

*Agata Kusz-Rynkun, Magdalena Walicka, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Farmakologiczne leczenie otyłości

Pharmacological treatment of obesity

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

W przedstawionej pracy dokonano przeglądu możliwości farmakologicznego leczenia otyłości. Przedstawiono próby farmakoterapii stosowane w przeszłości – leki wycofane z powodu poważnych działań ubocznych. Zaprezentowano preparaty obecnie stosowane w Polsce, mechanizm ich działania, efekty terapeutyczne oraz ograniczenia stosowania wynikające z objawów ubocznych, wysokiej ceny lub braku rejestracji. Przedstawiono także preparaty dostępne na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA). Zostały również zaprezentowane leki będące jeszcze w fazie badań, ale doniesienia o ich skuteczności działania dają nadzieję na pozyskanie bezpiecznego oręża w walce z otyłością.

W artykule przedstawione są także sytuacje szczególne. Występowanie otyłości w skojarzeniu z innymi schorzeniami np. cukrzycą, padaczką. Omówione zostały możliwości leczenia otyłości u takich pacjentów. Wciąż wzbogaca się nasza wiedza na temat centralnych i obwodowych mechanizmów regulujących masę ciała. Daje to podstawy dla nowych kierunków w poszukiwaniu bezpiecznej i skutecznej terapii.

Słowa kluczowe: otyłość, leki, farmakoterapia otyłości, masa ciała, BMI

Summary

This review revealed possibilities of pharmacological treatment of obesity. There were shown trials of pharmacotherapy used in the past – drugs withdrawn because of the dangerous side effects. Review showed also drugs currently used in Poland, mechanism of action, therapeutic effects, limitation of use caused by side effects, high prices and lack of registration. There were shown drugs available in the USA and drugs which are still in a trial stage but their efficiency gives a hope to have a new weapon in the struggle with obesity.

This review presents also specific situations. The occurrence of obesity together with other diseases for example diabetes, epilepsy and possibilities of pharmacotherapy for such patients. Our knowledge about central and peripheral mechanism which control body mass is still enlarged. It gives capability for new directions in looking for safety and effective treatment of obesity.

Key words: obesity, drugs, pharmacotherapy of obesity, weight, BMI

WSTĘP

Leczenie otyłości jest niezwykle trudnym wyzwaniem, ponieważ wymaga przeciwdziałania mechanizmom zapobiegającym redukcji masy ciała jak uczucie głodu czy zmniejszenie spoczynkowej przemiany materii. Mechanizmy zapobiegające redukcji masy ciała, uruchamiane przez organizm w czasie odchudzania, są znacznie silniejsze, niż te przeciwdziałające zwiększaniu masy ciała. Skuteczność metod zachowawczego leczenia otyłości ocenia się na około 5-10%. Po uzyskaniu tego efektu, celem dalszej terapii jest utrzymanie uzyskanego rezultatu. Dalsza redukcja masy ciała możliwa jest dopiero po dłuższym okresie stabilizacji. Taki wariant terapeutyczny nie jest ani zachęcający, ani satysfakcjonujący dla pacjentów z otyłością. Dodatkowym proble-

mem jest motywacja pacjenta do zmiany stylu życia. Otyli pacjenci niechętnie rezygnują z dotychczasowych nawyków żywieniowych, unikają aktywności fizycznej. Każdy z nich zdecydowanie woli przyjąć tabletkę powodującą redukcję masy ciała niż zmienić coś w swoim dotychczasowym postępowaniu.

Pierwsze próby farmakologicznego leczenia otyłości podejmowano już ponad 100 lat temu. W XIX wieku stosowano w tym celu hormony tarczycy (1893 rok) jednak doniesienia o objawach niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, obniżenie masy kostnej, zaburzenia elektrolitowe, ubytek beztłuszczowej masy ciała, liczne przypadki wyindukowanej nadczynności tarczycy doprowadziły do wycofania się z takiej formy terapii. Z powodu działań nie-

pożądanych losy L-tyroksyny podzieliło również wiele innych leków (dwunitrofenol, amfetamina, glikozydy naparstnicy, efedryna, fenobarbital, deksfenfluramina), w tym preparaty stosowane jeszcze całkiem niedawno jak rimonabant czy sibutramina.

