

A liraglutid szerepe az obezitással társult pitvarfibrilláció kezelésében

Keller Nóra,¹ Viola Réka,^{1,2} Várkonyi Tamás,³ Lengyel Csaba,³ Vágvölgyi Anna,^{3*} Vámos Máté^{4*}

* megosztott utolsó szerzők

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

² Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

³ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere és Endokrinológiai Centrum

⁴ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum

Kulcsszavak

- GLP-1-receptoragonista
- liraglutid
- obezitás
- pitvarfibrilláció

Összefoglalás

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós szívritmuszavar, előfordulása az idősebb populáció és az egyre hatékonyabb diagnosztikai módszerekkel történő felismerés miatt folyamatosan növekszik. Az obezitás a PF egyik legfontosabb módosítható rizikófaktoraként jelentős szerepet játszik a ritmuszavar kialakulásában és progressziójában. Az elhízás nem csupán a PF előfordulási kockázatát növeli, hanem a kapcsolódó súlyos szövődmények (például a stroke, szívelégtelenség) rizikóját is. A PF kezelése kapcsán az érdemi testtömeg-redukció, különösen a katéteres abláció előtt és után, jelentősen csökkentheti a ritmuszavar visszatérésének rizikóját és javíthatja a betegek hosszú távú prognózisát. A GLP-1-receptoragonista liraglutid ígéretes eredményeket mutatott az elhízás kezelésében, és potenciálisan csökkentheti a PF kialakulásának kockázatát a testsúly és a kapcsolódó metabolikus paraméterek javításával. A liraglutidterápia alkalmazása hozzájárulhat az elhízott betegek kardiovaszkuláris kockázatának csökkentéséhez és ezáltal a PF incidenciájának mérsékléséhez. A rendelkezésre álló adatok alapján a GLP-1-receptoragonizmuson alapuló terápiák integrálása a PF-ben szenvedő betegek ellátási stratégiájába kedvezőnek tűnik a ritmuszavar eredményes megelőzése és kezelése szempontjából.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Keller Nóra

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Belgyógyászati Klinika

6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail: keller.nora@med.u-szeged.hu

Közlésre érkezett: 2025. február 17.
Közlésre elfogadva: 2025. április 10.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



Key words

- atrial fibrillation
- obesity
- liraglutide
- glucagon-like peptide-1-receptor-agonist

The role of liraglutide in the management of obesity-associated atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent cardiac arrhythmia, with its prevalence continuously increasing due to the aging population and the enhanced detection facilitated by increasingly effective diagnostic methods. Obesity is a key modifiable risk factor in AF, playing a significant role in the onset and progression of the arrhythmia. Obesity not only increases the risk of AF occurrence but also elevates the risk of severe complications, such as stroke and heart failure. In the treatment of AF, substantial weight reduction, especially before and after catheter ablation, can significantly reduce the risk of arrhythmia recurrence and improve long-term prognosis. The glucagon-like peptide (GLP)-1-receptor-agonist liraglutide has demonstrated promising results in obesity management and may potentially reduce the risk of AF development by improving body weight and related metabolic parameters. The use of liraglutide therapy may contribute to reduce cardiovascular risk in obese patients, thereby facilitating to lower the incidence of AF. Based on the available scientific data, integrating GLP-1-receptor-agonist-based therapies into the management strategies of patients with AF appears beneficial for the effective prevention and treatment.

A PITVARFIBRILLÁCIÓ EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS RIZIKÓTÉNYEZŐI

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós szívritmuszavar a felnőttek esetében, előfordulását az Európai Unióban az 55 év feletti személyek körében 2010-ben 8,8 millióra becsülték, mely 2060-ra várhatóan 17,9 millióra emelkedik majd.¹ A PF előfordulása tehát a következő 35 évben várhatóan legalább kétszeresére nő,² leginkább az idősödő populáció és a korábbiakban fel nem ismert PF mind hatékonyabb diagnosztikus lehetőségei következtében.³ A PF jelentős morbiditással és mortalitással jár, komoly terhet jelent a betegek és az ellátó egészségügyi rendszer számára.⁴ A PF-fel járó legfontosabb súlyos szövődmények (stroke, gyakoribb kórházi kezelések, csökkent terhelhetőség, az életminőség és a balkamra-funkció romlása miatti szívelégtelenség, nagyvérköri embolizáció, fokozott mortalitás) megelőzése az orvosi kezelés fő célját képezi.⁴

Az életkor növekedése a PF egyik legfontosabb kockázati tényezője. A PF progresszióját különböző társbetegségek is okozhatják vagy fokozhatják, így a ritmuszavar

közvetlen terápiája mellett ezek lehetőség szerinti kezelése is kulcsfontosságú. A legfontosabb ilyen társbetegségek a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a szívelégtelenség, a koszorúér-betegség, a krónikus vesebetegség, az obezitás és az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS).^{5,6} Módosítható rizikófaktorokként tartjuk számon a hipertóniát, az obezitást, a diabetes mellitust, a fizikai inaktivitást, az OSAS-t, az alkoholfogyasztást, a diszlipidémia egyes formáit és a dohányzást. A nem vagy csak részben módosítható rizikófaktorok pedig az öregedés, a genetikai háttér, a szívelégtelenség, a koszorúér-betegség (CAD), a különböző szívbillentyű-betegségek és a krónikus obstruktív tüdőbetegség.⁴

