

肥胖症的藥物治療

黃國晉 陳慶餘 黃天祥*

臺大醫院家庭醫學部 內科部*

肥胖與許多慢性病及心理社會問題有關，世界各國肥胖的盛行率逐年增加，因此肥胖已被認為是全球性的流行病。藉由減輕適當的體重，可以減少罹患與肥胖相關的疾病或其嚴重度，例如糖尿病及心臟血管疾病等。飲食控制、運動及改善生活型態等非藥物的治療，是體重控制第一步且最重要的方法，然而，在使用這些非藥物的治療方式之後，但卻不能達到控制體重的目的時，則必須選擇適當的抗肥胖藥物。目前為止，抗肥胖的藥物大致分為抑制食慾、阻礙營養素吸收及增加產熱效應等三大類，本文將針對國內三種常用的抗肥胖藥物，包括 phenylpropanolamine、sibutramine 及 orlistat 等，進行文獻回顧，並簡單介紹目前抗肥胖藥物的研究以及未來抗肥胖藥物研發的方向。肥胖是一種慢性病，因此治療肥胖的原則應該是控制而非治癒。無論使用何種抗肥胖藥物，減少原始體重的 5-10 %即對身體的健康有所助益。最後必須強調的是，治療肥胖除了降低體重並維持減重後的體重外，最重要的是要能減少肥胖相關疾病之罹病率與死亡率，抗肥胖藥物的使用與研發，當然也要符合這樣的目標。

前言

肥胖與糖尿病、高血壓、高脂血症[1]、乳癌、子宮內膜癌及大腸癌[2]等疾病之發生有密切相關，因肥胖所導致的行動不便及自卑感亦常造成自我孤立而使其社會功能退化，進而產生很多的心理社會問題[3]。近年來，世界各國肥胖的盛行率逐年增加，肥胖已成為二十一世紀重要的公共衛生及醫療問題[4]，可稱為全球性的流

行病(global epidemics)。不過許多研究也證實，藉由減輕適當的體重可以減少罹患與肥胖相關的疾病或其嚴重度，尤其是降低糖尿病及心臟血管疾病的危險性[5-6]。因此，防制肥胖應是未來國內衛生主管單位與醫療人員之重要議題。

肥胖顧名思義為身體有過多的脂肪堆積，但測量身體脂肪含量較為困難[7]，而為了方便起見，最常以身體質量指數(body mass index, 簡稱 BMI)來估計身體脂肪的含量[8]。通常隨著 BMI 增加，心血管疾病及糖尿病等肥胖相關疾病的危險性也隨之上升[1,9]。除了肥胖嚴重程度會影響危險性之外，身體脂肪的分佈情形亦是一個重要因素，尤其是腹部脂肪的增加與心血管疾病及糖尿病等代謝疾病有更大的關連性[10-11]，因此，當身體脂肪較為中央化分佈時，肥胖相關的罹病率也逐漸增加。而代表身體脂肪分布的中央化，可用腰臀比、腰高比或腰圍作為參考指標[12-13]，世界衛生組織(WHO)則建議將腰圍納入評估肥胖相關危險性的參考[4,14]。因此對肥胖病人主要依據 BMI、腰圍及是否存在心血管疾病(CVD)或其危險因子等三方面來進行健康危險性的評估，BMI 及腰圍越高，心血管疾病(CVD)或其危險因子越多，越該積極治療肥胖病人[14,15]。WHO 制定歐美各國的標準如下[4]：(1) 肥胖：BMI ≥ 30 (kg/m²)；(2) 過重：BMI 25.0-29.9(kg/m²)；(3)理想：BMI 18.5-24.9 (kg/m²)。若男性腰圍大於 102 公分，女性腰圍大於 88 公分，其健康危險性也增加。亞太地區國家則建議用以下標準[14]：(1)肥胖：BMI ≥ 25 (kg/m²)；(2)過重：BMI 23.0-24.9 (kg/m²)；(3)