Wytyczne NIH (*National Institutes of Health*) zalecają farmakologiczną formę leczenia otyłości u osób z BMI (*Body Mass Index*) ≥ 30 kg/m² lub $\geq 27,0$ kg/m² oraz z co najmniej jedną chorobą związaną z otyłością (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej czy lipidowej, choroba wieńcowa, obturacyjny bezdech senny) (1), jeżeli nie uzyskano zmniejszenia masy ciała wyłącznie przy pomocy metod niefarmakologicznych. Z chwilą rozpoczęcia farmakoterapii dotychczasowe postępowanie niefarmakologiczne powinno być kontynuowane. Zgodnie z wytycznymi NIH w ciągu pierwszego miesiąca farmakoterapii utrata masy ciała powinna wynieść 2 kg, w ciągu trzech do sześciu miesięcy – powyżej 5% wyjściowej masy ciała, a następnie waga powinna pozostać stabilna. Jeżeli powyższe cele nie zostaną osiągnięte należy zmienić dawkę leku lub lek odstawić (2).

MOŻLIWOŚCI LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO OTYŁOŚCI W POLSCE

Obecnie jedynym dostępnym w Polsce preparatem dedykowanym do długoterminowego leczenia otyłości jest orlistat. Lek działa w obrębie przewodu pokarmowego, gdzie hamuje aktywność lipazy trzustkowej i żółdkowej przez co upośledza wchłanianie tłuszczów (redukcja wchłaniania o około 30%). Orlistat jest dostępny w 120 mg kapsułkach. Zalecana dawka wynosi 120 mg 3 razy dziennie. Lek w mniejszej dawce (60 mg), mniej skutecznej, jest dostępny bez recepty (OTC).

W czteroletniej obserwacji 3305 pacjentów, z których 21% miało upośledzoną tolerancję glukozy, terapia orlistatem prowadziła do ponad 11% utraty masy ciała w ciągu pierwszego roku w porównaniu do 6% redukcji w grupie placebo (3). W kolejnych latach w obydwu grupach obserwowano przyrost masy ciała, jednak w grupie orlistatu był on mniejszy. W metaanalizie 22 badań trwających 12 miesięcy zależną od orlistatu utratę masy ciała oceniono na $-2,89$ kg ($-3,51$ do $-2,27$ kg) (4). U osób przestrzegających zasad terapii, biorąc pod uwagę średni efekt placebo wynoszący $-5,5$ kg, średnia utrata masy ciała w ciągu roku powinna wynieść $-8,83$ kg. Dodatkowo u chorych z cukrzycą orlistat, poza redukcją ciężaru ciała, powoduje istotne obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (5, 10). Należy zwrócić uwagę, że w przeprowadzonych badaniach najniższa waga była osiągnięta po pierwszym roku leczenia.

Umiarkowany ubytek masy ciała osiągany przy pomocy orlistatu jest wystarczający do uzyskania poprawy w zakresie powikłań metabolicznych otyłości – obserwowano 4-11% redukcję stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi o 1,8 mmHg i rozkurczowego o 1,6 mmHg (6).

Głównym problemem w czasie terapii orlistatem są liczne działania niepożądane w zakresie przewo-

du pokarmowego, obejmujące skurcze jelitowe, gazy, nietrzymanie stolca, plamienia tłuszczowe (7). Powyższe dolegliwości dotyczą 15-30% pacjentów i ustępują po zredukowaniu zawartość tłuszczu w diecie poniżej 30%. Kolejnym problemem są niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E) (7). W związku z ceną oraz działaniami niepożądanymi orlistat jest lekiem niechętnie stosowanym przez pacjentów.

MOŻLIWOŚCI LECZENIA OTYŁOŚCI WSPÓLISTNIEJĄCEJ Z INNYMI CHOROBIAMI

Jak wspomniano powyżej, w Polsce poza orlistatem nie dysponujemy innymi lekami zarejestrowanymi do leczenia otyłości. Jednak w przypadku otyłego chorego ze współistniejącą cukrzycą, padaczką czy depresją możemy wybierać leki, które poza działaniem na chorobę podstawową powodują dodatkowo utratę masy ciała.

Metformina

Metformina była badana pod kątem utraty masy ciała już w 1969 roku, jednakże od tego czasu tylko 9 badań brało pod uwagę redukcję wagi jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Wszystkie te prace wykazały istotną utratę masy ciała pod wpływem leczenia metforminą, należy jednak zaznaczyć, że były to badania krótkotrwałe, obejmujące małe grupy chorych, oraz dodatkowo niektóre z nich oceniały łączny efekt metforminy i orlistatu czy sibutraminy (8, 9).