Prospektív kohorsz tanulmányok azt sugallják,⁷ hogy a módosítható kockázati tényezők hatékony kontrollja javíthatja az aritmiamentes túlélést. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) 2020-as irányelvében⁴ ún. „ABC” megközelítést javasolta a PF-ben szenvedő betegek kezelése során, melyben az antikoagulálás („A”) és a tünetek csökkentését célzó terápiák („B”) mellett harmadik, azaz „C” szempontként a társbetegségek/rizikófaktorok felismerése és megfelelő kezelése szerepelt. A közelmúltban

megjelent, 2024-es ESC-irányelv olyan mértékű hangsúlyt fektet a társbetegségek kezelésére, hogy a korábbi „ABC” megközelítés helyett immáron az ún. „CARE” stratégia alkalmazása a javasolt, melyben a társbetegségek kezelésére vonatkozó „C” pont egyenesen az első helyre került (1. táblázat).⁶

Általános cél a hipertenzió irányelvekhez igazodó menedzsmentje, a minimum 10%-os testsúlyredukció, a minimum 10%-os HbA_{1c}-csökkentés, de ideálisan a cél a HbA_{1c}-szint 6,5% alá csökkentése, a fizikai aktivitás fokozása, az esetlegesen fennálló OSAS diagnosztizálása és kezelése, az alkoholbevitel csökkentése vagy a rendszeres fogyasztóknál annak elhagyása, a hiperlipidémia irányelvekhez igazodó menedzsmentje, valamint a dohányzás abbahagyása (2. táblázat).⁴ A jelen összefoglaló közlemény az imént említett rizikófaktorok közül,

a napjainkban egyre nagyobb figyelmet kapó obezitás és a PF összefüggéseire, illetve legújabb kezelési lehetőségeire fókuszál.

I A PITVARFIBRILLÁCIÓ MODERN KEZELÉSE

A pitvarfibrillációban szenvedő betegek ellátása során – a legújabb európai ajánlásoknak megfelelően⁶ – betegközpontú és integrált megközelítés, az ún. „PF-CARE” útvonal követendő (1. táblázat), ahol első helyen szerepel a társbetegségek menedzsmentje:

- Comorbidity and risk factor management – Társbetegségek és rizikófaktorok kezelése
- Avoid stroke and thromboembolism – Stroke és tromboembólia megelőzése

1. táblázat. A pitvarfibrilláció kezelésének multidiszciplináris megközelítése a 2024-es ESC-irányelv alapján – „PF-CARE” útvonal⁶

Társbetegségek és rizikófaktorok kezelése	Stroke és tromboembólia megelőzése	Tünetek csökkentése frekvencia- és ritmuskontrollal	Dinamikus újraértékelés
Comorbidity and risk factor management	Avoid stroke and thromboembolism	Reduce symptoms by rate and rhythm control	Evaluation and dynamic reassessment
• életmód-optimalizáció • kardiológia • belgyógyászat • idősek otthona	• alapellátás • kardiológia • neurológia • ápolás • antikoaguláció • e-egészségügy	• alapellátás • kardiológia • elektrofiziológia • szívsebészet • e-egészségügy	• alapellátás • kardiológia • gyógyszerterápia • ápolás • család/gondozók • e-egészségügy

2. táblázat. A pitvarfibrilláció módosítható rizikótényezői és kezelésük a ritmuskontroll hatékonyságának növelése céljából a 2020-as ESC-irányelv alapján⁴

Rizikótényező	Kezelés
Magas vérnyomás	Irányelvekhez igazodó menedzsment
Cukorbetegség	Több mint 10%-os HbA _{1c} -csökkentés, cél-HbA _{1c} : <6,5%
Obezitás, túlsúly	Legalább 10%-os súlycsökkenés, cél-BMI <27 kg/m ²
Dohányzás	Abbahagyás
Hiperlipidémia	Irányelvekhez igazodó menedzsment
Alkohol	Fogyasztás redukálása, rendszeres fogyasztókban absztinencia
Alvási apnoe	Diagnózis és kezelés
Fizikai aktivitás	Növelés

- Reduce symptoms by rate and rhythm control – Tünetek csökkentése frekvencia- és ritmuskontrollal
- Evaluation and dynamic reassessment – Dinamikus újraértékelés

A tünetek javítását célzó terápiák közül a legfontosabb cél – amennyiben még lehetséges – a sinusritmus visszaállítása, amelyre gyógyszeres és intervenciós lehetőségek állnak rendelkezésre. A jelenleg elérhető antiaritmiás szerek többsége sajnos csak kis hatékonysággal akadályozza meg a PF kiújulását, ráadásul alkalmazásuk jelentős mellékhatásokkal is járhat.^{8,9} Robosztus klinikai evidenciák igazolják azonban, hogy a katéteres abláció felülmúlja az antiaritmiás gyógyszereket a PF kiújulása, a tünetek, illetve az életminőség javításának tekintetében olyan betegeknél, akik paroxizmális vagy perzisztens PF-ben szenvednek és rezisztensek vagy intoleránsak az antiaritmiás gyógyszerekre.^{10,11,12} Az abláció „gold standard”-jának jelenleg a pulmonális vénák kétoldali, körkörös ablációja (pulmonális véna izoláció) tekintendő,^{6,8} mely rádiófrekvenciás, krioterikus vagy elektroporációs technikákkal végezhető el.^{8,13,14} Fontos hangsúlyozni azt is, hogy a PF-ben és egyidejű kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél a korai ritmusszabályozás kedvezőbb kardiovaszkuláris végpontokkal is jár.¹⁵

Összességben elmondható tehát, hogy a sinusritmus visszaállításának leghatékonyabb és így első vonalban is egyre gyakrabban alkalmazott módszere a katéterabláció.^{6,8,13}

