

Received: 2007.05.16
Accepted: 2007.09.28
Published: 2007.10.19

Otyłość: przegląd aktualnie stosowanych leków i nowych związków poddawanych ocenie klinicznej

Obesity: A review of currently used antiobesity drugs and new compounds in clinical development

Remigiusz Zięba

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Praca zawiera przegląd leków stosowanych w farmakoterapii otyłości oraz nowych związków obniżających masę ciała, które poddawane są ocenie klinicznej. W leczeniu otyłości stosuje się sibutraminę (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, powoduje utratę masy ciała średnio o 4–5 kg, lecz przyspiesza akcję serca i zwiększa ciśnienie tętnicze krwi), orlistat (inhibitor lipaz żołądkowo-jelitowych, pozwala zredukować masę ciała średnio o 3 kg i zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy, lecz powoduje dolegliwości gastroenterologiczne) i rymonabant (antagonista receptora kannabinoidowego CB₁, zmniejsza masę ciała średnio o 4–5 kg, poprawia profil lipidowy i kontrolę glikemii, ale powoduje zaburzenia lękowe i depresyjne). Nie ma jednak danych dotyczących wieloletniego stosowania tych leków. Niektóre leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe i przeciwcukrzycowe również mogą powodować spadek masy ciała. Umiarkowana skuteczność preparatów stosowanych w leczeniu otyłości wymusza poszukiwanie nowych bezpiecznych leków. Pośród potencjalnie branych pod uwagę leków, które obniżają masę ciała, można wyróżnić:

- związki, które wpływają na ośrodkowe układy neuroprzebieżnikowe (inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy – bupropion, radafaksyna; selektywni agoniści receptora 5HT_{2C} – lorkaseryna; selektywni antagoniści receptora 5-HT₆),
- związki, które wpływają na aktywność peptydów regulujących łaknienie w ośrodkowym układzie nerwowym (analogi leptyny, ludzki rzęskowy czynnik neurotroficzny (Axokine), antagoniści neuropeptydu Y, antagoniści hormonu koncentrującego melanine),
- związki wpływające na obwodowy układ sygnalizowania sytości i oś mózgowo-jelitową (selektywni agoniści receptora CCK_A cholecystokininy, peptyd YY₃₋₃₆, związki zmniejszające aktywność greliny),
- związki działające termogenicznie (selektywni agoniści receptora β₃, selektywni agoniści podtypu β receptora hormonów tarczycy),
- inne (fragment ludzkiego hormonu wzrostu – AOD9604, inhibitor lipaz żołądkowo-jelitowych – cetilistat).

Słowa kluczowe:

otyłość • sibutramina • orlistat • rymonabant • nowe leki zmniejszające otyłość

Summary

This review summarizes data on currently used antiobesity drugs and new compounds under clinical development. Three antiobesity drugs are currently accepted for long-term use. Sibutramine

is a noradrenaline and serotonin reuptake inhibitor which reduces body weight by about 4–5 kg but increases heart rate and arterial blood pressure. Orlistat is a gastrointestinal lipase inhibitor which results in mean weight loss by about 3 kg and reduces the incidence of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance; however, adverse gastrointestinal effects have been observed. Rimonabant is an endocannabinoid CB₁ receptor antagonist which induces a 4–5 kg mean weight loss and improves glycaemic and lipid profiles, but it induces anxiety and depressive disorders. Unfortunately, there are no data on the chronic administration of these drugs. Other drugs can induce weight loss, e.g. some antidepressants, antiepileptic agents, and antidiabetic drugs. The moderate efficacy of currently used antiobesity drugs has led to an intense effort to identify new, safe antiobesity drugs with better therapeutic profiles. The new antiobesity drugs under clinical development include: 1) agents that affect neurotransmitters in the central nervous system, including noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors (bupropion, radafaxine), selective 5HT_{2C} receptor agonists (lorcaserin), and selective 5HT₆ receptor antagonists, 2) agents that modulate the activity of neuropeptides influencing food intake, including leptin analogues, human ciliary neurotrophic factor (Axokine), neuropeptide Y antagonists, and melanin-concentrating hormone antagonists, 3) agents that affect the peripheral satiety signals and brain-gut axis, e.g. selective cholecystokinin receptor A agonists, PYY₃₋₃₆, agents decreasing ghrelin activity, 4) thermogenic agents, e.g. selective β_3 receptor agonists and selective thyroid hormone receptor β agonists, and 5) others, e.g. human growth hormone fragment (AOD9604) and gastrointestinal lipase inhibitor (cetlistat).

Key words: obesity • sibutramine • orlistat • rimonabant • new investigated antiobesity agents

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11411.pdf

Word count: 8229

Tables: –

Figures: –

References: 113

Adres autora: dr Remigiusz Zięba, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: remusz@wp.pl

1. WPROWADZENIE

Otyłość została nazwana przez ekspertów WHO epidemią światową początku XXI wieku. Obserwuje się znaczny wzrost częstości występowania otyłości zarówno w krajach uprzemysłowionych jak i rozwijających się [75]. Z badań NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) przeprowadzonych w USA w latach 2003–2004 wynika, że 32,2% dorosłych Amerykanów to osoby otyłe (BMI ≥ 30 kg m.c./m²). Otyłość patologiczną (BMI ≥ 40 kg m.c./m²) stwierdza się u 2,8% mężczyzn i 6,9% kobiet. Alarmujący jest wzrost występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży [76]. W Wielkiej Brytanii w 1980 r. odsetek otyłych mężczyzn wynosił 6%, a kobiet 8% i wzrósł w 2002 r. odpowiednio do 23 i 25% [85]. Na podstawie badania POL-MONICA BIS w Warszawie w 2001 r. nadwagę rozpoznano u 44% mężczyzn i 31% kobiet, natomiast otyłość u 28% mężczyzn i 29% kobiet. Otyłość brzuszna, będąca jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, rozpoznano u 65% mężczyzn i u 46% kobiet z podwyższonym BMI [81]. W ogólnopolskim badaniu NATPOL PLUS stwierdzono, że co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły. Nadwagę rozpoznano u 39% mężczyzn i 29% kobiet. Częstość występowania otyłości wynosiła 19% i była zbliżona u obu płci [111].

Otyłość przyjęła rozmiar choroby cywilizacyjnej. Objawia się nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej w orga-

nizmie, co prowadzi do upośledzenia czynności organizmu człowieka oraz zwiększenia ryzyka występowania różnych chorób przewlekłych i umieralności [8]. Nadwagę pozwala ocenić wskaźnik masy ciała BMI (body mass index): BMI = masa ciała [kg]/wzrost [m²]. Zgodnie z zaleceniami WHO, wartość BMI ≥ 25 kg m.c./m² świadczy o nadwadze, zaś BMI ≥ 30 kg m.c./m² o otyłości. Pomiar obwodu talii pozwala określić rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Otyłość brzuszna rozpoznaje się, gdy obwód talii u kobiet jest równy lub przekracza 88 cm, zaś u mężczyzn przekracza 102 cm [75]. Obecnie uważa się, że otyłość brzuszna (wisceralna, androidalna) jest głównym typem otyłości odpowiedzialnym za powstawanie chorób będących następstwem otyłości, w tym jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [106]. Otyłość sprzyja rozwojowi wielu patologii (m.in. chorób układu krążenia, układu oddechowego, nowotworów) oraz stanowi przyczynę przedwczesnych zgonów [60].

Patogeneza otyłości ma charakter wieloczynnikowy. W powstawaniu i rozwoju tej choroby biorą udział czynniki genetyczne, metaboliczne, środowiskowe, psychologiczne oraz kulturowe. U ponad 90% chorych przyczyną otyłości jest dodatni bilans energetyczny, który jest konsekwencją przede wszystkim nieodpowiedniej diety (przekarmianie, nieregularne posiłki, pokarm bogaty w tłuszcze nasycone i węglowodany proste, niedobór błonnika), jak również małej aktywności fizycznej. Podstawową zasadą

leczenia otyłości jest osiągnięcie ujemnego bilansu energetycznego, dzięki stosowaniu odpowiednich zaleceń dietetycznych i systematycznego wysiłku fizycznego (głównie aerobowego) [110]. Wskazaniem do wdrożenia farmakologicznego leczenia otyłości jest niezadowolająca redukcja masy ciała w wyniku zastosowanej modyfikacji stylu życia. Farmakoterapię otyłości, wyłącznie jako element wspomagający odchudzanie realizowane dzięki zmianie stylu życia, włącza się w przypadku pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg m.c./m²) oraz pacjentów z nadwagą, kiedy wskaźnik BMI ≥ 27 kg/m², i u których występują choroby związane z otyłością (takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, bezdechy obturacyjne podczas snu). Leczenie otyłości ma na celu długotrwałe zmniejszenie tłuszczowej masy ciała oraz redukcję związanej z otyłością chorobowości i umieralności. Zaobserwowano, że nawet umiarkowana utrata masy ciała, tj. na poziomie 5–10%, wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i redukcją występowania cukrzycy typu 2 [7].

Nowo syntetyzowane leki stosowane w terapii otyłości powinny spełniać określone kryteria, potwierdzające ich skuteczność terapeutyczną. Europejska Agencja ds. Leków (EMA – European Medicines Agency) sugeruje, że nowy, potencjalny lek zmniejszający otyłość można uznać za skuteczny wtedy, gdy w szeroko zakrojonym badaniu klinicznym III fazy (badanie randomizowane, z użyciem podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo) powoduje znacznie większą utratę masy ciała u otyłych pacjentów niż placebo, która wynosi przynajmniej 10% wyjściowej masy ciała [36]. Probanci kwalifikowani do badań powinni stosować dietę niskokaloryczną i systematyczny wysiłek fizyczny w kontekście promowania zdrowego stylu życia. Niestety, żaden z trzech zarejestrowanych leków stosowanych w długoterminowej terapii otyłości (sibutramina, orlistat, rymonabant) nie gwarantuje dziesięcioprocentowej utraty masy ciała. Poza utratą masy ciała ocenie podlega również trwałość tego efektu oraz wpływ leku na gospodarkę węglowodanową, lipidową i podstawowe parametry układu krążenia [44]. Nie ma wytycznych, dotyczących czasu podawania badanych związków. Obecnie stosowane leki zostały zarejestrowane na podstawie wyników badań jednorocznych. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających wpływ leków redukujących masę ciała na chorobowość i umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, u których podłoża leży otyłość. Nie oszacowano wpływu tych leków na choroby towarzyszące otyłości, takie jak obturacyjne bezdechy w czasie snu, czy refluks żołądkowo-przełykowy. Nie oceniono wpływu leków na jakość życia chorego. Zdaniem Padwala i Majumdara [77] badania te powinny być przeprowadzane w czasie, zanim preparaty obniżające masę ciała zostaną dopuszczone do obrotu. Tylko wtedy będzie można mieć przekonanie, że korzyści wynikające z leczenia farmakologicznego otyłości są większe niż potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania leku i uzasadniają koszty farmakoterapii.

2. LEKI ZAREJESTROWANE DO DŁUGOTERMINOWEGO LECZENIA OTYŁOŚCI

W długotrwałym leczeniu otyłości stosuje się obecnie trzy leki, które wykazują odmienne mechanizmy działania: sibutraminę (lek działający ośrodkowo, zmniejszający łąk-

nienie), orlistat (lek działający obwodowo, zmniejszający wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego) i rymonabant (antagonista receptora kannabinoidowego, działający zarówno ośrodkowo jak i obwodowo).