Opublikowano kilka dużych randomizowanych badań oceniających wpływ metforminy na masę ciała jako drugorzędowy punkt końcowy. W największym z nich DPP (*Diabetes Prevention Program*) po średnio 2,8 latach redukcja wagi wyniosła 2,5% w grupie leczonej metforminą w porównaniu z placebo (11). W badaniu BIGPRO (*Biguanides and Prevention of the Risks in Obesity*) u pacjentów leczonych metforminą obserwowano nieistotną utratę masy ciała po pierwszym roku leczenia (-2 kg w grupie metforminy vs $-0,8$ kg w grupie placebo) (12). Należy jednak zauważyć, że dawka metforminy stosowana w tym badaniu wynosiła jedynie 850 mg/dobę.

Agoniści receptora GLP-1 – exenatyd i liraglutyd

GLP-1 (glukagono podobny peptyd typu 1) jest hormonem wydzielanym po posiłku przez komórki L w terminalnej części jelita cienkiego. Hormon ten obniża stężenie glukozy we krwi poprzez hamowanie sekrecji glukagonu oraz stymulację wydzielania insuliny. Poza wpływem na gospodarkę węglowodanową GLP-1 opóźnia opróżnianie żołądka, zmniejsza pobór pokarmu oraz pobudza uczucie sytości. Exenatyd (Byetta) jest agonistą receptora GLP-1 wykazującym 53% homologię z ludzkim hormonem. Innym agonistą tego receptora, wykazującym 97% homologię z GLP-1, jest liraglutyd. Obydwa leki (podawane w formie iniekcji podskórnych) zarejestrowano do leczenia cukrzycy typu 2 i są one dostępne na rynku polskim. Niestety cena oraz brak refundacji ograniczają ich stosowanie.

U chorych z cukrzycą wykazano średnią utratę masy ciała pod wpływem exenatydenu wynoszącą 1,6 kg bez jakichkolwiek zmian w stylu życia (13). Oceniano również wpływ exenatydenu na masę ciała u osób bez cukrzycy z prawidłową i upośledzoną tolerancją glukozy – u osób leczonych exenatydem utrata wagi wynosiła $5,1 \pm 0,5$ kg w porównaniu z $1,6 \pm 0,5$ kg w grupie placebo (14).

Jeżeli chodzi o liraglutyd to w badaniach dotyczących chorych na cukrzycę obserwowano utratę masy ciała wynoszącą 2,0-2,5 kg (15). U osób bez cukrzycy terapia tym lekiem prowadziła do zależnej od dawki, większej niż w przypadku orlistatu lub placebo redukcji wagi wynoszącej od 4,8 do 7,2 kg.

Topiramát

Topiramát wykazuje szerokie spektrum działania przeciwdrgawkowego. Poza leczeniem padaczki stosuje się go również w zapobieganiu migrenie u osób dorosłych. Zaobserwowano, że u pacjentów z epilepsją lek ten powoduje zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała – redukcja wagi po 3 miesiącach leczenia wynosiła – 3,9%, a po roku – 7,3% (16). Dokładny mechanizm, przez który topiramát wpływa na masę ciała i spożywanie pokarmu nie został poznany. Dużą rolę może tutaj odgrywać wpływ na receptory glutaminianergiczne.

Bupropion

Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego norepinefryny i dopaminy, zarejestrowanym do leczenia uzależnienia od nikotyny oraz depresji. U osób z depresją i prawidłową wagą bupropion wydaje się mieć neutralny wpływ na masę ciała. Jednak badania kontrolne prowadzone w grupie pacjentów z depresją sugerują, że bupropion SR powoduje redukcję wagi u osób z nadwagą lub otyłością (17, 18). W sześciomiesięcznym, randomizowanym badaniu leczenie bupropionem SR w porównaniu z placebo, spowodowało redukcję masy ciała 2,2% lub 5,1% odpowiednio dla dawki 300 i 400 mg/d (19).

