clinically relevant weight reduction in phase 2 studies of people with diabetes. However, its efficacy for weight reduction in those without diabetes is unknown.

CLINICAL TRIAL

Design: An international, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial examined the efficacy and safety of tirzepatide in adults with obesity or overweight who did not have diabetes.

Intervention: 2539 adults with a body-mass index of 30 or higher, or 27 or higher with at least one weight-related complication, were assigned to once-weekly subcutaneous tirzepatide at one of three doses (5 mg, 10 mg, or 15 mg) or placebo, in addition to lifestyle intervention. Treatment included a dose-escalation phase and lasted for 72 weeks. The coprimary end points were the percentage change in weight from baseline to week 72 and weight reduction of at least 5% by week 72.

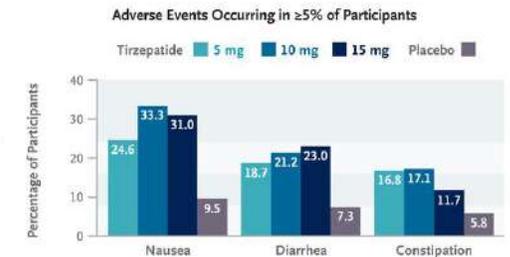
RESULTS

Efficacy: Both the percentage change in weight and the percentage of participants with at least 5% weight reduction were significantly greater with all three doses of tirzepatide than with placebo.

Safety: Gastrointestinal events, including nausea, diarrhea, and constipation, were the most common adverse events seen with tirzepatide; the majority of events were transient and mild to moderate in severity.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Enrolled participants may have been more committed to weight management than many people with obesity.
- Cardiometabolic variables (e.g., blood pressure and lipid levels) were relatively normal at baseline, so the ability to show a potential improvement within the time frame of this study was limited.
- The number of participants with overweight plus at least one weight-related complication was small (140 of the 2539 participants; 5.5%), which prevented definitive conclusions in this subgroup.



CONCLUSIONS

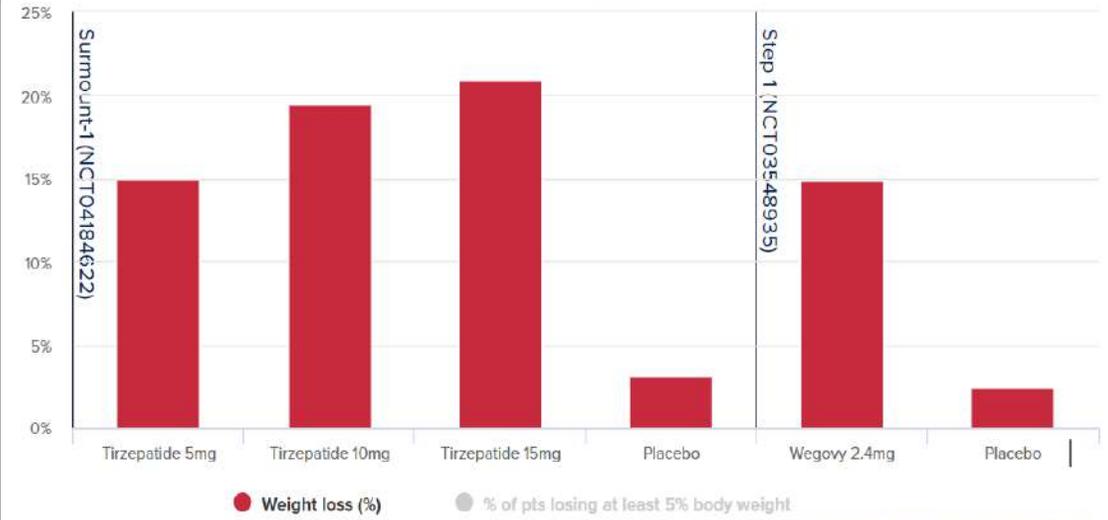
All three doses of once-weekly subcutaneous tirzepatide led to clinically meaningful and sustained weight reduction in obese adults who did not have diabetes.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

Lilly's tirzepatide vs Novo's Wegovy: Efficacy

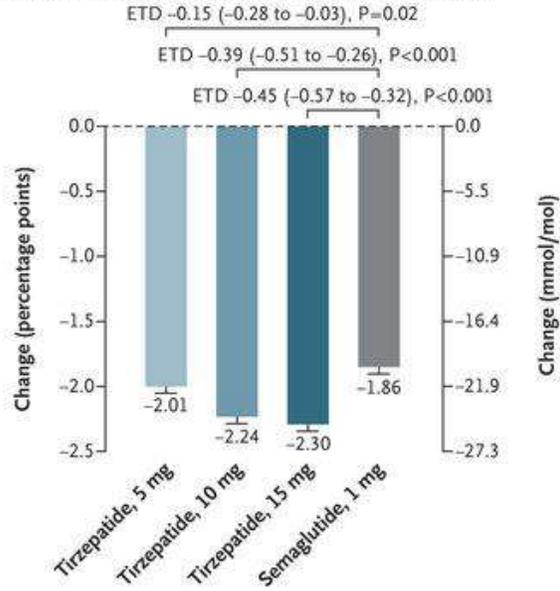


Cross-trial comparison

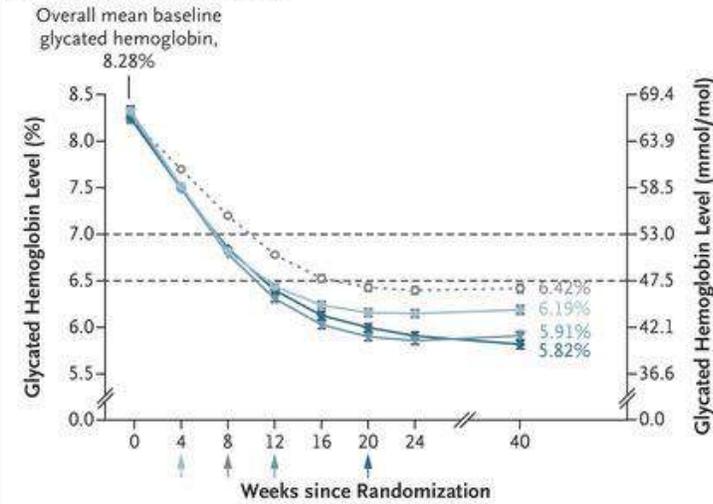


Source: company releases, FDA.

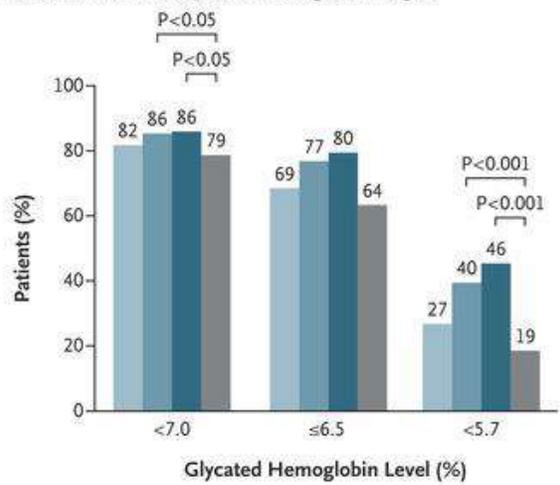
A Change in Glycated Hemoglobin Levels from Baseline



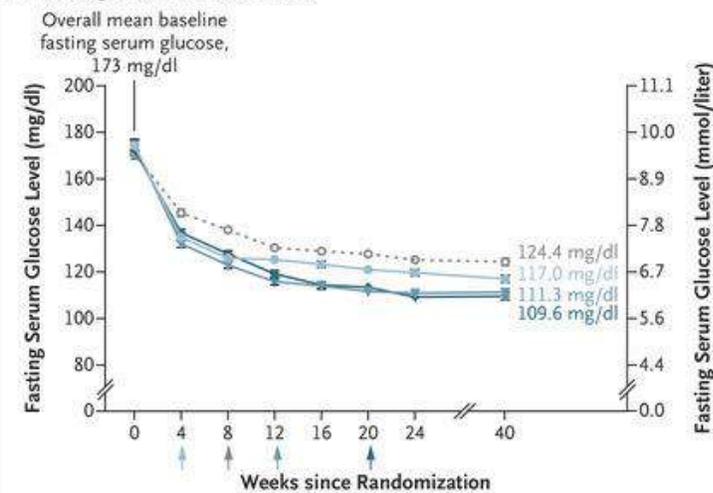
B Glycated Hemoglobin Level



C Patients Who Met Glycated Hemoglobin Targets



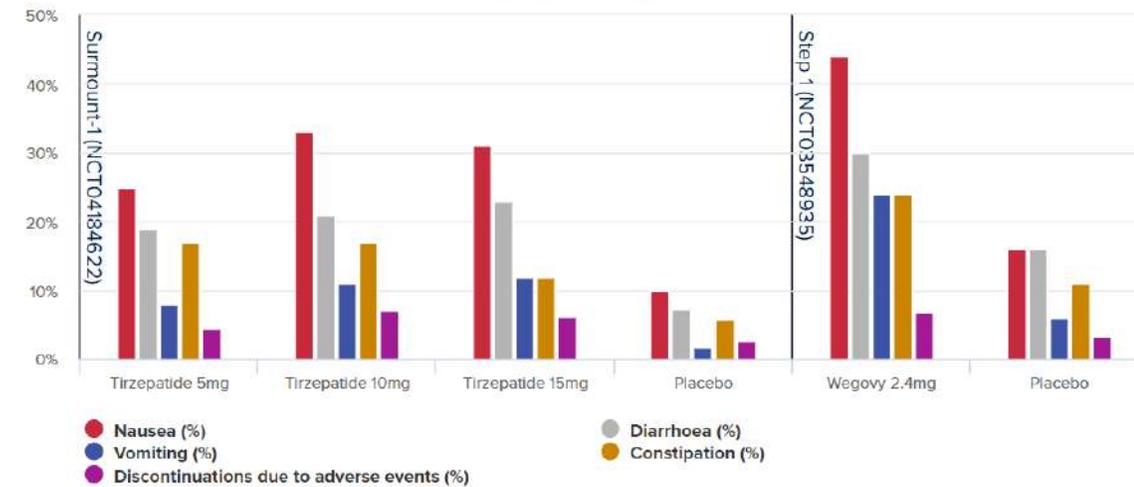
D Fasting Serum Glucose Levels



Lilly's tirzepatide vs Novo's Wegovy: Safety

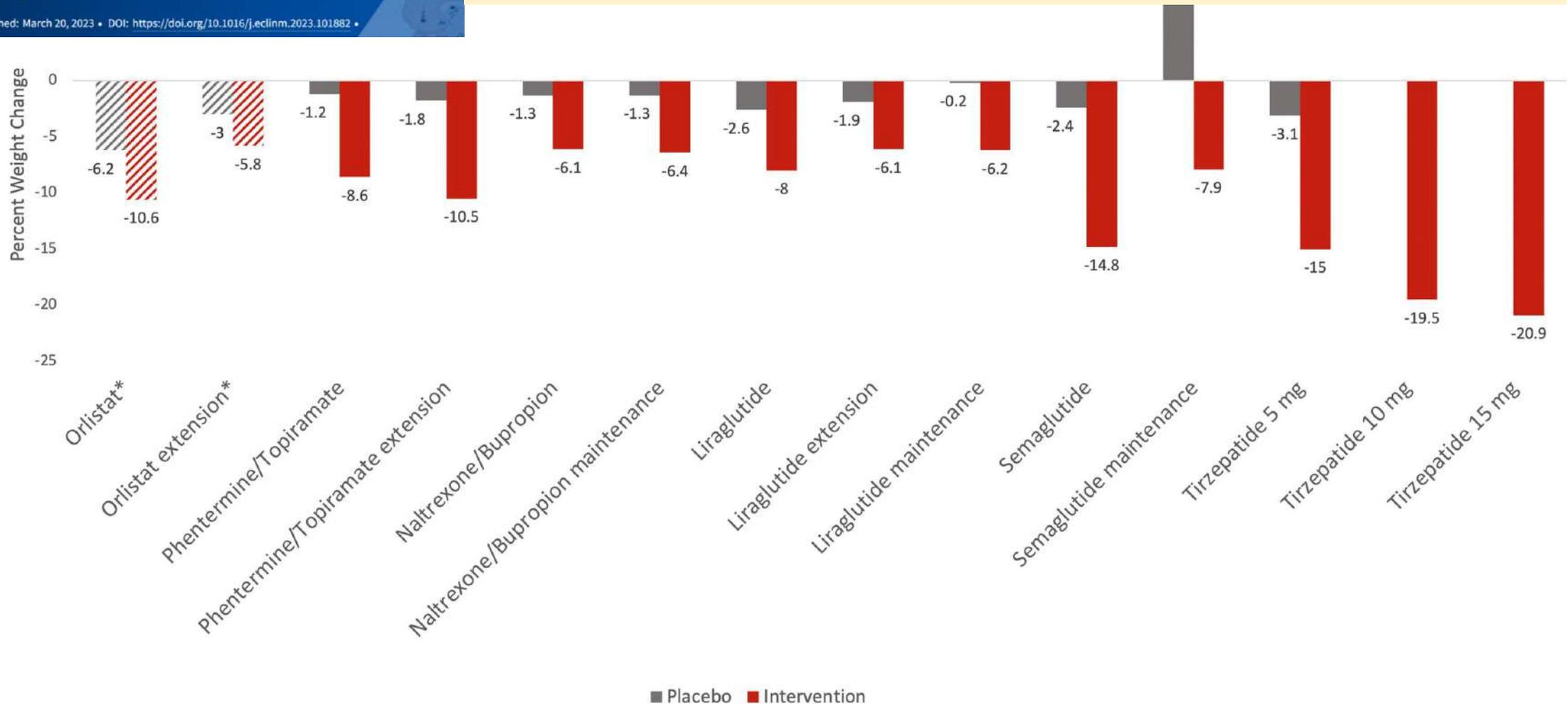


Cross-trial comparison



Source: company releases, FDA.