AZ OBEZITÁS ÉS A PITVARFIBRILLÁCIÓ KAPCSOLATA

A tápláltsági állapot meghatározása leggyakrabban az Egészségügyi Világszervezet (WHO)¹⁶ ajánlásának megfelelően a testtömegindex (body mass index, BMI) alapján történik, ami alapján a betegek 25–29,9 kg/m² között túlsúlyosnak, 30 kg/m² felett elhízottnak (obeznek) számítanak. Az Egyesült Államokban végzett Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) 2017–2018-as vizsgálati adatai alapján az emberek 30,7%-a túlsúlyos, 42,4%-a elhízott, 9,2%-a pedig súlyosan elhízott, tehát a túlsúly és az elhízás előfordulási gyakorisága rendkívül magas.¹⁷ A Global Obesity Observatory

felmérése alapján Magyarország legutóbbi, 2019-ben jelentett adatai alapján hazánk 15 évnél idősebb lakosságának 34,4%-a (férfiak 40,1%-a, nők 29,2%-a) túlsúlyos és 23,8%-a (férfiak 25,1%-a, nők 22,7%-a) elhízott.¹⁸

Az elhízás a BMI függvényében fokozatosan növeli a PF kockázatát.^{19,20,21} Wong és társai 13 tanulmány 157518 betegének adatait feldolgozó metaanalízisének eredményei alapján a PF kialakulásának rizikója 10–29%-kal nő minden 5 egységnyi BMI-emelkedés kapcsán.¹⁹ A Framingham Heart Studyban minden 1 egységnyi BMI-növekedés 4%-kal növelte a PF kockázatát.²¹ A kóros túlsúly emellett növelheti az iszkémiás stroke, a tromboembólia és a halálozás rizikóját is PF-ben szenvedő betegek körében.²⁰ Az elhízás-pandémia így jelentősen hozzájárul a PF világszerte növekvő prevalenciájához.²²

Winkle és társai a katéteres ablációhoz köthető szövődeményeket vizsgálták BMI-kategóriák szerint.²³ Tanulmányukban a BMI növekedésével csak a minor (folyadékterhelés, lágyéki komplikációk, bőrsérülés, tüdőgyulladás/súlyos hörghurut, elhúzódnó köhögés) szövődemények előfordulása emelkedett szignifikánsan, és az is csak a 40 kg/m²-t meghaladó BMI esetén,²³ így a beavatkozás obezitás esetén is biztonságosan elvégezhetőnek mutatkozott. A korábban tárgyalt epidemiológiai és a következő fejezetben részletezett patofiziológiai összefüggések fényében nem meglepő azonban, hogy az elhízás a PF kiújulási kockázatát a katéterablációt követően is növeli.^{19,23} A korábban már említett, Wong és társai által végzett metaanalízis például a PF posztablációs visszatérési rizikójának 13%-kal való növekedését igazolta minden 5 egységnyi BMI-emelkedés kapcsán.¹⁹

Összességében tehát a BMI növekedése jelentősen növeli a PF kockázatát, beleértve az abláció utáni kiújulási rizikót is. Ez alapján az elhízás hatékony kezelése és a testtömegcsökkentés kulcsfontosságú lehet a PF kockázatának csökkentésében és a katéteres abláció utáni prognózis javításában.

A PITVARFIBRILLÁCIÓ KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSAI ELHÍZÁSBAN

Az elhízás és a túlsúly különböző mechanizmusokon keresztül járulhat hozzá a PF kialakulásának kockázatához,

progressziójához és súlyosságához, melyek szoros összefüggésben vannak a szisztémás hemodinamikai változásokkal, a következményes magas vérnyomással, az OSAS-sal, a cukorbetegséggel és az epikardiális zsírszövet volumenének növekedésével.^{5,22,24,25,26,27,28,29} Az elhízás miatti hiper-cirkulációs állapot közvetlenül hozzájárulhat a bal pitvar megnagyobbodásához, valamint a bal kamrai hipertrófiához és a diasztolés diszfunkcióhoz.^{5,24,25,27} Az elhízott betegek körülbelül felénél, súlyosan elhízottaknál pedig több mint 60%-ánál fordul elő hipertónia.^{24,25} A hipertónia jól ismert oka a bal pitvar megnagyobbodásának, a megnövekedett bal pitvari nyomásnak és a hipertrófiának. Az elhízással gyakran társuló komorbiditások, mint a diabétesz, a CAD és az OSAS szintén hozzájárulhatnak a bal pitvari átalakuláshoz és a bal kamrai diasztolés diszfunkcióhoz.^{6,25,28}

Az elhízás és a PF közötti összefüggés hátterében, az imént részletezett hemodinamikai okokon túl, számos további, komplex és részben még nem teljesen megértett patofiziológiai mechanizmus áll, többek között neurohumorális, gyulladásos, metabolikus, adipokinek mediálta és autonóm idegrendszeri tényezők.^{30,31} Az elhízás növeli a szívelégtelenség és a koszorúér-betegség kockázatát, amelyek szintén hozzájárulnak a pitvarfibrilláció kialakulásához és fenntartásához.^{25,28} A hemodinamikai változások okozta mechanikai terhelés a pitvari izomzat fokozott feszüléséhez és ezáltal pitvarfibrillációs „triggerrekhez” vezet.³² Az elhízás következtében expandált zsírszövet hipoxiás állapotba kerül, ami gyulladásos citokinek felszabadulásával jár, melyek megváltoztathatják az adipokinszinteket, az ioncsatorna működését, a kalciumhomeosztázist és fokozhatják a pitvari fibrózist, valamint a pulmonális véna aritmogenezist.^{31,33} A kulcsfontosságú jelátviteli utak aktiválódása, mint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, a TGF- β (transforming growth factor beta), a kötőszöveti növekedési faktor és az endotelin-1 fokozott intersticiális kollagénlerakódást okozhat, ami inhomogénné teszi a pitvari vezetést és ezáltal elősegítik a pitvarfibrilláció kialakulását és fenntartását.²⁶ Az elhízás miatti autonóm diszreguláció szintén pitvarfibrillációt válthat ki, különösen, ha egyidejűleg OSAS is fennáll.³⁴

Az utóbbi évek kutatásai egyre jobban ráirányították a figyelmet az epikardiális zsírszövet (EAT) közvetlen patofiziológiai és prognosztikai szerepére. A vizcerális elhízás excesszív epikardiális zsírfelszaporodással is jár.

