

Medikamentöse Therapie der Adipositas

Barbara Tripp und Bernhard Ludvik

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, Österreich

Pharmacotherapy of obesity

Summary. Obesity is a chronic disease with a worldwide increasing incidence. The mainstay of therapy consists in modification of behaviour related to obesity such as overeating and physical inactivity. When these life-style modifying attempts fail, the use of anti-obesity drugs is warranted. The two available drugs, orlistat and sibutramine, are capable of reducing body weight by 10 %. Failure of these medications in a subset of patients to achieve adequate weight loss and limited overall efficacy have led to an extensive research on novel anti-obesity agents. This review presents an overview on the current drugs available as well as on potential future candidates.

Key words: Overweight, obesity, anti-obesity drugs, weight reduction, future aspects.

Zusammenfassung. Adipositas stellt eine chronische Erkrankung dar, deren Inzidenz kontinuierlich ansteigt und weltweit epidemische Ausmaße annimmt. Die Basis der Therapie stellen die Änderung fehlerhafter Ernährungsgewohnheiten sowie vermehrte körperliche Betätigung zur Erhöhung des Energieverbrauches dar. Im Falle des Scheiterns Lebensstil-modifizierender Maßnahmen ist eine medikamentöse Therapie zu erwägen, welche individuell auf den Patienten abzustimmen ist. Die beiden zugelassenen Medikamente Orlistat und Sibutramin führen bei begleitender ärztlicher Betreuung zu einer bis zu 10 %-igen Reduktion des Körpergewichts. Obwohl dieses Ausmaß der Gewichtsreduktion eine signifikante Verminderung des kardiovaskulären Risikos bedingt, sind die Erfolge mitunter nicht ausreichend. Der limitierte Effekt dieser Medikamente sowie das fehlende Ansprechen bei manchen Patienten haben zu einer intensiven Suche nach neuen Substanzen geführt. Dieser Artikel soll einen Überblick über die zugelassenen Medikamente sowie mögliche Kandidaten zur Behandlung der Adipositas vermitteln.

Korrespondenz: Mag. Barbara Tripp, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich.

Fax: ++43/1/40400–4364

E-Mail: barbara.tripp@meduniwien.ac.at

Schlüsselwörter: Übergewicht, Adipositas, Pharmakotherapie, Gewichtsreduktion, Zukunftsperspektiven.

Einleitung

Die weltweite, dramatische Zunahme der Adipositas und ihrer Folgekrankheiten bedingt eine steigende Nachfrage bezüglich möglicher therapeutischer Maßnahmen für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion. Die Entstehung der Adipositas stellt ein multifaktorielles Geschehen auf Basis genetischer, sozialer sowie Umweltfaktoren dar. Aufgrund der Tatsache, dass eine Änderung des Essverhaltens oder eine Steigerung der körperlichen Aktivität von den wenigsten Betroffenen langfristig aufrecht zu halten sind, werden in Zukunft differenziertere therapeutische Konzepte für die effiziente Behandlung der Adipositas gesucht [1]. Im Rahmen dieser Betreuungsprogramme kommt der medikamentösen Adipositasstherapie eine zunehmend wichtigere Rolle zu. Neben den zugelassenen Medikamenten Sibutramin (Reductil) und Orlistat (Xenical) werden eine Reihe weiterer Substanzen für den Einsatz in der Adipositasstherapie eingehend geprüft. Die Indikation zu einer medikamentösen Behandlung der Adipositas muss immer individuell, unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter gestellt werden. Daher dürfen die zugelassenen Medikamente nur bei entsprechendem Krankheitswert des Übergewichts (BMI > 30 kg/m², über 27 bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren), unter Beibehaltung von Lebensstil-modifizierenden Maßnahmen und unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.

Sibutramin (Reductil)

Pharmakologie

Sibutramin (Hydrochlorid Monohydrat), ein tertiäres Amin, hemmt die Wiederaufnahme der beiden Monoamine Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Nervenendigungen und beeinflusst so die zentralnervöse Steuerung von Hunger-, und Sättigungsgefühl. Sibutramin wird über einen extensiven First-pass-Metabolismus in der Leber zu seinen Metaboliten demethyliert und über die Niere ausgeschieden [2]. Die Ausschüttung der Monoamine aus der Nervenzelle wird im Gegensatz zu anderen Appetitzüglern durch Sibutramin nicht beeinflusst, es kommt auch zu keiner Hemmung der Monoaminoxidase. Ursprünglich wurde Sibutramin in den achtziger Jahren ohne Erfolg als Antidepressivum ge-

prüft. Verschiedene Humanstudien haben allerdings gezeigt, dass Sibutramin im Vergleich zu Placebo zu einem dosisabhängigen, klinisch signifikanten Gewichtsverlust führt.

Die Wirkungsweise von Sibutramin unterscheidet sich klar von anderen Medikamenten, die zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden. Monoamin-freisetzende Substanzen wie d-Amphetamin und Dexfenfluramin bewirken eine Ausschüttung der vorrätigen Monoamine aus den präsynaptischen Nervenendigungen. In Tierstudien führten diese Substanzen zu einer verstärkten Entleerung und Erschöpfung der Monoaminvorräte in der präsynaptischen Nervenzelle. Dexfenfluramin wird heute nicht mehr verwendet, weil es vereinzelt zu pulmonaler Hypertonie führte. Die Dexamphetamine, die unter anderem zur Freisetzung von Dopamin führen, wurden für eine mögliche Suchtgefährdung verantwortlich gemacht [3]. Die Gewichtsreduktion durch Sibutramin ist zwei unterschiedlichen Effekten zuzuschreiben. Zum einen wird das Sättigungsgefühl verstärkt, wodurch es zu einer verminderten Energieaufnahme kommt, zum anderen wird die Thermogenese stimuliert, wodurch der Energieverbrauch auf bis zu 30 % ansteigt [4]. Die Stimulation der Thermogenese entsteht durch eine Hemmung der zentralen Wiederaufnahme von Noradrenalin mit konsekutiver Aktivierung des Sympathicus und Steigerung der Thermogenese über den β_3 -Rezeptor.

Wirksamkeit

Die übliche Dosis an Sibutramin beträgt 10 oder 15 mg (unabhängig vom Körpergewicht, Alter oder Geschlecht) und wird einmal täglich oral mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Therapie mit 10 mg Sibutramin führt zu einer signifikanten Reduktion der Kalorienzufuhr um 26 % oder 356 kcal pro Tag [5]. Die Einnahme von Sibutramin ist von einem Anstieg der Plasmakonzentration von Epinephrin, der Pulsfrequenz und des Blutdrucks begleitet. Etwa 25 % des Anstiegs der Pulsfrequenz ist auf die Erhöhung der Thermogenese zurückzuführen [6]. Bei der Behandlung von 1.047 Patienten mit einem Body-Mass-Index zwischen 30 und 40 kg/m² mit Sibutramin in den Dosen 1, 5, 10, 15, 20 oder 30 mg pro Tag konnte eine signifikante, dosisabhängige Gewichtsreduktion ab 10 mg täglich festgestellt werden [7]. Nach einer dreimonatigen Einnahme von Sibutramin erreichte mehr als ein Drittel der Patienten einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % [8].