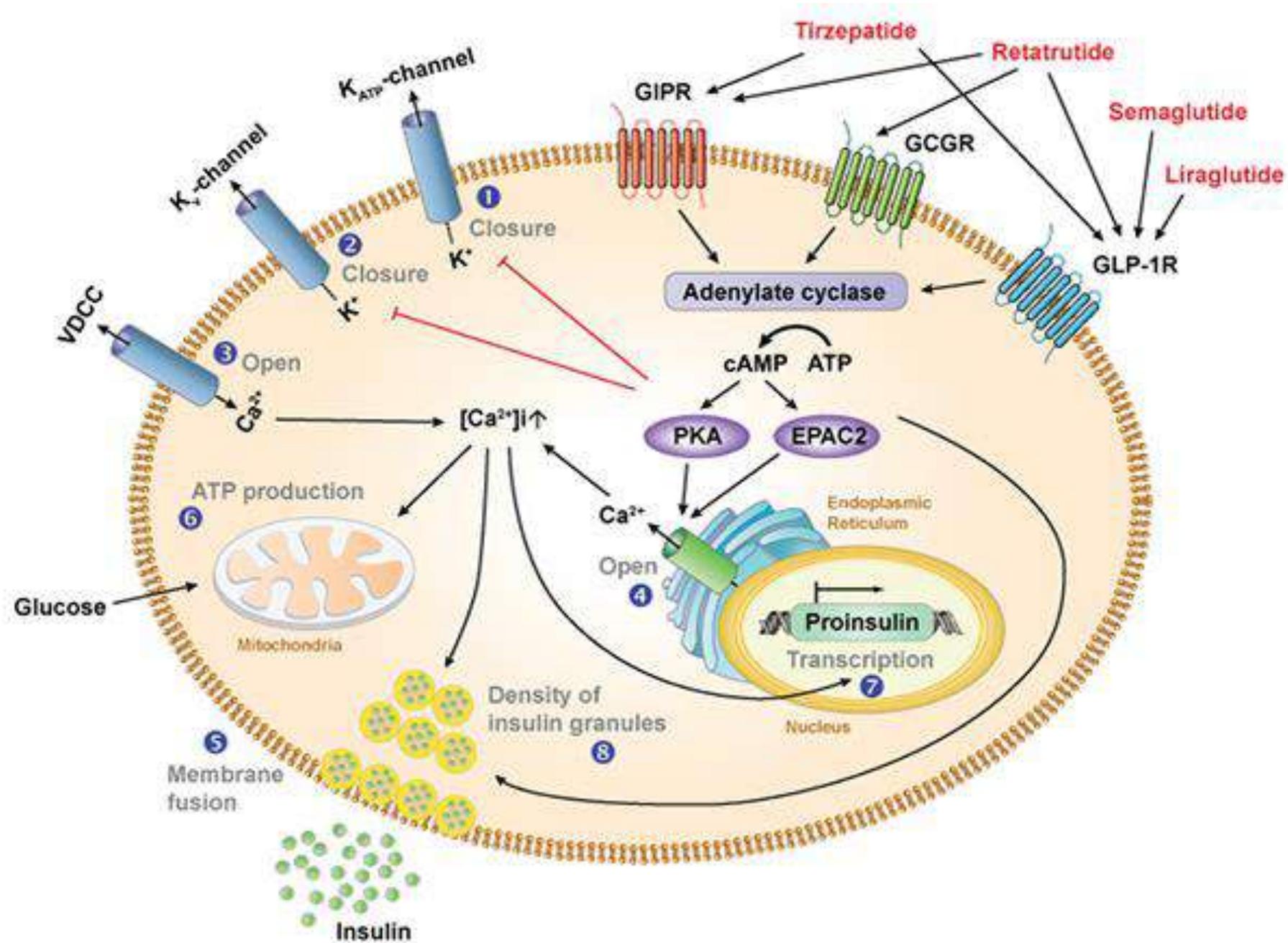
A szerek effektivitása



.Orlistat: XENDOS trial (years 1 and 4). Phentermine/topiramate: CONQUER and SEQUEL trials. Naltrexone/bupropion: COR-I and COR-II trials. Liraglutide: SCALE Obesity, SCALE Obesity and Prediabetes Extension, and SCALE maintenance trials. Semaglutide: STEP 1 and STEP 4 trial.

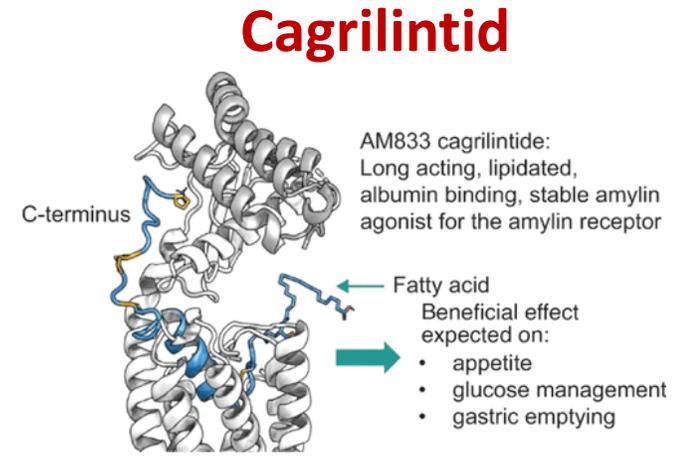
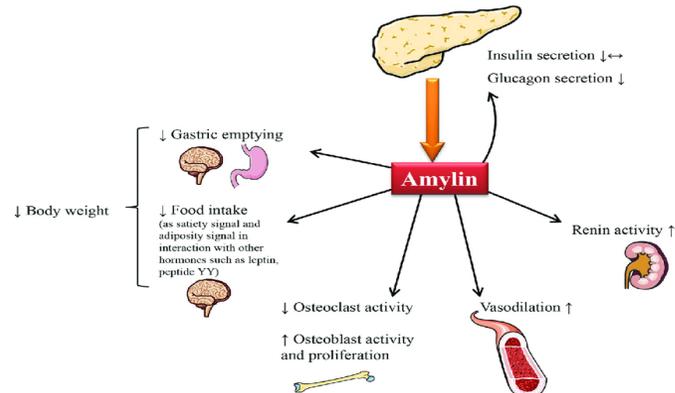
All trials are listed in order as seen in the figure from left to right. The grey color represents placebo arms; the red color represents intervention arms. a The mean weight change in the orlistat group is in kg not in percent (stripped bar charts). b Under expedited consideration for FDA approval.

Szólók Duók Triók



Duó: cagrilintid: amylin analóg semaglutide+cagrilintide

	1	11	21	31	37	
h-amylin	KCNTATCATQ	RLANFLVHSS	NNFGAILSST	NVGSNTY-amide	NVGSNTY-amide	
rat-amylin	KCNTATCATQ	RLANFLV R SS	NNLG PVLP PPT	NVGSNTY-amide	NVGSNTY-amide	
pramlintide	KCNTATCATQ	RLANFLVHSS	NNFG PILP PPT	NVGSNTY-amide	NVGSNTY-amide	
s-calcitonin	CSNLSTCVLG	KLSQELHKLQ	TYPRNTTGSG	TP-amide	TP-amide	
cagrilintide	KCNTATCATQ	RLA EFLR HSS	NNFG PILP PPT	NVGSNT P -amide	NVGSNT P -amide	(lipidated on Lys1)



Amylin:
„leptin sensitizer”
részben a hipotalamikus microglia IL6 termelésének növelése által
- neurodegeneráció elleni védelem

Trends in Endocrinology & Metabolism

Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial

Juan P Frias¹, Srikanth Deenadayalan², Lars Erichsen², Filip K Knop³, Ildiko Lingvay⁴, Stanislava Macura², Chantal Mathieu⁵, Sue D Pedersen⁶, Melanie Davies⁷

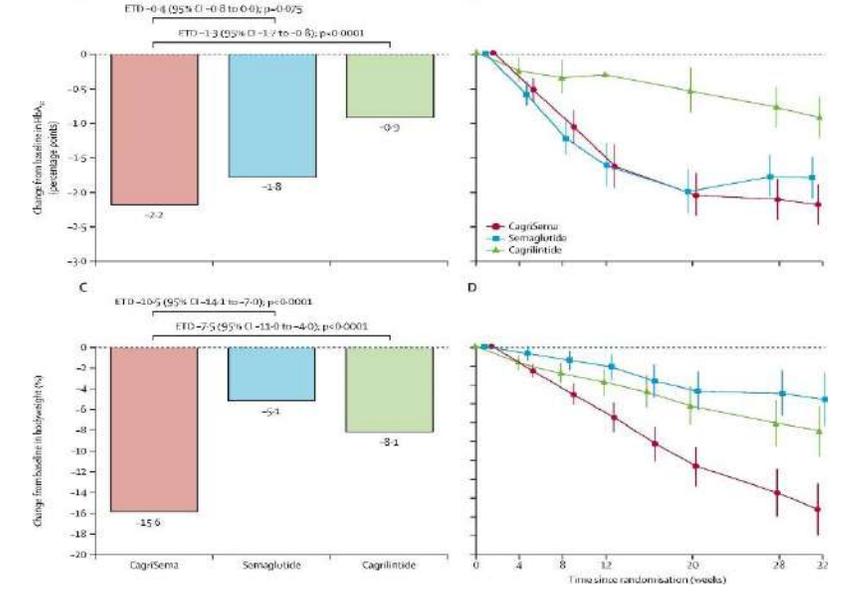
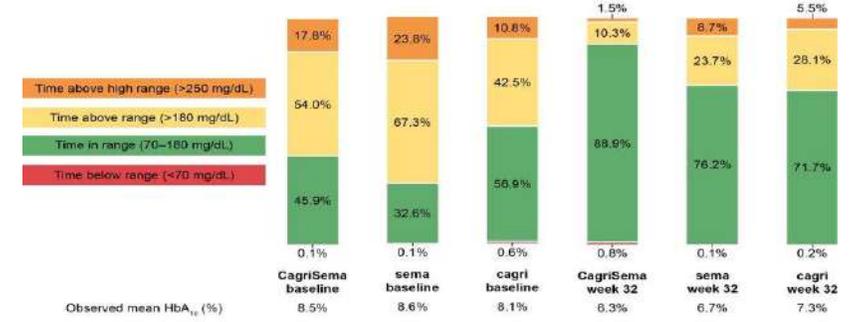


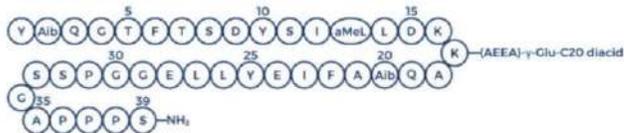
Figure. CGM* data (mean % of readings for time below range, time in range, time above range, and time above high range) and observed mean HbA_{1c} at baseline and week 32 for the full analysis set



Data are for the on-treatment without rescue medication period.
*Subjects wore a CGM device (Dexcom G6®) for each 10-day CGM assessment period; CGM data were collected for 10 days preceding baseline, week 20 (data not presented), and week 32. Cagri, cagrilintide; CagriSema, co-administered semaglutide and cagrilintide; CGM, continuous glucose monitoring; sema, semaglutide.

Trió: retatrutide GLP-1, GIP-, glucagonR agonista

Chemical Structure of Retatrutide



CLINICAL TRIAL
Design: A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of retatrutide in adults without diabetes but with obesity or overweight plus ≥ 1 weight-related condition.
Intervention: 338 adults 18 to 75 years of age with a body-mass index (BMI), the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 30 to 50 or a BMI of 27 to <30 plus ≥ 1 weight-related condition were assigned to receive subcutaneous retatrutide with the dose adjusted to reach one of four maintenance doses or placebo once weekly for 48 weeks. All participants also took part in a lifestyle intervention. The primary end point was the percentage change in weight from baseline to 24 weeks.