A vizcerális adipózisos fenotípussal rendelkező egyének hajlamosak a pitvar és a koszorúerek körüli túlzott EAT-felhalmozódásra, ami egyaránt hozzájárul a PF és a CAD kialakulásához és progressziójához.³⁵ Az epikardiális zsírszövet egyik legfontosabb és sajátos jellemzője, hogy – szemben a perikardiális zsírszövettel – közvetlen kapcsolatban van a szívvel, mivel a zsigeri epikardium és a miokardium között helyezkedik el. Itt nem található olyan izomfascia, ami elválasztaná az EAT-t és a miokardiumot, így ezek a szövetek ugyanazt a mikrocirkulációt osztják meg, lehetővé téve az EAT és a miokardium közvetlen parakrin és metabolikus kölcsönhatásait.^{36,37} A közelség miatt az EAT-ból származó gyulladáskeltő adipokinek, mint például egyes interleukinek, a tumornekrózis-faktor (TNF), illetve további, fibrózist elősegítő mediátorok, mint az aktivin-A, a mátrix metalloproteinázok, a transzformáló növekedési faktor- β 1 (TGF- β 1) és - β 2 (TGF- β 2) átszivároghatnak az epikardiális zsírszövetből a szomszédos pitvari miokardiumba, elősegítve így a PF kialakulását.³⁸ A perzisztens pitvarfibrillációban szenvedőknél az EAT vastagsága, térfogata nagyobb, továbbá magasabb egyes gyulladásos biomarkerek szérumszintje (pl. interleukin-6, TNF), mint a paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő betegekben.^{7,39} Az EAT a szívizomzat számára energiaforrásként szolgáló szabad zsírsavak (FFA-k) fiziológiai forrása is. Az elhízott egyéneknél gyakran megfigyelhető túlzott FFA-beáramlás a pitvari epikardiális zsírszövetből azonban megzavarhatja a pitvari miociták folytonosságát, ún. „cikkcakk” vezetést okozva, ami – a már említett fibrotikus hatások mellett – szintén elősegíti a PF elektrofiziológiai alapját képező re-entry körök kialakulását.^{27,40} Az EAT-ban található ganglionplexusok fokozott aktivitása pedig növelheti a pitvari kardiomiocitákat érő autonóm hatást, ami a pitvari akciós potenciál időtartamának megnyúlásához vezetve szintén pitvarfibrillációs triggerként hat.²⁹

HAGYOMÁNYOS TESTTÖMEG-REDUKCIÓS PROGRAMOK HATÁSA A PF VISSZATÉRÉSÉNEK RIZIKÓJÁRA

Számos tanulmány vizsgálta,^{7,41,42,43} hogy a betegek testtömegredukciójával és hagyományos rizikófaktor-modifikációs programokkal (diéta, fokozott fizikai aktivitás,

vérnyomáskontroll, vérzsír- és vércukorszint-menedzsment, az alvási apnoe megfelelő kezelése, dohányzás- és alkoholelvonás) javítható-e a PF-ben szenvedő betegek ritmuskontrolljának hatékonysága. Aldaas és mtsai⁴⁴ metaanalízisükben öt olyan tanulmányt vontak be, amelyek összehasonlították a legalább 10%-os testtömegcsökkenést a kevesebb, mint 10%-os testtömegcsökkenéssel vagy a testtömeg növekedésével. Azok a betegek, akik el tudták érni a kezdeti testsúlyuk legalább 10%-os csökkenését, ritkábban szenvedtek aritmia-rekurrenciában, nagyobb mértékű csökkenést mutattak az események gyakoriságában, a PF-epizódok időtartamában és a tünetek súlyosságában.

A LEGACY tanulmány a hagyományos életmód-változtató programmal elért testtömegcsökkenés ritmuskontrollra kifejtett hosszú távú hatását vizsgálta elhízott, PF-ben szenvedő betegek esetében.⁴² A vizsgálatban 355 beteg vett részt, akiket testtömegcsökkenésük alapján három csoportba soroltak: $\geq 10\%$, 3–9% és $< 3\%$. A vizsgálatban az átlagosan 4 éves utánkövetési idő alatt a testtömegcsökkenés és a PF-mentesség között pozitív összefüggés volt megfigyelhető: az aritmiamentes túlélés biztosításában a 10%-ot meghaladó testtömegcsökkenés volt a leghatékonyabb, mely hatszor nagyobb valószínűséggel társult ritmuszavar-mentességhez, összehasonlítva a $< 3\%$ -os súlycsökkenéssel. A testsúlyingadozás (azaz a visszahízás) hatását is vizsgálták. A betegeket a vizsgálati vizitek között észlelt testtömegváltozás alapján is három csoportba sorolták: $> 5\%$ -os ingadozás (nagy), 2–5%-os ingadozás (átlagos) és $< 2\%$ -os ingadozás (stabil). A nagyobb testsúlyingadozások esetén kedvezőtlenebb aritmiamentes túlélési arányokat figyeltek meg, sőt a $> 5\%$ -os ingadozás a PF visszatérésének kockázata szempontjából hasonló arányokat mutatott, mint amit a 3%-os testtömegcsökkenést eleve el nem érő betegek körében észleltek. A lineárisan csökkenő testsúly ezzel szemben javuló echokardiográfiás paraméterekkel, kockázati tényező profillal, gyulladásos markerekkel és tüneti pontszámokkal társult.