Title: Pharmacotherapy of Obesity

Authors: Kuo-Chin Huang, Ching-Yu Chen, Tien-Shang Huang*

Department of Family Medicine, Internal Medicine*, National Taiwan University Hospital

Key Words: obesity, anti-obesity agents, phenylpropanolamine, sibutramine, orlistat

理想：BMI 18.5-22.9 (kg/m²)，而男、女性腰圍分別以 90 及 80 公分為分界點。

肥胖的原因主要是身體進食的熱量超過消耗的熱量，導致多餘的熱量以脂肪的形式貯存過多所致，而影響熱量平衡的因素包括生活型態、飲食、內分泌疾病、運動、藥物及遺傳因素等 [1]，因此肥胖的治療必需個別化(individualization)。然而傳統的治療方式，例如飲食控制、運動及改善生活型態等，經常無法達到成效 [15, 16]，因此在進行減重計劃時，適當的選擇使用抗肥胖藥物(anti-obesity agents)是未來必然的趨勢 [15, 17-18]。目前為止，抗肥胖藥物按作用機轉大致分為三類。第一類為抑制食慾，第二類為阻礙營養素吸收，第三類為增加產熱的效應(thermogenesis) [19]。

抑制食慾之藥物(Anorexic drugs)

此類藥物的機轉主要是透過抑制食慾或增加飽足感而減少食物的攝取，經過一段時間後將導致體重減輕和脂肪組織減少。抑制食慾的藥物在整個減重計劃中雖然佔很重要的角色，但僅可作為計劃中一部份。

一、擬正腎上腺素藥物(Noradrenergic drugs)

此類藥物主要使神經元末端釋放正腎上腺素或抑制正腎上腺素的回收，以增加神經元之間正腎上腺素的濃度，進而作用在位於 perifornical hypothalamus 的 β -腎上腺素接受器上，以達到減少進食的目的。這類的藥物，除了 Mazindol 之外，其餘均是 β -phenylethylamine 的衍生物，包括 Benzphetamine、Phendimetrazine、Diethylpropion(Amfeparamone)、Phentermine 等藥物 [20]，然而這些藥物都因有被濫用的可能性，因此在國外是屬於管制藥品，國內則屬非法藥品。這些藥物治療肥胖的效果差異不大，常發生的副作用包括失眠、口乾、頭暈、便秘及噁心等 [21]。

Phenylpropanolamine 主要作用在腦室旁神經核(paraventricular nucleus)的 $\alpha 1$ 腎上腺素受体，進而減少食物攝取，目前在國內是屬合法用藥，簡稱 PPA。在不超過每天 75 mg 的使用量之內，其減重的效果從每週 0.23 至 0.73 公斤不等 [20]，

副作用除了上述之外，特別需要注意血壓的上升。由於 Kernan 等人的研究發現，PPA 可能會使婦女罹患出血性中風的危險性增加 16.58 倍 [22]，因此 FDA 已於 2000 年 11 月下令回收該藥。

二、血清胺酸藥物(Serotonergic drugs)

此類藥物主要作用在血清胺酸神經系統，透過神經末端的血清胺酸(serotonin)釋放或回收的抑制作用，以增加血清胺酸在神經元之間的濃度而抑制食慾 [23]，例如 fenfluramine, dexfenfluramine, fluoxetine, sertraline 及其他的 SSRIs(Selective serotonin-reuptake inhibitors)等，其中 fenfluramine, dexfenfluramine 因為可能會產生心臟瓣膜疾病及肺動脈高血壓 [24]，已被 FDA 下令回收，禁止使用；而 SSRIs 中的 fluoxetine，最初可使體重減少，並有劑量效應 [25]，但使用 4 至 6 個月後體重逐漸回升，因此長期使用並無明顯的效果 [26]，故無法將 SSRIs 歸類於抗肥胖藥物。