RESULTS
Efficacy: The percentage change in weight at 24 weeks at all doses of retatrutide was greater than that with placebo. Weight loss with retatrutide was dose-dependent, with weight decreasing further by week 48.
Safety: Gastrointestinal adverse events occurred substantially more often with retatrutide than with placebo; these events were usually mild to moderate in severity and were more common at higher doses of retatrutide.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Participants were all from the United States, and 88% were White.
- Because only 4% of the participants had overweight (BMI, 27 to <30) plus an obesity-related condition, the results may not be generalizable to this population.

Links Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972

CLINICAL PROBLEM
 Obesity is projected to affect nearly one quarter of the world population by 2035. Retatrutide, a single peptide with agonism toward three receptors — the glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and glucagon receptors — showed promise for weight reduction in an early trial involving patients with type 2 diabetes, but its effects in patients without diabetes are unknown.

CHANGES IN BODY WEIGHT

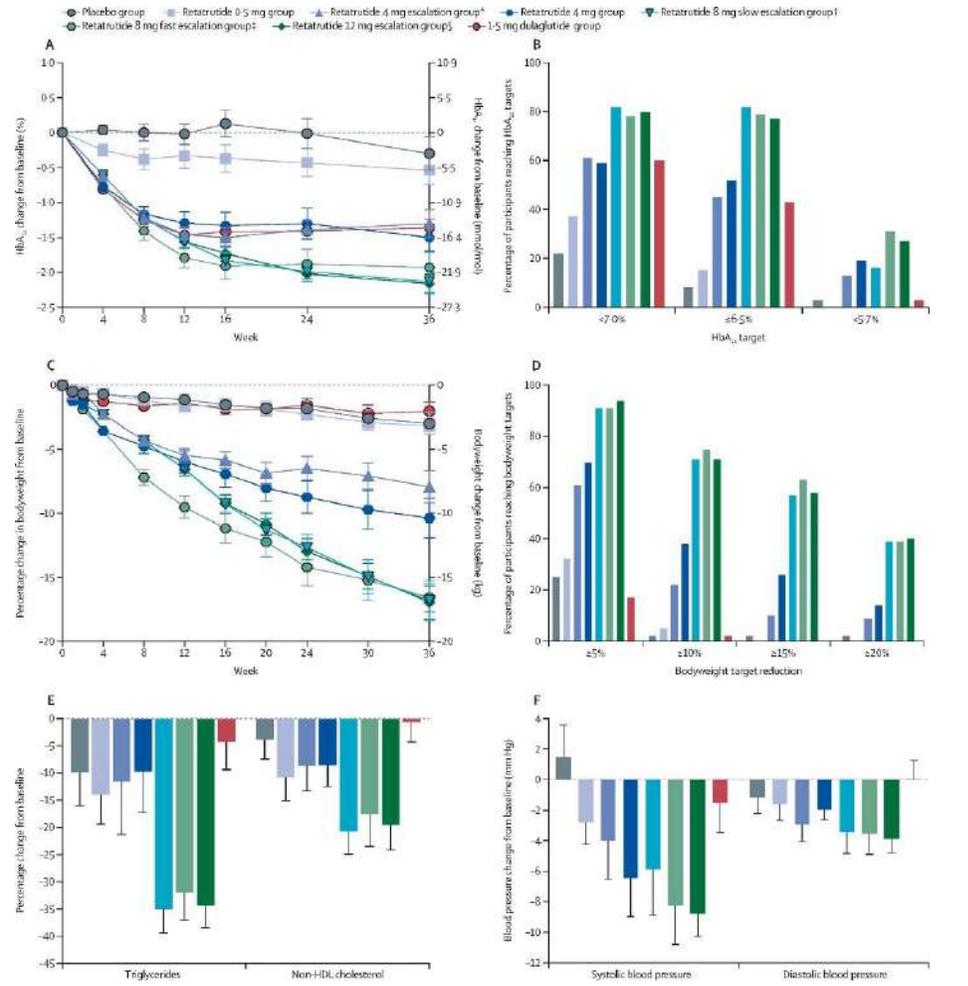
ADVERSE EVENTS

Events	Assigned Maintenance					
	Placebo (N=70)	1 mg (N=69)	4 mg (N=33)	8 mg (N=35)	8 mg (N=35)	12 mg (N=62)
Nausea	8 (11)	10 (14)	6 (18)	12 (34)	6 (17)	21 (60)
Diarrhea	8 (11)	6 (9)	4 (12)	4 (12)	7 (20)	7 (20)
Vomiting	1 (1)	2 (3)	4 (12)	4 (12)	2 (6)	9 (24)
Constipation	2 (3)	5 (7)	5 (15)	2 (6)	4 (11)	10 (26)
Antidrug antibodies during treatment	1 (1)	3 (4)	4 (12)	5 (16)	5 (14)	11 (28)

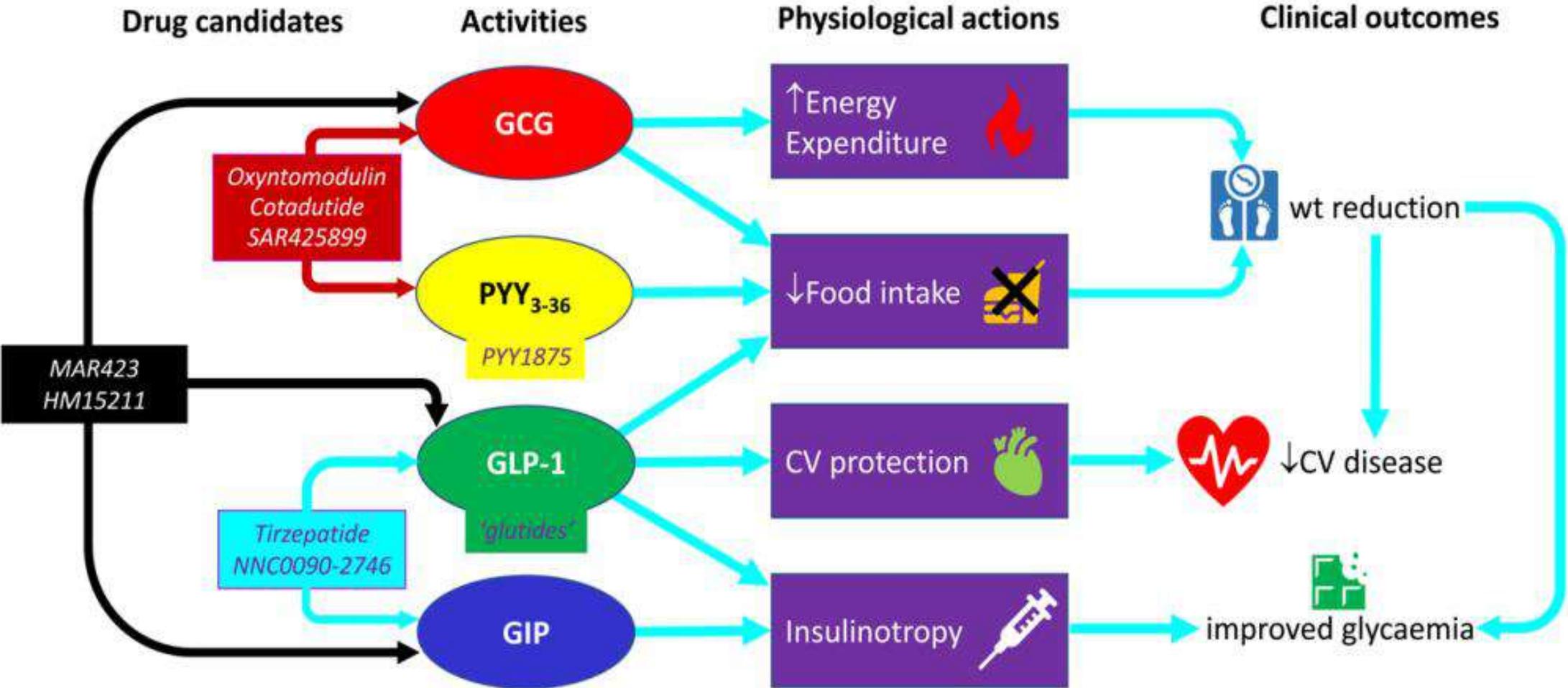
CONCLUSIONS
 In adults with obesity without diabetes, once-weekly treatment with subcutaneous retatrutide led to substantial, dose-dependent reductions in weight at 24 and 48 weeks.

Clinical Trial > Lancet. 2023 Aug 12;402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X. Epub 2023 Jun 26.

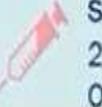
Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA



Mit? Mivel? Miért?



GLP-1RA(+) hatóanyagok törzskönyvezett indikációi, kiszerezelései és dózisa

	Semaglutide	Liraglutide	Dulaglutide	Lixisenatide	Exenatide	GLP-1RA+GIP Tirzepatide
T2D 	 s.c. injection 0.5, 1.0, 2.0 mg Once weekly  Oral tablet 7, 14 mg Once daily	 s.c. injection 1.2, 1.8 mg Once daily	 s.c. injection 0.75, 1.5, 3.0, 4.5 mg Once weekly	 s.c. injection 20 µg Once daily	 s.c. injection 5, 10 µg Twice daily (IR)  s.c. injection 2 mg Once weekly (ER)	2.5/ 5/7.5/10/ 12.5/15 mg
Obesity 	 s.c. injection 2.4 mg Once weekly	 s.c. injection 3.0 mg Once daily				2.5/ 5/7.5/10/ 12.5/15 mg

Mikor mit adjunk?

Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation

Marlene Chakhtoura • Rachelle Haber • Malak Ghezzawi • Caline Rhayem • Raya Tcheroyan •

Christos S. Mantzoros

Open Access • Published: March 20, 2023 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>

b Age >65 years: Liraglutide and Phentermine/Topiramate trials included 7% of participants ≥65 years. For Semaglutide, SUSTAIN trials in patients with diabetes mellitus showed that efficacy is preserved regardless of age.¹⁵⁵ The COR program included only 2% of participants from the elderly population,¹⁵⁶ and the XENDOS included none.

c CVD includes patient with previous history of CVD and those at high risk for CVD. The suggestion for the use of GLP-1 receptors agonist is based on the availability of indirect evidence on cardiovascular risk reduction in patients with diabetes mellitus, LEADER trial for liraglutide¹⁵⁷ and SUSTAIN trial for semaglutide

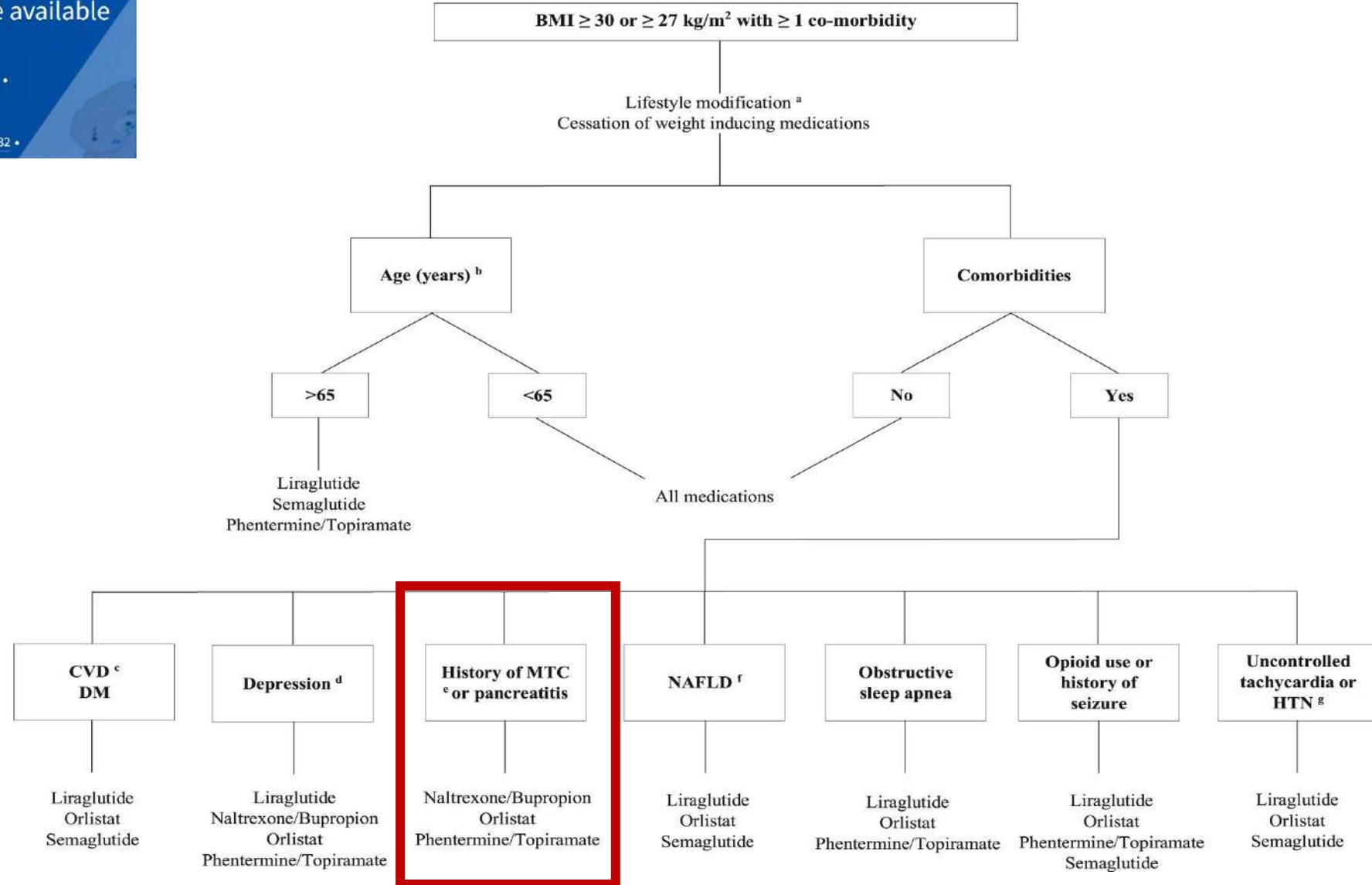
d Depression: For Phentermine/topiramate, NB and liraglutide, the FDA includes “Suicidal Behavior and Ideation” under “Warning and Precautions” and recommend to monitor patients for depression and suicidal thoughts, and to stop the drug in case of symptoms development.