Gewichtsreduktion durch Sibutramin

Tabelle 1 fasst die durch Sibutramin in verschiedenen Studien erreichte mittlere Gewichtsreduktion zusammen. In der Studie von Walsh und Mitarbeitern erhielten übergewichtige Frauen randomisiert über 12 Wochen entweder 15 mg Sibutramin täglich oder Placebo. Nach einem Jahr konnten die Patientinnen der Sibutramingruppe eine

Tabelle 1. Gewichtsreduktion durch Sibutramin – eine Zusammenfassung verschiedener Studien

Referenz	Behandlung (mg/Tag) [Patientenanzahl]	Basis durchschnittliches Gewicht (kg)	Endpunkt Mittlerer Gewichtsverlust	
			kg	% des Körpergewichts
Studiendauer 12 Wochen				
Walsh et al.	S 15 [10]	S 93,3 ± 13,5	NA	8,1 ± 3,8 %
	PLA [9]	PLA 85,2 ± 10,9	NA	5,1 ± 4,4 %
Hazenberg et al.	S 10 [54]	S 93,6	4,4	4,7 %
	PLA [59]	PLA 97,0	2,2	2,3 %
Studiendauer 12 Monate				
Apfelbaum et al.*	S 10 [60]	S 103,4 ± 17,5	5,2 ± 7,5	NA
	PLA [48]	PLA 105,1 ± 20,3	0,5 ± 5,7 (↑)	NA
McNulty et al.	S 15 [68]	S 103,5 ± 2,2	5,5 ± 0,6	NA
	S 20 [62]	S 104,3 ± 2,9	8,0 ± 0,9	NA
	PLA [64]	PLA 100,7 ± 2,6	0,2 ± 0,5	NA
Studiendauer 24 Monate				
James et al.	S 10 [204]	S 102,3	10,2	NA
	PLA [57]	PLA 102,1	4,7	NA
Studien an Diabetikern				
Finer et al.	S 15 [43]	S 84,6	2,4	3,0
	PLA [40]	PLA 82,5	0,1	0,1
Fujioka et al.	S 5** [60]	S 99,3 ± 16,5	4,3	4,5
	PLA [61]	PLA 98,2 ± 14,6	0,4	0,5

* Die Patienten erhielten 4 Wochen lang eine VLCD (Very-Low-Calory-Diet). Patienten, die während dieser Phase mindestens 6 kg verloren hatten, erhielten über weitere 12 Monate entweder 10 mg Sibutramin täglich oder Placebo

** Die Initialdosis von 5 mg Sibutramin pro Tag wurde um 5 mg alle 2 Wochen bis zu einer Dosis von 20 mg nach 6 Wochen erhöht, und dann über weitere 6 Wochen konstant gehalten

NA Nicht angegeben; S Sibutramin; PLA Placebo

Gewichtsreduktion von $8,1 \pm 3,8$ % verzeichnen, der Verlust des Körpergewichts in der Placebogruppe betrug $5,1 \pm 4,4$ %. Der Grundumsatz wurde unter Sibutramin von 1540 ± 184 kcal/24 Stunden auf 1444 ± 128 kcal/24 Stunden, unter Placebo von 1500 ± 201 kcal/24 Stunden auf 1375 ± 231 kcal/24 Stunden reduziert. Somit konnte die übliche Verminderung des Grundumsatzes nach erfolgter Gewichtsreduktion durch die Einnahme von Sibutramin limitiert werden [9].

Hazenberg und Mitarbeiter untersuchten den Effekt einer Gewichtsabnahme auf den Blutdruck bei 127 adipösen Hypertonikern über 12 Wochen. Bei einer täglichen Einnahme von 10 mg Sibutramin wurde eine Gewichtsabnahme von 4,4 kg im Vergleich zu 2,2 kg bei der Einnahme von Placebo erreicht. Die Gewichtsreduktion war sowohl in der Placebo- als auch in der Sibutramin-Gruppe mit einer Verminderung des diastolischen Blutdrucks verbunden ($-5,7$ versus $-4,0$ mmHg). Somit scheint eine tägliche Dosis von 10 mg Sibutramin bei adipösen Patienten mit stabil eingestellter Hypertonie gerechtfertigt [10].

Effekt in Studien über 12 Monate

In der von Apfelbaum und Mitarbeitern durchgeführten Studie erhielten 205 Patienten mit einem Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m² 4 Wochen lang eine VLCD (Very-Low-Calory-Diet). Patienten, die während dieser Phase mindestens 6 kg verloren hatten, wurden in 2 Gruppen randomisiert und erhielten über weitere 12 Monate entweder 10 mg Sibutramin (82 Patienten) täglich oder Placebo (78 Patienten). Während in der Sibutramin-Gruppe nach 12 Monaten eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 5,2 kg zu verzeichnen war, kam es in der Kontrollgruppe zu einer Gewichtszunahme von 0,5 kg. 86 % der Patienten unter Sibutramin, jedoch nur 55 % unter Placebo erreichten eine 5 %-ige Reduktion des Ausgangsgewichts. 75 % der Sibutraminpatienten konnten das nach der VLCD erreichte Gewicht über 12 weitere Monate halten, nur 42 % der Patienten der Placebogruppe. Triglyzeride und Harnsäure nahmen während der Studienphase signifikant ab, während sich das HDL-Cholesterin verbesserte [11].

McNulty und Mitarbeiter erzielten in ihrer 12-monatigen Studie mit 195 Patienten mit den Sibutramindosen 15 und 20 mg pro Tag eine Gewichtsabnahme von 5,5 kg bzw. 8,8 kg. Sibutramin erhöhte den diastolischen Blutdruck um ≥ 5 mmHg bei einer größeren Anzahl von Patienten als Placebo (43 % mit 15 mg/d versus 25 % mit Placebo), dieser Effekt war jedoch bei Patienten mit einem Gewichtsverlust von ≥ 10 % weniger offensichtlich. Ebenso stieg die Pulsrate durch Sibutramin häufiger als durch Placebo (in 42 % versus 17 % der Patienten um ≥ 10 Schläge) an [12].