三、同時影響擬正腎上腺素和血清胺酸之藥物

既然正腎上腺素和血清胺酸之藥物同樣有抑制食慾或增加飽足感的作用，Weintraub 等人 [27] 則將上述正腎上腺素藥物-phentermine 及血清胺酸藥物-fenfluramine，合併使用其最大劑量的一半，研究是否可以增加減重的效果或減少個別藥物的副作用，結果發現其減少的體重與個別藥物的最大劑量效果相近，但卻有較低的副作用。不過後來同樣也是因為嚴重的副作用，因為併用 phentermine 與 fenfluramine 仍會增加罹患肺動脈高壓和心臟瓣膜疾病的危險性 [28-29]，因此該藥已於 1997 年 9 月回收下市。

Sibutramine hydrochloride monohydrate(簡稱 sibutramine，商品名在台灣稱為 Reductil，美國為 Meridia)亦是一種含 beta-phenylethylamine 結構的三級氨(tertiary amine)，於 1980 年合成，當時主要做為抗憂鬱症用途。但之後研究卻發現，sibutramine 可同時抑制血清胺酸和正腎上腺素的再回收，因此有抑制食慾及增加飽足感的作用，後來在許多國家通過成為抗肥胖藥物 [30]。口服 sibutramine 經吸收進入血液後，首先必需通過肝臟的代謝，其代謝物中第一及第二型(Metabolites 1&2)的活性大於 sibutramine 甚多，因此 sibutramine 的減重效果主要來自於這

二種代謝物[31]。主要的副作用包括頭痛、便秘、噁心、頭暈、口乾及失眠等，但迄今尚未有類似 fenfluramine 發生肺動脈高壓或心瓣膜異常等嚴重危險性的報告[31]。初期使用時必需注意血壓及心跳，不過正常血壓的受試者每天服用 10-15 mg 的 sibutramine，收縮壓及舒張壓平均僅增加 2 mmHg，因此對於正常血壓的人臨床上應無明顯的危險性[31]；而高血壓的肥胖病患，在接受每天 10mg 的 sibutramine 共 12 週後發現，安慰劑組體重平均減少 2.2 公斤，sibutramine 組為 4.4 公斤，安慰劑組舒張壓平均降低 5.7mmHg，sibutramine 組為降低 4.0mmHg，統計學上並無顯著差異[32]，一般認為這是減重所帶來的降壓效益抵消了 sibutramine 升壓的副作用；不過，McMahon 等人[33]在為期一年的研究中卻發現，即使以 sibutramine 將高血壓的肥胖病人平均減重約 5%，其血壓上升(收縮壓 2.7 mmHg、舒張壓 2.0 mmHg)及心跳速率增加(4.9 次/分)改變的程度仍比安慰劑組(1.5 mmHg、-1.3 mmHg、0 次/分)高。因此控制不佳的高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、肝腎功能嚴重異常、心律不整、中風的病史及兩週內曾服用 MAO inhibitors 或其他中樞神經抑制食慾的藥物等情況，為使用 sibutramine 主要的禁忌症；另外在窄角型青光眼(narrow-angle glaucoma)及癲癇病人則要小心使用，同時也需注意與其他藥物的交互作用，例如 ketoconazole、erythromycin 及 cimetidine 等[31]。有關 sibutramine 臨床效益的研究有數十篇，其重要結果包括：(1)sibutramine 具有劑量效應，但只有在每天 10 mg 以上時才與安慰劑有顯著差異，且由於副作用也隨劑量增高而增加，因此一般建議用量為每日 10-15 mg[30,31]；(2)sibutramine 減重的效果明顯優於安慰劑組，而治療 4 週後減少的體重是預測半年後減重效果的最佳指標[30,31]；(3)sibutramine 加上飲食控制及行為治療，效果明顯優於只有使用 sibutramine[30,31]；(4)sibutramine 除了抑制食慾及增加飽足感的作用外，亦會提高基礎能量消耗(basal energy expenditure)及餐後產熱效應(diet-induced thermogenesis) [34]；(5)sibutramine 對於減重後體重的維持，與安慰劑組有明顯的差

