

FARMAKOTERAPIE OBEZITY

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.¹, MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.²

¹NZZ SPEA Olomouc s. r. o., interní, diabetologická a obezitologická ambulance, Olomouc

²Ústav patologické anatomie, LF UP Olomouc

Obezita je chronickým metabolickým onemocněním na patofyziologickém i genetickém základě. Toto onemocnění má své vážné zdravotní i ekonomické důsledky, v poslední době se stává dokonce druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kouření. Na základě socioekonomických studií je zřejmé, že léčbě obezity bude třeba vyhradit podobné místo ve zdravotním systému jako léčbě hypertenze či dyslipidemie. Léčba obezity má být komplexní a zahrnovat kromě diety a změn pohybového a behaviorálního režimu i farmakoterapii. V současnosti jsou doporučovány k dlouhodobé terapii obezity tři léky, sibutramin, rimonabant a orlistat. Tato antiobezitika spolehlivě zajistí hmotnostní úbytek a jsou dostačující ke zlepšení zdravotního stavu a snížení rizika řady chronických komplikací, přičemž jejich nežádoucí účinky jsou minimální a většinou přechodné.

Klíčová slova: obezita, farmakoterapie, redukce váhy, sibutramin, rimonabant, orlistat.

OBEZITY AND PHARMACOLOGIC THERAPY

Obesity is a chronic metabolic disease caused by pathophysiological and genetic changes. The disease has serious medical and economical outcomes, recently, it has even become the second most frequent cause of death after smoking. On the basis of socioeconomics studies it is obvious that the treatment of obesity including pharmacotherapy will have to assume the same position in the health care system as hypertension or dyslipidemia. A therapy of obesity should be complex including in addition to a diet and changes of physical and behavioral states also pharmacotherapy. Currently three drugs have been recommended to long-term therapy – sibutramin, rimonabant, orlistat. These antiobesitys reliably ensure a weight reduction and are sufficient to health improvement and a decrease of chronic complications, simultaneously with minimal adverse effects, which are mostly transient.

Key words: obesity, pharmacotherapy, weight reduction, sibutramin, rimonabant, orlistat.

Interní Med. 2008; 10 (3): 227–230

Úvod

Pohled na obezitu prochází v dějinách lidstva různým vývojem. Obezita bývala znakem blahobyti a úspěšnosti jedince, na druhé straně se na ni pohlíželo jako na charakterovou vadu vyplývající z lenosti či nedostatku vůle. Teprve nedávno byl obezitě přiznán status metabolické poruchy na patofyziologickém a genetickém základě, přičemž je prokázáno, že genetické faktory se na rozvoji obezity podílejí až z 50 %. Nesmíme však zapomínat, že v etiologii tohoto onemocnění se stejně významně uplatňuje i tzv. „obezigenní prostředí“, charakterizované nepoměrem mezi příjmem a výdejem energie jako důsledek vysokoenergetické diety a sedavého způsobu života. Je statisticky prokázáno, že obezní jedinec má podstatně nižší kvalitu i délku života. Obezita se svými zdravotními následky a komplikacemi se v poslední době stává dokonce druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kouření. Nadváha a obezita jsou provázány významně vyšším rizikem kardiovaskulárních a metabolických onemocnění (11). Podle současných kritérií je abdominální obezita s obvodem pasu pro muže ≥ 94 cm a pro ženy ≥ 80 cm součástí metabolického syndromu, přičemž diagnóza tohoto syndromu může být stanovena, jsou-li dále přítomny alespoň dva z následujících faktorů: triglyceridy $> 1,7$ mmol/l, HDL-cholesterol $< 1,03$ mmol/l u mužů a $< 1,29$ mmol/l u žen, zvýšený krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg, glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo dříve diagnostikovaný