Sibutramina

Sibutraminę, pierwotnie badaną w zakresie działania przeciwdepresyjnego, wprowadzono na rynek farmaceutyczny w USA w 1997 r., a na obszarze Unii Europejskiej w 1999 r. Sibutramina (Meridia) zmniejsza łaknienie i zwiększa poposiłkowe uczucie sytości w następstwie hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [3]. Zwiększa także wydatek energetyczny na obwodzie (działanie termogeniczne) stymulując aktywność adrenergiczną w brunatnej tkance tłuszczowej, co ma jednak mniejsze znaczenie w redukcji masy ciała [64]. Na podstawie przeglądu 29 wieloosrodkowych randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo można twierdzić, że przyjmowana w ciągu 1 roku sibutramina w jednorazowej dawce dobowej 10 lub 15 mg wraz z modyfikacją stylu życia (odpowiednia dieta i/lub systematyczny wysiłek fizyczny) powoduje umiarkowaną utratę masy ciała u osób z nadwagą lub u osób otyłych (średni spadek masy ciała po zastosowaniu sibutraminy był o około 4,5 kg większy niż obserwowany po podaniu placebo) [3]. W badaniu klinicznym STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) (n=605) zaobserwowano, że kontynuowanie terapii redukującej masę ciała przy zastosowaniu sibutraminy w ciągu 2 lat umożliwia utrzymanie spodziewanego spadku masy ciała. Zaprzeszanie stosowania leku powodowało przyrost masy ciała [54]. Nie prowadzono badań, w których czas podawania leku byłby dłuższy niż 2 lata. Wśród otyłych pacjentów przyjmujących sibutraminę część nie reagowała na leczenie, co może mieć podłoże genetyczne [46]. Znacznie mniej danych dotyczy wpływu sibutraminy na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W niektórych badaniach zaobserwowano niewielkie przyspieszenie akcji serca (o ok. 4 uderzenia/min) i nieznaczny wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Z tych powodów lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, niewyrównaną niewydolnością serca, czy opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym [3]. W przeciwieństwie do wycofanej fenfluraminy i deksfenfluraminy, sibutramina nie uszkadza zastawek serca i nie przyczynia się do powstania nadciśnienia płucnego [73]. W marcu 2002 r. czasowo wstrzymano sprzedaż leku we Włoszech z powodu odnotowanych niebezpiecznych działań niepożądanych (głównie tachykardia, nadciśnienie, arytmie) oraz dwóch przypadków śmiertelnych w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych [105]. W grudniu 2002 r. Europejska Komisja ds. Produktów Leczniczych Prawnie Zastrzeżonych (Committee for Proprietary Medicinal Products – CPMP) uznała, że korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko związane z przyjmowaniem sibutraminy i nie powiązała przypadków śmiertelnych odnotowanych we Włoszech ze stosowaniem tego leku [27].

Arterburn i wsp. [3], na podstawie przeprowadzonego przeglądu kilkudziesięciu badań klinicznych z udziałem sibutraminy, uważają, że jej wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest jednoznacznie udokumentowany. Mimo przeprowadzenia wielu badań klinicznych,

nadal istnieje zbyt mała liczba danych, aby definitywnie oszacować długoterminowy profil ryzyko-korzyść dla sibutaminy. Nie ma żadnych bezpośrednich dowodów na to, że lek ten redukuje związaną z otyłością chorobowość lub umieralność. W wyjaśnieniu tych wątpliwości pomóc może randomizowane, prospektywne i długoterminowe badanie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome study). Badanie to pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy i w jakim stopniu sibutamina stosowana w ciągu 3 lat w dawce dobowej 10–15 mg zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz umieralność z powodu powikłań w obrębie układu krążenia wśród 9000 pacjentów otyłych lub z nadwagą i ze współwystępującymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Badanie SCOUT zostanie ukończone w 2008 r. [53].

Orlistat

Orlistat (Xenical) wprowadzono na rynek farmaceutyczny w 1998 r., a w lutym 2007 r. został dopuszczony w USA w zakresie sprzedaży odłącznej (preparat Alli). Orlistat silnie hamuje działanie lipaz żołądkowo-jelitowych, dzięki czemu zmniejsza hydrolizę tłuszczu pokarmowego do przyswajalnych kwasów tłuszczowych i monoacylogliceroli. Około 30% spożytego tłuszczu nie wchłania się w jelitach i zostaje wydalone z kałem [47]. Rola tłuszczu pokarmowego w patogeniezie otyłości jest dobrze udokumentowana [5]. Na podstawie przeprowadzonej w 2005 r. przez Li i wsp. [63] metaanalizy kilkudziesięciu randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność orlistatu w leczeniu otyłości, wykazano, że preparat ten przyjmowany w ciągu 1 roku w dawce 120 mg 3 razy dziennie z głównymi posiłkami, w połączeniu z modyfikacją stylu życia (dieta niskokaloryczna z małą podażą tłuszczu i/lub systematyczny wysiłek fizyczny) powoduje umiarkowaną, ale znaczącą utratę masy ciała u osób z nadwagą lub u osób otyłych (średni spadek masy ciała po zastosowaniu orlistatu był o około 2,89 kg większy niż obserwowany po podaniu placebo; średnia utrata masy ciała w grupie pacjentów leczonych orlistatem wyniosła 8,13 kg). Z opublikowanych w 2004 r. wyników randomizowanego badania XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects, n=3305) wynika, że orlistat podawany w ciągu 4 lat w dawce 120 mg 3 razy dziennie powodował średni spadek masy ciała u osób otyłych o 2,7 kg większy niż obserwowany po podaniu placebo [95]. Lek ten istotnie zmniejszał masę ciała także u otyłych młodocianych, tj. u osób w wieku 12–16 lat (badanie randomizowane, n=539) [12].

Orlistat może się przyczyniać do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego wpływając na profil lipidowy krwi, na gospodarkę węglowodanową i na ciśnienie tętnicze krwi. Z przeglądu 28 randomizowanych badań klinicznych (n>10000) przeprowadzonego przez Huttona i Fergussona [52] wynika, że orlistat obniża stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i zmniejsza stosunek LDL: HDL. U osób otyłych z cukrzycą typu 2 lek ten może zmniejszać stężenie glukozy na czczo oraz odsetek glikowanej hemoglobiny (HbA1c). W kilku badaniach wykazano możliwość redukcji dawek pochodnych sulfonilomocznika, metforminy lub insuliny u chorych otrzymujących orlistat. Z badania XENDOS wynika, że lek ten przyjmowany w ciągu 4 lat, uwzględniając modyfikację stylu ży-

cia, redukuje liczbę przypadków nowo wykrytej cukrzycy typu 2 u osób otyłych o 37%. Efekt ten obserwowano w grupie osób otyłych z wyjściową upośledzoną tolerancją glukozy i nie dotyczył osób z prawidłową tolerancją glukozy [95]. W kilku badaniach obserwowano niewielki (poniżej 5 mmHg), ale znamienne spadki ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego u osób otyłych leczonych orlistatem [74].

Orlistat przyjmuje się 3 razy dziennie w dawce 120 mg wraz z posiłkami. Z powodu słabego wchłaniania jelitowego oraz silnego efektu pierwszego przejścia biodostępność tego leku wynosi mniej niż 1% [37]. Preparat jest na ogół dobrze tolerowany przez organizm. Działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego i nasilają się po spożyciu pokarmu bogatotłuszczowego. Należą do nich biegunka, wzdęcia z częstym oddawaniem gazów, bóle brzucha, uczucie parcia na stolec, nietrzymanie stolca, płamienie tłuszczowe z odwytu [63]. Nie odnotowano żadnego przypadku śmiertelnego związanego z podawaniem orlistatu, a 8% chorych musiało przerwać stosowanie leku w wyniku wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego. Orlistat może zmniejszać przyswajanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K), dlatego wskazana jest suplementacja diety z użyciem preparatów multiwitaminowych [95]. Podawanie leku jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych, w okresie karmienia piersią oraz w przypadku cholestazy i zespołu złego wchłaniania. Konieczne wydaje się przeprowadzenie długoterminowych badań, które pozwolą sformułować odpowiedź na pytanie, czy orlistat wpływa na redukcję związanej z otyłością chorobowości lub umieralności.

Rymonabant

Dowodzono, że endogenne układy kannabinoidowy uczestniczy w utrzymywaniu homeostazy energetycznej ustroju, regulacji pobierania pokarmu oraz wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów. Endogenne kannabinoidy (m.in. anandamid) zwiększają łaknienie, łącząc się z receptorem kannabinoidowym CB₁. Receptory CB₁ są umiejscowione głównie mózgu (m.in. na neuronach układu mezolimbicznego i neuronach podwzgórzowych, gdzie pośredniczą w zwiększaniu pobierania pokarmów słodkich i tłustych), lecz również w narządach obwodowych (m.in. w przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej, mięśniach i wątrobie) [30]. Stwierdzono, że podawanie endogennych kannabinoidów gryzoniom do ośrodkowego układu nerwowego zwiększa pobieranie pokarmu [57]. Ponadto pobudzenie receptorów CB₁ na adypocytach białej tkanki tłuszczowej stymuluje lipogenezę oraz hamuje syntezę adiponektyny, która ma właściwości przeciwmiażdżycowe, przeciwapalne, a także zwiększa wrażliwość na insulinę i poprawia tolerancję glukozy [78].

W leczeniu otyłości znalazł zastosowanie selektywny antagonist receptoru CB₁ – rymonabant (Acomplia), dopuszczony do obrotu w czerwcu 2006 r. na terytorium Unii Europejskiej. W 3 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych RIO (Rimonabant in Obesity: RIO-North America, RIO-Europe i RIO-Lipids), w których uczestniczyło łącznie 5588 pacjentów otyłych lub z nadwagą (BMI >27) i ze współistniejącą dyslipidemią i/lub nadciśnieniem tętniczym obserwowano średni spadek masy cia-

ła o 6,5 kg po rocznym stosowaniu rymonabantu w dawce 20 mg jeden raz dziennie. W grupie osób otrzymujących placebo średni spadek masy ciała wynosił 1,6 kg (różnica 4,9 kg średniej utraty masy ciała na korzyść rymonabantu). U wszystkich osób biorących udział w badaniach zastosowano dietę niskokaloryczną [32,80,100]. W badaniu RIO-North America (n=3045) pacjentów, którzy otrzymywali rymonabant w ciągu 1 roku w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 20 mg, ponownie włączano losowo do grupy osób zażywających rymonabant w takiej samej dawce lub przyjmujących placebo przez kolejny rok. Po dwóch latach zaobserwowano przystanek masy ciała w grupie otrzymującej placebo i utrzymanie spadku masy ciała w grupie otrzymującej rymonabant [80]. W badaniach klinicznych RIO odnotowano istotną poprawę profilu lipidowego osocza. W badaniu RIO-Lipids (osoby otyłe lub z nadwagą i nieleczoną dyslipidemią, n=1036) zaobserwowano zwiększenie stężenia HDL-cholesterolu (średnio o 23,4% w grupie pacjentów otrzymujących rymonabant vs 12,2% w grupie placebo) i zmniejszenie stężenia trójglicerydów (średnio o 15,8% w grupie osób otrzymujących rymonabant vs 3,6% w grupie placebo). Poprawa profilu lipidowego była dwukrotnie większa niż oczekiwano w związku z utratą masy ciała. Lek nie wpływał istotnie na stężenie LDL-cholesterolu. Obserwowano znamienne wzrost stężenia adiponektyny w osoczu oraz niewielkie, lecz istotne obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zwłaszcza wśród osób z nadciśnieniem tętniczym (spadek ciśnienia skurczowego w grupie otrzymującej rymonabant wynosił średnio 13,1 mm Hg vs 7,2 mm Hg w grupie placebo, natomiast spadek ciśnienia rozkurczowego 6,3 mm Hg vs 2,4 mm Hg, odpowiednio) [32].