e MTC: personal or family history of MTC, a contra-indication for Liraglutide and Semaglutide.

f Small trials on Orlistat, Liraglutide and Semaglutide showed improvement in steatosis, but none of them showed improvement in liver fibrosis; only post-hoc data are available on NB.

g The FDA leaflet of Phentermine states the following under contra-indications “History of cardiovascular disease (e.g., coronary artery disease, stroke, arrhythmias, congestive heart failure, uncontrolled hypertension).

The FDA leaflet of **NB states that uncontrolled hypertension is a contra-indication**



Stádium 0

- **Metabolikus:** Nincs metabolikus eltérés
- **Funkcionális:** Nincs funkcionális limitáció
- **Mentális:** Eltérés nélkül
- **Környezet:** Nincs családi, szociális probléma

Stádium 1

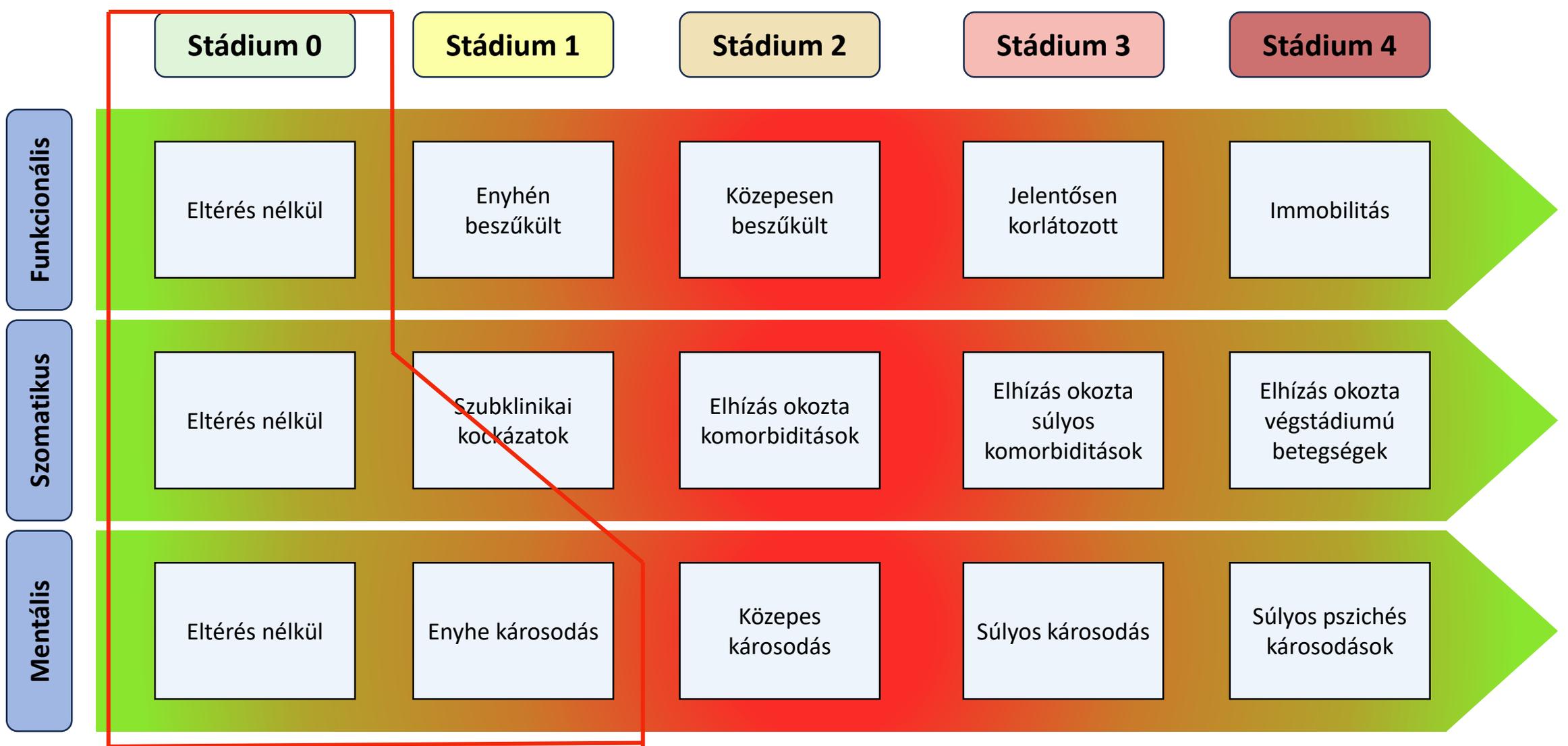
- **Metabolikus:** Enyhe anyagcsere eltérések (IGT, pre-hipertónia, enyhe lipid eltérések, enyhe zsírmáj/transzamináz emelkedés)
- **Funkcionális:** Enyhe eltérések (OSAP – PAP nélkül, enyhe izomfájdalom mely az önellátást nem befolyásolja)
- **Mentális:** Enyhe pszichopatológia, ADHD, enyhe testképzavar, faláskényszer, megbélyegzés, enyhe fejlődési zavar
- **Környezet:** Enyhe kapcsolati, családi, munkahelyi, iskolai problémák/megbélyegzés

Stádium 2

- **Metabolikus:** Gyógyszeres terápiát igénylő metabolikus problémák (T2DM, Hipertónia, Diszlipidémia, PCOS, Zsírmáj)
- **Funkcionális:** Közepes eltérések (OSAP – PAP terápiával, GERD, fizikai aktivitást/önellátást limitáló izom/izületi fájdalom)
- **Mentális:** Közepes fokú pszichopatológiai eltérések (Súlyos depresszió, szorongás, gyakori faláskényszer, súlyos testképzavar, közepes fokú fejlődési zavarok)
- **Környezet:** Jelentős kapcsolati, családi, munkahelyi, iskolai problémák/megbélyegzés

Stádium 3

- **Metabolikus:** Metabolikus komplikációk (Nem megfelelően kontrollált T2DM (+ szövődmények), hipertónia, FSGS, jelentős májfunkciós eltérések, súlyos diszlipidémia)
- **Funkcionális:** OSAP – PAP terápiával és oxigén szükséglettel, korlátozott mobilitás
- **Mentális:** Súlyos pszichopatológiai eltérések (napi gyakoriságu faláskényszer, súlyos testképzavar, gyakori iskolai/munkahelyi hiányzások)
- **Környezet:** Súlyos kapcsolati, családi, munkahelyi, iskolai problémák/megbélyegzés



Életmód terápia (mozgás & táplálkozás) + életvezetési tanácsok

Klinikai intervenció (gyógyszeres terápia)

Sebészeti intervenció

Bariátriai beavatkozások



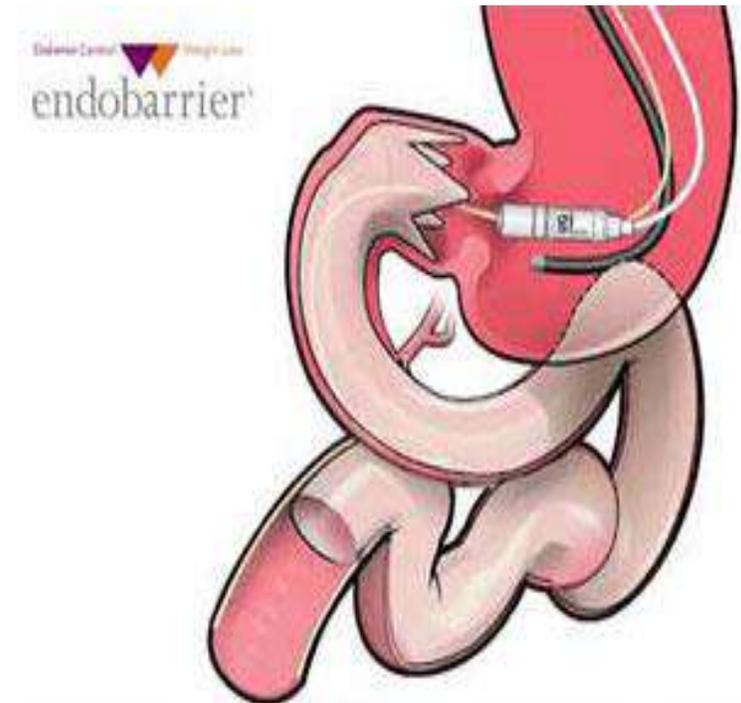
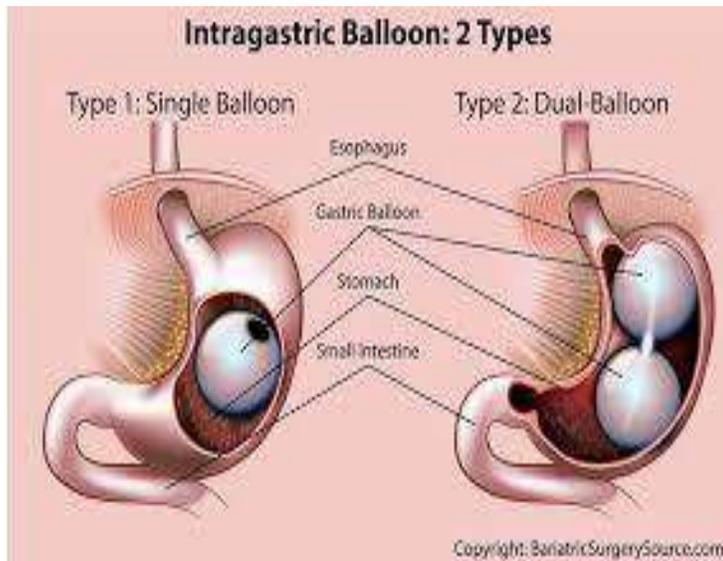
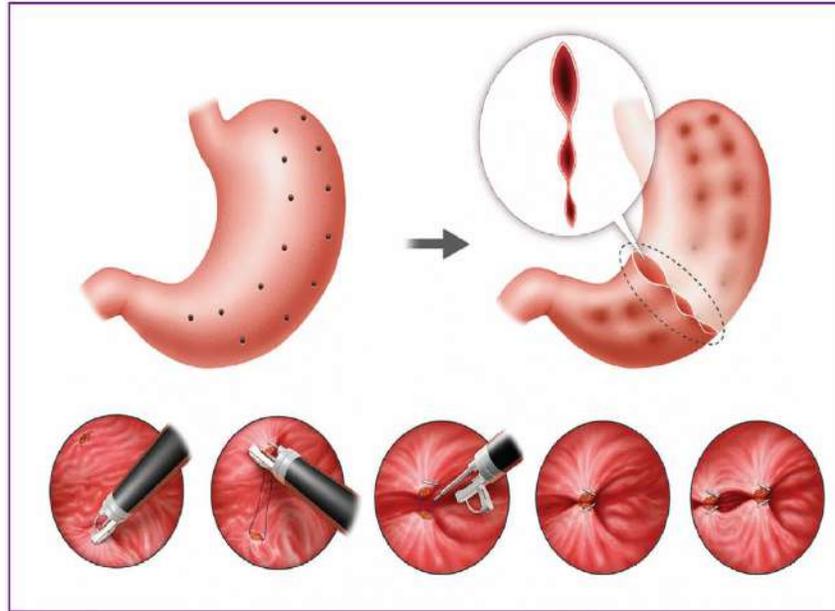
Indikáció:
BMI ≥ 35 kg/m² + komorbiditás