Effekt in Studien über 24 Monate

In der STORM-Studie (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) wurden 605 adipöse Patienten mit einem Body-Mass-Index zwischen 30 und 45 kg/m² über zunächst 6 Monate mit täglich 10 mg Sibutramin verbunden mit einem Kaloriendefizit von 600 kcal behandelt. 467 Patienten gelang es, ihr Ausgangsgewicht um mehr als 5 % zu reduzieren, die mittlere Gewichtsab-

nahme betrug 11,3 kg. Diese 467 Patienten versuchten in den folgenden 18 Monaten ihr Gewicht zu halten, wobei sie entweder weiterhin 10 mg Sibutramin pro Tag oder Placebo erhielten. Sibutramin wurde auf 20 mg täglich erhöht, wenn keine Gewichtszunahme erfolgte. Von den 204 Patienten, die Sibutramin einnahmen, gelang es 89 (43 %), mindestens 80 % ihres Gewichtsverlustes zu halten. In der Placebogruppe war es hingegen zu einer langsamen, aber stetigen Gewichtszunahme gekommen. Einhalb Jahre später hatten nur mehr 9 (16 %) von den 57 Patienten, die Placebo erhielten, mindestens 80 % ihrer Gewichtsabnahme bewahrt.

In den ersten 6 Monaten wurden unter der Einnahme von Sibutramin deutliche Verbesserungen in Bezug auf Triglyzeride, VLDL, Cholesterin, Insulin, C-Peptid und Harnsäure erzielt. Nach 24 Monaten zeigte sich eine Reduktion der Triglyzeride um 25 % und ein Anstieg des LDL-Cholesterins um 0,3 %. Im 2. Jahr wurde ein stetiger Anstieg des HDL-Cholesterins beobachtet, welcher in einer Zunahme von 20,7 % nach 4 Jahren resultierte. Entsprechend den Ergebnissen dieser Studie kann ein durch Sibutramin erzielter Gewichtsverlust über 2 Jahre gehalten, Stoffwechselfparameter positiv beeinflusst und das kardiovaskuläre Risiko der Patienten dadurch verringert werden [13]. Kritisch zu bewerten ist die Durchführung der Studie nur in spezialisierten Zentren, das Überwiegen von Frauen in der Studienpopulation sowie die Tatsache, dass nur Patienten nach erfolgreichem Gewichtsverlust in die zweite Phase der Studie aufgenommen wurden [14].

Effekt in Studien an Diabetikern

In der 12-wöchigen Studie von Finer und Mitarbeitern wurden 91 Typ 2-Diabetiker entweder mit 15 mg Sibutramin täglich oder Placebo, begleitet von einer um 500 kcal pro Tag reduzierten Diät, behandelt. Die Patienten in der Sibutramin-Gruppe verloren signifikant mehr Gewicht als jene in der Placebogruppe (2,4 versus 0,1 kg). 33 % der mit Sibutramin behandelten Patienten erreichten eine Abnahme des HbA_{1c} um 1 % oder mehr im Vergleich zu nur 5 % der Patienten der Placebogruppe [15].

175 Typ 2-Diabetiker wurden in der Multicenter-Studie von Fujioka und Mitarbeitern in eine Sibutramin-, oder Placebogruppe randomisiert. Die Initialdosis von 5 mg Sibutramin pro Tag wurde um 5 mg alle 2 Wochen bis zu einer Dosis von 20 mg nach 6 Wochen erhöht, und dann über weitere 6 Wochen konstant gehalten. Zusätzlich wurde eine um 250–500 kcal pro Tag reduzierte Diät verordnet. Nach 24 Wochen konnte in der Sibutramin-Gruppe eine signifikant höhere Gewichtsabnahme als in der Placebogruppe erzielt werden (4,3 versus 0,4 kg). 8 % der Sibutraminpatienten erreichten eine Gewichtsreduktion von mehr als 10 % was sich in einer Abnahme des HbA_{1c} um 1,65 % widerspiegelte [16].

Verträglichkeit

Die meisten Nebenwirkungen in kontrollierten Studien traten innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung auf, ihre Ausprägung und Häufigkeit nahm jedoch mit längerer Therapiedauer ab. Die Nebenwirkungen von Sibutramin, die sich durch seine pharmakologische Wirkung erklären lassen, waren im Allgemeinen nicht schwerwie-

gend, führten nur selten zu einem Absetzen der Therapie und waren reversibel. Häufig (> 10 %) kam es zu Appetitlosigkeit und Obstipation, Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit. Gelegentlich (1–10 %) traten Tachykardien, Palpitationen, eine Erhöhung des Blutdrucks, Vasodilatation sowie Übelkeit und eine Zunahme hämorrhoidaler Beschwerden auf. Als ZNS-Nebenwirkungen kam es gelegentlich zu Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen und Angstgefühlen. Weitere Nebenwirkungen waren Schwitzen und Geschmacksstörungen. Im Gegensatz zu anderen, nicht mehr erhältlichen Appetitzüglern, kam es weder zu pulmonaler Hypertonie noch zu Herzklappenveränderungen. Verglichen mit Psychostimulantien wie Amphetaminen und amphetaminähnlichen Substanzen zeigt Sibutramin kein Missbrauchspotential [17]. Unter der Therapie mit Sibutramin sind ein Blutdruckanstieg von bis zu 4 mmHg und eine Erhöhung der Pulsfrequenz um bis zu 6 Schläge pro Minute möglich. Bei gleichzeitiger Gabe von Ketokonazol oder Erythromycin kommt es durch die Hemmung des am Abbau beteiligten Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 zu einer Erhöhung der Konzentration von Sibutramin im Plasma.

Orlistat (Xenical)

Pharmakologie

Der Fettaufnahmehemmer Orlistat ist ein selektiver Inhibitor der Triglyzeridlipasen im Gastrointestinaltrakt. Schlüsselenzyme bei der Hydrolyse der Triglyzeride aus der Nahrung sind gastrische und pankreatische Lipasen, die Triglyzeride in freie Fettsäuren und Monoglyzeride spalten. Diese werden sodann in Form von Mizellen durch die Darmschleimhaut resorbiert. Durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Triglyzeriden kann Orlistat an das aktive Zentrum der Lipase binden und somit die Absorption des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes hemmen, wobei bis zu 30 % der Triglyzeride mit den Fäzes ausgeschieden werden [18]. Der Brennwert dieses Fettes (etwa 200 kcal/d) steht dem Organismus energetisch nicht zur Verfügung, wodurch die verfügbare Nahrungsenergie niedriger ist und eine Gewichtsabnahme gefördert wird. Die pharmakodynamische Interaktion zwischen Lipase und Orlistat ist sehr komplex. Das Ausmaß der Enzyminhibierung durch das Medikament ist zeit- und konzentrationsabhängig. Die erforderliche Dosis an Orlistat, um eine 50 %-ige Inhibierung der Lipase in der Duodenalflüssigkeit zu erreichen, beträgt 0,27 mg/L [19]. Die systemische Absorption von Orlistat ist minimal (< 1 %).