W badaniu klinicznym RIO-Diabetes (osoby otyłe lub z nadwagą, ze współistniejącą cukrzycą typu 2 leczone metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, n=1047) odnotowano mniejszy spadek masy ciała niż w 3 pozostałych badaniach RIO. Podawany w ciągu 1 roku rymonabant w dawce 20 mg jeden raz dziennie w połączeniu z dietą niskokaloryczną spowodował spadek masy ciała średnio o 5,3 kg (w grupie placebo spadek wynosił 1,4 kg). Jednocześnie zaobserwowano, że rymonabant zmniejszał stężenie glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}) o 0,6% (w grupie placebo obserwowano wzrost stężenia HbA_{1c} o 0,1%). Redukcja stężenia HbA_{1c} była dwukrotnie większa od oczekiwanej w związku z utratą masy ciała. Obserwowano zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i obniżenie wskaźnika insulinooporności HOMA-IR. Korzystny, niezależny od spadku masy ciała, wpływ leku na gospodarkę węglowodanową i lipidową może być konsekwencją stymulowania uwalniania adiponektyny [90]. Trwa proces oceny przydatności rymonabantu w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Bardzo obiecujące są wyniki wielośrodkowego badania SERENADE (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients) (randomizacja, podwójnie ślepa próba, kontrola placebo, n=278), w którym wykazano, że rymonabant podawany pacjentom z nieleczoną farmakologicznie cukrzycą typu 2 w jednorazowej dawce dobowej 20 mg w ciągu 6 miesięcy obniżył stężenie hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} o 0,8% (w grupie placebo spadek o 0,3%, wyjściowe stężenie HbA_{1c} 7,9%). Jeszcze silniejszą redukcję stężenia HbA_{1c} obserwowano u osób, u których wyjściowe stężenie HbA_{1c} było większe lub równe 8,5% (w grupie otrzymującej rymonabant spadek o 1,9%, w grupie placebo spadek o 0,7%) [87].

Profil bezpieczeństwa rymonabantu w badaniach RIO określono jako dobry. Podczas pierwszego roku terapii 13,6% pacjentów zaprzestało leczenia głównie z powodu zmian nastroju pod postacią depresji i lęku. Często obserwowano bóle i zawroty głowy, biegunkę, nudności i wymioty. Przypuszcza się, że niekorzystny wpływ leku na nastrój oraz motorykę przewodu pokarmowego wynika z blokowania receptorów CB_1 [104]. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności rymonabantu po stosowaniu przez okres dłuższy niż 2 lata.

Potencjalny wpływ rymonabantu na zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu lub zmniejszenie śmiertelności z powodu zawału serca i udaru podlega ocenie w szeroko zakrojonym (17000 pacjentów z otyłością brzuszną i innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego), randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym CRESCENDO (Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular ENDpoints and Outcomes) [16]. Z kolei celem badania STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development in Volving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study) jest określenie, czy stosowany przez okres 18–20 miesięcy rymonabant spowalnia postęp zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u osób z otyłością brzuszną i/lub zespołem metabolicznym (n=800) [23]. Natomiast celem badania RAPSODI (Rimonabant in Prediabetic Subjects to Delay Onset of Type 2 Diabetes) jest ocena wpływu przewlekłego stosowania rymonabantu na progresję stanu przedcukrzycowego w kierunku cukrzycy typu 2 u pacjentów z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy (n=2100) [21].

Sibutramina, orlistat i rymonabant w połączeniu z modyfikacją stylu życia przyczyniają się do umiarkowanej utraty masy ciała o 5–10%, przy czym orlistat wykazuje stosunkowo mniejszą skuteczność. Dotychczas nie przedstawiono rozstrzygających dowodów, które potwierdzają przewagę terapeutyczną jednego z prezentowanych powyżej leków nad innymi. O użyciu danego preparatu w terapii otyłości decyduje zatem obecność dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, profil działań niepożądanych leku oraz preferencje pacjenta. Orlistat wydaje się szczególnie korzystnym lekiem zmniejszającym otyłość u osób z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, wysokim stężeniem LDL-cholesterolu lub towarzyszącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Leku nie należy podawać chorym z przewlekłą biegunką. Sibutramina, ze względu na zwiększanie poposiłkowego uczucia sytości, jest szczególnie wskazana w przypadku pacjentów, u których zasadniczą przeszkodą w redukcji masy ciała stanowi częste podjadanie i brak odczuwania sytości. Ze względu na możliwe niekorzystne oddziaływanie na układ krążenia, stosowania sibutraminy należy unikać u chorych z zaburzeniami rytmu serca, chorobą niedokrwienną serca, czy nierównym nadciśnieniem tętniczym. Rymonabant może być rozważany jako lek pierwszego rzutu u pacjentów otyłych z dyslipidemią jako składową zespołu metabolicznego i/lub cukrzycą typu 2. Należy zachować szczególną ostrożność u osób otyłych ze współistniejącymi chorobami psychicznymi, zwłaszcza depresją i zaburzeniami lękowymi. Niezależnie od zastosowanego preparatu leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie osiągnie istotnej z klinicznego

punktu widzenia utraty masy ciała (przynajmniej 5–10% masy wyjściowej) w okresie 3–6 miesięcy [77]. Terapia skojarzona otyłości, polegająca na stosowaniu sibutaminy wraz z orlistatem, nie została poddana gruntownym badaniom, a wstępne wyniki programów oceniających skuteczność skojarzonego leczenia otyłości nie potwierdzają przewagi łącznego stosowania tych leków w porównaniu ze stosowaniem sibutaminy w monoterapii [88].

3. INNE LEKI UŁATWIAJĄCE UTRATĘ MASY CIAŁA

Na rynku farmaceutycznym dostępne są leki, które zmniejszają masę ciała, ale nie są dopuszczone do długotrwałego leczenia otyłości lub też są stosowane z innych wskazań terapeutycznych. Są to leki zmniejszające łaknienie dzięki oddziaływaniu na ośrodkowe układy monoaminergiczne, stosowane w krótkotrwałym leczeniu otyłości, a także leki działające termogenicznie oraz niektóre leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe i przeciwcukrzycowe.

Leki zmniejszające łaknienie o działaniu na ośrodkowe układy monoaminergiczne

Leki te hamują apetyt w wyniku nasilenia przekazywania noradrenergicznego i/lub dopaminergicznego (powodują wyrzut neuroprzekazników do synapsy i/lub hamują ich wychwyt zwrotny) w ośrodkowym układzie nerwowym [86]. Fentermina, dietylopropion, fendimetrazyna i benzfetamina (zarejestrowane m.in. w USA) są pochodnymi amfetaminy stosowanymi w krótkotrwałym (maksymalnie do 8 tygodni) leczeniu otyłości jako preparaty wspomagające utratę masy ciała opartą na modyfikacji stylu życia. Niestety leki te nie spełniły pokładanych w nich nadziei; w Europie nie są stosowane. Niewiele jest badań, które mają na celu ocenę długoterminowej skuteczności pochodnych amfetaminy w obniżaniu masy ciała. Leki niniejsze powodują liczne i groźne działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, nasilenie bólów wieńcowych, rzadziej nadciśnienie płucne) i ośrodkowego układu nerwowego (bezsenna, pobudzenie psychoruchowe, agresywność, niepokój). Mogą powodować uzależnienie psychiczne. Są przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem płucnym, zaawansowaną miażdżycą tętnic, chorobą wieńcową, w nadczynności tarczycy, jaskrze. Wchodzą w niebezpieczne interakcje z innymi lekami zmniejszającymi łaknienie, inhibitorami monoaminoooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, czy alkoholem [109]. W 2000 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) wycofała z rynku farmaceutycznego fenylopropanoloaminę, preparat zmniejszający łaknienie w wyniku pobudzania receptorów α , w ośrodkowym układzie nerwowym, z powodu istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego mózgu, zwłaszcza u kobiet [98].

Obecnie żaden związek, który zmniejsza łaknienie za pośrednictwem aktywowania neuronów serotoninergicznych (zwiększanie uwalniania i/lub hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny), nie jest stosowany w leczeniu otyłości. Fenfluraminę i deksfenfluraminę wycofano z obrotu w 1997 r. ze względu na uszkadzające działanie na zastawki serca oraz istotną korelację z częstością występowania

nadciśnienia płucnego. Skuteczność tych preparatów była zbliżona do leków nasilających przekazywanie noradrenergiczne i dopaminergiczne [109].

Leki zwiększające wydatek energetyczny ustroju (działające termogenicznie)

Ważnym czynnikiem zaangażowanym w patogenezę otyłości jest zmniejszona termogeneza poposiłkowa, czyli spadek wytwarzania ciepła, które powstaje podczas wykorzystywania spożytego pokarmu do reakcji związanych z podstawową przemianą materii i aktywnością fizyczną. Powoduje to odkładanie spożytych kalorii w tkance tłuszczowej. Dlatego w leczeniu otyłości można stosować preparaty zwiększające wydatek energetyczny ustroju (działające termogenicznie) [110]. Do związków stymulujących termogenezę należą efedryna i kofeina. Efedryna pobudza termogenezę w wyniku uwalniania amin katecholowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie jest obecnie stosowana w leczeniu otyłości ze względu na działania niepożądane ze strony układu krążenia, związane ze stymulacją adrenergiczną (przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi), pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, drżenia mięśniowe oraz nielegalne wykorzystywanie w sporcie jako środek dopingujący [91]. W celu potęgowania działania termogenicznego efedryny stosowano ją łącznie z kofeiną [6]. Na rynku leków OTC dostępne są liczne preparaty ziołowe zawierające alkaloidy efedrynowe (Ma huang) i kofeinę (guarana) o nieudokumentowanej skuteczności leczniczej oraz ocenie bezpieczeństwa stosowania [33].