GYÓGYSZERES TESTTÖMEGCSÖKKENTÉS GLP-1-RECEPTORAGONISTÁKKAL

A bemutatott epidemiológiai, patofiziológiai és klinikai adatok arra engednek következtetni, hogy az elhízás

hatékony és tartós kezelésével érdemben csökkenthető a PF kialakulásának, visszatérésének, illetve a visszatérés gyakoriságának, időtartamának és súlyosságának kockázata. A konvencionális életmód-változtató és rizikófaktor-modifikációs programok korlátai azonban sajnos jól ismertek,⁴⁵ így a korszerű antiobezitás gyógyszeres terápiáktól joggal remélhető, hogy érdemben hozzájáruljanak ezen betegcsoport hatékonyabb kezeléséhez.

Magyarországon a 2023 decemberétől érvényben lévő egészségügyi szakmai irányelv ad iránymutatást az obezitás gyógyszeres kezelési lehetőségeiről.⁴⁶ Hazánkban jelenleg három gyógyszernek minősülő hatóanyag érhető el a testtömeg csökkentésére.⁴⁶ Az orlisztát egy pankréaszlipáz-inhibitor, melynek hatására a bevitt zsírmennyiség mintegy 30%-ának felszívódása gátlódik.⁴⁷ A naltrexon/bupropion kombináció, melyben az opioid-receptor-blokkoló naltrexon segít mérsékelni az étkezés okozta jutalomérzést. A bupropion major depresszióban, affektív zavarokban és dohányzásról való leszokás támogatására használják, bár utóbbi célra Magyarországon nem rendelkezik engedéllyel.⁴⁸ Az egészségügyi szakmai irányelv ajánlása⁴⁶ szerint 30 kg/m^2 BMI felett, illetve 27 kg/m^2 feletti BMI esetén, elhízással összefüggő társbetegségek jelenlétében (úm. diabétesz, prediabétesz, magas vérnyomás, OSAS, policisztás ovárium szindróma) elsőként választandó gyógyszer a liraglutid, mely egy acilált glükagonszerű peptid-1 analóg.^{46,49}

Az endogén glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) egy 30, illetve 31 aminosavból álló peptidhormon, amely főként három szövetből szabadul fel az emberi testben: a disztális bélben található enteroendokrin L-sejtekből, a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiből és a központi idegrendszerből.⁵⁰ A liraglutid a GLP-1-receptorhoz (GLP-1R) kötődve fokozza a jóllakottsáért felelős, illetve csökkenti az éhségérzetet kiváltó jeleket, és ezáltal a táplálékbevitel csökkentését segíti elő. Továbbá a liraglutid glükózfüggően serkenti az inzulinszekréciót, csökkenti a glükagon felszabadulását, így fokozva a glükózfelvételt a perifériás szövetekben és mérsékelve mind az éhomi, mind a posztprandiális glükózszinteket.⁴⁹ A vércukorszint csökkentése mellett a GLP-1-receptoragonisták (GLP-1-RA-k) számos szerv működésére is hatnak, mint például a szívre, az emésztőrendszerre és a májra.⁵¹ A GLP-1-RA-k lassítják a gyomorürülést is, illetve hipotalamikus szinten is hatnak

a teltségérzet kialakulását elősegítve.⁵² Számos immunrendszeri GLP-1-mechanizmust is megfigyeltek. Általánosságban gyulladáscsökkentő hatás jellemző, illetve a GLP-1R szignál több szövetben befolyásolja a kardiovaszkuláris funkciót egészséges állapotban és betegségben egyaránt.^{51,53} Annak ellenére, hogy a GLP-1-receptoragonisták fokozzák az inzulinszekréciót, nem okoznak béta-sejt-kimerülést, ugyanis azon túl, hogy vércukorfüggő módon elősegítik az inzulinszekréció fokozását, csökkentik a béta-sejtek apoptotikus sejthalálát, és azok proliferációját okozzák.⁵⁴ A krónikus hiperglikémiás expozíció hatására azonban a GLP-1-receptor expressziója csökken a béta-sejtekben, ami gyengíti a GLP-1 és a GLP-1-RA védőhatását a glükóztoxicitással szemben. Ezért is fontos a kezelés korai elkezdése, még a 2-es típusú diabetesz (T2DM) kialakulása előtt.⁵⁴

Pi-Sunyer és mtsai III-as fázisú, randomizált, placebokontrollált vizsgálata az eredetileg antidiabetikumként alkalmazott liraglutid testtömeg-szabályozó hatását elemezte. Az 56 hetes, kettős vak vizsgálatba 3731 nem T2DM-es, legalább 30 kg/m², vagy legalább 27 kg/m² BMI-jű és kezelt vagy kezeletlen diszlipidémiás/hipertóniás beteg került bevonásra. Az elsődleges végpontok a testtömeg kilogrammban mért abszolút változása, valamint a kezdeti testtömegük legalább 5%-át, illetve több mint 10%-át elvesztő betegek aránya volt. A vizsgálatban a napi egyszeri 3,0 mg liraglutid – diéta és testmozgás kiegészítéseként – szignifikánsan kedvezőbb testtömegcsökkenést (8,4±7,3 kg vs. 2,8±6,5 kg, p<0,001) és jobb anyagcsere-szabályozást eredményezett.⁵⁵ A testtömeg-szabályozásra jóváhagyott, 3,0 mg-os dózisú liraglutid kardiovaszkuláris biztonságosságát a SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic individuals) vizsgálati programba tartozó 5 randomizált, kettős vak, placebo (vagy orlisztát) kontrolltanulmány post hoc analízisében is megvizsgálták. Bár sem a szív- és érrendszeri halálozás, sem a halálos szívinfarktus, sem a halálos stroke első előfordulása, sem ezek kombinált végpontjai nem bizonyultak szignifikánsan jobbnak a 3,0 mg-os liraglutidkezelés mellett, minden végpontban kedvező trend mutatkozott a GLP-1-RA-val kezelt javára.⁵⁶