vagy
BMI ≥ 40 kg/m²

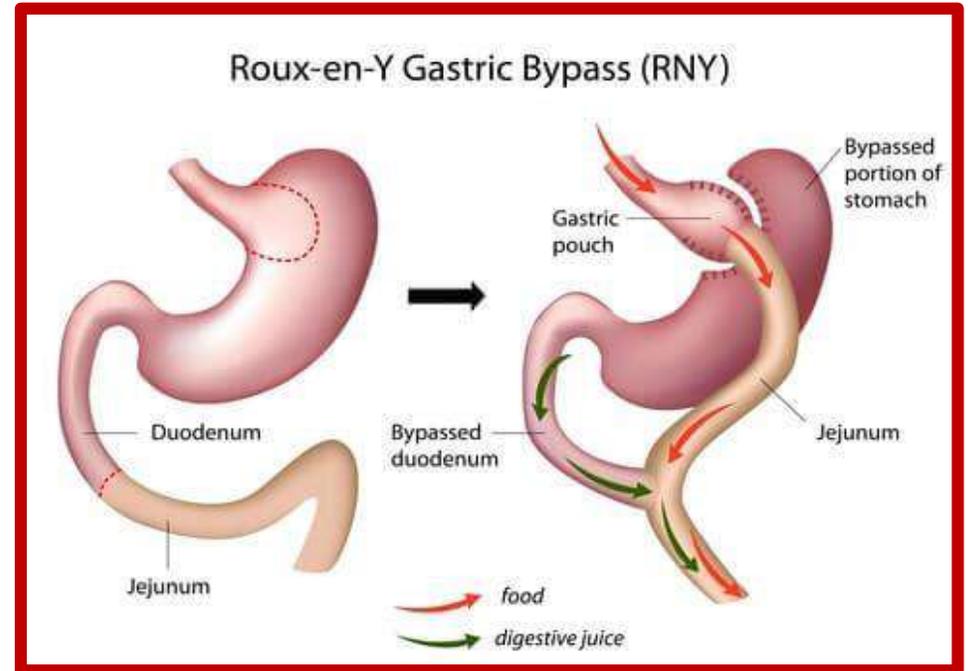
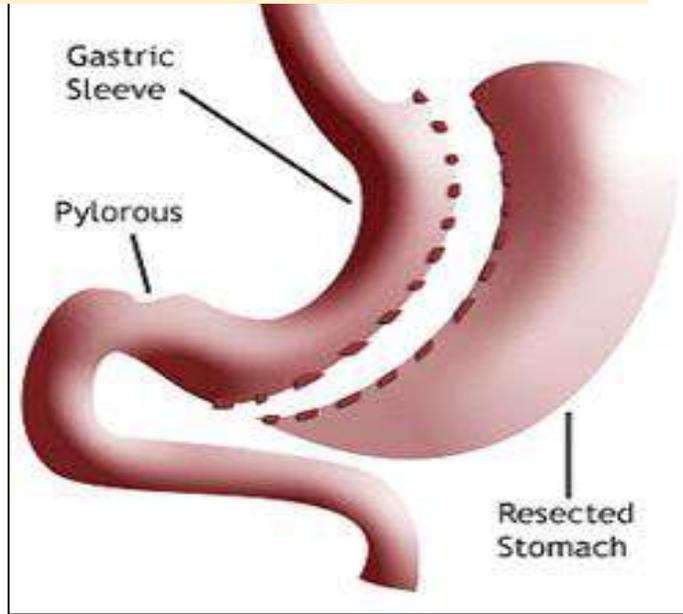
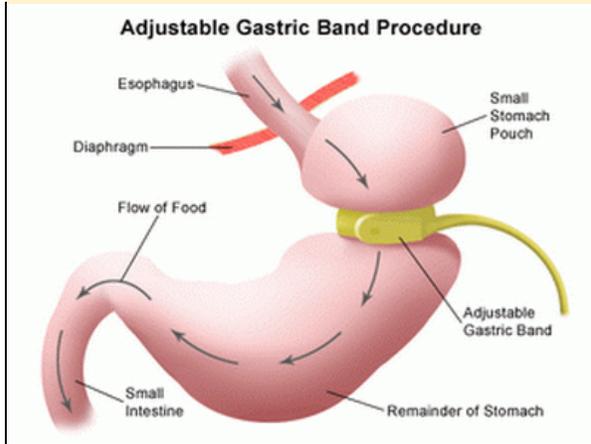
Endoszkópos lehetőségek



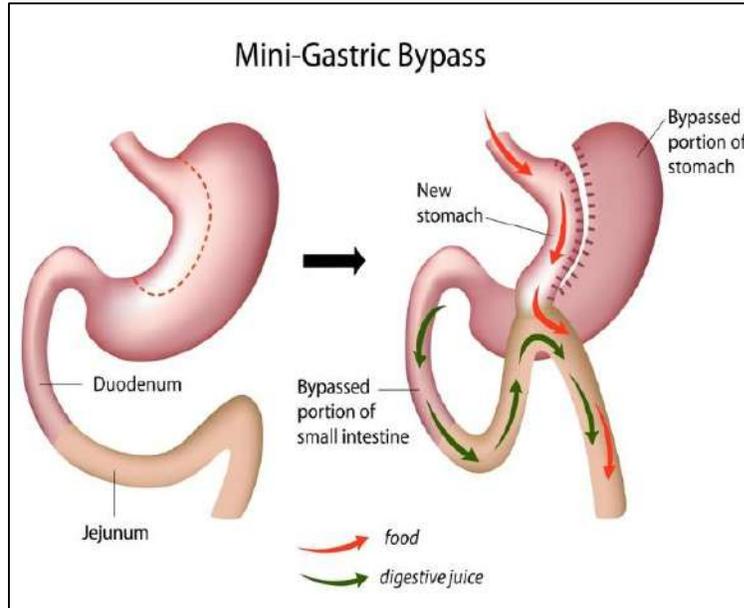
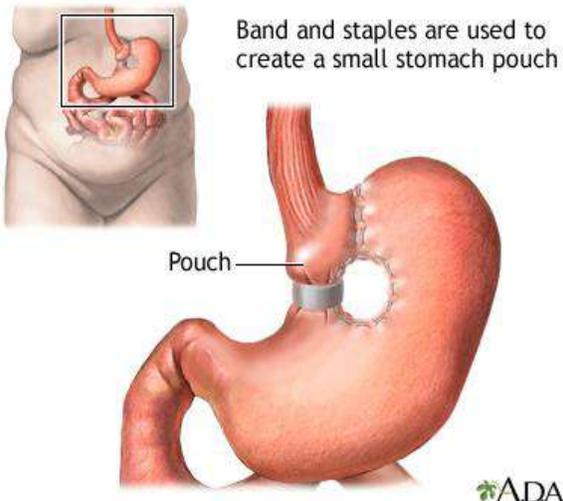
Endoscopic sleeve gastroplasty



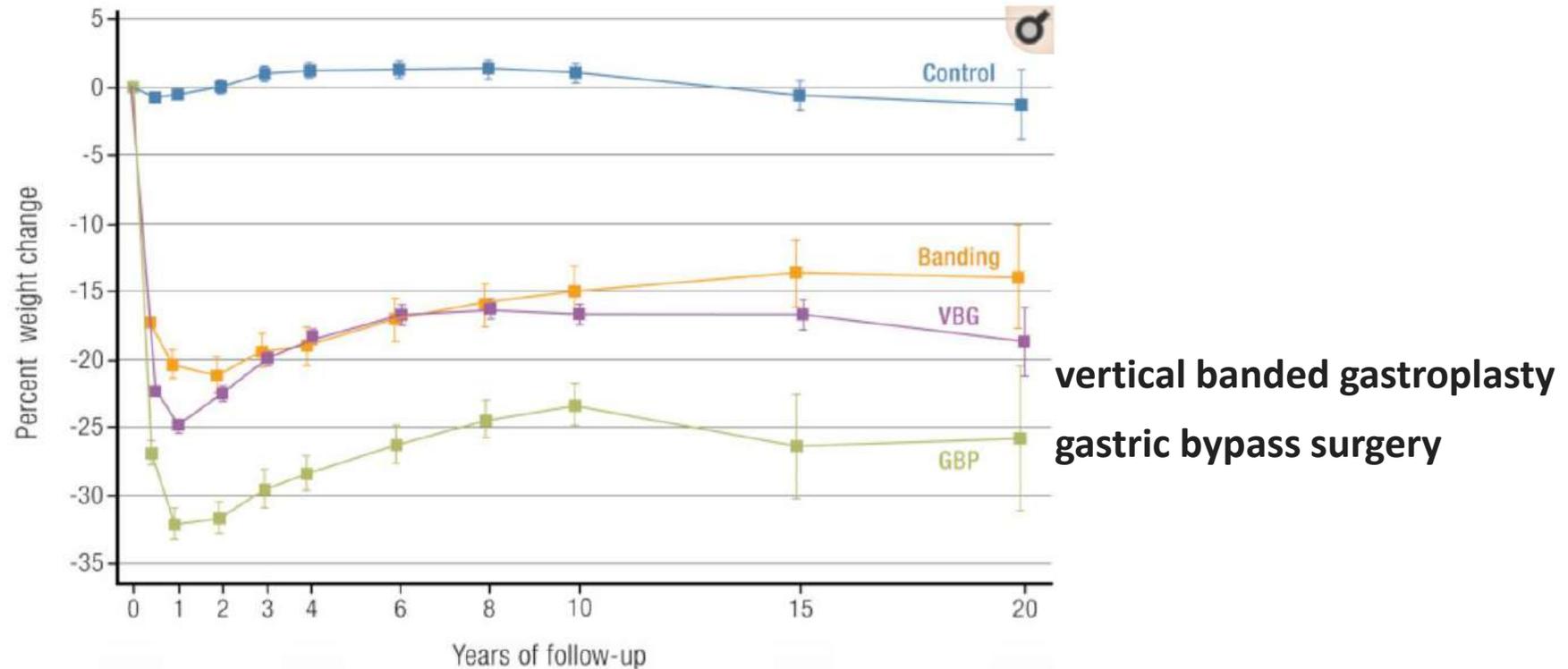
Laparoscopic bariatric surgery



vertical banded gastroplasty



Swedish Obese Subjects study

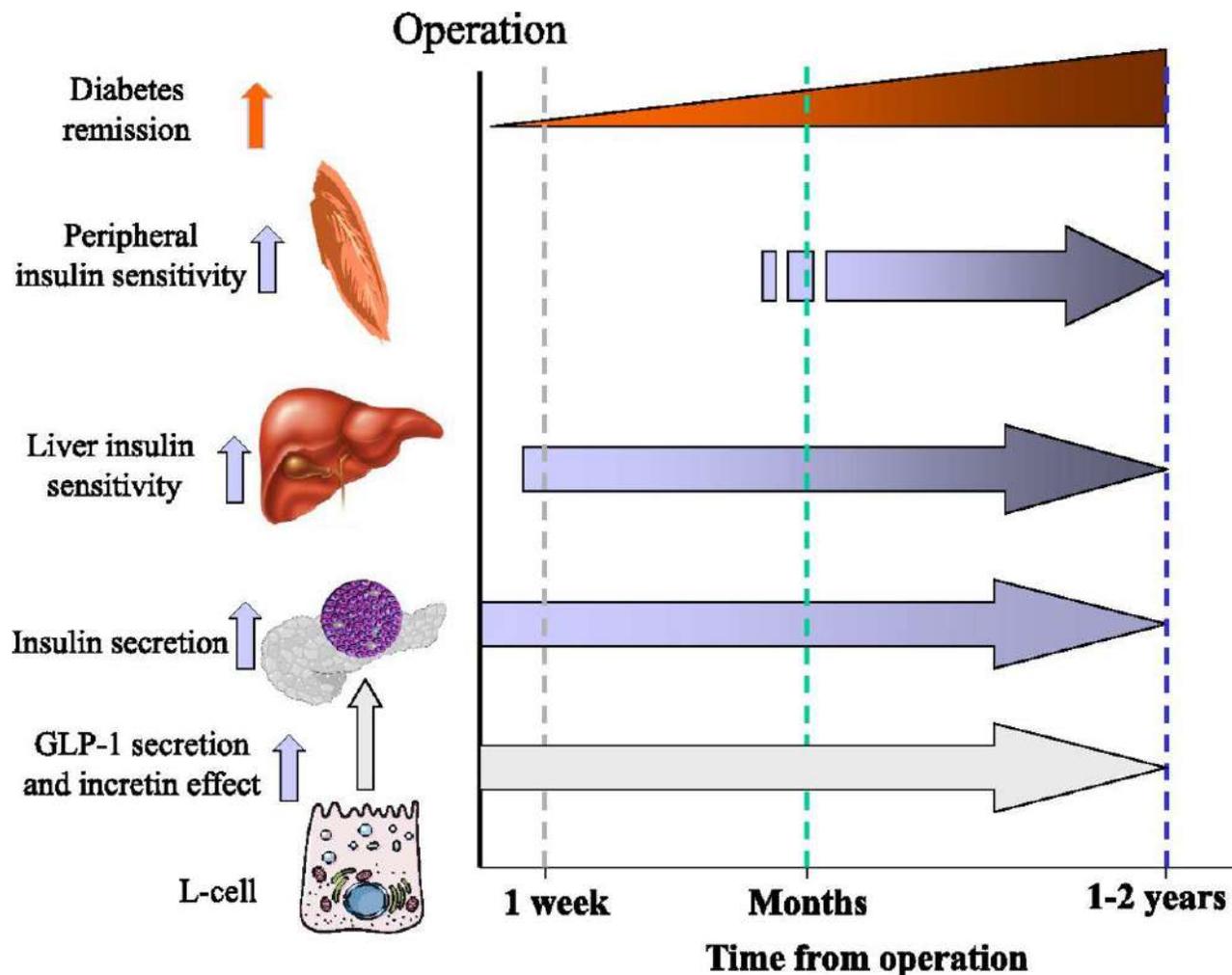


	Number examined					
	0	2	6	10	15	20
Control	2037	1490	1242	1267	556	176
Banding	376	333	284	284	150	50
VBG	1369	1086	967	1007	489	82