Fluoksetyna

Fluoksetyna jest lekiem z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), stosowanym w leczeniu zaburzeń depresyjnych, lękowych i bulimii. U części pacjentów otrzymujących fluoksetynę zaobserwowano zmniejszenie masy ciała. W literaturze przedmiotu można odnaleźć kilka badań, głównie z pierwszej połowy lat 90 ub.w., których celem było oszacowanie spadku masy ciała u osób otyłych po zastosowaniu fluoksetyny. Należy zaznaczyć, że zastosowane dobowe dawki leku były trzykrotnie większe (60 mg) niż stosowane standardowo, np. w leczeniu depresji (20 mg). Pacjentom zakwalifikowanym do badań zalecano niskokaloryczną dietę. W siedmiu badaniach trwających 6 miesięcy obserwowano średnią utratę masy ciała od 0,9 kg do 9,1 kg u osób otyłych otrzymujących fluoksetynę. Tymczasem w zaledwie 3 spośród 6 badań jednorocznych zaobserwowano znamienne zmniejszenie masy ciała wśród osób otyłych po podaniu fluoksetyny. W oparciu o przeprowadzoną metaanalizę można stwierdzić, że fluoksetyna podawana przez 6 miesięcy może obniżyć masę ciała, natomiast po rocznym stosowaniu skuteczność leku maleje. Ponadto stosowanie leku w dawce dobowej 60 mg zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, m.in. pobudzenia psychoruchowego, bezsenności, drżeń mięśniowych, nudności, wymiotów i biegunki. Fluoksetyna nie jest zatem skutecznym lekiem zmniejszającym masę ciała, lecz może stanowić pewną alternatywę w leczeniu otyłych pacjentów cierpiących na depresję [63]. nieskuteczny w zmniejszaniu masy ciała okazał się również inny preparat przeciwdepresyjny z grupy SSRI – sertralina [103].

Bupropion

Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noreadrenaliny i dopaminy stosowanym w leczeniu uzależnienia od nikotyny oraz w terapii depresji. Na podstawie metaanalizy dwóch randomizowanych badań klinicznych trwających 6 miesięcy i jednego badania 12-miesięcznego, w których podawano bupropion w dawce dobowej 400 mg pacjentom otyłym z depresją lub bez depresji, oszacowano, że bupropion powodował spadek masy ciała większy średnio o 2,8 kg od spadku masy ciała u osób otrzymujących placebo. Pacjenci leczeni bupropionem tracili średnio 4,4 kg masy ciała. Łączna liczba osób włączonych do badań wynosiła 1062 [63]. Celem dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii otyłości preparatem skojarzonym bupropionu SR i zonisamidu SR (Excalia) (n=630) [22] oraz bupropionu SR i naltreksonu (Contrave) (n=410) [18] u otyłych pacjentów, u których nie rozpoznano chorób towarzyszących otyłości takich jak cukrzyca typu 2.

Topiramát

Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym o złożonym mechanizmie działania stosowanym w monoterapii lub w terapii łączony z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz wykorzystywanym w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Zaobserwowano, że przeciwnie do większości „stabilizatorów nastroju” (karbamazepiny, kwasu walproinowego) topiramát podawany pacjentom z psychozą maniakałno-depresyjną może zmniejszać masę ciała. Metaanaliza sześciu badań klinicznych prowadzonych przez pół roku (n >2300), w których topiramát podawano otyłym pacjentom w dobowej dawce 192 mg, wskazuje, że średni spadek masy ciała po zastosowaniu leku, pomniejszony o utratę masy ciała w grupie pacjentów otrzymujących placebo, wyniósł 6,5% [63]. Z zakończonego niedawno randomizowanego badania klinicznego (n=593) wynika, że podawany w ciągu 40 tygodni topiramát w dobowej dawce 192 mg zredukował o 9,1% masę ciała (w grupie placebo spadek masy ciała o 2,5%), zmniejszył o 0,7% stężenie HbA_{1c} (w grupie placebo spadek o 0,2%) i zmniejszył znamienne ciśnienie tętnicze u osób otyłych z nieleczoną farmakologicznie cukrzycą typu 2 [93]. Obecnie prowadzone jest randomizowane badanie kliniczne (n=90), w którym oceniana jest utrata masy ciała, ciśnienie tętnicze krwi oraz parametry lipidowe i kontrola glikemii po zastosowaniu topiramatu u pacjentów otyłych z rozpoznany zespół metaboliczny [19]. Ocenie skuteczności klinicznej poddawany jest również preparat skojarzony zawierający topiramát i fenterminę (Qnexa). Z badania klinicznego II fazy, którego rezultaty przedstawione są na stronie internetowej producenta preparatu Qnexa, wynika że preparat ten podawany w ciągu 24 tygodni 200 otyłym osobom powodował średnią utratę masy ciała o ponad 9 kg większą niż w przypadku podania placebo. Lek był dobrze tolerowany i nie powodował istotnych działań niepożądanych. Planowane jest rozpoczęcie badania klinicznego III fazy, w którym ocenione zostanie bezpieczeństwo i skuteczność terapii otyłości przy zastosowaniu preparatu skojarzonego topiramatu i fenterminy [102].

Zonisamid

Zonisamid jest nowym lekiem stosowanym w terapii skojarzonej padaczki o nieznanym mechanizmie działania. Podczas prowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność zonisamidu w leczeniu padaczki jednym z obserwowanych działań niepożądanych była utrata masy ciała. Stało się to punktem wyjścia do przeprowadzenia dotychczas jedynego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego (n=60), w którym wykazano, że stosowany przez 16 tygodni zonisamid w dawkach 100–600 mg na dobę, wraz z dietą niskokaloryczną zmniejszył masę ciała u osób otyłych średnio o 5,9 kg (w grupie placebo obserwowano spadek masy ciała o 0,9 kg) [40]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne (n=300), którego celem jest długoterminowa ocena skuteczności tego leku w zakresie redukcji masy ciała u osób otyłych [25].

Leki przeciwcukrzycowe zmniejszające masę ciała

Występowanie cukrzycy typu 2 ma ścisły związek z otyłością. Ponad 80% pacjentów z cukrzycą insulinozależną ma nadwagę lub otyłość, a ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 rośnie w sposób wykładniczy wraz ze wzrostem wskaźnika BMI. Współwystępowanie insulinooporności, otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii daje podstawę do rozpoznania zespołu metabolicznego i tłumaczy bardzo wysoką umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [89]. Spośród leków stosowanych w leczeniu otyłości, rymonabant i orlistat wykazują wyraźnie zaznaczony korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, co uzasadnia stosowanie tych leków w leczeniu otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Z kolei niektóre preparaty stosowane w leczeniu cukrzycy mogą zmniejszać masę ciała. Jest nim używana od lat metformina oraz leki nowo zarejestrowane, takie jak eksenatyd i pramlintyd.

Metformina

Metformina jest jedynym lekiem z grupy pochodnych biguanidu wykorzystywanym w monoterapii lub terapii skojarzonej cukrzycy typu 2. Obniża stężenie glukozy, poprawia profil lipidowy krwi oraz zapobiega przyrostowi masy ciała, a nawet może powodować niewielki spadek masy ciała [41]. Z metaanalizy badań klinicznych wynika, że metformina wykazuje jednak niewielką skuteczność w zakresie redukcji masy ciała. Po roku, dwóch i dziesięciu latach stosowania metformina powoduje utratę masy ciała odpowiednio o 1,09 kg, 0,5 kg i 0,37 kg większą w porównaniu do osób otrzymujących placebo [7]. Strowing i wsp. [94] w badaniu, które obejmowało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa trójskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 (insulina, metformina i troglitazon – zaliczany do grupy tiazolidynodionów) zaobserwowali przyrost masy ciała u osób otrzymujących insulinę wraz z troglitazonem, natomiast u pacjentów przyjmujących insulinę z metforminą lub wszystkie 3 preparaty łącznie nie obserwowano przyrostu masy ciała. Prowadzone jest badanie kliniczne (n=300), które ma na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania metforminy w obniżaniu masy ciała u otyłych dzieci w wieku 6–12 lat ze współistniejącą insulinoopornością [20].

Eksenatydy

Eksenatydy (Byetta) jest lekiem z grupy mimetyków inkretyn stosowanym podskórnie 2 razy dziennie w terapii skojarzonej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano prawidłowej glikemii, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek innych leków. Eksenatydy działa analogicznie do inkretyn, wykazuje wiele właściwości hipoglikemizujących peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), hormonu wytwarzanego w jelicie, który stymuluje uwalnianie insuliny w odpowiedzi na spożyty pokarm. Eksenatydy hamuje również opróżnianie żołądka i redukuje ilość przyjmowanego pokarmu [96]. U ludzi otyłych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zmniejszone wydzielanie GLP-1 w odpowiedzi na posiłek [39].

W trzech badaniach klinicznych (randomizacja, potrójnie lub podwójnie ślepa próba, kontrola placebo, n=1446) stosowany w ciągu 30 tygodni eksenatydy w dawce 10 µg 2 razy dziennie w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika albo dołączany do obu leków podawanych jednocześnie znacząco obniżał stężenie HbA_{1c} (-0,83% vs +0,13% w grupie placebo) i masę ciała (-2,0 kg vs -0,6 kg w grupie placebo) u pacjentów z cukrzycą typu 2. Należy zaznaczyć, że pacjentom nie zalecono diety niskokalorycznej [11,29,56]. Ratner i wsp. [82] ocenili długotrwały wpływ podawania eksenatydy łącznie z metforminą na kontrolę glikemii i masę ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu niekontrolowanym udział wzięło 150 pacjentów, którzy ukończyli 30-tygodniowe badanie kontrolowane placebo i wyrazili zgodę na dalszą terapię eksenatydem. Stwierdzono porównywalny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej w 82 tygodniu w stosunku do 30 tygodnia terapii oraz postępujący spadek masy ciała (-3,0 kg po 30 tygodniach terapii vs -5,3 kg po 82 tygodniach terapii eksenatydem). Zaobserwowano, że eksenatydy podawany łącznie z metforminą wpływał także na redukcję czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Poza poprawą kontroli glikemii odnotowano poprawę profilu lipidowego krwi (redukcja stężenia apolipoproteiny B, trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu i wzrost stężenia HDL-cholesterolu) oraz obniżenie ciśnienia tętniczego. Eksenatydy był dobrze tolerowany przez chorych. Z działań niepożądanych obserwowano przede wszystkim nudności i wymioty, rzadziej hipoglikemię. Prowadzone jest randomizowane badanie kliniczne (n=190), które pozwoli ocenić utratę masy ciała po zastosowaniu eksenatydy wraz z modyfikacją stylu życia u osób otyłych oraz osób z nadwagą i ze współwystępującą cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z dotychczas stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [17].

Liraglutyd

Liraglutyd (NN2211) jest długo działającym acylovanym analogiem peptydu glukagonopodobnego 1 do podawania podskórnie w iniekcji jeden raz dziennie. Badania kliniczne tego preparatu znajdują się obecnie w III fazie. Liraglutyd jest obiecującym lekiem wskazanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Mechanizm działania hipoglikemizującego jest analogiczny do eksenatydy [101]. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że liraglutyd może wpływać na obniżenie masy ciała [61]. Także w bada-

niach klinicznych zaobserwowano, że liraglutyd, poza poprawą glikemii, może wpływać na zmniejszenie masy ciała [39,72]. Lek był dobrze tolerowany przez chorych, niemniej powodował nudności i wymioty. Zaplanowano przeprowadzenie randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (n=547), którego celem będzie ocena wpływu liraglutylu na masę ciała u osób otyłych bez cukrzycy po 20 tygodniach podawania leku. Dodatkowo, ocenie poddany będzie wpływ leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [24].

Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV)

Nową grupą leków doustnych, które od niedawna znajdują zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2, są selektywne inhibitory dipeptydylopeptydazy IV. Wildagliptyna (Galvus) poddawana jest badaniom klinicznym III fazy, natomiast sitagliptyna (Januvia) została dopuszczona pod koniec 2006 r. przez FDA do obrotu i przeznaczona do leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii lub terapii skojarzonej z metforminą lub agonistami receptora PPARγ [97]. Leki te hamują enzym – dipeptydylopeptydazę IV, który unieczynnia GLP-1, a zatem zwiększają poziom endogennej GLP-1. W trakcie badań klinicznych nie obserwowano jednak obniżania masy ciała podczas stosowania inhibitorów DPP IV. Inaczej niż w przypadku analogów GLP-1 (eksenatydy, liraglutylu), które mogą obniżyć masę ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2, inhibitory DPP IV nie mają wpływu na masę ciała [31].

Pramlintyd

Pramlintyd (Symlin) jest nowym lekiem przeciwcukrzycowym, który został dopuszczony do obrotu przez FDA w marcu 2005 r. Jest syntetycznym analogiem ludzkiej amyliny, hormonu syntetyzowanego przez komórki β wysp trzustki, współwystępującego z insuliną w ziarnach wydzielniczych i uwalnianego wraz z insuliną w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Zmniejsza glikemię poposiłkową dzięki hamowaniu opróżniania żołądka, zmniejszeniu sekrecji glukagonu i ograniczeniu ilości spożywanego pokarmu. Pramlintyd stosowany jest podskórnie tuż przed głównymi posiłkami u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, którzy mimo stosowania insuliny, nie osiągają pożądanego wyrównania glikemii poposiłkowej [99]. Celem trwającego 52 tygodnie, randomizowanego badania klinicznego (n=656), była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pramlintylu, dołączanego do dotychczas stosowanej insuliny i/lub doustnych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Przyjmowany na 15 minut przed śniadaniem i kolacją pramlintyd w dawce 120 µg zmniejszał znacząco stężenie HbA_{1c} (spadek o 0,62%) oraz redukował masę ciała średnio o 1,4 kg (w grupie placebo przyrost masy ciała o 0,7 kg). Należy zaznaczyć, że uzyskiwano spadek masy ciała bez modyfikacji dotychczasowego stylu życia [50]. Pod koniec 2006 r. rozpoczęło się badanie kliniczne II fazy (n=240), które pozwoli oszacować bezpieczeństwo oraz wpływ na masę ciała podawanego 24 tygodnie pramlintylu w monoterapii i w różnych kombinacjach z sibutraminą lub feneterminą u osób otyłych lub osób z nadwagą [14]. Należy dodać, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu pramlintylu są wymioty, bóle głowy i anoreksja.

4. POTENCJALNE LEKI ZMNIEJSZAJĄCE MASĘ CIAŁA, BĘDĄCE PRZEDMIOTEM BADAŃ KLINICZNYCH

A. Potencjalne leki zmniejszające masę ciała, które wpływają na ośrodkowe układy neuroprzekąźnikowe

Nasilenie ośrodkowej transmisji noradrenergicznej i dopaminergicznej wywołuje efekt anoreksygeny. Wspomniany wcześniej dietylopropion (pochodna amfetaminy), stosowany w krótkotrwałym leczeniu otyłości, zmniejsza masę ciała w mechanizmie hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Podobnie działa bupropion, choć stosowany jest z innych wskazań. Poszukiwane są nowe związki, które nasilają ośrodkową transmisję noradrenergiczną i dopaminergiczną, pozbawione istotnych działań niepożądanych, m.in. ze strony układu krążenia. Związek oznaczony symbolem GW320659 jest wysoce selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, który może znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości oraz zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD). W badaniu klinicznym II fazy (n=191) zaobserwowano jednak istotne różnice w efektywności zmniejszania masy ciała u osób otyłych podczas stosowania GW320659. Na podstawie przeprowadzonych badań farmakogenetycznych stwierdzono, że o skuteczności związku może decydować polimorfizm genów kodujących związka uchwytu działania leku (m.in. polimorfizm genu SLC6A2 kodującego białko transportujące noradrenalinę) [92]. Innym potencjalnym lekiem zmniejszającym masę ciała jest metabolit bupropionu – radafaksyna (I faza badań klinicznych), inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, badany pierwotnie jako lek przeciwdepresyjny (II faza badań klinicznych) [42].

Deksfenfluramina i fenfluramina zmniejszają łaknienie w wyniku nasilenia ośrodkowej transmisji serotonergicznej. Zostały wycofane z lecznictwa z powodu uszkodzenia zastawek serca, co może mieć związek z pobudzeniem receptorów 5-HT_{2B} w mięśniu sercowym [9]. Dwa receptory serotoninowe umiejscowione w ośrodkowym układzie nerwowym pośredniczą w odczuwaniu sytości poposiłkowej związanej z serotoniną: receptor 5HT_{2C} i 5HT_{1B}. Leki nasilające ośrodkowe przekazywanie serotonergiczne zmniejszają objętość przyjmowanego pokarmu oraz zmieniają preferencje smakowe, tzn. redukują spożycie węglowodanów zarówno u osób szczupłych jak i otyłych. W działaniu anoreksygenym tych leków pośredniczy prawdopodobnie podwzgórzowy układ melanokortynowy [45]. Związki z grupy selektywnych agonistów receptora 5HT_{2C} mogą stanowić potencjalne leki zmniejszające otyłość pozbawione działania kardiotoksycznego.

Lorkaseryna (APD356) jest selektywnym agonistą receptora 5HT_{2C}, którego skuteczność terapeutyczna oceniana jest w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management). Celem badania jest ocena utraty masy ciała u osób otyłych (n=3100) po 52-tygodniowym stosowaniu lorkaseryny oraz trwałość tego efektu po 104 tygodniach podawania leku [15]. Zainteresowanie budzą również selektywni antagoniści receptora 5-HT₆, związanego z układem nagrody. Związki oznaczone symbolami PRX07034 i BVT74316 (I faza badań klinicznych) powodowały utratę masy ciała u zwierząt z indukowaną otyło-

ścią w wyniku zmniejszania ilości przyjmowanego pokarmu [45].

B. Potencjalne leki zmniejszające masę ciała, które wpływają na aktywność peptydów regulujących łaknienie w ośrodkowym układzie nerwowym

Leptyna (gr. *leptos* – chudy), nazywana białkiem ob (obesity – otyłość) lub hormonem sytości, jest produktem genu *ob* (genu otyłości). Leptyna jest jednym z najważniejszych endogennych związków zaangażowanych w utrzymanie homeostazy masy ciała. Pełni funkcję ogniwa w sprzężeniu zwrotnym pomiędzy zapasami tłuszczu w ustroju a podwzgórzowymi ośrodkami kontrolującymi łaknienie. Mysie homozygoty *ob/ob* charakteryzują się brakiem wytwarzania leptyny, co powoduje hiperfagię, wczesną śmiertelną otyłość, hiperglikemię, hiperinsulinemię oraz liczne zaburzenia metaboliczne i hormonalne [112]. Leptyna jest syntetyzowana głównie przez adypocyty tkanki tłuszczowej białej [65]. Po uwolnieniu z adypocytów i pokonaniu bariery krew-mózg dociera do receptorów leptynowych Ob-R umiejscowionych w podwzgórzu, m.in. w jądrze łukowatym [38]. Ta część ośrodkowego układu nerwowego integruje sygnały neuronalne (głównie aferentne wagalne) i humoralne (głównie enterohormony) i odgrywa decydującą rolę w kontroli łaknienia. Leptyna hamuje aktywność podwzgórzowych neuronów wytwarzających neuropeptyd Y (NPY) i peptyd AgRP (agouti-related peptide), które stymulują łaknienie i zmniejszają termogenezę w brunatnej tkance tłuszczowej. Jednocześnie zwiększa aktywność neuronów podwzgórzowych, które wytwarzają peptydy hamujące łaknienie i nasilające termogenezę, takie jak hormon stymulujący melanocyty α -MSH (melanocyte stimulating hormone), powstający z proopiomelanokortyny (POMC), i peptyd CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript). Leptyna wywołuje uczucie sytości oraz zwiększa wydatkowanie energii na obwodzie [107]. Stężenie leptyny w osoczu zależy ściśle od masy tkanki tłuszczowej w organizmie. Zaobserwowano zwiększenie poziomu transkrypcji mRNA leptyny w tkance tłuszczowej oraz wzrost stężenia leptyny w osoczu u ludzi otyłych. Spadek masy ciała powoduje zmniejszenie stężenia leptyny [66]. U ludzi otyłych występuje oporność na komórkowe działania leptyny, która może być skutkiem zaburzenia przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego w neuronach podwzgórzowych wrażliwych na leptynę [70].

Przypuszczano, że podawanie odpowiednio dużych dawek rekombinowanej leptyny osobom otyłym może przełamać oporność na leptynę. Niestety, randomizowane badania kliniczne albo nie potwierdziły skuteczności, albo wykazały niewielką efektywność podawanej pozajelitowo ludzkiej rekombinowanej leptyny [49,67]. Podawana podskórnie długo działająca, pegylowana pochodna ludzkiej leptyny również nie spowodowała utraty masy ciała większej niż placebo [51]. Trwałe badanie kliniczne II fazy, którego celem jest ocena redukcji masy ciała u 180 otyłych osób po zastosowaniu w terapii skojarzonej leptyny i pramlintydu oraz ocena bezpieczeństwa takiego schematu leczenia [13].

Przedmiotem intensywnych badań klinicznych był do niedawna rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF – ciliary neurotrophic factor), początkowo określany jako czynnik

troficzny motoneuronów zwoju rdzenia kręgowego. Podczas badań oceniających przydatność CNTF w leczeniu stwardnienia bocznego zanikowego rdzenia czynnikiem neurotroficzny nieoczekiwanie obniżał masę ciała pacjentów. Preparat Axokine zawiera genetycznie modyfikowany ludzki rdzeńowy czynnikiem neurotroficzny, który łącząc się ze swoistym receptorem aktywuje zależne od leptyny postreceptorowe szlaki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego. Zaobserwowano, że lek ten zmniejsza masę ciała zwierząt z eksperymentalnie indukowaną otyłością, które wykazują oporność na leptynę. We wstępnym randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że preparat Axokine zmniejszał w sposób znamieny masę ciała u osób otyłych i był przez nich dobrze tolerowany [35]. Obiecujące wyniki uzyskano również w badaniu klinicznym II fazy [84]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (n=1968) obserwowano, że stosowany podskórnie w ciągu 1 roku preparat Axokine w jednorazowej dawce dobowej 1 µg/kg m.c. powodował spadek masy ciała u osób otyłych średnio o ok. 2,8 kg (w grupie placebo 1,2 kg utraty masy ciała). Lek był dobrze tolerowany i nie wystąpiły żadne ostre powikłania terapii. Niemniej obserwowano działania niepożądane i najczęściej były to: podrażnienie w miejscu ukłucia, nudności i kaszel. Niestety, utrata masy ciała była hamowana narastaniem po ok. 3 miesiącach terapii miana przeciwciał przeciwko modyfikowanemu genetycznie rdzeńowemu czynnikiem neurotroficznemu. Jednak u ponad 30% z 1467 osób otrzymujących preparat Axokine nie stwierdzono wzrostu miana przeciwciał aż do końca jednorocznej terapii. W tej podgrupie otyłych pacjentów średnia utrata masy ciała była większa i wyniosła 5,7 kg vs 2,0 kg w grupie placebo [83]. Podsumowując, preparat Axokine umiarkowanie obniża masę ciała, lecz tylko u części otyłych osób. Od 2003 r. w piśmiennictwie naukowym nie ukazały się żadne nowe publikacje, które potwierdzałyby przydatność tego leku w farmakoterapii otyłości.