LEKI ZAREJESTROWANE W USA ORAZ BĘDĄCE W FAZIE BADAŃ KLINICZNYCH

Lek skutecznie obniżający masę ciała powinien wpływać na gospodarkę energetyczną w taki sposób, aby z jednej strony zmniejszać zapotrzebowanie na dostarczanie energii, z drugiej zaś powodować zwiększony wydatek energetyczny przy jednoczesnym braku objawów niepożądanych. Wydatek energetyczny jest związany z podstawową przemianą materii. Leki działające w oparciu o podstawową przemianę materii, takie jak dwunitrofenol i hormony tarczycy, redukowały istotnie masę ciała, ale stosowanie ich związane było z występowaniem groźnych objawów ubocznych (nadciśnienie płucne, zastawkowe wady serca) (20). Wydatek energetyczny jest wartością niemal stałą w ciągu dnia, nie obserwuje się jego oscylacji, z wyjątkiem okresów wysiłku fizycznego. Inaczej jest w przypadku dostarczania energii, dla której charakterystyczna jest duża zmienność w ciągu doby. Na tę składową gospodarki energetycznej wpływa fentermina.

Dostarczanie energii jest uwarunkowane wieloma czynnikami: nawykami (np. jedzenie trzech posiłków dziennie), towarzystwem (np. uczestnictwo w spotkaniach wiążących się z koniecznością spożywania dodatkowych posiłków czy wysokokalorycznych napojów), widokiem i zapachem jedzenia powodującym chęć spożycia pokarmu, pomimo braku uczucia głodu. W tym aspekcie potencjalnie skuteczne w redukowaniu pobieranej energii i w konsekwencji w redukcji masy ciała, wydają się być leki, które opóźniają uczucie głodu, powodują redukcję objętości porcji spożywanych posiłków (szybsze uczucie sytości), wpływają na wybór rodzaju spożywanych potraw (21).

W centralnym układzie nerwowym początek i koniec jedzenia oraz rodzaj spożywanego posiłku podlega kontroli wielu powiązanych ze sobą połączeń, które wykorzystują różne neurotransmitery i neuropeptydy. Oddziałują one na równowagę energetyczną poprzez czynniki endokrynne i nerwy obwodowe (22). Właściwości tych połączeń i czynniki w nich uczestniczące dają ogromne możliwości w farmakoterapii otyłości.

Serotonina wpływa na uczucie sytości poprzez trzy różnego typu receptory w trzech różnych szlakach neuronalnych. Leki serotonergiczne, takie jak metachlorofenylpiperazyna (mCPP) charakteryzuje działanie anorektyczne dzięki aktywacji receptorów serotonergicznym 2C (5-HT_{2C}) na neuronach proopiomelanokortynowych (POMC). Neurony te są także celem dla leptyny i innych hormonów obwodowych. Ich aktywacja wzrasta po posiłkach oraz w momencie dodatniego bilansu energetycznego. Przejawia się ona przez uwolnienie melanokortyny i b-endorfiny. Aktywacja receptora dla melanokortyny wpływa na efekt oddziaływania serotoniny na neurony POMC i poprzez to staje się atrakcyjnym celem dla leków stosowanych w leczeniu otyłości. Udowodniono, że niektóre genetyczne odmiany receptora są odpowiedzialne za indywidualne różnice w BMI, a jego mutacje powodują otyłość u myszy i u ludzi (23). Badania kliniczne z użyciem selektywnego agonisty receptora MC4 (MK 0493) skutkowały łagodną redukcją masy ciała i zmniejszeniem apetytu. Obserwowano jednak objawy niepożądane w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi na pobudzenie układu współczulnego (24).

Drugim mechanizmem oddziaływania serotoniny na uczucie sytości jest działanie poprzez receptor 5-HT_{1b} na neuropeptyd Y (NPY). Działanie NPY jako agonisty receptorów NPY oraz antagonisty receptorów dla melanokortyny (MC) powoduje redukcję łaknienia i zmniejszenie masy ciała (24).

Trzecie oddziaływanie serotoniny w centralnym układzie nerwowym odbywa się za pośrednictwem neuronów glutaminergicznych, na których znajdują się receptory 5-HT₃. Aktywacja tego szlaku powoduje zaburzenia smaku i w efekcie zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu.

Wykorzystanie większej aktywności serotoniny stało się skuteczną bronią w walce z otyłością. Fenfluramina zwiększając uwalnianie serotoniny przez transporter dla monoamin (VMAT2) i jako selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), redukuje apetyt

i masę ciała. Lorcaseryna jest selektywnym agonistą receptora 5-HT_{2C}, a efektem jej działania jest zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie łaknienia przez redukcję ilości spożywanych pokarmów. Lorcaseryna jest stosowana w leczeniu otyłości tylko na obszarze USA od 2012 roku.