Megjegyzendő, hogy folyamatban van más – testtömegcsökkentés szempontjából potensebb – GLP-1-receptoranalógok, illetve kettős GIP (glükózdependens insulintrop polipeptid)-GLP-1 és hármas GIP-, GLP-1,

glükagonreceptoragonisták kifejlesztése és törzskönyvezése is.⁵⁷ A külföldön már obezitás indikációban is törzskönyvezték, hazánkban egyelőre csak a diabetesz kezelésére jóváhagyott szemaglutid adása kapcsán már olyan randomizált vizsgálati eredményekkel is rendelkezünk, melyek a testtömeg és anyagcsere-paramétereken túl kemény kardiovaszkuláris végpontok javulását is igazolni tudták. Ezek az eredmények a gyógyszer-csoport kardiológiai betegekben való alkalmazásának létjogosultságát maximálisan megerősíti.⁵⁸

A LIRAGLUTID LEHETSÉGES SZEREPE AZ OBEZITÁSSAL TÁRSULT PITVARFIBRILLÁCIÓ KEZELÉSÉBEN

Összefoglaló cikkünk utolsó fejezetében a liraglutid hatását vettük górcső alá a PF terápiájának aspektusából. Bohne és mtsai⁵⁹ diabetesz egérmodelljében kimutatták, hogy GLP-1, illetve liraglutid 4 hetes adásával a PF indukálhatósága, a pitvari vezetési képesség, a P-hullám szélessége, a megnyúlt pitvari effektív refrakter periódus és a pitvari fibrózis is mérsékelhető volt. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a GLP-1 és rokon analógjai védelmet nyújthatnak a PF ellen T2DM-ben szenvedő betegeknél.

Iacobellis és mtsai a liraglutidnak az EAT-vastagságra mint módosítható kardiovaszkuláris és a PF patogeneze szempontjából fontos rizikófaktorra gyakorolt hatását elemezték. Vizsgálatukba 95, T2DM-ban szenvedő, 27 kg/m² vagy nagyobb BMI-vel és legfeljebb 8%-os HbA_{1c}-értékkel rendelkező betegeket vontak be, akik előzőleg metformin-monoterápián voltak. A résztvevőket két csoportba osztották: az egyik csoport a metformin mellett liraglutidkezelést is kapott, míg a másik csoport betegei a metformin-monoterápiát folytatták. Eredményeik szerint a liraglutidcsoportban az EAT vastagsága jelentős, 29, illetve 36%-os csökkenést mutatott már 3, illetve 6 hónap alatt.⁶⁰ Egy másik, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat⁶¹ napi 3,0 mg liraglutid testzsíroszlásra kifejtett hatását vizsgálta 40 héten keresztül olyan túlsúlyos vagy elhízott felnőttek körében, akik nem szenvedtek T2DM-ben, de magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeztek. Ebben a vizsgálatban a liraglutid szignifikánsan csökkentette a vizscerális zsír

menyiségét: átlagos változása a 36,2 hetes periódus alatt -12,49% volt a liraglutidcsoportban, szemben a placebo-csoport -1,63%-os változásával.⁶¹

Az imént bemutatott állatkísérletes⁵⁹ és az EAT-vastagságra vonatkozó indirekt adatok alapján joggal merül fel a GLP-1-RA-k alkalmazása obezitással társult pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetén. Liraglutidra vonatkozóan egyelőre csak korlátozott adatokkal rendelkezünk. A LEAF studyban,⁶² mely egy viszonylag kis betegszámú pilot vizsgálat volt, a PF-abláció előtti 3 hónapos testsúlycsökkentési program hatását mérték fel. Az egyik csoport konvencionális rizikófaktor-módosításban (RFM) részesült, a másik csoport RFM plusz liraglutid kezelést kapott. Az abláció előtti súlyváltozást a kiindulási értékhez képest <3% (1. csoport) vagy ≥3–10% (2. csoport) értékkel jellemezték. A 3 hónapos periódus utáni PF-abláció eredményei 41 betegnél álltak rendelkezésre. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy azok a betegek, akik a beavatkozás előtt legalább 3–10%-os testtömegcsökkenést értek el, jobban reagáltak az ablációra, mint azok, akik kevesebb mint 3%-ot fogytak.⁶²

Egy amerikai biztosítási regiszter adatbázison alapuló, 2024-ben megjelent tanulmány⁶³ 2014–2023 között PF-abláción átesett betegekben vizsgálta a katéterablációt megelőző évben alkalmazott GLP-1-RA (szemaglutid, exenatid, dulaglutid, liraglutid, tirzepatid, lixiszenatid) hatáseit. A GLP-1-RA-t nem használók betegekkel – propensity score matching módszerrel – végzett összehasonlítás során GLP-1-RA-k abláció előtti használata és az abláció utáni PF kiújulásának alacsonyabb kockázata között nem igazolódott összefüggés. A GLP-1-RA-k alkalmazása nem befolyásolta az ablációt követően újabb kardioverzió, új antiaritmias terápia vagy ismételt abláció szükségességét.⁶³ Ezzel szemben egy, szintén 2024-ben megjelent, 3 propensity score matching alapú tanulmány bevonásával született metaanalízis⁶⁴ némileg eltérő eredményt mutatott. A 3015 GLP-1-RA kezelésben részesülő és 3016 kontrollbeteg 12 hónapos poszt-ablációs utánkövetése során a GLP-1-receptoragonista kezelés mellett relatív rizikó 45%-os csökkenése volt igazolható a PF kiújulásának tekintetében.⁶⁴