Wirksamkeit

Pharmakodynamische- und Dosisinterventionsstudien empfehlen eine dreimal tägliche Dosierung von 120 mg Orlistat. Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass diese Orlistatdosis über ein Jahr lang in Verbindung mit einer hypokalorischen Diät eine Gewichtsreduktion von 7,9 bis 10,2 % bei übergewichtigen Nichtdiabetikern ermöglichte. Orlistat war signifikant effektiver im Vergleich zu Placebo [20]. Weiters zeigt Orlistat auch einen günstigen Einfluss auf den Lipidspiegel, da es durch die Hemmung der gastrointestinalen Lipasen die Menge an freien Fettsäuren und Monoglyzeriden im Darm reduziert, wodurch die Löslichkeit und Resorption von Cholesterin abnimmt.

Die pharmakologische Wirksamkeit ist bei einer Einnahme vor, während oder bis zu einer Stunde nach einer Mahlzeit gewährleistet [21].

Gewichtsreduktion durch Orlistat

Tabelle 2 fasst die Daten von 1-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Parallelstudien mit Orlistat an Adipösen, Diabetikern bzw. Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zusammen.

Effekt in Studien an Adipösen

In den Studien von Finer et al. [22] und Hollander et al. [23], welche jeweils die Wirksamkeit von Orlistat auf die Gewichtsreduktion untersuchten, verloren die Patienten in der Orlistatgruppe signifikant mehr Gewicht als die in der Placebogruppe. In der Studie von Finer et al. entsprach dies einem Gewichtsverlust von 8,5 % durch die Einnahme von Orlistat im Vergleich zu einer Reduktion des Körpergewichts um 5,4 % durch Placebo. 35 % der mit Orlistat behandelten Patienten erzielten einen klinisch relevanten Gewichtsverlust von mehr als 5 % des Ausgangsgewichts, 28 % der Patienten erreichten eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 %. Somit sprachen zwei Drittel der Patienten auf die Behandlung mit Orlistat an. Außerdem fand sich eine Verbesserung von relevanten Serumlipidparametern [22].

In der Studie von Hill und Mitarbeitern [24] wurde die präventive Wirksamkeit von Orlistat auf eine neuerliche Gewichtszunahme nach erfolgreicher Gewichtsreduktion evaluiert. Die verwendeten Dosen (30, 60, 90 und 120 mg jeweils dreimal täglich) wurden jenen Patienten verabreicht, welche nach einer 6-monatigen hypokalorischen Diätphase (1000 kcal/Tag) mehr als 8 % des Ausgangsgewichts verloren hatten. Obwohl in allen Gruppen am Ende der Studie bei isokalorischer Diät eine leichte Gewichtszunahme zu beobachten war, behielten die Patienten der 120 mg Orlistatgruppe signifikant häufiger den Gewichtsverlust nach der 6-monatigen Startphase bei. Nach einem Jahr zeigte sich unter Orlistat eine signifikante Gewichtsreduktion von 7,24 kg im Vergleich zu 5,93 kg unter Placebo.

Hauptmann und Mitarbeiter erzielten in ihrer Studie mit 60 bzw. 120 mg Orlistat pro Tag ebenfalls einen größeren Effekt in der Gewichtsreduktion als mit Placebo (–7,08 kg versus –7,94 kg versus –4,14 kg). Orlistat führte zu einer Verbesserung des Gesamtcholesterins sowie des LDL-Cholesterins. Der diastolische Blutdruck nahm in der Placebogruppe leicht zu (+1,1 mmHg), jedoch in beiden Orlistatgruppen ab (–0,94 mmHg in der 120 mg Gruppe versus –0,97 mmHg in der 60 mg Gruppe) [25].

Effekt in Studien bei Diabetikern bzw. Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

Hollander und Mitarbeiter [23] untersuchten den Effekt von Orlistat auf die Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern. Die Reduktion des Körpergewichts nach einem Jahr betrug 6,2 kg in der Orlistatgruppe im Vergleich zu 4,3 kg in der Placebogruppe und war somit signifikant unterschiedlich. Mehr als doppelt so viele Patienten in der Orlistatgruppe (bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Placebogruppe) konnten ihr

Tabelle 2. Untersuchung der Wirksamkeit von Orlistat im Vergleich zu Placebo in 1-jährigen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien (adaptiert nach [18])

Referenz	Behandlung (mg/Tag) [Patientenanzahl]	Basis durch- schn. Gewicht (kg)	Endpunkte			Wirkung
			Mittlerer Gewichts- verlust (kg) [% v.Basis]	% Pat. mit $\geq 5\%$ Gewichts- verlust	% Pat. mit $\geq 10\%$ Gewichts- verlust	
Patienten mit Fettsucht						
Finer et al.	ORL 360 [110]	97,9	NA [8,5]*	35*	28*	ORL>
	PLA [108]	98,4	NA [5,4]	21	17	PLA
Hill et al.	ORL 360 [113]	89,7	7,24 [8,2] **	61,8	NA	
	ORL 180 [116]	92,4	6,16 [6,7]	NA	NA	ORL>
	ORL 90 [119]	89,3	5,15 [5,9]	NA	NA	PLA
	PLA [121]	90,8	5,93 [6,4]	49,8	NA	
Hauptmann et al.	ORL 60 [213]	100,4	5,78 [NA]	48,8	24,4	ORL>
	ORL 120 [210]	100,5	6,22 [NA]	50,5	28,6	PLA
	PLA [212]	101,8	4,14 [NA]	30,7	11,3	
Patienten mit Fettsucht und Diabetes Typ 2						
Hollander et al.	ORL 360 [163]	99,6	6,19 [6,2] **	48,8**	17,9*	ORL>
	PLA [159]	99,7	4,31 [4,3]	22,6	8,8	PLA
Torgerson et al.***	ORL 360 [1640]	110,4	5,8 [NA]	52,8	26,2	ORL>
	PLA [1637]	110,6	3,0 [NA]	37,3	15,6	PLA

*p < 0,05 vs. Placebo; **p < 0,001 vs. Placebo; ***Kombination von ORL/PLA mit einer Lebensstiländerung; alle Studien außer, die von Hill et al. begannen mit einer 4-, oder 5-wöchigen Placebo-Startphase: NA Nicht angegeben, ORL Orlistat, PLA Placebo

Gewicht um mehr als 5, bzw. 10 % reduzieren. Die Behandlung mit Orlistat in Verbindung mit einer hypokalorischen Diät resultierte auch in einer signifikanten Verbesserung der Glykämie. Das HbA_{1c}, welches in der 5-wöchigen Placebo-Eingangsphase auf durchschnittlich 7,5 % gesenkt werden konnte, wurde um weitere 0,3 % reduziert, die Nüchternplasmaglukose um insgesamt 18 mg/dl (p < 0,001).