diabetes mellitus či přítomná specifická léčba dané abnormality. Tato definice metabolického syndromu je sice zjednodušená, ale byla přijata vzhledem k její jednoduché aplikaci v denní praxi (10). V poslední době se pozornost věnuje vlivu obezity na vznik některých maligních nádorových onemocnění, jako jsou karcinomy mammy, kolorekta, endometria, ledvin a prostaty (2). Přímá souvislost mezi nadměrným množstvím tuku a metabolickými nebo nádorovými onemocněními je podpořena výsledky výzkumů prokazujícími, že tuková tkáň je významný endokrinní orgán produkující hormony, cytokiny, vazoaktivní substance a další peptidy, které zasahují do řady buněčných i mezibuněčných regulačních mechanismů. K nezanedbatelným komplikacím obezity patří i vznik a/nebo zhoršení degenerativních poruch pohybového aparátu. Vysoké riziko závažných komplikujících onemocnění, vyžadujících často nákladnou léčbu, způsobuje, že obezita se stává jedním z největších problémů současnosti. K hlavním důvodům patří zejména skutečnost, že prevalence obezity jak v rozvinutých, tak v rozvojových zemích přímo astronomicky stoupá a nabývá charakteru epidemie, v posledním desetiletí se dokonce mluví o světové pandemii (25). Údaje zveřejněné International Obesity Task Force jsou alarmující; uvádějí, že nejméně 1,1 miliardy osob je s nadváhou a 318 miliónů je obezných. Obezita je více zastoupena u žen než u mužů. V Evropě se prevalence obezity (BMI ≥ 30) pohybuje kolem 20 %, a prakticky

polovina evropského obyvatelstva má nadváhu (BMI ≥ 25). V USA je situace ještě výrazně horší, počet obezných dosahuje až 46 % (2). V České republice je obezní přibližně jedna pětina populace a více než polovina trpí nadváhou. Vážným problémem se stává i nárůst dětské obezity (v Evropě postihující kolem 20 % dětí), způsobující, že soudruzná onemocnění vedoucí i k invalidizaci jedince budou postihovat mladší věkové skupiny.

Léčba

Na základě socioekonomických studií je zřejmé, že léčbě obezity včetně farmakoterapie bude třeba vyhradit podobné místo ve zdravotním systému jako léčbě hypertenze či dyslipidemie. Je třeba si uvědomit, že již nevelký pokles hmotnosti (o 5–10 %) je spojen s významnou redukcí zdravotních rizik. Tento hmotnostní úbytek je reálný pro každého pacienta. Naopak je známo, že při větší a zejména rychlejší redukci hmotnosti může být výsledný efekt na organizmus menší nebo naopak i paradoxně horší. Za ideální se považuje redukce max. 3–5 kg měsíčně. Pro úspěšnou terapii obezity je třeba implantovat systém

Tabulka 1. Redukce hmotnosti vzhledem k výskytu některých komplikací obezity. Upraveno dle (27)

redukce hmotnosti	do 9 kg	nad 9 kg
diabetes mellitus 2. typu	–43 %	–35 %
všechny maligní nádory	–39 %	–32 %
karcinomy asociované s obezitou	–50 %	–40 %
celková mortalita	–20 %	–20 %

komplexní diferencované péče, na kterém se budou podílet nejen specializovaná obezitologická centra, obezitologové a další specialisté, ale významnou úlohu mají rovněž praktičtí lékaři a redukční kluby.

Farmakoterapie obezity by měla být nedílnou součástí komplexní léčby, která zahrnuje nízkoo-energetickou dietu, zvýšenou pohybovou aktivitu a kognitivně behaviorální modifikaci životního stylu (16). Základním cílem farmakoterapie obezity je dlouhodobý pokles hmotnosti vedoucí ke snížení komplikací a mortality metabolického syndromu, bez výskytu jo-jo efektu při přerušení terapie. Bylo by však naivní si myslet, že samotná „pilulka proti obezitě“ je všemocná. Většina obézních by nejraději měla takovou terapii, která neklade žádné větší nároky pohybové, ani co se týká redukce konzumace potravin. Avšak úspěšnost farmakoterapie velmi závisí na spolupráci pacienta a v tomto smyslu je třeba pacienty edukovat. Rychlejší a větší úbytek váhy po aplikaci antiobezik zvyšuje motivaci pacientů k dodržování redukčního programu, zejména u jedinců, u nichž byl tento program málo účinný. Antiobezitika rovněž pomáhají pacientům překonat vzniklé závislosti na jídle.