Neuropeptyd Y (NPY) stymuluje łaknienie za pośrednictwem receptorów Y_1 i Y_5 umiejscowionych na neuronach jąder podwzgórzowych. Blokowanie receptorów Y_1 i Y_5 stanowi cel terapeutyczny dla potencjalnych leków zmniejszających masę ciała. Wykazano, że blokowanie receptora Y_5 indukuje przejściową utratę masy ciała u myszy z eksperymentalnie wywołaną otyłością przez zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu i zwiększenie termogenezy [68]. Niestety, w trwającym 52 tygodnie randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, do którego włączono ponad 1600 otyłych osób, wysoce selektywny doustny antagonist receptoru Y_5 (MK-0557) nie powodował klinicznie istotnej utraty masy ciała [34]. Wydaje się, że selektywna blokada receptorów Y_5 jest niewystarczająca w przypadku uzyskania istotnej utraty masy ciała u osób otyłych.

Potencjalnym celem terapeutycznym dla leków zmniejszających otyłość są także inne czynniki podwzgórzowe regulujące łaknienie. Hormon stymulujący melanocyty α -MSH jest agonistą receptorów MC4 w podwzgórzach i silnie hamuje łaknienie oraz nasila proces termogenezy. Peptyd AgRP jest antagonistą podwzgórzowych receptorów MC4 i znosi anoreksygenne działanie α -MSH. Zatem analogi α -MSH, selektywni agonisci receptora MC4 (m.in. Ro27-3225), czy związki hamujące aktywność peptydu

AgRP mogą być obiecującymi lekami stosowanymi w terapii otyłości, jednak obecnie nie są przedmiotem badań klinicznych [9].

Innym interesującym celem terapeutycznym dla leków zmniejszających masę ciała jest receptor MCH1 działającego oreksygenne hormonu koncentrującego melatoninę (MCH), syntetyzowanego głównie w okolicy bocznej podwzgórzach. Zaobserwowano, że przewlekłe stosowanie selektywny antagonist receptoru MCH1 istotnie obniża masę ciała szczurów z otyłością indukowaną dietą [10]. Selektywny antagonist receptoru MCH1 – AMG 076 może być potencjalnym lekiem zmniejszającym otyłość (I faza badań klinicznych) [2].

Stwierdzono, że wspólnym mechanizmem anoreksygennego działania leptyny i insuliny jest stymulowanie aktywności kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) w neuronach jądra łukowatego podwzgórzach, które syntetyzują POMC [108]. U osób otyłych występuje oporność na leptynę objawiająca się hiperleptynią. Analogicznie, u pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje oporność na insulinę i hiperinsulinemia, które obserwuje się także u pacjentów otyłych. Hiperinsulinemia indukuje lipogenezę i sprzyja powstawaniu otyłości. Leki zmniejszające insulinooporność i hiperinsulinemię mogą być zatem pomocne w obniżaniu masy ciała, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą typu 2 [9]. Jedną z przyczyn oporności na insulinę i leptynę jest wygaszanie szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego sygnału leptynowego i insulinowego. Leki zdolne do neutralizowania czynników odpowiedzialnych za hamowanie tych szlaków mogą prawdopodobnie nasilać działanie leptyny i insuliny. Interesujący cel terapeutyczny stanowi białka fosfataza tyrozynowa 1B (PTP-1B), która jest głównym negatywnym regulatorem kaskady pobudzenia zarówno receptora insulinowego, jak i leptynowego. Inhibitory białkowej fosfatazy tyrozynowej powinny przełamywać upośledzoną reaktywność tkanek na działanie insuliny i leptyny [113]. Nie ma badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność farmakoterapii cukrzycy typu 2 i otyłości z zastosowaniem leków z grupy selektywnych inhibitorów PTP-1B.

C. Potencjalne leki zmniejszające masę ciała, które wpływają na obwodowy układ sygnalizowania sytości i oś mózgowo-jelitową

W regulacji apetytu, poza ośrodkowym układem nerwowym, udział biorą mechanizmy obwodowe. Ważnymi czynnikami wywołującymi uczucie sytości są niektóre hormony przewodu pokarmowego, takie, jak cholecystokina, polipeptyd YY, czy peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1). Enterohormonem pobudzającym apetyt jest m.in. grelina. Hormony przewodu pokarmowego regulują przyjmowanie pokarmu, działając zarówno obwodowo w obrębie przewodu pokarmowego oraz tkanki tłuszczowej, jak i ośrodkowo, łącząc się ze swoimi receptorami umiejscowionymi na neuronach jąder podwzgórzach. Punkty uchwytnego działania enterohormonów mogą stanowić cel terapeutyczny dla leków stosowanych w leczeniu otyłości [58,107].

Cholecystokina (CCK) jest wydzielana przez jelito cienkie w odpowiedzi na pokarm zawierający tłuszcz i biał-

ko. Stwierdzono, że podawanie CCK zarówno ludziom, jak i zwierzętom szybko, ale krótkotrwale hamuje przyjmowanie pokarmu. Wyodrębniono dwa podtypy receptora CCK: CCK_A i CCK_B, które umiejscowione są w ośrodkowym układzie nerwowym i na obwodzie [107]. Agoniści receptora CCK_A hamują opróżnianie żołądka oraz nasilają odczuwanie sytości [9]. Wprawdzie selektywny agonista receptora CCK_A, oznaczony symbolem GI18771, przeszedł I fazę badań klinicznych, lecz dalsze badania zostały przerwane. W przypadku działania anoreksygenne analogów CCK wcześniej rozwija się tolerancja. Poza tym działanie zmniejszające apetyt jest krótkotrwałe, a w okresach pomiędzy iniekcjami leku dochodzi do wyrównawczego nadmiernego spożycia pokarmu [58].

Peptyd YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) uwalniany jest z komórek dokrewnych jelita w odpowiedzi na posiłek. Hamuje opróżnianie żołądka oraz wydzielanie soku żołądkowego i trzustkowego. Podawany dożylnie zdrowym ochotnikom zmniejsza o około 30% ilość przyjmowanego pokarmu. U osób otyłych obserwuje się obniżone stężenia PYY₃₋₃₆ w osoczu i mniejsze poposiłkowe uwalnianie tego polipeptydu z komórek przewodu pokarmowego. Należy zaznaczyć, że osoby otyłe cechuje wrażliwość na egzogenny PYY₃₋₃₆ oraz brak wrażliwości na leptynę. PYY₃₋₃₆ zmniejsza łaknienie na drodze hamowania ekspresji NPY/AgRP w jądrze łukowatym podwzgórza. Przeciwnie do cholecystokininy, w przypadku działania anoreksygenne PYY₃₋₃₆ nie rozwija się tolerancja [58,107]. Wyniki I fazy badań klinicznych wskazują, że aerozol donosowy zawierający PYY₃₋₃₆ jest dobrze tolerowany przez zdrowych ochotników i nie wykazuje groźnych działań niepożądanych [71].

Grelina jest peptydem zwiększającym łaknienie, wytwarzanym głównie przez wyspecjalizowane komórki dna żołądka. Stężenie greliny w osoczu zwiększa się podczas głodzenia i zmniejsza po spożyciu posiłku. Obwodowe podanie greliny ludziom stymuluje apetyt i zwiększa ilość przyjmowanego pokarmu. Stężenie greliny w osoczu wykazuje odwrotną korelację ze wskaźnikiem BMI. U osób otyłych obserwuje się małe stężenie greliny w osoczu, które rośnie po zastosowaniu diety odchudzającej. Obserwowane często raptowne przybieranie masy ciała (efekt jo-jo) po zaprzestaniu stosowania diety odchudzającej może być spowodowane narastającym stężeniem greliny. Przeciwnie do osób szczupłych, wśród pacjentów otyłych nie obserwuje się szybkiego poposiłkowego obniżenia stężenia greliny w osoczu, co może skutkować zwiększonym spożyciem pokarmu i przyczyniać się do rozwoju otyłości. Grelina działa oreksygenie wpływając na neurony podwzgórzowe, które kontrolują łaknienie (m.in. zwiększa aktywność neuronów NPY/AgRP w jądrze łukowatym i neuronów wytwarzających oreksyny w części bocznej podwzgórza) [107]. Badaniu klinicznemu I fazy poddano szczepionkę CYT0009-GhrQb, ukierunkowującą układ immunologiczny pacjenta na wytwarzanie przeciwciał przeciw grelinie. Przeciwciała wiążąc grelinę w układzie krążenia powinny utrudniać dotarcie enterohormonu do ośrodkowego układu nerwowego. Wstępne randomizowane badanie kliniczne (podwójnie ślepa próba, kontrola placebo) u 112 otyłych osób dostarczyło wprawdzie informacji o dobrej tolerancji szczepionki i wysokim mianie przeciwciał przeciw grelinie, lecz nie potwierdziło istotnego wpływu na masę ciała probantów [28].

D. Potencjalne leki zmniejszające masę ciała działające termogenicznie

Działanie termogeniczne można uzyskać dzięki pobudzeniu ośrodkowego układu adrenergicznego i umiejscowionych na obwodzie receptorów β_3 , stymulacji receptorów leptynowych, podawaniu hormonów tarczycy, czy związków pobudzających aktywność ludzkiego białka rozprzęgającego UCP (termogeniny) [4].

Potencjalnymi lekami zmniejszającymi masę ciała są selektywni agoniści receptora β_3 -adrenergicznego (β_3 AR). Receptory te znajdują się głównie na komórkach tkanki tłuszczowej, a ich pobudzenie stymuluje rozpad tłuszczów w adypocytach białej tkanki tłuszczowej oraz termogenezę w brązowej tkance tłuszczowej. Przypuszcza się, że towarzysząca otyłości hiperinsulinemia może bezpośrednio lub pośrednio hamować ekspresję i funkcję receptorów β_3 [26]. Selektywni agoniści receptora β_3 powinni być pozbawieni wad, jakie ma efedryna, tzn. działać wybiórczo termogenicznie i lipolitycznie bez niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Związek oznaczony symbolem L796568 jest selektywnym agonistą receptora β_3 . Niestety, związek ten podawany otyłym mężczyznom w ciągu 28 dni w dawce 375 mg dziennie (n=20) nie zwiększał ani wydatku energetycznego, ani nie nasilał lipolizy. Brak działania termogenicznego może być tłumaczony „down-regulacją” receptorów β_3 powodowaną przez L796568 oraz skąpą reprezentacją brunatnej tkanki tłuszczowej u ludzi dorosłych [62]. Należałoby określić, czy w populacji otyłych ludzi tylko ci pacjenci, którzy wykazują wysoką ekspresję receptora β_3 , mogą odnieść korzyść terapeutyczną ze stosowania selektywnych agonistów receptora β_3 -adrenergicznego.

Innym punktem uchwytu związków działających termogenicznie jest ludzkie białko rozprzęgającego UCP (uncoupling protein), zwłaszcza UCP3, które obecne jest w mitochondriach mięśni szkieletowych i odpowiada za transport kwasów tłuszczowych i rozpraszanie części energii wytwarzanej w mitochondriach w postaci ciepła [9]. Zainteresowanie budzą również hormony tarczycy, które obniżają masę ciała i zmniejszają stężenie cholesterolu, ale jednocześnie niekorzystnie wpływają na układ sercowo-naczyniowy (tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego). Selektywni agoniści podtypu β receptora hormonów tarczycy (TR β) są potencjalnymi lekami zmniejszającymi masę ciała, które pozbawione są niepożądanego wpływu na układ krążenia [43]. KB2115 – selektywny agonista TR β – pomyślnie przeszedł I fazę badań klinicznych [55].