In der XENDOS-Studie (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) untersuchten Sjöström und Mitarbeiter 4 Jahre lang den kombinierten Effekt von Orlistat und einer Veränderung des Lebensstils auf die Diabetesinzidenz bei insgesamt 3305 adipösen Patienten. Die Teilnehmer, welche einen BMI ≥ 30 kg/m² und eine normale (79 %) oder gestörte Glukosetoleranz (21 %) aufwiesen, wurden in eine Orlistatgruppe oder in eine Placebogruppe verbunden mit einer Veränderung des Lebensstils randomisiert. Nach 4 Jahren beendeten 52 % der Patienten der Orlistatgruppe die Studie im Vergleich zu 34 % der Patienten der Placebogruppe. Die kumulative Inzidenz des Diabetes entsprach 9 % bei der Behandlung mit Placebo und 6,2 % bei der Einnahme von Orlistat, was einer relativen Risikoreduktion von 37,3 % entspricht. Der Unterschied in der Inzidenz des Diabetes war nur in der Gruppe mit der beeinträchtigten Glukosetoleranz nachweisbar. Die mittlere Gewichtsabnahme betrug nach 4 Jahren 5,8 kg bei Behandlung mit Orlistat im Vergleich zu 3,0 kg bei Einnahme von Placebo, unabhängig vom Status der Glukosetoleranz (5,7 versus 5,8 kg). Die Behandlung mit Orlistat führte nicht nur zu einer moderaten Gewichtsabnahme, sondern auch zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Blutdruck, Bauchumfang und Lipide. Nach 4 Jahren verbesserten

sich sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck in der Orlistatgruppe signifikanter als in der Placebogruppe (-2,6 versus -1,9 mmHg und -4,9 versus -3,4 mmHg). Das Gesamtcholesterin sowie das LDL-Cholesterin nahmen in der Orlistatgruppe deutlicher ab als in der Placebogruppe (-7,9 versus -2,3 % und -12,8 versus -5,1 %). Das HDL-Cholesterin erhöhte sich um 9,1 % in der Placebogruppe und um 6,5 % in der Orlistatgruppe [26].

Verträglichkeit

Systemische Nebenwirkungen sind aufgrund der geringen Absorption von Orlistat aus dem Magen-Darm-Trakt gering. In kontrollierten, klinischen Studien waren die Nebenwirkungen von Orlistat denen von Placebo sehr ähnlich. 8,8 % der mit Orlistat behandelten Patienten brachen im Gegensatz zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Zum häufigsten Grund eines Abbruchs zählten gastrointestinale Nebenwirkungen, welche durch die Hemmung der Fettabsorption erklärbar sind. Bei gleichzeitig erhöhter Fettzufuhr kommt es zu einer Steatorrhoe, die sich als Durchfall manifestieren kann. Daher wird während der Einnahme von Orlistat eine fettreduzierte Diät empfohlen [27, 28]. Die Absorption von fettlöslichen Vitaminen beruht auf der Anwesenheit der pankreatischen Carboxylesterlipase und wird durch Fett in der Nahrung erleichtert. Der Effekt von Orlistat auf die Plasmawerte verschiedener Vitamine wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht. Die Werte einiger Vitamine nahmen ab, blieben aber im normalen Referenzbereich. Bei der Langzeiteinnahme von Orlistat sollte jedoch an eine Vitaminsubstitution gedacht werden. Die Einnahme

von Orlistat führte zu keiner vermehrten Bildung von Gallen-, oder Nierensteinen [23].

Zukunftsperspektiven der medikamentösen Adipositas therapie

Der limitierte Effekt auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion sowie das fehlende Ansprechen bei einem Teil der adipösen Patienten hat zu einer intensivierten Suche nach neuen Substanzen zur Gewichtsreduktion geführt. Derzeit wird in klinischen Studien eine Anzahl von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen auf ihre Sicherheit und Effizienz in der Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen geprüft. Im Folgenden sollen die wichtigsten Kandidaten übersichtsmäßig dargestellt werden.

Bereits registrierte Substanzen

Bupropion ist ein atypisches Antidepressivum und Raucherentwöhnungsmittel, das sich strukturell von trizyklischen Medikamenten oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren unterscheidet. Es ist ein relativ schwacher Inhibitor der Wiederaufnahme von Norepinephrin, Serotonin und Dopamin und hat eine strukturelle Ähnlichkeit zu Diethylpropion [29]. In einer 24-wöchigen Studie konnte eine Gewichtsabnahme von bis zu 10 % durch Bupropion festgestellt werden [30]. Dosisabhängig können jedoch gastrointestinale Störungen, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit auftreten. *Topiramate*, ein Antiepileptikum, das die Appetitregulation über verschiedene Mechanismen wie eine verstärkte Expression von GABA-Rezeptoren beeinflusst, zeigte in Studien sowohl bei Patienten mit Binge-Eating-Disorder als auch bei depressiven Übergewichtigen eine signifikante Gewichtsreduktion [31]. In einer 6-monatigen Studie kam es zu einer dosisabhängigen Gewichtsreduktion von 6–8 % [32]. Als Nebeneffekte traten Nierensteine und ZNS-Symptome wie Parästhesien, Schwindelgefühl, Erschöpfung und Müdigkeitsgefühl auf. Diese Nebenwirkungen führten zum Abbruch der Studien. Topiramate wird nun in einer geringeren Dosis und neuen Formulierung weitergeprüft. *Cimetidin*, ein H₂-Rezeptor Antagonist reduziert den Appetit und das Körpergewicht und verbessert die diabetische Stoffwechseleinstellung bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern. Durch Cimetidin wurde innerhalb von 12 Wochen ein Gewichtsverlust von 5 kg im Vergleich zu 1,3 kg in der Placebogruppe erreicht [33]. *Zonisamid* ist ein neues antiepileptisches Medikament, das bei Patienten mit Binge-Eating-Disorder zu einer signifikanten Gewichtsabnahme nach 12-wöchiger Behandlungsdauer führte [34]. *Metformin*, ein Medikament, das die hepatische Glukoseproduktion hemmt und die Insulinsensitivität verbessert, wird in der Behandlung des Typ 2 Diabetes eingesetzt. Metformin führt zudem bei Diabetikern zu einer Unterstützung der Gewichtsreduktion. Bei nichtdiabetischen Adipösen erreichte man mit Metformin einen ähnlich hohen Gewichtsverlust (10 %) wie mit Orlistat (9 %) und Sibutramin (13,6 %). Bei etwa 5 % der Behandelten muss Metformin jedoch aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhö abgesetzt werden [35, 52]. Die Ergebnisse dieser Studien bedürfen jedoch noch einer Bestätigung in größeren Kollektiven und über längere Zeiträume.