Indikace a kontraindikace léčby antiobezitiky

Léčba antiobezitiky je indikována u pacientů s BMI ≥ 30 nebo u pacientů s BMI ≥ 27 , jsou-li přítomny závažné zdravotní komplikace obezity. Léčba antiobezitiky je indikována u dospělých pacientů, nedoporučuje se aplikovat u dětí, mladistvých a pacientů ve věku nad 65 let. Řada pilotních studií však prokázala účinnost a bezpečnost podávání antiobezitik u adolescentů, při současné vyšší redukci hmotnosti ve srovnání s placebem a/nebo behaviorální terapií. Z dostupných preparátů se u této věkové kategorie nedoporučuje podávání kombinace efedrinu a kofeinu vzhledem k potenciálním kardioexcitačním, psychostimulačním a návykovým účinkům (1, 9, 15).

Teoreticky se uvažuje, že léčba antiobezitiky by měla být dlouhodobá, ne-li celoživotní, jako je to běžné u farmakoterapie jiných metabolických chorob, přičemž maximálního poklesu hmotnosti je obvykle dosaženo již během prvního půl roku léčby. V současné době není k dispozici mnoho poznatků týkajících se optimální délky farmakoterapie, zda je vhodnější dlouhodobý kontinuální nebo intermitentní přístup, popř. vhodná délka terapeutického intervalu.

Léky proti obezitě ovlivňují regulační nebo metabolické poruchy, které se uplatňují v patogenezi obezity. Cílovými orgány pro působení léků proti obezitě jsou centrální nervový systém, sval, tuková tkáň a zažívací trakt. Centrální kontrola příjmu potravy zahrnuje dva neuroregulační systémy, pocit sytosti a hladu regulovaný serotoninem, noradrenalinem,

leptinem, neuropeptidem Y (NPY), agouti-related peptidem (AGRP), proopiomelanokortinem, CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript), melanokortinovými receptory, orexinem, ghrelinem, peptidem YY (PYY), glucagon-like peptidem-1 (GLP-1) atd. a regulačním systémem řídícím hedonické odpovědi, zahrnující dopamin, endokanabinoidy, opioidy a glutamát. V oblasti GIT vede inhibice lipáz ke snížení resorpce tuků (8).

Kontraindikace léčby antiobezitiky zohledňují možné nežádoucí účinky a interakce s jinými léky, popř. s potravinami a jsou uvedeny zevrubně v příbalových letácích. Při léčbě sibutraminem je třeba např. zvažovat úlohu CYP 3A4 při metabolismu sibutraminu, a to nejen v souvislosti s interakcí s některými léky, ale i v souvislosti s konzumací např. grapefruitů. Při podávání orlistatu je třeba vzít v úvahu možnou interakci s léky a potravinami ovlivňujícími dostupnost v tukách rozpustných vitaminů.

Menší účinnost léčby antiobezitiky u diabetiků může být způsobena geny, které podmiňují současné metabolické poruchy, vyšším věkem diabetiků, dalšími současně přítomnými chorobami a vlivem podávaných některých léků potencujících vzestup hmotnosti (např. antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, inzulin). U pacientů starších 65 let chybějí studie potvrzující účinnost a bezpečnost léčby antiobezitiky a je třeba vzít v úvahu možné změny v cílových (CNS, GIT) tkáních antiobezitik, které souvisí s věkem. Hmotnostní pokles a jeho udržení ovlivňuje ve stáří také snížený energetický výdej. Indikační možnosti, toleranci léků a hmotnostní úbytek ovlivňuje také přítomnost řady dalších onemocnění.