Egy korábbi, 2020-ban megjelent metaanalízisben viszont sem az összes GLP-1-receptoragonista együttesen elvégzett elemzése, sem a kizárólag liraglutidot alkalmazó

3 vizsgálat metaanalízise nem mutatott a PF kialakulásának kockázatát csökkentő hatást.⁶⁵

Win és munkatársai egy jelenleg is folyamatban lévő, exploratív vizsgálatban a katéteres abláció előtt adott liraglutid előnyeit analizálják egy nagyobb esetszámú, randomizált vizsgálat megvalósíthatóságának felméréseként. A vizsgálatban részt vevő obez, 30 feletti BMI-vel rendelkező betegeket legalább 13 hétig kezelik liraglutiddal az abláció előtt, majd 52 hétig követik őket az abláció után. Egy potenciális későbbi vizsgálat megvalósíthatóságát a toborzási arány, a gyógyszerhez való hűség és a vizsgálati időszak alatt elért testsúlycsökkenés alapján tervezik meghatározni. A pitvari struktúra, funkció és fibrózis testsúlycsökkenéssel kapcsolatos változásait MRI-vel és elektroanatómiai térképezéssel értékelik majd.⁶⁶

ÖSSZEGZÉS

Az aktuális nemzetközi irányelvek és a rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a PF-ben szenvedő betegek holisztikus megközelítést igényelnek, azaz a közvetlen, sinusritmust visszaállító terápiás stratégiák mellett a ritmuszavar kialakulása szempontjából releváns társbetegségek megfelelő kezelése is fontos cél. Ezen társbetegségek közül kiemelt jelentősége van a napjainkban pandémiás terjedést mutató, de alapvetően reverzibilis rizikófaktorok minősülő obezitásnak. A cikkben bemutatott epidemiológiai, patofiziológiai és klinikai adatok arra engednek következtetni, hogy az elhízás hatékony és tartós kezelésével érdemben csökkenthető a PF kialakulásának, visszatérésének és a visszatérés gyakoriságának, időtartamának és súlyosságának kockázata. Az életmódot befolyásoló hagyományos rizikófaktor-modifikációs programok kiegészítéseként hatékony gyógyszeres lehetőségként jelennek meg a GLP-1-receptoragonisták, ezen belül is a liraglutid. Az obezitással társult PF-ben szenvedő és katéterablációra kerülő betegekben való alkalmazásra vonatkozóan egyelőre csak korlátozott adatokkal rendelkezünk. A kérdés egyértelműbb tisztázására további, nagy esetszámú, prospektív, lehetőség szerint randomizált vizsgálat elvégzése szükséges. A testtömegcsökkentés elősegítésére bevezetett gyógyszeres kezelés optimális időzítése, annak időtartama és a kombinált terápiák lehetőségének kérdésköre is megválaszolandó.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BMI: testtömegindex (body mass index); **CAD:** koszorúér-betegség (coronary artery disease); **EAT:** epikardiális zsírszövet (epicardial adipose tissue); **ESC:** Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology); **FFA:** szabad zsírsav (free fatty acid); **GIP:** glükózdependens insulinotrop polipeptid; **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLP-1R:** GLP-1 receptor; **GLP-1-RA:** GLP-1 receptoragonista); **OSAS:** obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome); **PF:** pitvarfibrilláció; **RFM:** rizikófaktor-módosítás; **TNF:** tumornekrózis-faktor; **TGF-β:** transzformáló növekedési faktor béta (transforming growth factor beta); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.: Heart disease and stroke statistics-2019 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al.: Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34(35): 2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/ehd280
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al.: Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017; 120(9): 1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM: The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20(12): 137. doi:10.1007/s11886-018-1082-8
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.: ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al.: Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2222-2231. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028
- Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al.: 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2024; 26(4): euae043. doi:10.1093/europace/euae043
- Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al.: Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13(3): 329-45. doi:10.1093/europace/euq450
- Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al.: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(4): 333-340. doi:10.1001/jama.2009.2029
- Packer DL, Kowal RC, Whealan KR, et al.: Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(16): 1713-1723. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064
- Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al.: Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(25): 3105-3118. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.065
- Vámos M, Kupó P: A pitvarfibrilláció transzkatóteres kezelése: Az újabb vizsgálatok eredményei. *Medical Tribune* 2020; 18(5): 44-46.
- Ferencz AB, Salló Z, Gellér L, et al.: Pulsed field ablation - Elektroporáció. *Cardiol Hung* 2024; 54(2): 104-109. doi:10.26430/CHUNGARICA.2024.54.2.104
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al.: Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1305-1316. doi:10.1056/NEJMoa2019422
- A healthy lifestyle - WHO recommendations. Fact sheets. World Health Organization [Internet]. 2010. 05. 06. (megtekintve: 2025. 04. 14.) <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
- Overweight & Obesity Statistics. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. Frissítve: 2021. 09. (megtekintve: 2025. 04. 14.) <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>
- World Obesity. Data tables: Prevalence of adult overweight & obesity (%). Global Obesity Observatory [Internet]. Frissítve: 2025. 04. 17. (megtekintve: 2025. 04. 18.) <https://data.worldobesity.org/tables/prevalence-of-adult-overweight-obesity-2>
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al.: Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1(3): 139-152. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004
- Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al.: Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126(7): 640.e9-640.e17. doi:10.1016/j.amjmed.2012.11.024
- Wang TJ, Parise H, Levy D, et al.: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292(20): 2471-2477. doi:10.1001/jama.292.20.2471
- Al-Kaisey AM, Kalman JM: Obesity and atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and effect of weight loss. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10(3): 159-164. doi:10.15420/aer.2021.36
- Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al.: Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm* 2017; 14(6): 819-827. doi:10.1016/j.hrthm.2017.02.023
- Alpert MA, Omran J, Bostick BP: Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4): 424-434. doi:10.1007/s13679-016-0235-6

25. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, et al.: Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res* 2014; 164(4): 345-356. doi:10.1016/j.trsl.2014.04.010
26. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al.: Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10(1): 90-100. doi:10.1016/j.hrthm.2012.08.043
27. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al.: Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(9): 851-860. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.042
28. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al.: Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: Effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(16): 2022-2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002
29. Iacobellis G: Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(9): 593-606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9
30. Mahajan R, Lau DH, Sanders P: Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25(2): 119-126. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.005
31. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, et al.: The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol* 2015; 31(2): 203-210. doi:10.1016/j.cjca.2014.10.027
32. Thanigaimani S, McLennan E, Linz D, et al.: Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: Characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol* 2017; 130(Pt B): 376-386. doi:10.1016/j.biophys.2017.07.010
33. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al.: Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci* 2007; 80(19): 1806-1815. doi:10.1016/j.lfs.2007.02.029
34. Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, et al.: Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012; 9(9): 1409-16.e1. doi:10.1016/j.hrthm.2012.03.024
35. Iacobellis G: Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 78: 27-33. doi:10.1016/j.pcad.2023.04.006
36. McAninch EA, Fonseca TL, Poggioli R, et al.: Epicardial adipose tissue has a unique transcriptome modified in severe coronary artery disease. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(6): 1267-1278. doi:10.1002/oby.21059
37. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al.: Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108(20): 2460-2466. doi:10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5
38. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al.: Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 2015; 36(13): 795-805a. doi:10.1093/eurheartj/ehv099
39. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB: Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017; 38(17): 1294-1302. doi:10.1093/eurheartj/ehw045
40. Lin YK, Chen YC, Chen JH, et al.: Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2012; 107(5): 293. doi:10.1007/s00395-012-0293-1
41. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al.: Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(19): 2050-2060. doi:10.1001/jama.2013.280521
42. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al.: Long-term effect of goal-directed management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2159-2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.002
43. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al.: Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(9): 985-996. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.488
44. Aldaas OM, Lupercio F, Han FT, et al.: Meta-analysis of effect of modest ($\geq 10\%$) weight loss in management of overweight and obese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019; 124(10): 1568-1574. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.009
45. Bajnok L: A súlyfelesleg és annak csökkentése kardiovaszkuláris szempontból. *Cardiol Hung* 2021; 51: 331-335. doi:10.26430/CHUNGARICA.2021.51.5.331
46. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori elhízás diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2023; 73(21): 1929-1970.
47. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA: Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20(3): 270-279. doi:10.1592/phco.20.4.270.34882
48. Rurik I, Apor P, Barna M, et al.: Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek Hazai szakmaközi ajánlás. *Orv Hetil* 2021; 162(9): 323-335. doi:10.1556/650.2021.32020
49. Saxenda 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban. Alkalmazási előírás. European Medicines Agency, 2015.
50. Graaf CD, Donnelly D, Wootten D, et al.: Glucagon-like peptide-1 and its Class B G Protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev* 2016; 68(4): 954-1013. doi:10.1124/pr.115.011395
51. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al.: GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 721135. doi:10.3389/fendo.2021.721135
52. Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al.: Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(12): 890-899. doi:10.1016/S2468-1253(17)30285-6
53. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al.: The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res* 2022; 182: 106320. doi:10.1016/j.phrs.2022.106320
54. Kimura T, Kaneto H, Shimoda M, et al.: Protective effects of pioglitazone and/or liraglutide on pancreatic β -cells in db/db mice: Comparison of their effects between in an early and advanced stage of diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 400: 78-89. doi:10.1016/j.mce.2014.11.018
55. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.: SCALE obesity and prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
56. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 734-739. doi:10.1111/dom.13125
57. Winkler G, Kis JT, Schandl L: A „másik” inkretin – a glükózdependens insulinotrop polipeptid terápiás újrafelfedezése. *Orv Hetil* 2023; 164(6): 210-218. doi:10.1556/650.2023.32710
58. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
59. Bohne LJ, Jansen HJ, Dorey TW, et al.: Glucagon-like peptide-1 protects against atrial fibrillation and atrial remodeling in type 2 diabetic mice. *JACC Basic Transl Sci* 2023; 8(8): 922-936. doi:10.1016/j.jacbts.2023.01.005

60. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, et al.: Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(2): 311-316. doi:10.1002/oby.21718
61. Neeland JJ, Marso SP, Ayers CR, et al: Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(9): 595-605. doi:10.1016/S2213-8587(21)00179-0
62. Goldberger JJ, Mitrani RD, Baez-Garcia C, et al.: LB-456089-1 pre-ablation weight loss as a predictor of atrial fibrillation ablation outcome in the Liraglutide Effect on Atrial Fibrillation (LEAF) study. *Heart Rhythm* 2023; 20(7): 1079. doi:10.1016/j.hrthm.2023.04.029
63. Satti DI, Karius A, Chan JSK, et al.: Effects of Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists on atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10(8): 1848-1855. doi:10.1016/j.jacep.2024.03.031
64. Karakasis P, Fragakis N, Patoulas D, et al.: Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor agonists on atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2024; 41(10): 3749-3756. doi:10.1007/s12325-024-02959-x
65. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al.: Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(7): 1106-1114. doi:10.1016/j.numecd.2020.03.013
66. Win KZ, Armstrong M, Steeds RP: Feasibility study of glucagon-like peptide-1 analogues for the optimization of outcomes in obese patients undergoing ablation for atrial fibrillation (GOAL-AF) protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2024; 10: 36. doi:10.1186/s40814-024-01454-y