Enttäuschte Hoffnungen

Das Hormon *Leptin*, das von Adipozyten sezerniert wird, bindet nach Passage der Blut-Hirn-Schranke im Hypothalamus an einen spezifischen Rezeptor und führt so zu einer Abnahme der Nahrungsaufnahme und einer Zunahme des Energieverbrauchs. Die Funktion von Leptin dürfte in der Langzeitregulation der Fettmasse bestehen. Die subkutane Verabreichung führte bei Kindern, die einen seltenen Mangel an Leptin aufweisen, zu einer beträchtlichen Reduktion des Körpergewichts. Bei nicht-defizienten adipösen Erwachsenen war es jedoch unwirksam und führte zu Schmerzen und Fibrosierung an der Injektionsstelle. Somit ist die Behandlung von Personen ohne entsprechende Mutationen des Leptingens unwirksam [36, 37, 38]. Nach enttäuschten Ergebnissen in klinischen Prüfungen sind selektive β_3 -adrenerge Rezeptoragonisten wie *L-796568* nach wie vor in der Untersuchungsphase [39]. Ihre Wirkung beruht auf der Steigerung der Thermogenese durch die Aktivierung der Lipolyse über den β_3 -Adrenorezeptor sowie der Uncoupling-Proteine.

Neue Entwicklungen – late-stage-pipeline und early-stage-pipeline

Vielpersprechende Entwicklungen der late-stage-pipeline sind Rimonabant, Axokin, Pramlintide sowie BVT.933 und P57.

Rimonabant (SR141716), ein selektiver Cannaboid-Rezeptor-1-Antagonist, scheint vielversprechend in der Behandlung der Adipositas. An Mäusen unterdrückt die intraperitoneale Injektion von Rimonabant die Nahrungsaufnahme unabhängig von der Zusammensetzung der Makronährstoffe [40]. Bei Rauchern reduzierten 20 mg Rimonabant die Gewichtszunahme nach Nikotinkarenz signifikant im Vergleich zu Placebo [41]. Zudem war der Erfolg auf die Raucherentwöhnung unter Rimonabant größer. In einer multizentrischen Studie wurde der Effekt von Rimonabant auf Gewichtsreduktion und metabolische Veränderungen bei 1033 Übergewichtigen mit Dyslipidämie untersucht. 72,9 % der Patienten erreichten eine Gewichtsreduktion von mehr als 5 % bei einer täglichen Dosis von 20 mg, 41,8 % bei 5 mg pro Tag und 27,6 % bei der Einnahme von Placebo. Einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % erreichten 44,3 % der Patienten bei einer täglichen Dosis von 20 mg, 16,3 % bei 5 mg und 10,3 % bei der Einnahme von Placebo. Die Triglyzeride nahmen am stärksten in der 20 mg Gruppe ab, das HDL-Cholesterin zeigte bei dieser Dosis die größte Zunahme [42]. *Axokin* ist ein modifizierter ziliärer neurotrophischer Faktor (CNTF), der im Hypothalamus, ähnlich wie Leptin, Signale stimuliert, welche das Hungergefühl reduzieren. Ergebnisse rezenter Studien zeigen, dass die optimale Dosis an Axokin auch nach Beendigung der Einnahme eine weitere Gewichtsabnahme unterstützte. In einer 12-wöchigen Studie konnte zudem auch bei Typ-2-Diabetikern eine Gewichtsabnahme gezeigt werden. Der Einsatz dieser Substanz setzt allerdings eine Injektion voraus [43, 44, 45]. *Pramlintid*, ein Amylinanalogon, führt bei Typ-2-Diabetikern neben einer moderaten Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zu einer Gewichtsreduktion von 1,4 kg innerhalb von 52 Wochen und stellt somit eine Möglichkeit in der Behandlung von

Diabetes und Übergewicht dar. Als häufigste Nebenwirkung wurde leichte Übelkeit festgestellt [46]. Der Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor *BVT.933* aktiviert von den 14 bekannten Serotoninrezeptoren nur den C2-Rezeptor. Patienten, die mit dieser Substanz behandelt wurden, erreichten eine signifikant höhere Gewichtsabnahme als unter Plazebo [47]. Dem Appetitzügler *P57* wird ebenfalls eine Rolle in der Unterdrückung des Hungergefühls zugeschrieben.

Entwicklungen der *early-stage-pipeline* sind der Neuropeptid Y-Antagonist SA 0204, humanes Wachstumshormon und sein lipolytisches Fragment AOD 9604, der Fettsäuresynthasehemmer C75 sowie SNAP-794.

Neuropeptide Y (NPY), eines der wirksamsten Stimulantien der Nahrungsaufnahme, scheint seine Wirkung durch die 2 Rezeptoren Y5 und Y1 zu entfalten. Seine Synthese und Abgabe wird durch Insulin, Leptin und Hunger moduliert. Antagonisten der 2 Rezeptoren Y1 und Y5 blockieren möglicherweise NPY und werden als therapeutische Medikamente gegen Übergewicht in Erwägung gezogen [38, 48]. Der *NPY-Antagonist SA 0204* führte im Tierversuch zu einer Abnahme von Körperfett und scheint die Thermogenese und den Lipidmetabolismus der Adipozyten über die Expression von UCP2 mRNA zu beeinflussen [49]. *Humanes Wachstumshormon* und sein *lipolytisches Fragment (AOD 9604)* bewirkten bei Mäusen eine Reduktion des Körpergewichts, eine erhöhte Fettoxidation und eine Stimulation der Lipolyse [50]. *C75*, ein Fettsäuresynthasehemmer reduziert die Nahrungsaufnahme und somit das Körpergewicht bei mageren Mäusen und unterbricht Hungersignale während einer Nahrungskarenz, indem es die Produktion von Neuropeptid Y im Hypothalamus verringert. Bei übergewichtigen Mäusen normalisierten sich außerdem der erhöhte Blutzucker und die erhöhten Insulinwerte, die mit dem Übergewicht assoziiert waren [47]. Melanin Concentrating Hormon (MCH), ein Neuropeptid, das im Hypothalamus produziert wird, ist ein bedeutender Mediator in der Regulation der Energiebilanz und des Körpergewichts. *SNAP-7941*, ein selektiver *MCH 1 Rezeptor Antagonist* inhibiert die Nahrungsaufnahme und fördert die Gewichtsreduktion bei Ratten [51].