Poza mechanizmem serotonergicznym w leczeniu otyłości wykorzystywany jest także wzrost stężenia noradrenaliny, który powoduje uczucie sytości. Głównym mózgowym obszarem tej aktywności noradrenergicznej jest hipotalamus (25). Aktywacja α 1 i β 2 adrenoreceptorów powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów. Oprócz tego agoniści α 1 adrenoreceptorów poprzez stymulujący wpływ na neurony serotonergiczne powodują efekt anorektyczny. Obecnie jedynym dostępnym preparatem działającym w mechanizmie noradrenergicznym (amphetamin-like) jest phentermina. Lek zarejestrowano do terapii krótkoterminowych tj. krótszych, niż 12 tygodni i jest on stosowany od 1959 roku wyłącznie na terenie USA. Phentermina była składnikiem wycofanego z użycia w 1997 roku leku Fen-Phen, a obecnie wchodzi w skład wprowadzonego do sprzedaży na terenie USA w 2012 roku preparatu Qsymia.

Jedzenie indukując uwalnianie dopaminy w prążkowi, wywołuje uczucie przyjemności. Odbywa się to za pośrednictwem receptorów D1 i D2. Leki pobudzające receptor D2 powodują zmniejszenie łaknienia utrzymujące się przez dłuższy okres czasu (26).

Inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin są grupą największego zainteresowania w badaniach nad farmakoterapią otyłości. Hamowanie zwrotne wychwyty dopaminy bez zahamowania transportera dla monoamin (VMAT2) charakteryzuje działanie vanoxeryny i powoduje efekt anorektyczny. Bardzo interesujące są doniesienia o skutkach działania preparatów wpływających jednocześnie na więcej niż 1 monoaminę. Przykładem może tu być Bupropion, który wspomniano

powyżej. Korzystne efekty obserwowane są także dla będącej w III fazie badań tesofensyny. Jest to inhibitor wychwyty zwrotnego 3 amin – noradrenaliny, dopaminy i serotoniny. Wyniki działania tego preparatu są bardzo zachęcające – 10% redukcja masy ciała w grupie tesofensyny w porównaniu do 2% w grupie kontrolnej leczonej dietą w czasie 6-miesięcznej obserwacji.

Ostatnie tendencje lecznicze to łączenie w jednej tablecie 2 preparatów. Przykładem takiego połączenia jest bupropion z zonisamidem – preparat Empatic – II faza badań, czy wspomniana już Qsymia będąca kombinacją phenterminy i topiramatu o formule powolnego uwalniania.

Operacje bariatryczne dostarczyły cennych informacji, które mogą zostać wykorzystywane w opracowaniu nowych leków mających zastosowanie w leczeniu otyłości. Pacjenci po operacjach bariatrycznych mają zmniejszone łaknienie, co jest skutkiem zmniejszenia stężeniem greliny oraz wzrostu stężenia peptydu YY (PYY) i glukagono-podobnego peptydu-1. Antagonista receptora greliny mógłby zatem zmniejszyć uczucie głodu, jednak leki działające w takim mechanizmie nie przeszły jeszcze badań (27-29). O agonistach receptora GLP-1 wspomniano powyżej.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach otyłość uznano za chorobę przewlekłą, wymagającą leczenia. Jest to jednak w chwili obecnej bardzo trudne zadanie. Wciąż wzbogaca się nasza wiedza na temat centralnych i obwodowych mechanizmów regulujących masę ciała, a tym samym przybliżamy się do uzyskania skutecznego oręża w walce z otyłością i nadwagą. Mamy nadzieję, że nadchodzące lata przyniosą rozwiązania, dzięki którym będziemy mogli skutecznie i bezpiecznie leczyć tę grupę chorych. W tabeli 1 przedstawiono preparaty farmakologiczne stosowane obecnie i w przeszłości oraz będące w fazie badań w leczeniu otyłości.

Tabela 1. Mechanizm działania i objawy uboczne leków stosowanych obecnie i w przeszłości oraz będące w fazie badań w leczeniu otyłości (20).