異[35,36]；(6)除了減重的效果外，對於腰圍、血糖、血脂肪等心血管疾病危險因子的改善亦有顯著的效益[30,31,35-37]。

阻礙營養素吸收的藥物

食物中脂肪是大營養素(macronutrients)中能量最高的營養成份，因此可藉由藥物的作用，阻斷腸道對脂肪的吸收以減少身體之熱量攝取，造成身體熱量的負平衡，進而降低體重。目前為止，只有 orlistat (Xenical)是抗肥胖藥物。

Xenical 是一種胰臟脂肪酶抑制劑(pancreatic lipase inhibitor)，可在腸道中抑制食物中脂肪約 30% 的吸收[38]。有許多研究已證實，Xenical 在減重及改善心血管疾病危險因子上的效果[39-42]。例如 Sjöström 等人[39]在一項為期兩年的研究中發現，一年後所有受試者除了每天減少攝取 600 卡熱量之外，每天三餐飯後服用 120 mg 的 Xenical 組之減重(平均 10.2%，10.3 公斤)及維持減重後之體重效果，明顯優於安慰劑組(平均約 6.1%，6.1 公斤)；其中減重達到原始體重 5% 以上的比例(68.5%)明顯高於安慰劑組(49.2%)，而減重達到原始體重之 10% 以上者，Xenical 組更是安慰劑組的兩倍(38.8% vs. 17.6%， $p(0.05)$)。第二年則將第一年接受 Xenical 的受試者再分成 Xenical 及安慰劑組，結果發現第二年結束後安慰劑組復胖的比例是 Xenical 組的兩倍(52% vs. 26%， $p<0.001$)；而 Rössner 等人(41)的研究亦有相似的結果，其中 Xenical 組在一年後平均減重為原始體重的 9.7% (9.4 公斤)，而安慰劑組為 6.6% (6.4 公斤)，兩年後，Xenical 組減輕的體重仍比安慰劑組多(7.6% vs. 4.5%， $p<0.001$)；不過 Hauptman 等人[42]卻發現，同樣的研究在基層醫療院所，雖然 Xenical 組仍然比安慰劑組有較佳的減重效果(一年後 7.9%，7.9 公斤 vs. 4.2%，4.1 公斤)，但兩組減重的效果皆比上述研究差，主要原因可能是因為病患沒有專業營養專家指導。此外，Rissanen 等人[43]研究發現，使用 Xenical 初期的減重成果可以預測長期使用的效果，在治療三個月內減輕原始體重 5% 以上者，一年後其平均減重達 14.5%，而其他三個月內減重不到 5% 者，一年



表一：影響進食及能量代謝的標的系統與抗肥胖藥物之發展

標的系統	藥物的發展方向
Neuropeptides, hormones, monoamines	
Pro-opiomelanocortin (POMC)	Melanocortin type 4 (and 3?) receptor agonists, agouti-related protein (AGRP) blockers
Neuropeptide Y	Y1 or Y5 receptor antagonists
Melanin-concentrating hormone (MCH)	MCH receptor antagonists
Corticotropin-releasing factor (CRF) or urocortin	CRF2 receptor agonists, CRF-binding protein blockers
Noradrenaline	Stimulators of noradrenaline release, α -adrenoceptor agonists, blockers of noradrenaline reuptake
5-HT	5-HT _{2c} receptor agonists, blockers of 5-HT reuptake
Peripheral peptides	
Leptin	Leptin receptor agonists, leptin sensitizers, leptin mimics: ciliary neurotrophic factor (CNTF) and axokine
Cholecystokinin (CCK)	CCK analogues, CCK1 and CCK2 receptor agonists, inhibitors of degradation
Enterostatin	Enterostatin analogues, enterostatin receptor agonists
Glucagon-like peptides and GLP-2	GLP-1 GLP analogues or receptor agonists, inhibitors of degradation
Bambesin	Bombesin analogues, bombesin-related receptor subtype 3 (BRS3) agonists