Weitere potentielle Angriffspunkte in der Adipositastherapie

Das α -Melanozytenstimulierende Hormon (α -MSH), ist ein Peptidhormon, das seine Wirkung über die Rezeptoren MC1 – MC5 entfaltet, die in die Kontrolle der Energie-Homeostase eingebunden sind. Bei Männern konnte gezeigt werden, dass eine Mutation des MC4-Rezeptors, der im Gehirn exprimiert wird, zu einem Überkonsum von Nahrung und somit zu einer Gewichtszunahme führt. *Peptid Agonisten oder Antagonisten des MC4-Rezeptors* beeinflussen die Nahrungsaufnahme und somit das Körpergewicht. Es wurde beschrieben, dass die vermehrte Expression des endogenen MC4-Rezeptor Antagonisten agouti-related protein (AGRP) zu Übergewicht bei Mäusen führt. Kommt es zu einer Stimulation des MC4-Rezeptors, nimmt die Nahrungsaufnahme ab und der Energieverbrauch steigt durch eine Stimulation des Thyrotropin-Releasing-Hormons und einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems an [38, 52]. Inhibitoren der

Tyrosin *Phosphatase-1 B (PTP-1B)*, einem Enzym, das die Insulinwirkung moduliert und wahrscheinlich für eine Resistenz gegenüber Leptin verantwortlich ist, haben viel versprechende Wirkung in klinischen Studien gezeigt [53]. Als weiterer potentieller Angriffspunkt der Modulation der Nahrungsaufnahme wurde *Ghrelin* identifiziert, welches im Magen und Duodenum synthetisiert wird und über hypothalamische Rezeptoren die Nahrungsaufnahme stimuliert [54]. Die Entwicklung eines Ghrelin Antagonisten oder eine Hemmung der Ghrelinfreisetzung könnten ein Erfolg versprechender Angriffspunkt in der Entwicklung eines Adipositasmedikamentes sein. *Cholezystokinin (CCK)*, ist ein gastrointestinales Peptid, das die Nahrungsaufnahme sowohl bei Tieren als auch bei Menschen vermindert. Peptidanaloga von CCK sind in der Entwicklung, aber keines wurde bis jetzt aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen klinisch eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit zur Modifikation der CCK-Aktivität besteht in der Reduzierung des Abbaus von CCK [48]. *Glukagon-Like Peptid-1 (GLP-1)* ist ein Peptidhormon aus dem Darm, das die Sekretion von Insulin stimuliert sowie eine Verminderung des Appetits induziert. In einer Studie an Typ-2-Diabetikern konnte durch eine kontinuierliche Infusion von GLP-1 eine Abnahme der Plasmaglukose sowie eine Gewichtsreduktion von 2 kg beobachtet werden [55]. Die kurze Halbwertszeit von 1–2 Minuten erfordert jedoch die Entwicklung von GLP-1 Analoga mit besser Bioverfügbarkeit. *Exendin-4* stellt ein GLP-1 Analogon dar und führt zweimal täglich injiziert bei Patienten zu einer Verbesserung der Plasmaglukose und einer Gewichtsreduktion von 3,4 kg in 24 Wochen. *Peptid YY (PYY)*, das nach einer Mahlzeit in den Intestinaltrakt sezerniert wird, ist bei übergewichtigen Patienten im Plasma vermindert. Die Zufuhr von PYY hat sowohl bei Übergewichtigen als auch bei schlanken Personen die Kalorienaufnahme um ein Drittel reduziert. Die Verabreichung von exogenem PYY oder die Stimulation der endogenen Freisetzung könnten daher eine therapeutische Möglichkeit bei der Therapie der Adipositas darstellen [56]. Das Protein *Oxyntomodulin*, ein Glukagonderivat, reduziert ebenfalls die Nahrungsaufnahme, aber im Gegensatz zu PYY sind höhere (unphysiologische) Dosen erforderlich, zudem findet sich nur ein kurzfristiger Effekt [57]. Die Behandlung mit *Melanotan II (MTII)*, einem Melanocortin-Rezeptor Agonist, führte nach 4 und 8 Tagen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und einem vermehrten Gewichtsverlust bei übergewichtigen, Leptin-resistenten Mäusen. Die Relevanz von Veränderungen in der Expression der Adiponektin-Rezeptor mRNA (übergewichtige Mäuse zeigen eine verminderte Expression) und die konsekutive Veränderung der Insulinsensitivität erfordern weitere Untersuchungen [58]. *Octopamin*, ein biogenes Amin verursacht in vitro eine Lipolyse der Adipozyten über die Aktivierung des β 3-adrenergen-Rezeptor und vermindert eine Gewichtszunahme bei übergewichtigen Ratten. Es scheint keine Nebeneffekte zu verursachen, seine Wirksamkeit ist im Vergleich zu β 3-adrenergen-Rezeptor Agonisten jedoch wesentlich geringer [59]. Bei Patienten, die mit einer moderaten Dosis an *Methylphenidat*, einem Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor, behandelt wurden, reduzierte sich die Kalorienaufnahme nach einer Mahlzeit im Vergleich

zu Placebo um 34 %. Die Unterdrückung des Dopamin Transportes könnte eine weitere Möglichkeit für die Adipositas-therapie darstellen [60].

Zusammenfassend ermöglichen die etablierten Medikamente in der Adipositas-therapie bei sorgfältig ausgewählten Patienten eine Unterstützung in der Gewichtsreduktion und bieten vor allem die Möglichkeit, eine neu-erliche Gewichtszunahme zu verringern. Ihr Einsatz darf nur bei Adipositas bzw. Übergewicht in Kombination mit kardiovaskulären Erkrankungen erfolgen. Zudem ist eine begleitende Modifikation von Ernährungs- und Bewegungsverhalten unter ärztlicher Aufsicht unbedingt beizu-behalten. Die Identifikation von Mechanismen der Regula-tion des Körpergewichts hat eine Reihe möglicher Ansatzpunkte für die Therapie der Adipositas eröffnet. Somit ist in näherer Zukunft mit der Entwicklung innovativer Medikamente zu rechnen, welche eine effiziente Be-handlung der Adipositas und ihrer Folgekrankheiten er-möglichen.