Lek	Mechanizm działania	Uwagi dotyczące rejestracji	Główne objawy niepożądane
Contrave (bupropion z naltrexonem)	Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny/ /dopaminy i antagonistą receptora opioidowego	Wycofany w 2011 roku	Układ krążenia
Empatic (bupropion z zonisamidem)	Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny/ /dopaminy i przeciwwymiotny	II faza badań	Nudności, bóle głowy, bezsenność, pobudzenie
Fen-Phen (fenfluramina/phentermina)	Pobudzenie wydzielania serotoniny/noradrenaliny	1992-1997 (tylko w USA)	Choroby zastawkowe serca, nadciśnienie płucne
Lorcaserin	Agonista receptora serotoniny 2C	Od 2012 roku (tylko w USA)	Zawroty i bóle głowy, bezsenność
Orlistat	Inhibitor lipazy żołądkowej i trzustkowej	Od 1999 roku	Tłuszczowe biegunki
Phentermine	Pobudzenie wydzielania noradrenaliny, sympatykomimetyk	Od 1959 roku (tylko w USA)	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Qsymia (phentermina z topiramatem)	Pobudzenie wydzielania noradrenaliny, przeciwdrgawkowy	Od 2012 roku (tylko w USA)	Zawroty i bóle głowy, bezsenność
Rimonabant	Antagonista receptora CB1	2006-2008 (tylko w Europie)	Depresja, pobudzenie
Sibutramina	Inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny/noradrenaliny	1997-2010	Zwiększone ryzyko udaru mózgu i zawału serca
Tesofensine	Inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny/noradrenaliny/dopaminy	III faza badań	Depresja, powikłania sercowo-naczyniowe

PIŚMIENNICTWO

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, NIH Publication 1998, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf.
2. Korner J, Aronne LJ: Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616-2621.
3. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al.: 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. *D Care* 2004; 27: 155-161.
4. Li Z, Maglione M, Tu W et al.: Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 532-546.
5. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer F X et al.: Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *D Care* 2002; 25: 1033-1041.
6. Glandt M, Raz I: Present and future: pharmacologic treatment of obesity. *J Obes* 2011; 2011: 636181.
7. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB et al.: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-1294.
8. Tankova T, Dakovska L, Kirilov G et al.: Metformin in the treatment of obesity in subjects with normal glucose tolerance. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2003; 41: 269-275.
9. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H et al.: Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4: 49-55.
10. Miles JM, Leiter L, Hollander P et al.: Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *D Care* 2002; 25: 1123-1128.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393-403.
12. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M et al.: Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes and Metabolism* 2009; 35: 385-391.
13. Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
14. Rosenstock J, Klaff LI, Schwartz S et al.: Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *D Care* 2010; 33: 1173-1175.
15. Garber A, Henry R, Ratner R et al.: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet* 2009; 373: 473-481.
16. Bray GA, Ryan DH: Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125: 1695-1703.
17. Settle EC, Stahl SM, Batey SR et al.: Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clinical Therapeutics* 1999, 21: 454463.
18. Croft H, Houser T, Jamerson B: Lack of weight gain in patients taking bupropion SR: a 1-year placebo-controlled study in patients with major depression. *Obesity Research* 2000, 9: 47S.
19. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K et al.: Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obesity Research* 2002; 10: 633-641.
20. Adan AHR: Mechanisms underlying current and future anti-obesity drugs". *Trends in Neurosciences* 2013, 36(2):133-140.
21. Valentino MA, Lin JE, Waldman SA: Central and peripheral molecular targets for antiobesity pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 652-662.
22. Williams KW, Elmquist JK: From neuroanatomy to behavior: central integration signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1350-1355.
23. Yeo GSH, Heisler LK: Unraveling the brain regulation of appetite: lesson from genetic. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1343-1349.
24. Greenfield JR: Melanocortin signalling and the regulation of blood pressure in human obesity. *J Neuroendocrinol* 2011; 23: 186-193.
25. Wellman PJ: Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000; 16: 837-842.
26. Palmiter RD: Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci* 2007; 30: 375-381.
27. Delporte C: Recent advances in potential clinical application of ghrelin in obesity. *J Obes* 2012; doi: 10.1155/2012/535624: 1-8.
28. Delporte C: Recent advances in potential clinical application of ghrelin in obesity. *J.Obes.* 2012; doi: 10.1155/2012/535624: 1-8.
29. De Silva A, Bloom SR: Gut hormones and peptide control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver* 2012; 6(1): 10-20.

otrzymano/received: 19.02.2013
zaakceptowano/accepted: 27.03.2013

Adres/address:
*Agata Kusz-Rynkun
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 628-69-50, fax: +48 (22) 584-13-34
e-mail: arynkun@esculap.pl