T2DM remisszió műtét után

Procedure	Excess Weight Loss (%)	Resolution of T2DM (%)
Gastric banding	46.2	56.7
Gastroplasty	55.5	79.7
RYGB	59.7	80.3
Biliopancreatic diversion	63.6	95.1

Mi történik a műtét után?



from the first day after RYGB or SG:

GLP-1 responses to a meal are exaggerated
→ **improved β -cell function**

the first week after surgery: the **hypocaloric diet** per se and the **improvement in liver insulin sensitivity** → marked effect on **fasting plasma glucose concentration**

After months and a major weight loss, **peripheral skeletal muscle insulin sensitivity also is enhanced.**

the different physiological mechanisms for remission of type 2 diabetes may differ in relation to time from surgery

the importance of noninsulin-mediated glucose disposal (glucose effectiveness) for glucose tolerance has not been described in detail after RYGB and SG.

Mitől függ, hogy a T2DM gyógyul-e az op.után?

GLP-1

- Op. után rögtön nagyon megnő a termelése (akár a korábbi 5-10x-ére az op. Után, 2 op. közt nincs lényegi különbség)

Ha a GLP-1-t blokkolják exendin 9-39el:

Salehi: **inzulin szekréció:30% ↓**

- Jørgensen: 1-hét-3. hó közt a **β-sejt funkció a műtét előtti szintre csökken**
(glükóz increment: 60%)

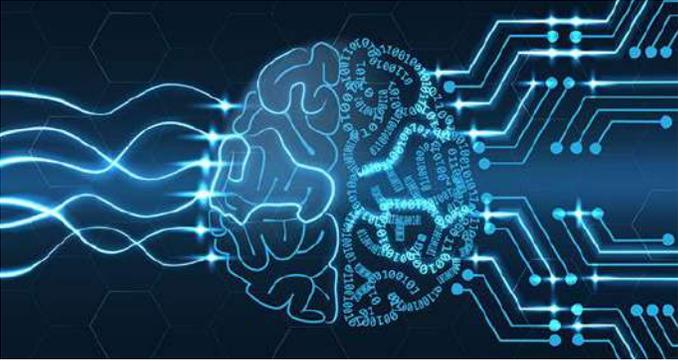
Kik nem kerülnek az op. után remisszióba?

Azok a betegek, akiknek a mixed meal teszt kapcsán mért inzulin szekréciós kapacitás a legkisebb volt az op. előtt és után (annak ellenére, hogy a GLP-1 szekréciójuk ugyanúgy javul az op után)

A műtét után javul az inzulin-szenzitivitás mindenképpen- elsősorban a veszített súly mértékével párhuzamosan

A remisszió prediktora:

- **béta sejt kapacitás**
- **súlyvesztés mértéke**

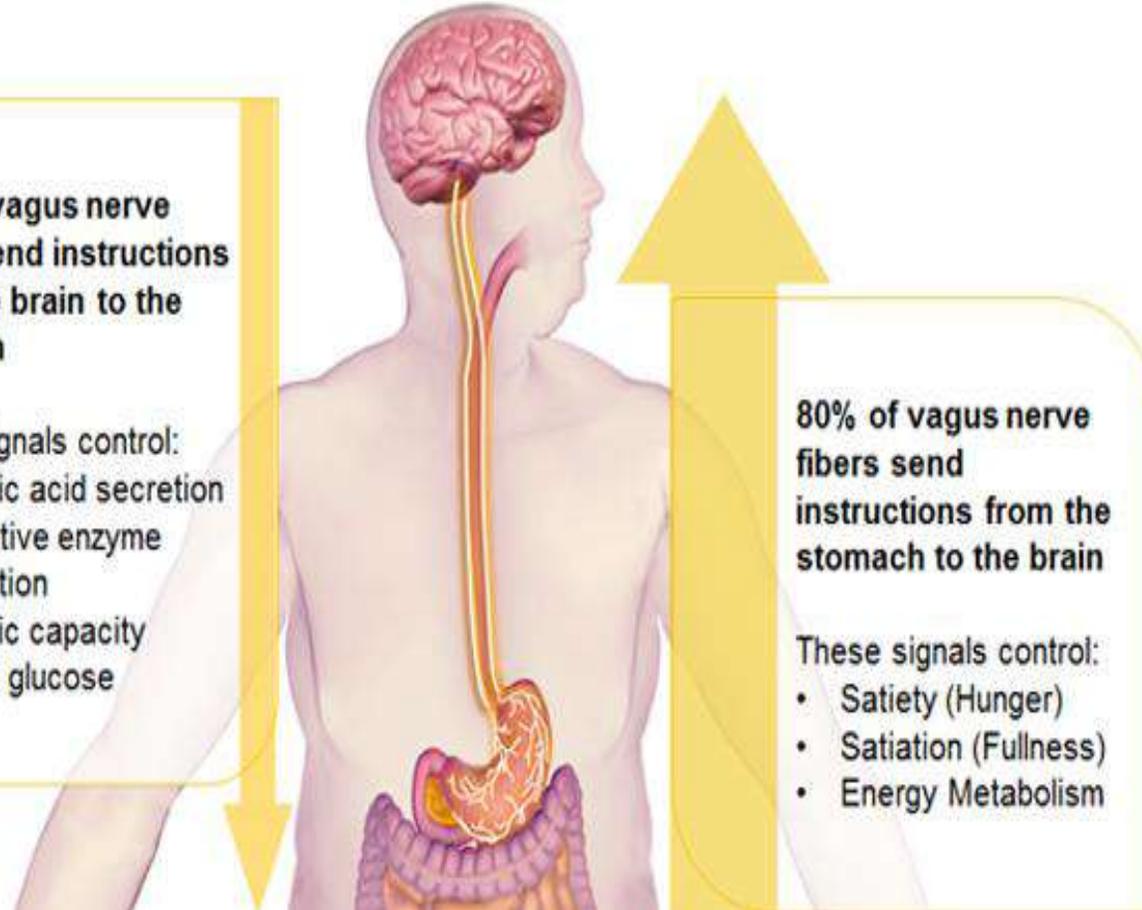


Gastric pacing/ vagal nerve stimulation

20% of vagus nerve fibers send instructions from the brain to the stomach

These signals control:

- Gastric acid secretion
- Digestive enzyme secretion
- Gastric capacity
- Blood glucose

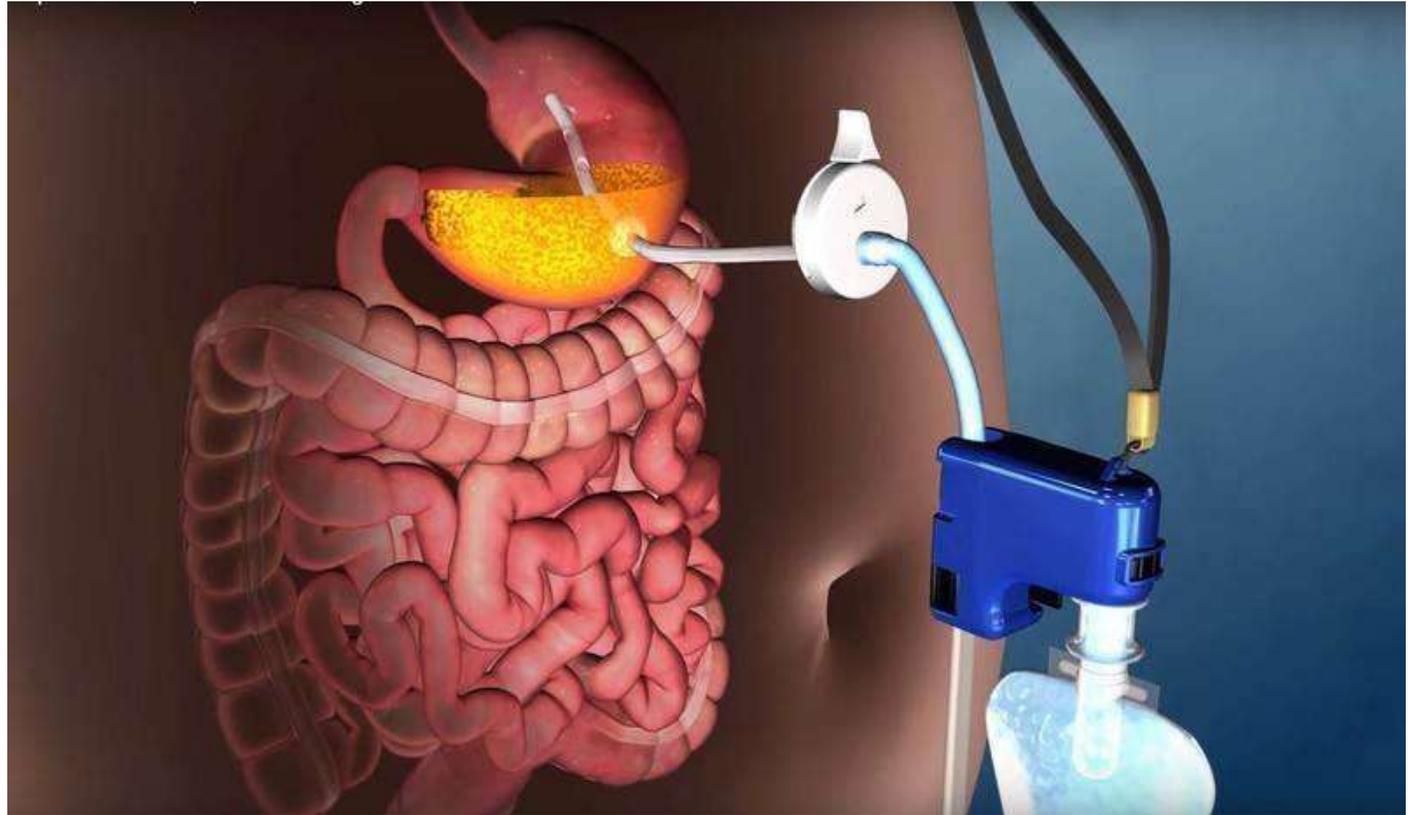


80% of vagus nerve fibers send instructions from the stomach to the brain

These signals control:

- Satiety (Hunger)
- Satiety (Fullness)
- Energy Metabolism

AspireAssist: a „gyomorporszívó”



aspiration therapy system
approved by FDA

remove about 30% of the ingested food from the stomach before the food enters the
small intestine

emptying the food after you eat and is ingested from the stomach into the toilet

Irányelv háziorvosoknak az elhízás ellátásával kapcsolatban USA, 2018

A **BMI** szerepeljen a beteg kartonján, de a BMI csak szűrő módszer, nem diagnosztikus erejű !

Az **obezitás magas zsírtartalom mellett jelnetős eü. rizikót jelent.**

Ne csak a BMI-t kezeljük (figyelembe venni a testösszetételt, etnikumot, derékkörfogatot)!