Vzhledem k tomu, že stěžejní roli při rozvoji metabolického syndromu sehrává nahromadění viscerální tukové tkáně, významným ukazatelem účinnosti léčby antiobezitiky se stává redukce intraabdominálního tuku, sledovaná měřením obvodu pasu, který je antropometrickým ukazatelem množství intraabdominálního tuku.

Používání antiobezitik není příliš rozšířeno a lékařům je třeba přiznat řadu oprávněných důvodů, pro které se k nim mohou stavět rezervovaně a skepticky. Antiobezitika obecně mají za sebou neslavnou historii slabých účinků a „neočekávaných následků“. Zejména návykovost stimulancií na bázi amfetaminu a nežádoucí účinky postihující srdeční chlopně způsobené dlouhodobým užíváním kombinace phenterminu (Adipex retard) a fenfluraminu v minulosti k vytvoření důvěry v antiobezitika skutečně napomohly (4, 26).

V současnosti jsou doporučovány k dlouhodobé léčbě obezity tři léky: sibutramin, rimonabant a orlistat.

Sibutramin (preparát Meridia a Lindaxa tbl. à 10 nebo 15 mg). Sibutramin působí mechanismem inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu

na nervových zakončeních v CNS, navozuje pocit sytosti a zabraňuje dietou navozenému poklesu energetického výdeje. Jde o u nás nejvíce rozšířenou antiobezitiku, vedoucí ke zlepšení všech složek metabolického syndromu. Dosud žádný lék v celé historii léčby obezity nevedl k tak velkému úbytku hmotnosti. Studie STORM prokázala významný pokles hmotnosti po podávání sibutraminu, ale i jeho udržení v průběhu léčby po dobu dvou let. Sibutramin vyvolává nevelký vzestup krevního tlaku a jeho podávání se nedoporučovalo u pacientů se špatně kontrolovanou hypertenzí (12, 17). Studie SAT a MERIDIOS však ukázaly, že léčba sibutraminem nevyvolává podstatný vzestup krevního tlaku ani u hypertoniků a po dlouhodobé terapii se i u hypertoniků nepochybně krevní tlak snižuje (13). U jednotlivých pacientů je však třeba krevní tlak kontrolovat a upravit léčbu. Terapie sibutraminem vede k nárůstu HDL cholesterolu a k poklesu hladiny triglyceridů. Antidiabetický efekt je největší u tzv. respondérů, pacientů, u kterých dochází po nasazení sibutraminu k poklesu o 2 kg hmotnosti v prvním měsíci, u ostatních dochází jen k mírnému poklesu glykovaného hemoglobinu (3).

Bezpečnost podávání sibutraminu byla prokázána ve více než 100 klinických studiích prováděných od roku 1989 na více než 12 000 obézních pacientech. Dosud bylo sibutraminem léčeno více než 15 milionů osob na celém světě. V současné době probíhá v 17 zemích světa mortalitní studie SCOUT, která hodnotí prospěšnost léčby sibutraminem u pacientů s nadváhou či obezitou a kardiovaskulárním rizikem, do níž bude v průběhu 5 let randomizováno celkem 9 000 pacientů (5, 23).

Sibutramin je kontraindikován při léčbě inhibitory monoaminoxidázy a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, dále je kontraindikován u psychických onemocnění, u poruch příjmu potravy, u těžší ICHS provázené selháváním a arytmiemi, u pacientů po CMP a při těžších poruchách jaterních a ledvinových funkcí. Opatrnosti je třeba u epileptiků a u pacientů s glaukolem. Sibutramin pomáhá snižovat hmotnost a dlouhodobě udržet váhový úbytek, snižuje obvod pasu, zlepšuje kontrolu glykemie (HbA_{1c}, glykemii nalačno, postprandiální glykemii) a pozitivně ovlivňuje lipidový profil.

Rimonabant (preparát Acomplia) – selektivní blokátor kanabinoidních receptorů CB₁, představuje nový přístup k ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů spojených s metabolickým syndromem. Ovlivňuje jednak klasické kardiometabolické rizikové faktory, jakými jsou abdominální obezita, aterogenní dyslipidemie, inzulinová rezistence a glukózová intolerance, dále i zánětlivé parametry. Rimonabant lze použít i k léčbě nikotinizmu (14).