E. Inne potencjalne leki zmniejszające masę ciała

Duże nadzieje na znalezienie nowego leku stosowanego w farmakoterapii otyłości wiązano z preparatem oznaczonym symbolem AOD9604. AOD9604 jest niewielkim syntetycznym peptydem, stanowiącym C-końcowy fragment ludzkiego hormonu wzrostu (hGH), który jest aktywny po podaniu doustnym. AOD9604 wybiórczo stymuluje metabolizm komórek tkanki tłuszczowej, hamuje lipogenezę i pobudza proces lipolizy. Peptyd ten naśladuje działanie hGH w obrębie adypocytów i zmniejsza masę tkanki tłuszczowej. Wykazano, że AOD9604 redukuje masę ciała myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością, przy czym jest

dobrze tolerowany i pozbawiony innych działań metabolicznych ludzkiego hormonu wzrostu (brak wpływu na wzrost i stężenie glukozy we krwi) [48]. W badaniu klinicznym II fazy, w którym AOD9604 podawano w ciągu 12 tygodni, bez modyfikacji stylu życia, stwierdzono istotne obniżenie masy ciała u osób otyłych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Niestety, gdy eksperyment przeprowadzono w innym układzie doświadczalnym (OPTION – badanie kliniczne II fazy, n=536), w którym AOD9604 podawano doustnie w ciągu 24 tygodni i stosowano dietę niskokaloryczną oraz systematyczny wysiłek fizyczny, nie odnotowano istotnie większego obniżenia masy ciała u osób otyłych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W lutym 2007 r. program badań nad zastosowaniem AOD9604 w leczeniu otyłości został zakończony [69].

Potencjalnymi lekami zmniejszającymi masę ciała, które mogą w przyszłości zostać wprowadzone do obrotu, są związki działające obwodowo, które należą do grupy inhibitorów lipaz żołądkowo-jelitowych, następcy orlistatu. Cetilistat (ATL-962) ogranicza trawienie i wchłanianie tłuszczu pokarmowego [1]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II fazy (n=442) wykazano, że cetilistat stosowany w dawce 60, 120 lub 240 mg 3 razy dziennie w ciągu 12 tygodni wraz z dietą niskokaloryczną powodował zmienny spadek masy ciała u osób otyłych odpowiednio o 3,3, 3,5 i 4,1 kg. Działania niepożądane dotyczyły głównie przewodu pokarmowego i były analogiczne do obserwowanych po orlistacie [59]. Innym badaniem związkiem z tej grupy jest preparat oznaczony symbolem GT 389-255. Składa się on z dwóch komponentów: inhibitora lipaz żołądkowo-jelitowych i hydrożelowego polimeru. Zadaniem hydrożelowego polimeru jest wiązanie niestrawionego tłuszczu w świetle przewodu pokarmowego, co ma zapobiegać dolegliwościom gastroenterologicznym, które są charakterystyczne dla orlistatu. Preparat GT 389-255 przeszedł pomyślnie I fazę badań klinicznych [79].

5. PODSUMOWANIE

Znaczny wzrost częstości występowania otyłości na świecie niesie ze sobą poważne następstwa zdrowotne i ekonomiczne. Nadmierna masa ciała wiąże się ze zwiększoną

chorobowością i umieralnością. Epidemia otyłości jest także znaczącym obciążeniem dla budżetu państw, powodując zwiększenie wydatków na ochronę zdrowia. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania problematyką otyłości, a także rośnie liczba badań nad jej patogenezą. Jednocześnie firmy farmaceutyczne intensywnie poszukują nowych, skutecznych i bezpiecznych leków zmniejszających masę ciała. Obecnie dostępne są trzy leki: sibutramina, orlistat i rymonabant, które stosowane wraz z dietą niskokaloryczną i systematycznym wysiłkiem fizycznym powodują umiarkowaną utratę masy ciała. Niestety, nie istnieją dane dotyczące wpływu leków na chorobowość i umieralność związaną z otyłością. Bardzo pouczający jest przypadek fenfluraminy i deksfenfluraminy, leków skutecznie zmniejszających masę ciała, lecz jednocześnie uszkadzających zastawkę serca i powodujących nadciśnienie płucne. Wobec tego nie tylko redukcja masy ciała, lecz także wpływ leku na ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłania otyłości powinien być brany pod uwagę zanim preparat ten stosowany będzie w praktyce klinicznej.

Ugruntowana wiedza na temat ośrodkowych i obwodowych mechanizmów regulujących łaknienie poszerza listę potencjalnych leków stosowanych w leczeniu otyłości. Kilkaset nowych związków znajduje się w fazie badań przedklinicznych. Bardzo trudno jest wskazać preparat, który w najbliższym czasie poszerzy „arsenał” leków stosowanych w farmakoterapii otyłości. Skuteczność nawet najbardziej obiecującego leku może być negatywnie oceniona w badaniu klinicznym III fazy (np. historia preparatu Axokine). Niektóre związki, selektywnie oddziałujące na wybrane cele terapeutyczne, okazały się nieskuteczne w redukowaniu masy ciała (np. antagoniści receptora NPY). Być może przyszłość leczenia farmakologicznego otyłości polegać będzie na terapii skojarzonej, czyli jednoczesnym stosowaniu kilku leków zmniejszających masę ciała.

Niezwykle ważne jest przekonanie, że leczenie otyłości nie ogranicza się tylko do wdrożenia farmakoterapii, lecz wymaga podejścia kompleksowego, które uwzględnić będzie przede wszystkim modyfikację zachowań zdrowotnych, tj. głównie stosowanie właściwych zaleceń dietetycznych oraz systematyczną aktywność fizyczną.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alizyme. Cetilistat. Potentially an effective and safe treatment for obesity and associated conditions. <http://www.alizyme.com/alizyme/products/cetilistat/> (17.04.2007)
- [2] Amgen. AMG 076. http://www.wext.amgen.com/pipe_AMG076.html (12.04.2007)
- [3] Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L.: The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 994–1003
- [4] Astrup A.: Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine*, 2000; 13: 207–212
- [5] Astrup A., Grunwald G.K., Melanson E.L., Saris W.H., Hill J.O.: The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 1545–1552
- [6] Astrup A., Toubro S., Cannon S., Hein P., Madsen J.: Thermogenic synergism between ephedrine and caffeine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study. *Metabolism*, 1991; 40: 323–329
- [7] Avenell A., Broom J., Brown T.J., Poobalan A., Aucott L., Stearns S.C., Smith W.C., Jung R.T., Campbell M.K., Grant A.M.: Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol. Assess.*, 2004; 8: 1–182
- [8] Babińska Z., Bandosz P., Zdrojewski T., Wyrzykowski B.: Epidemiologia otyłości i otyłości brzusznej w Polsce, Europie Zachodniej i USA. *Kardiologia w Praktyce*, 2004; 3: 3–7
- [9] Bays H.E.: Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes. Res.*, 2004; 12: 1197–1211
- [10] Borowsky B., Durkin M.M., Ogozalek K., Marzabadi M.R., DeLeon J., Lagu B., Heurich R., Lichtblau H., Shaposhnik Z., Daniewska I., Blackburn T.P., Brancheck T.A., Gerald C., Vaysse P.J., Furray C.: Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat. Med.*, 2002; 8: 825–830
- [11] Buse J.B., Henry R.R., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D., Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2628–2635

- [12] Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C., Boldrin M., Hauptman J.: Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 293: 2873–2883
- [13] ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effect on Body Weight of Leptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Overweight and Obese Subjects. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00392925?order=9> (07.04.2007)
- [14] ClinicalTrials.gov. A Study to Examine the Safety, Tolerability, and Body Weight Effect of Pramlintide Alone and in Combination With Oral Antiobesity Agents in Overweight and Obese Subjects. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00402077?order=5> (27.03.2007)
- [15] ClinicalTrials.gov. BLOOM: Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00395135?order=1> (03.04.2007)
- [16] ClinicalTrials.gov. Crescendo: Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042?order=3> (22.02.2007)
- [17] ClinicalTrials.gov. Effect on Weight Loss of Exenatide Versus Placebo. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00375492?order=4> (20.03.2007)
- [18] ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of Combination Therapy to Treat Uncomplicated Obesity. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00364871?order=3> (01.03.2007)
- [19] ClinicalTrials.gov. Efficacy of Topiramate for Weight Loss in Subjects With Metabolic Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00243984?order=13> (05.03.2007)
- [20] ClinicalTrials.gov. Metformin to Treat Obesity in Children With Insulin Resistance <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00005669?order=20> (13.03.2007)
- [21] ClinicalTrials.gov. Rimonabant In Prediabetic Subjects To Delay Onset Of Type 2 Diabetes (RAPSDI). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00325650?order=13> (22.02.2007)
- [22] ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Different Combinations of Zonisamide-CR Plus Bupropion-SR to Treat Uncomplicated Obesity. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00339014?order=1> (01.03.2007)
- [23] ClinicalTrials.gov. STRADIVARIUS (Strategy To Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00124332?order=1> (22.02.2007)
- [24] ClinicalTrials.gov. The Effect of Liraglutide on Body Weight in Obese Subjects Without Diabetes. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00422058?order=2> (01.03.2007)
- [25] ClinicalTrials.gov. Zonisamide for Weight Reduction in Obese Adults. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00275834?order=1> (10.03.2007)
- [26] Collins S., Surwit R.S.: The β -adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2001; 56: 309–328
- [27] Committee for Proprietary Medicinal Products Opinion Following an Article 31 referral: Sibutramine. London, England: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002. Report 4514
- [28] Cytos Biotechnology. Phase I/IIa clinical trial with obese individuals shows no effect of CYT009-GhrQb on weight loss. http://www.cytos.com/doc/Cytos_Press_050511_E.pdf (02.04.2007)
- [29] DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1092–1100
- [30] De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V.: The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 141: 765–774
- [31] Deacon C.F.: Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007; 16: 533–545
- [32] Després J.P., Golay A., Sjöström L., Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2121–2134
- [33] Dwyer J.T., Allison D.B., Coates P.M.: Dietary supplements in weight reduction. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2005; 105(5 Suppl. 1): S80–S86
- [34] Erondu N., Gantz I., Musser B., Suryawanshi S., Mallick M., Addy C., Cote J., Bray G., Fujioka K., Bays H., Hollander P., Sanabria-Bohórquez S.M., Eng W., Langstrom B., Hargreaves R.J., Burns H.D., Kanatani A., Fukami T., MacNeil D.J., Gottesdiener K.M., Amatruda J.M., Kaufman K.D., Heymsfield S.B.: Neurotrophin Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab.*, 2006; 4: 275–282
- [35] Ettinger M.P., Littlejohn T.W., Schwartz S.L., Weiss S.R., McIlwain H.H., Heymsfield S.B., Bray G.A., Roberts W.G., Heyman E.R., Stambler N., Heshka S., Vicary C., Guler H.P.: Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA*, 2003; 289: 1826–1832
- [36] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control. 2006. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/028196en.pdf> (10.02.2007)
- [37] European Medicines Agency. Xenical scientific discussion. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/106698en6.pdf> (20.02.2007)
- [38] Fei H., Okano H.J., Li C., Lee G.H., Zhao C., Darnell R., Friedman J.M.: Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 7001–7005
- [39] Feinglos M.N., Saad M.F., Pi-Sunyer F.X., An B., Santiago O., Liraglutide Dose-Response Study Group: Effects of liraglutide (NN221), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 2005; 22: 1016–1023
- [40] Gadde K.M., Francis D.M., Wagner H.R.2nd, Krishnan K.R.: Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 289: 1820–1825
- [41] Garber A.J.: Metformin: mechanisms of antihyperglycemic action, other pharmacodynamic properties, and safety perspectives. *Endocr. Pract.*, 1997; 3: 359–370
- [42] GlaxoSmithKline. Radafaxine. GlaxoSmithKline reviews novel therapeutics for CNS disorders and confirms strong pipeline momentum. <http://www.gsk.com/ControllerServlet?appId=4&pageId=402&newsId=377> (02.04.2007)
- [43] Grover G.J., Mellström K., Ye L., Malm J., Li Y.L., Bladh L.G., Slep P.G., Smith M.A., George R., Vennström B., Mookhtiar K., Horvath R., Speelman J., Egan D., Baxter J.D.: Selective thyroid hormone receptor-beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 10067–10072
- [44] Halford J.C.: Pharmacotherapy for obesity. *Appetite*, 2006; 46: 6–10
- [45] Halford J.C., Harrold J.A., Boyland E.J., Lawton C.L., Blundell J.E.: Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs*, 2007; 67: 27–55
- [46] Hauner H., Meier M., Jöckel K.H., Frey U.H., Siffert W.: Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) C825T polymorphism. *Pharmacogenetics*, 2003; 13: 453–459
- [47] Hauptman J.B., Jeunet F.S., Hartmann D.: Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992; 55 (1 Suppl.): 309S–313S
- [48] Heffernan M.A., Thorburn A.W., Fam B., Summers R., Conway-Campbell B., Waters M.J., Ng F.M.: Increase of fat oxidation and weight loss in obese mice caused by chronic treatment with human growth hormone or a modified C-terminal fragment. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001; 25: 1442–1449
- [49] Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P., McCamish M.: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 1999; 282: 1568–1575
- [50] Hollander P.A., Levy P., Fineman M.S., Maggs D.G., Shen L.Z., Strobel S.A., Weyer C., Kolterman O.G.: Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2003; 26: 784–790
- [51] Hukshorn C.J., van Dielen F.M., Buurman W.A., Westerterp-Plantenga M.S., Campfield L.A., Saris W.H.: The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; 26: 504–509
- [52] Hutton B., Fergusson D.: Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1461–1468