A **kezelés intenzitásának** megválasztásánál vegyük figyelembe a társbetegségeket és azok súlyosságát

Már enyhe testsúlycsökkenésnek is van kedvező hatása

Komolyabb szövődményeknél több súlyvesztés szükséges- akár sebészi megoldással

Dietetikai megfontolások: olyan diétát válasszunk, amihez a beteg „hű” tud maradni

Az életmódváltoztatás sikeres elsajátításához legalább 6 hónap alatt 14 konzultáció és egy éves utánkövetés szükséges

Gyógyszeres kezelés akkor is megfontolandó, ha ezzel a beteg tovább „hű” tud maradni a megszabott diétához -12-16 hetente felmérni a hatását- ha sikeres- folytassa

Az elhízás egy, az egész életet végigkísérő állapot, melynek egy életen keresztüli menedzsmentjére van szükség !!



Köszönöm a figyelmet!



**LÉGY KEDVES A KÖVÉR
EMBEREKHEZ**

Egy nap talán megmentik az életedet.

www.demotivalo.com

Drug (trade name)	Approval FDA/EMA (year)	Mechanism of action	Adverse events ^a	Contraindications ^b
Orlistat (Xenical, Alli)	FDA 1999 EMA 1998	Gastric and pancreatic lipase inhibitor	Oily rectal leakage, abdominal distress, abdominal pain, flatulence with discharge, fecal urgency, steatorrhea, fecal incontinence, increased defecation	Patients with chronic malabsorption syndrome or cholestasis, pregnancy
Phentermine/Topiramate (Qsymia)	FDA 2012	NE agonist/GABA agonist, glutamate antagonist	Elevation in heart rate, mood and sleep disorders, cognitive impairment, metabolic acidosis, paresthesia, dry mouth	Glaucoma, hyperthyroidism, during or within 14 days following the administration of monoamine oxidase inhibitors, hypersensitivity to sympathomimetic amines, pregnancy
Naltrexone/Bupropion (Contrave/Mysimba)	FDA 2014 EMA 2015	Opioid receptor antagonist/DA and NE reuptake inhibitor	Nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness, insomnia, dry mouth, diarrhea, sleep disorder	Chronic opioid use, acute opioid withdrawal, uncontrolled hypertension, seizure disorder, bulimia or anorexia nervosa, abrupt discontinuation of alcohol, benzodiazepines, barbiturates, and antiseizure drugs; concomitant use of MAOIs, patient receiving linezolid or IV methylene blue, pregnancy
Liraglutide (Saxenda)	FDA 2014 EMA 2015	GLP-1 analogue	Increased heart rate, hypoglycemia, constipation, diarrhea, nausea, vomiting, headache	Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, pregnancy
Semaglutide (Wegovy)	FDA 2021 EMA 2021	GLP-1 analogue	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, constipation, headache	Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, pregnancy
Setmelanotide (Imcivree)	FDA 2020 EMA 2021	MC4R agonist	Injection site reactions, hyperpigmentation, nausea, headache, diarrhea, vomiting, abdominal pain	None
Tirzepatide ^c	Under consideration by FDA	GIP/GLP-1 dual agonist	Nausea, diarrhea, decreased appetite, vomiting, constipation, dyspepsia, and abdominal pain	Personal or family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, known serious hypersensitivity to tirzepatide or any of the excipients

Abbreviations: DA, dopamine; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GABA, gamma-aminobutyric acid; GI, gastrointestinal; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; IV, intravenous; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; MC4R: melanocortin-4 receptor; NE, norepinephrine. ^aAdverse events presented here are those that are present in more than 10% of the population, based on the FDA approval leaflet. ^bContraindications are based on the FDA approval leaflet. ^cUnder expedited consideration for FDA approval.

Table 1: Anti-obesity medications: approval, mechanism of action, adverse events, and contraindications.

Drug (trade name) ^a	Main phase 3 trial (duration)	Arms (N) Co-intervention Drop-out rate (%)	Age Mean (SD) Gender Women (%)	Proportion (%) of participants losing ≥5% or ≥10% of baseline weight	HbA1c % change from baseline Mean (SD)	Lipid % change from baseline Mean (SD)	SBP/DBP Change from baseline (mmHg)
Orlistat (Xenical, Alli)	XENDOS (1 y) ^{b 58}	I: 120 mg TID (1487) C: placebo TID (1295) + reduced calorie diet and physical activity (1 km walk per day) Drop-out: NA	I: 43.0 (8.0) C: 43.7 (8.0) I: 55.2 C: 55.3	≥5% loss I: 73 C: 45 ≥10% loss I: 41 C: 21	NA	HDL-C/LDL-C I: +3.4 (NA)/-11.4 (NA) C: +8.5 (NA)/-1.6 (NA) TC/TG I: -8.8 (NA)/-6.2 (NA) C: -1.3 (NA)/-6.3 (NA)	I: -7.3/-3.6 C: -5.2/-2.6
	XENDOS (4 y) ^{b 58}	I: 120 mg TID (851) C: placebo TID (567) + reduced calorie diet and physical activity (1 km walk per day) Drop-out: I: 48% C: 66%	I: 43.0 (8.0) C: 43.7 (8.0) I: 55.2 C: 55.3	≥5% loss I: 53 C: 37 ≥10% loss I: 26 C: 16	NA	HDL-C/LDL-C I: +6.5 (NA)/-12.8 (NA) C: +9.1 (NA)/-5.1 (NA) TC/TG I: -7.9 (NA)/+2.4 (NA) C: -2.3 (NA)/+2.9 (NA)	I: -4.9/-2.6 C: -3.4/-1.9
Phentermine/Topiramate (Qsymia)	CONQUER (56 weeks) ^{c 65}	I1: 7.5 mg/46 mg (498) I2: 15 mg/92 mg (995) C: placebo (994) + standard LSM Drop-out: 31%	I1: 51.1 (10.4) I2: 51.0 (10.7) C: 51.2 (10.3) I1: 70 I2: 70 C: 70	≥5% loss I1: 62 I2: 70 C: 21 ≥10% loss I1: 37 I2: 48 C: 7	I1: 0.0 (0.7) I2: -0.1 (0.9) C: +0.1 (0.9)	HDL-C/LDL-C I1: +5.2 (19.4)/-3.7 (25.6) I2: +6.8 (20.8)/-6.9 (27.4) C: +1.2 (20.8)/-4.1 (27.4) TC/TG I1: -4.9 (15.4)/-8.6 (49.5) I2: -6.3 (17.0)/-10.6 (52.9) C: -3.3 (17.0)/+4.7 (52.9)	I1: -4.7/-3.4 I2: -5.6/-3.8 C: -2.4/-2.7
	SEQUEL (56-week extension of CONQUER) ^{c 66}	I1: 7.5 mg/46 mg (153) I2: 15 mg/92 mg (295) C: placebo (227) + standard LSM Drop-out: I1: 8.4% I2: 10.5% C: 4.9%	I1: 52.2 (10.6) I2: 51.2 (10.4) C: 52.7 (9.8) I1: 69.3 I2: 66.1 C: 64.8	≥5% loss I1: 75 I2: 79 C: 30 ≥10% loss I1: 50 I2: 54 C: 12	I1: +0.01 (0.6) I2: 0.0 (0.6) C: +0.2 (0.4)	HDL-C/LDL-C I1: +7.3 (NA)/-4.6 (NA) I2: +11.9 (NA)/-5.6 (NA) C: +4.7 (NA)/-10.7 (NA) TC/TG I1: NA/-12.5 (NA) I2: NA/-13.7 (NA) C: NA/+0.4 (NA)	I1: -4.7/-3.7 I2: -4.3/-3.5 C: -3.2/-3.9
	EQUIP (56 weeks) ^{c 64}	I1: 3.75 mg/23 mg (234) I2: 15 mg/92 mg (498) C: placebo (498) + standard LSM Drop-out:	I1: 43.0 (11.0) I2: 41.9 (12.2) C: 43.0 (11.8) I1: 83.4 I2: 82.8	≥5% loss I1: 45 I2: 67 C: 17 ≥10% loss	NA	HDL-C/LDL-C I1: +0.5 (17.1)/-7.7 (19.8) I2: +3.5 (18.3)/-8.4 (20.9) C: 0.0 (18.3)/-5.5 (20.9) TC/TG	I1: -1.8/-0.1 I2: -2.9/-1.5 C: +0.9/+0.4

Naltrexone/ Bupropion (Contrave)	COR-I (56 weeks) ^{c 70}	I1: 4 mg/90 mg, 2 tablets BID (578) I2: 8 mg/90 mg, 2 tablets BID (583) C: placebo BID (581) + standard LSM Drop-out: I1: 24% I2: 21% C: 27%	I1: 44.4 (11.3) I2: 44.4 (11.1) C: 43.7 (11.1) I1: 85 I2: 85 C: 85	≥5% loss I1: 39 I2: 48 C: 16 ≥10% loss I1: 20 I2: 25 C: 7	NA	HDL-C/LDL-C I1: +7.6 (21.6)/-1.5 (25.7) I2: +8.0 (21.0)/-2.0 (21.3) C: +0.8 (21.7)/-0.5 (25.8) TC/TG I1: NA/-8.0 (43.0) I2: NA/-12.7 (155.7) C: NA/-3.1 (44.3)	% change I1: +0.3/+0.1 I2: -0.1/0.0 C: -1.9/-0.9
	COR-II (56 weeks) ^{c 71}	I: 8 mg/90 mg, 2 tablets BID (1001) C: placebo BID (495) + standard LSM Drop-out: I: 15% C: 21%	I: 44.3 (11.2) C: 44.4 (11.4) I: 84.6 C: 84.8	≥5% loss I: 50 C: 17 ≥10% loss I: 28 C: 6	NA	Mean change (mg/dl) HDL-C/LDL-C I: +3.6 (10.6)/-6.2 (23.8) C: -0.9 (10.7)/-2.1 (27.7) % change TC/TG I: NA/-9.8 (4.97) C: NA/-0.5 (2.09)	I: +0.6/+0.4 C: -0.5/+0.3
	COR-BMOD (56 weeks) ^{c 72}	I: 8 mg/90 mg, 2 tablets BID (591) C: placebo BID (202) + intensive group behavior modification Drop-out: I: 11% C: 20%	I: 45.9 (10.4) C: 45.6 (11.4) I: 89.3 C: 91.6	≥5% loss I: 66 C: 42 ≥10% loss I: 42 C: 20	NA	HDL-C/LDL-C I: +9.4 (24.7)/+7.1 (34.0) C: +2.8 (22.8)/+10.0 (31.2) TC/TG I: NA/-16.6 (38.4) C: NA/-8.5 (38.8)	NA

(Table 2 continues on next page)

Drug (trade name) ^a	Main phase 3 trial (duration)	Arms (N) Co-intervention Drop-out rate (%)	Age Mean (SD) Gender Women (%)	Proportion (%) of participants losing ≥5% or ≥10% of baseline weight	HbA1c % change from baseline Mean (SD)	Lipid % change from baseline Mean (SD)	SBP/DBP Change from baseline (mmHg)
(Continued from previous page)							
Liraglutide (Saxenda)	SCALE Obesity and Prediabetes (56 weeks) ^{c 76}	I: 3.0 mg QD (2487) C: placebo (1244) + standard LSM Drop-out: I: 12% C: 21%	I: 45.2 (12.1) C: 45.0 (12.0) I: 78.7 C: 78.1	≥5% loss I: 63 C: 27 ≥10% loss I: 33 C: 11	I: -0.3 (0.3) C: -0.1 (0.3)	Mean change (mg/dl) HDL-C/LDL-C I: +2.3 (NA)/-3.0 (NA) C: +0.7 (NA)/-1.0 (NA) TC/TG I: -3.1 (NA)/-13.3 (NA) C: -1.0 (NA)/-5.5 (NA)	I: -4.2/-2.6 C: -1.5/-1.9
	SCALE Obesity and Prediabetes Extension (160 weeks) ^{c 79}	I: 3.0 mg QD (1505) C: placebo (749) + standard LSM Drop-out: 65%	I: 47.5 (11.7) C: 47.3 (11.8) I: 76 C: 77	≥5% loss I: 50 C: 24 ≥10% loss I: 23 C: 10	I: -0.3 (0.3) C: +0.1 (0.3)	NA	I: -3.2/-2.3 C: -0.5/-1.9
	SCALE Maintenance (56 weeks) ^{c 77}	I: 3.0 mg QD (207) C: placebo (206) All participants had weight loss of ≥5% from a low-calorie diet before randomization Drop-out: I: 8% C: 11%	I: 45.9 (11.9) C: 46.5 (11.0) I: 84 C: 79	≥5% loss I: 51 C: 22 ≥10% loss I: 26 C: 6	I: -0.1 (0.3) C: 0.1 (0.3)	HDL-C/LDL-C I: +7.7 (7.7)/+7.7 (23.2) C: +3.9 (7.7)/+11.6 (23.2) TC/TG I: +7.7 (27.1)/0.0 (44.3) C: +11.6 (27.1)/+0.1 (44.3)	I: +0.2/+1.4 C: +2.8/+1.2
	SCALE IBT (56 weeks) ⁷⁸	I: 3.0 mg QD (142) C: placebo (140) + intensive behavioral therapy ^d Drop-out: I: 0.7% C: 7.1%	I: 45.4 (11.6) C: 49.0 (11.2) I: 83.8 C: 82.9	≥5% loss I: 62 C: 39 ≥10% loss I: 31 C: 20	I: -0.2 (NA) C: -0.1 (NA)	Mean change (mg/dl) HDL-C/LDL-C I: +1.9 (NA)/-1.5 (NA) C: +1.2 (NA)/+1.5 (NA) TC/TG I: -1.5 (NA)/-15.0 (NA) C: +2.3 (NA)/-4.4 (NA)	I: -2.8/-10 C: -0.6/-0.8
Semaglutide (Wegovy)	STEP 1 (68 weeks) ⁸²	I: 2.4 mg weekly (1306) C: placebo (655) + standard LSM Drop-out: NA	I: 46 (13.0) C: 47 (12.0) I: 73.1 C: 76	≥5% loss I: 86 C: 32 ≥10% loss I: 69 C: 12	I: -0.4 (NA) C: -0.1 (NA)	HDL-C/LDL-C ^e I: 1.0 (NA)/0.9 (NA) C: 1.0 (NA)/1.0 (NA) TC/TG ^e I: 0.9 (NA)/0.7 (NA) C: 1.0 (NA)/0.9 (NA)	I: -6.2/-1.1 C: -0.4/-0.4