後只減重 5.9%。Xenical 對於傳統飲食控制減重後復胖的預防，也有明顯的效果，例如肥胖病患接受每天減少平時攝取熱量 1000 卡的低卡飲食 6 個月後，將體重減輕超過原始體重 8% 以上者，隨機分配接受安慰劑或 Xenical 治療一年後發現，Xenical 組比安慰劑組復胖率較低(32.4% vs. 56.0%， $p < 0.05$) [44]。除了減重的效果外，Xenical 對於腰圍 [40]、血壓 [39]、血糖 [39,45] 及血脂肪 [39-41] 等心血管疾病危險因子的改善亦有顯著的效益。特別是使用 Xenical 治療第二型糖尿病之肥胖病患，不僅明顯比安慰劑組減輕較多體重(6.2% vs. 4.3%， $p < 0.001$)，對於血糖的控制，如空腹血糖及 HbA1c 值，都比安慰劑組有更好的改善效果(-0.98 mmol/L、-0.72% vs. -0.60 mmol/L、-0.53%， $p < 0.001$) [45]。使用 Xenical 最大的劑量為 120 mg 一天三次，再高的劑量並無額外明顯的減重效果，主要的副作用為脂肪便 (steatorrhea)、大便次數增加、軟便、水便、腹痛、急便感及腹脹等，但如能同時配合飲食控制，症狀通常不會很嚴重，並且會隨使用次數增加而減輕 [38]。脂溶性維生素的吸收也可能受輕微的影響，長期使用該藥者應補充脂溶性維生素。

產熱的(Thermogenic)藥物

嚴格來說，臨床上尚未有這類的抗肥胖藥物，不過 sibutramine 除了抑制食慾及增加飽足感的作用外，一些研究也發現，sibutramine 的確會提高基礎能量消耗及促進產熱效應 [34]。

甲狀腺素 (Thyroxine) 是最早被當成此類的藥物 [20]，但因其其在病人減重過程中亦將減少過多的瘦肉組織 (lean mass)，並造成骨質 (bone mass) 的流失，同時也易影響心臟功能並造成心律不整 [20]，因此不可作為抗肥胖的藥物。此外，很多人誤以為甲狀腺功能低下者會因接受甲狀腺素治療而減輕體重，其實 Pears 等人 [46] 卻已發現，28 位甲狀腺功能低下的病人在接受甲狀腺素治療一年後，體重平均只有減少 0.6 公斤。

抗肥胖藥物之未來展望

雖然目前臨床上可以用來治療肥胖病人的抗肥胖藥物甚少，但隨著科技的進步，對於控制人類進食與耗能，進而影響體重的機制越來越清楚，因此未來成功地研發出抗肥胖藥物應是指日可待之事 [19,47]。未來抗肥胖藥物研究的方向包括下列五項 [19]：(1) 透過加強抑制食慾或降低飢



餓之訊息傳遞，以減少進食；(2)阻礙營養素之吸收，特別是食物中的脂肪；(3)增加身體之產熱效應；(4)調節身體脂肪或蛋白質的代謝或堆積；(5)調整體重控制中心的中樞神經系統。表一則列舉幾項正在進行有關體重控制之研究，以及未來抗肥胖藥物可能發展的方向[47]。

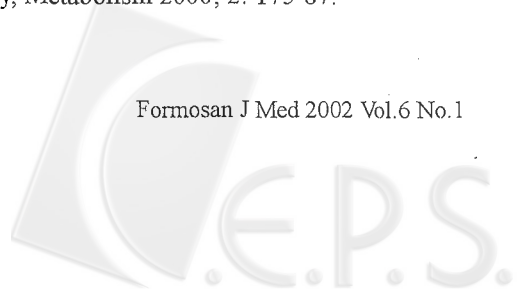
結語

抗肥胖藥物的使用應該是治療肥胖計劃的一部份，必須配合飲食控制、運動及改善生活型態等非藥物的治療，再藉由抗肥胖藥物的幫助，以減少進食、降低養分吸收或增加熱量消耗而達到體重控制目的。不過使用藥物之前必須評估其利與弊，因為肥胖是類似高血壓及糖尿病等的慢性病，因此治療肥胖的原則應該是控制而非治療。無論使用何種抗肥胖藥物，減少原始體重的5-10%即對身體的健康有所助益。最後必須強調的是，治療肥胖除了降低體重並維持減重後的體重外，最重要的是要能減少肥胖相關疾病之罹病率與死亡率，抗肥胖藥物的使用與研發，當然也要符合這樣的目標。