- [53] James W.P.: The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur. Heart J. Suppl.*, 2005; 7 (Suppl. L): L44–L48
- [54] James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rössner S., Saris W.H., Van Gaal L.F.: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*, 2000; 356: 2119–2125
- [55] Karo Bio. KB2115. A selective thyroid hormone receptor modulator for severe dyslipidemia. <http://www.karobio.com/en/Research-Development/Our-RD-Portfolio2/KB2115/> (14.04.2007)
- [56] Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J., Zhuang D., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1083–1091
- [57] Kirkham T.C., Williams C.M., Fezza F., Di Marzo V.: Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 136: 550–557
- [58] Konturek S., Cześniakiewicz-Guzik M.: Rola osi mózgowo-jelitowej w kontroli przyjmowania pokarmu – aspekty teoretyczne i praktyczne. *Pediatr. Wsp.*, 2004; 6: 351–359
- [59] Kopelman P., Bryson A., Hickling R., Rissanen A., Rossner S., Toubro S., Valensi P.: Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2007; 31: 494–499
- [60] Kushner R.F., Roth J.L.: Assessment of the obese patient. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2003; 32: 915–933
- [61] Larsen P.J., Fledelius C., Knudsen L.B., Tang-Christensen M.: Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes*, 2001; 50: 2530–2539
- [62] Larsen T.M., Toubro S., van Baak M.A., Gottesdiener K.M., Larson P., Saris W.H., Astrup A.: Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel β 3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76: 780–788
- [63] Li Z., Maglione M., Tu W., Mojica W., Arterburn D., Shugarman L.R., Hilton L., Suttrop M., Solomon V., Shekelle P.G., Morton S.C.: Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142: 532–546
- [64] Liu Y.L., Heal D.J., Stock M.J.: Mechanism of the thermogenic effect of Metabolite 2 (BTS 54 505), a major pharmacologically active metabolite of the novel anti-obesity drug, sibutramine. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; 26: 1245–1253
- [65] Lönnqvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M.: Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat. Med.*, 1995; 1: 950–953
- [66] Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern P.A., Friedman J.M.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.*, 1995; 1: 1155–1161
- [67] Mantzoros C.S., Flier J.S.: Editorial: leptin as a therapeutic agent – trials and tribulations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 4000–4002
- [68] Mashiko S., Ishihara A., Iwaasa H., Sano H., Ito J., Gomori A., Oda Z., Moriya R., Matsushita H., Jitsuoka M., Okamoto O., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H., Fukami T., Kanatani A.: A pair-feeding study reveals that a Y5 antagonist causes weight loss in diet-induced obese mice by modulating food intake and energy expenditure. *Mol. Pharmacol.*, 2007; 71: 602–608
- [69] Metabolic Pharmaceuticals Limited. AOD9604. Metabolic's obesity drug – Phase 2B clinical trial results. http://www.metabolic.com.au/files/JBATOP3W5H/ASX_OPTIONSSStudyResults_21Feb2007.pdf (18.03.2007)
- [70] Münzberg H., Myers M.G.Jr: Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat. Neurosci.*, 2005; 8: 566–570
- [71] Nastech Pharmaceutical Company. Intranasal PYY3-36 for obesity. <http://www.nastech.com/nastech/pyy> (01.04.2007)
- [72] Nauck M.A., Hompesch M., Filipczak R., Le T.D., Zdravkovic M., Gumprecht J.: NN2211-1499 Study Group: Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2006; 114: 417–423
- [73] Nisoli E., Carruba M.O.: A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Saf.*, 2003; 26: 1027–1048
- [74] O'Meara S., Riemsma R., Shirran L., Mather L., ter Riet G.: A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes. Rev.*, 2004; 5: 51–68
- [75] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Tech. Rep. Ser., 2000; 894: 1–253
- [76] Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M.: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*, 2006; 295: 1549–1555
- [77] Padwal R.S., Majumdar S.R.: Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007; 369: 71–77
- [78] Pagotto U., Pasquali R.: Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet*, 2005; 365: 1363–1364
- [79] Peptimmune. GT 389-255 novel conjugate. <http://www.peptimmune.com/gt389.asp> (18.04.2007)
- [80] Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J., RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 761–775
- [81] Program POL-MONICA BIS Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w roku 2001. Część 1. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna. Warszawa 2002
- [82] Ratner R.E., Maggs D., Nielsen L.L., Stonehouse A.H., Poon T., Zhang B., Bicsak T.A., Brodows R.G., Kim D.D.: Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.*, 2006; 8: 419–428
- [83] Regeneron Pharmaceuticals. Axokine. Regeneron Announces Results of Phase III Obesity Study. http://www.regeneron.com/investor/press_detail.asp?v_c_id=169 (10.04.2007)
- [84] Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron's AXOKINE® Promotes Weight Loss In Study of Overweight and Obese People With Type 2 Diabetes. http://www.regeneron.com/investor/press_detail.asp?v_c_id=170 (10.04.2007)
- [85] Rennie K.L., Jebb S.A.: Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes. Rev.*, 2005; 6: 11–12
- [86] Samanin R., Garattini S.: Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, 1993; 73: 63–68
- [87] Sanofi-Aventis. New data shows Acomplia (rimonabant) benefited patients with type 2 diabetes by improving blood sugar control, reducing weight and acting on other cardiometabolic risk factors. http://en.sanofi-aventis.com/Images/20061205_Serenade_en_tcm24-14731.pdf (26.04.2007)
- [88] Sari R., Balci M.K., Cakir M., Altunbas H., Karayalcin U.: Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr. Res.*, 2004; 30: 159–167
- [89] Scheen A.J.: Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003; 63: 1165–1184
- [90] Scheen A.J., Finer N., Hollander P., Jensen M.D., Van Gaal L.F., RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*, 2006; 368: 1660–1672
- [91] Shekelle P.G., Hardy M.L., Morton S.C., Maglione M., Mojica W.A., Suttrop M.J., Rhodes S.L., Jungvig L., Gagne J.: Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA*, 2003; 289: 1537–1545
- [92] Spraggs C.F., Pillai S.G., Dow D., Douglas C., McCarthy L., Manasco P.K., Stubbins M., Roses A.D.: Pharmacogenetics and obesity: common gene variants influence weight loss response of the norepinephrine/dopamine transporter inhibitor GW320659 in obese subjects. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005; 15: 883–889
- [93] Stenlöf K., Rössner S., Vercruyse F., Kumar A., Fitchet M., Sjöström L., OBDM-003 Study Group: Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007; 9: 360–368
- [94] Strowig S.M., Avilés-Santa M.L., Raskin P.: Improved glycaemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1577–1583
- [95] Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L.: XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004; 27: 151–161

- [96] U.S. Food and Drug Administration. Byetta (exenatide injection). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021773s0071bl.pdf> (15.03.2007)
- [97] U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Treatment for Diabetes. Januvia. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01492.html> (21.03.2007)
- [98] U.S. Food and Drug Administration. FDA Issues Public Health Advisory On Phenylpropanolamine In Drug Products. http://www.fda.gov/fdac/features/2001/101_ppa.html (24.02.2007)
- [99] U.S. Food and Drug Administration. Symlin (pramlintide acetate) Injection. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/0213321bl.pdf> (17.03.2007)
- [100] Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S., RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005; 365: 1389–1397
- [101] Vilsboll T.: Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007; 16: 231–237
- [102] Vivus. Qnexa. <http://www.vivus.com/main.taf?p=3,3,5,1> (11.04.2007)
- [103] Wadden T.A., Bartlett S.J., Foster G.D., Greenstein R.A., Wingate B.J., Stunkard A.J., Letizia K.A.: Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes. Res.*, 1995; 3: 549–557
- [104] Wierzbicki A.S.: Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int. J. Clin. Pract.*, 2006; 60: 1697–1706
- [105] Wooltorton E.: Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *CMAJ*, 2002; 166: 1307–1308
- [106] World Health Organization/International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Australia: Health Communication. www.medicalnewstoday.com/index.php?newsid=8859 (03.02.2007)
- [107] Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S.: Appetite control. *J. Endocrinol.*, 2005; 184: 291–318
- [108] Xu A.W., Kaelin C.B., Takeda K., Akira S., Schwartz M.W., Barsh G.S.: PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 951–958
- [109] Yanovski S.Z., Yanovski J.A.: Obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 591–602
- [110] Zahorska-Markiewicz B.: Aktualna strategia leczenia otyłości. *Kardiologia w Praktyce*, 2004; 3: 8–13
- [111] Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P.: Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku. (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.*, 2002; 4: 32
- [112] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425–432
- [113] Zhang Z.Y., Lee S.Y.: PTP1B inhibitors as potential therapeutics in the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2003; 12: 223–233