Literatur

- Blackburn GL (2004) Making scientific sense of different dietary approaches, Part 1: Meeting dietary needs, achieving weight loss. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 6(1): 1–5
- Abbott GmbH & Co.KG (2002) Reductil: Wissenschaftliche Erkenntnisse – von der Pharmakologie bis zur Therapie, S 1–43
- Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC (1998) Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(1): 18–28
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A (1999) The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(10): 1016–1024
- Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS (1998): Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 6(1): 1–11
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A (1998) Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 68: 1180–1186
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB (1999) Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 7: 189–198
- Finer N (2001) Sibutramine in clinical practice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(4): 12–15
- Walsh KM, Leen E, Lean ME (1999) The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 1009–1015
- Hazenbergh BP (2000) Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiol* 94: 152–158
- Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E (1999) Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 106: 179–184
- McNulty SJ, Ur E, Williams G (2003) A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 26: 125–131
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF (2000) Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 356: 2119–2125
- Despres JP (2001) Drug treatment for obesity. We need more studies in men at higher risk of coronary events. *BMJ* 322(7299): 1379–1380
- Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J (2000) Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2: 105–112
- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP (2000) Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2: 175–187
- Ohne Autorenangabe (1999) Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Sibutramin zur Adipositas-therapie. *Neue Arzneimittel* 46: 30–32
- Hvizdos KM, Markham A (1999) Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 58(4): 743–760
- Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H (1988) Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. *Biochem J* 12(256): 357–361
- Drent ML, Popp-Snijders C, Ader HJ (1995) Lipase inhibition and hormonal status, body composition and gastrointestinal processing of a liquid high-fat mixed meal in moderately obese subjects. *Obes Res* 11(3): 573–581
- Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin (1998) New drugs meeting statement. Orlistat – unter Berücksichtigung wichtiger Aspekte in der Adipositas-therapie, S 1–29
- Finer N, James W P, Kopelman PG, Lean ME, Williams G (2000) One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(3): 306–313
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptman J (1998) Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21(8): 1288–1294
- Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O’Neil PM, Smith DK, Zavoral JH, Aronne LJ (1999) Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 69(6): 1108–1116
- Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR (2000) Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings *Arch Fam Med* 9(2): 160–167
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L (2004) 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* 27(1): 155–161
- Roche Laboratories (1999) Xenical (Orlistat) Product information. Nutley (NJ)
- Roche Pharmaceutical (1999) Issues in obesity.

29. Yanovski SZ, Yanovski JA (2002) Obesity. *N Engl J Med* 346: 591–602
30. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR, Logue EJ, Drezner MK, Krishnan KR (2001) Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 9: 544–551
31. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI (2003) Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160: 255–261
32. Bray GA, Rouge LA, Klein S, Heymsfield SB, Fichtel M, Dvorak R, Kumar A (2002) Topiramate produces weight loss and improves blood pressure in obese subjects. Abstracts of the 9th International Congress on Obesity. Sao Paulo, Brazil, August 2002. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(1): 24–29
33. Stoa-Birketvedt G, Paus PN, Ganss R, Ingebretsen OC, Florholmen J (1998) Cimetidine reduces weight and improves metabolic control in overweight patients with type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 1041–1045
34. McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI, Nelson EB, Keck PE (2004) Zonisamide in the treatment of binge-eating disorder: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychiatry* 65(1): 50–56
35. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, BascilTutuncu N, Guvener N (2002) Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 4: 49–55
36. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110: 1093–1103
37. Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH (2002) The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 504–509
38. Wieland HA, Hamilton BS (2001) Weighing the options in the pharmacotherapy of obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 39(9): 406–414
39. Katsilambros N (2000) New developments in obesity. *Eur J Intern Med* 11(2): 65–74
40. Verty AN, McGregor IS, Mallet PE (2004) Consumption of high carbohydrate, high fat, and normal chow is equally suppressed by a cannabinoid receptor antagonist in non-deprived rats. *Neurosci Lett* 354(3): 217–220
41. Anthenelli R, Dale L (2004) STRATUS-US Trial. Rimonabant as an aid to smoking cessation in smokers motivated to quit. Presentation Sanofi
42. Despres JP (2004) RIO-Lipids Trial. Weight reducing and metabolic effects of rimonabant in overweight/obese patients with untreated dyslipidemia. Presentation Sanofi
43. Farrigan C, Pang K (2002) Obesity market overview. *Nature Rev Drug Discovery* 1: 257–258
44. Nisoli E, Carruba MO (2002) New pharmacological tools for obesity. *J Endocrinol Invest* 25(10): 905–914
45. Hitt E (2003). Axokine promote weight loss in overweight, obese patients with Type 2 diabetes. *Medscape Medical News*
46. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG (2003) Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in patients with Type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 26: 784–790
47. Brower V (2002) Fighting Fat-New drugs against obesity pipeline. *European Molecular Biology Organization* 3(7): 601–603
48. Bray GA, Tartaglia LA (2000) Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 404(6778): 672–677
49. Margareto J, Rivero I, Monge A, Aldana I, Marti A, Martinez JA (2002) Changes in UCP2, PPARgamma2, and c/EBPalpha gene expression induced by a neuropeptide Y (NPY) related receptor antagonist in overweight rats. *Nutr Neurosci* 5: 13–17
50. Heffernan MA, Thorburn AW, Fam B, Summers R, Conway-Campbell B, Waters MJ, Ng FM (2001) 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* 25: 1442–1449
51. Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Lagu B, Heurich R, Lichtblau H, Shaposhnik Z, Daniewska I, Blackburn TP, Branchek TA, Gerald C, Vaysse PJ, Forray C (2002) Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med* 8: 825–830
52. Korner J, Aronne LJ (2003) The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 111(5): 565–570
53. Klaman LD, Boss O, Peroni OD, Kim JK, Martino JL, Zabolotny JM, Moghal N, Lubkin M, Kim YB, Sharpe AH, Stricker-Krongrad A, Shulman GI, Neel BG, Kahn BB (2000) Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol* 20: 5479–5489
54. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y (2002) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 8: 738–742
55. Zander M, Taskiran M, Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ (2001) Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24(4): 720–725
56. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *N Engl J Med* 349(10): 941–948
57. Hooft R (2003) Drug discovery and development for metabolic diseases. *Drug Discovery Today* 8(23): 1064–1066
58. Bluher S, Ziotopoulou M, Bullen JW Jr, Moschos SJ, Ungsuan L, Kokkotou E, Maratos-Flier E, Mantzoros CS (2004) Responsiveness to peripherally administered melanocortins in lean and obese mice. *Diabetes* 53(1): 82–90
59. Bour S, Visentin V, Prevot D, Carpepe C (2003) Moderate weight-lowering effect of octopamine treatment in obese Zucker rats. *J Physiol Biochem* 59(3): 175–182
60. Leddy JJ, Epstein LH, Jaroni JL, Roemmich JN, Paluch RA, Goldfield GS, Lerman C (2004) Influence of methylphenidate on eating in obese men. *Obes Res* 12(2): 224–232