推薦讀物

1. Kopelman: Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
2. Garfinkel L: Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1034-6.
3. Wadden TA, Atrunkard AJ: Social and psychological consequences of obesity. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1062-7.
4. World Health Organization, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO: Geneva, 1998.
5. Gleysteen JJ, Barboriak JJ: Improvement in heart disease risk factors after gastric by-pass. *Arch Surg* 1983; 118: 681-84.
6. Hughes TA, Twynne JT, Switzer BR, et al: Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1984; 77: 7-17.
7. Friedl KE, Deluca JP, Marchitelli LJ, et al: Reliability of body-fat estimations from a four-compartment model by using density, body water, and bone mineral measurements. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 764-70.
8. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, et al: How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 228-39.
9. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
10. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, et al: Relationship of fat distribution in glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of normative aging study. *Diabetes* 1986; 35: 411-5.
11. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-9.
12. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: the best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-68.
13. Hsieh SD, Yoshinaga H: Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men-waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes* 1995; 19: 585-9.
14. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. WHO: Geneva, 2000.
15. NIH-NHLBI: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of

- overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obest Res* 1998; 6(suppl 2): 51-209.
16. Ayyad C, Anderson T: Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systemic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000; 1: 113-9.
 17. Anderson DA, Wadden TA: Treating the obese patient: Suggesting for Primary Care Practices. *Arch Fam Med* 1999; 8: 156-67.
 18. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, et al: Obesity: Assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2185-96.
 19. Bray GA, Tartaglia LA: Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672-7.
 20. Bray GA: *The obese patient*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
 21. Bray GA: Pharmacological treatment of obesity. In: Bray GA, Bourchard C, James WPT eds. *Handbook of obesity*, New York: Marcel Dekker, 1998: 953-75.
 22. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
 23. Halford JCG, Blundell JE: Serotonin drugs and the treatment of obesity. In: Lockwood DH, Heffner TG eds. *Obesity: Pathology and therapy*, London: Springer, 2000: 155-69.
 24. Williamson DF, Yanovski SZ, Myers MD, et al: Appetite-suppressant drugs and valvular heart disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 476-80.
 25. Levine LR, Enas GG, Thompson WL, et al: Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity-a dose response study. *Int J Obes* 1989; 13: 635-45.
 26. Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ, et al: Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 321-25.
 27. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, et al: A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1143-8.
 28. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
 29. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al: Brief report: fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 602-6.
 30. Lean MEJ: Sibutramine-a review of clinical efficacy. *Int J Obes* 1997; 21: s30-s36.
 31. Nisoli E, Carruba MO: An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000; 1: 127-39.
 32. Hazenberg BP: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* 2000, 94:152-8.
 33. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al: Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160:2185-91.
 34. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al: Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1180-6.
 35. James WPT, Astrup A, Finer N, et al: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.
 36. Wirth A, Krause J: Long-term weight loss with sibutramine. *JAMA* 2001; 286: 1331-9.
 37. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity, Metabolism* 2000; 2: 175-87.



38. Guerciolini R: Mode of action of orlistat. *Int. J. Obes* 1997; 21: 12-23.
39. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al: Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
40. Dovidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
41. Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al: Weight loss weight maintenance and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 8: 49-61.
42. Hauptman J, Lucas C, Boldrin M, et al: Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-7.
43. Rissanen A, Sjöström L, Rössner S: Early weight loss with orlistat as a predictor of long-term success in obesity treatment (abstract). *Int J Obes* 1999; 23 Suppl. 5: A577.
44. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al: Orlistat a lipase inhibitor for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1108-16.
45. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
46. Pears J, Jung RT, Gunn A: Long term weight changes in related hyperthyroid and hypothyroid patients. *Scottish med J* 1990; 35: 180-2.
47. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG: Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 247-54.