Semaglutide (Wegovy)	STEP 1 (68 weeks) ⁸²	I: 2.4 mg weekly (1306) C: placebo (655) + standard LSM Drop-out: NA	I: 46 (13.0) C: 47 (12.0) I: 73.1 C: 76	≥5% loss I: 86 C: 32 ≥10% loss I: 69 C: 12	I: -0.4 (NA) C: -0.1 (NA)	HDL-C/LDL-C ^e I: 1.0 (NA)/0.9 (NA) C: 1.0 (NA)/1.0 (NA) TC/TG ^e I: 0.9 (NA)/0.7 (NA) C: 1.0 (NA)/0.9 (NA)	I: -6.2/-1.1 C: -0.4/-0.4
	STEP 4 - maintenance (68 weeks) ⁸³	I: 2.4 mg weekly (535) C: placebo (268) All participants received Semaglutide 2.4 mg weekly for 20 weeks and were randomized to continued drug or placebo afterwards Drop-out: I: 1% C: 1%	I: 47 (12.0) C: 46 (12.0) I: 80.2 C: 76.5	≥5% loss I: 89 C: 48 ≥10% loss I: 79 C: 20	I: -0.1 (0.7) C: +0.1 (0.0)	HDL-C/LDL-C I: +18 (17.8)/+1 (23.6) C: +18 (25.0)/+8 (20.9) TC/TG I: +5 (11.7)/-6 (41.4) C: +11 (12.6)/+15 (66.8)	I: +0.5/+0.3 C: +4.4/+0.9
	STEP 3 - IBT (68 weeks) ⁸⁴	I: 2.4 mg weekly (407) C: placebo (204) + lifestyle intervention ^f Drop-out: I: 6% C: 5%	I: 46 (13.0) C: 46 (13.0) I: 77.4 C: 88.2	≥5% loss I: 87 C: 48 ≥10% loss I: 75 C: 27	I: -0.5 (NA) C: -0.3 (NA)	HDL-C/LDL-C I: +6.5 (NA)/-4.7 (NA) C: +5.0 (NA)/+2.6 (NA) TC/TG I: -3.8 (NA)/-22.5 (NA) C: +2.1 (NA)/-6.5 (NA)	I: -5.6/-3.0 C: -1.6/-0.8
Setmelanotide (Imcivree)	Placebo for a short period, then all took treatments (52 weeks) ^{9 24}	2 single-arm trials: Trial 1: patients with POMC deficiency receiving Setmelanotide Trial 2: patients with LEPR deficiency receiving Setmelanotide	Trial 1: 18 (6.2) Trial 2: 23.7 (8.4) Trial 1: 50% Trial 2: 73%	≥5% loss Trial 1: 90 Trial 2: 64 ≥10% loss Trial 1: 80 Trial 2: 45	Trial 1: -0.3 (NA) Trial 2: -0.2 (NA)	HDL-C/LDL-C Trial 1: 45.0 (43.8)/-7.6 (23.1) Trial 2: 19.6 (24.0)/-10.0 (12.1) TC/TG Trial 1: NA (NA)/-36.6 (30.4) Trial 2: NA (NA)/-7.0 (26.6)	Trial 1: -1.8/-1.6 Trial 2: -6.6/-1.2

(Table 2 continues on next page)

Drug (trade name) ^a	Main phase 3 trial (duration)	Arms (N) Co-intervention Drop-out rate (%)	Age Mean (SD) Gender Women (%)	Proportion (%) of participants losing ≥5% or ≥10% of baseline weight	HbA1c % change from baseline Mean (SD)	Lipid % change from baseline Mean (SD)	SBP/DBP Change from baseline (mmHg)
(Continued from previous page)							
Tirzepatide ^h	SURMOUNT-1 (72 weeks) ⁹⁵	I1: 5 mg weekly (630) I2: 10 mg weekly (636) I3: 15 mg weekly (630) C: placebo (643) All participants received tirzepatide or placebo, administered subcutaneously once weekly as an adjunct to lifestyle intervention. Drop-out: Total: 14% I: 10%	I1: 45.6 (12.7) I2: 44.7 (12.4) I3: 44.9 (12.3) C: 44.4 (12.5) I1: 67.6 I2: 67.1 I3: 67.5 C: 67.8	≥5% loss I1: 85 I2: 89 I3: 91 C: 35 ≥10% loss I1: 69 I2: 78 I3: 84 C: 19	NA	Pooled Tirzepatide Groups HDL-C/LDL-C I: 8.0/-5.8 C: -0.7/-1.7 TC/TG I: -4.8/-24.8 C: -1.8/-5.6	Pooled Tirzepatide Groups I: -7.2/-4.8 C: -1.0/-0.8
<p>Abbreviations: BID, twice daily; DBP; Diastolic Blood Pressure; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LEPR, Leptin receptor; LSM, lifestyle modification; NA, not available; POMC, Pro-opiomelanocortin; QD, once per day; RD, registered dietitian; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TGs, triglycerides; TID, three times daily; y, year. ^aParticipants weighing less than 91 kg at randomization were prescribed 1200 kcal per day, while a caloric prescription was calculated for participants weighing between 91 and 136 kg by body weight in pounds multiplied by 6. Participants weighing more than 136 kg, they were prescribed an 1800 kcal diet per day. All were prescribed 100 min of physical activity per week, and it was increased by 25 min every four weeks, with an ultimate goal of 250 min per week. ^bParticipants who dropped out were excluded from the primary analysis. ^cNon-compliant participants were excluded from the analysis. ^dAdapted from the Diabetes Prevention Program and delivered by registered dietitians. The program included recommendations for diet, physical activity, and behavior change. ^eRatio of measurement at 68 weeks over baseline. ^fAll participants received a diet prescription and physical activity prescription. Participants had 30 individual intensive behavioral therapy visits with a registered dietitian. ^gTrial consisted of a dose titration phase, then an 8-week placebo-controlled withdrawal phase, then a 32 additional weeks of open-label treatment. ^hUnder expedited consideration for FDA approval.</p>							
Table 2: Summary of landmark randomized controlled trials of the FDA approved anti-obesity medications (excluding trials in diabetes mellitus).							

Az elhízott beteg anamnézisének felvétele és a javasolt vizsgálatok

Az elhízás kezelése és megelőzése, táplálkozás, testmozgásorvosi lehetőségek - Hazai szakmaközi ajánlás - Orvosi Hetilap-2021.162. évfolyam, 9. szám-323–335.

Táplálkozási anamnézis

- A táplálkozási szokások (gyakoriság, mennyiség, időzítés) felmérése
- Az étkezési zavarok (például bulimia, éjszakai evés) kizárása
- Hízott-e 20 éves korától 10 kg-nál többet?

Megbetegedések

- Fennáll-e diabetes, hypertonia, vagy utal-e erre gyanú?
- A fentiek előfordulása a családban
- Volt-e epeköve, epehólyag-betegsége?
- Depresszió, mentális betegségek jelenléte
- *Nőknél:* a menstruációs ciklusra és a menopauzára vonatkozó kérdések

Gyógyszerelés

- Aktuális és korábbi
- Dohányzás (elhagyása)
- Napközben gyakran elalszik-e?

Fizikai aktivitás

- Sportolás (jellege, mennyisége, gyakorisága; korábban és aktuálisan)
- Fizikai munka végzése, munkakör, otthoni tevékenységek
- Mozgásszegény életmód?

Motiváció, változtatási szándék

- Korábbi testsúlycsökkentési próbálkozás?
- Miért akar fogyni?
- Kész-e megváltoztatni étkezését, életmódját?
- Ételeinek elkészítéséhez van-e elég ideje, pénze?
- Hajlandó-e sportolni, milyen sportot, van-e hozzá elég pénze?
- Kap-e családi, baráti, munkahelyi támogatást?
- Miért voltak sikertelenek/sikeresek a korábbi fogyókúrái?

Fizikális vizsgálatok

- Testtömeg, derékkörfogat és magasságmérés, a BMI számítása
- Vérnyomásmérés (megfelelő méretű mandzsettával)
- EKG (szükség esetén)

Laboratóriumi vizsgálatok (minimálisan)

- Éhomi vércukor
- Lipidprofil (össz-, HDL- és LDL-koleszterin, triglicerid)
- Szérumhúgysav
- Májfunkciók
- TSH (eltérés esetén a pajzsmirigyhormonok)
- Gyanú esetén: endokrinológiai vizsgálatok

CV-rizikó felmérése

Hasi ultrahang (NAFLD gyanúja esetén)

Alvási diagnosztikai laboratóriumi vizsgálat (OSAS gyanúja esetén)

BMI = testtömegindex; CV = cardiovascularis; EKG = elektrokardiográfia; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; OSAS = alvási apnoe szindróma; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

Providing a common language for obesity: the European Association for the Study of Obesity obesity taxonomy

Jacqueline Bowman-Busato^{1,8}, Lucas Schreurs^{2,8,10}, Jason C. G. Halford^{1,3,4}, Volkan Yumuk^{1,5}, Grace O'Malley^{1,6}, Euan Woodward¹, Diederik De Cock^{2,9} and Jennifer L. Baker^{1,7,9}

© The Author(s) 2024

BACKGROUND: The basis for a high-performing and resilient healthcare system is having a common, precise, and scientifically accurate language used across all stakeholder groups. However, such a common language is lacking for obesity. Therefore, the European Association for the Study of Obesity undertook a taxonomy initiative to provide standardised language for obesity as commonly used from policy to practice for other major policy-prioritised non-communicable diseases (NCDs).

METHODS: An online Delphi consensus study was conducted, involving a panel of experts representing stakeholder groups of policymakers, healthcare professionals, people with lived experience, and researchers. Based on the understanding of obesity as an adiposity-based chronic disease, 54 statements demarcated into definition, scope and contextual usage were developed across six themes: Definition of obesity, Causes, onset and progression, Obesity prevention, Screening and early diagnosis, Treatment and management, Obesity consequences.

RESULTS: Of the 194 invited experts, 70 (36%), 63 (33%), and 58 (30%) experts participated in rounds one, two, and three, respectively. Consensus was achieved on 70% of the proposed definitions, scope, and contextual usage after round one, 94% after round two and 100% after round three. The Definition of Obesity theme included distinctions between population-level indicators and individual-level signs of obesity, and how pre-obesity was defined. The Causes, Onset and Progression theme characterised the timing of obesity development. The Obesity Prevention theme explicitly differentiated between health promotion and primary prevention. Both the Screening and Early Diagnosis, and the Treatment and Management themes defined concepts supporting a continuum of care model. The Consequences of Obesity theme encompassed health and socio-economic outcomes.

CONCLUSION: The taxonomy provides a contemporary evidence-based language about obesity that aligns with language used for policy-prioritised NCDs. The taxonomy is useful for education, advocacy, and communication and can be used by policymakers, healthcare professionals, people living with obesity, researchers, and health system users.

International Journal of Obesity; <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01565-9>

Definition of obesity

- Pre-obesity
- Disease staging frameworks
- Indicators
- Signs

Causes, onset and progression factors

Prevention

- Health promotion
- Primary prevention

Screening and early diagnosis

- Screening
- Early diagnosis

Treatment and management

- Outcomes
- Shared decision making

Obesity consequences: health and socio-economic

Köszönöm a figyelmet!



Köszönöm a figyelmet!