Endokanabinoidní systém má důležitou roli v regulaci energetické homeostázy, příjmu potravy, lipi-

dového a sacharidového metabolismu. V těle jsou tvořeny tzv. endokanabinoidy, které se vážou na endokanabinoidní receptory a vyvolávají podobné účinky jako kanabinoidy. Endogenní kanabinoidní systém (ECS) stimuluje zejména ligandy blízké eikosanoidům, např. tzv. anandamid. Na tyto receptory se váže také marihuana a exogenní kanabinoidy. Účinky endogenních ligandů kanabinoidního systému zprostředkovávají kanabinoidní receptory, jsou známy dva podtypy – CB₁ a CB₂. Receptory CB₁ se nacházejí zejména v CNS, tukové tkáni, gastrointestinálním traktu, játrech a ve svalích, zatímco CB₂ jsou přítomny na imunokompetentních buňkách. Podle experimentálních údajů je nadměrná stimulace endokanabinoidního systému spojena s vyšším příjmem potravy a ukládáním tuku, blokáda receptorů CB₁ vede ke snížení aktivity endokanabinoidního systému se zmírněním metabolických následků. Aktivace CB₁ v hypothalamu zvyšuje apetit, v adipocytech vede k akumulaci tuku a stimulaci lipogeneze, nadměrná stimulace endokanabinoidního systému zvyšuje tedy příjem potravy a ukládání tuku. U obezních pacientů je přítomna hyperaktivita ECS, pozorujeme zvýšené hladiny endokanabinoidů v CNS a up-regulace CB₁ receptorů v adipocytech, dochází k hyperfagii, nadměrnému ukládání tuků, poruše glukózového a lipi-

dového metabolismu. Blokáda CB₁ receptorů vede ke korekci zvýšené aktivity endokanabinoidního systému a k zmírnění metabolických následků.

Podání selektivního blokátoru kanabinoidních receptorů CB₁ vede v tukové tkáni ke snížení lipogeneze a ke zvýšení produkce apolipoproteinu, ve svalové tkáni se zvýší utilizace glukózy, v játrech je potlačena lipogeneze a v GIT je navozen pocit sytosti. Doposud největší provedená studie s rimonabantem (Program RIO – Rimonabant In Obesity) byla složena ze 4 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií ve III. fázi klinického zkoušení (počet pacientů 6 600), které hodnotily vliv rimonabantu v dávce 5 a 20 mg na rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s nadváhou a obezitou. Podstudie RIO Europe a RIO North America sledovaly pacienty s BMI > 30 nebo BMI > 27 kg/m² a s komorbiditami – hypertenze a dyslipidemie a ukázaly pokles tělesné hmotnosti o 6,5 kg za jeden rok léčby, při léčbě 20 mg rimonabantu, ve srovnání s úbytkem 1,6 kg při léčbě placebem, za dva roky terapie byl pozorován úbytek 5,1 kg u pacientů s rimonabantem 20 mg a 1,2 kg u pacientů s placebem. Podstudie RIO Lipids sledovala pacienty s neléčenou dyslipidemií a zjistila, že rimonabant snižuje aterogenitu lipidového spektra zvýšením HDL cholesterolu a poklesem TAG (zvýšení

HDL cholesterolu o 16,4 % bylo pozorováno u rimonabantu 20 mg ve srovnání se vzestupem o 8,9 % u placeba ($p < 0,001$), pokles TAG o 6,9 % u rimonabantu 20 mg ve srovnání se vzestupem o 5,8 % u placeba). Podstudie RIO Diabetes sledovala pacienty s DM 2. typu léčené monoterapií PAD (metforminem nebo SU). Výsledky prokázaly zlepšení kompenzace DM, u pacientů s aktivní léčbou poklesl HbA_{1c} o 0,7 % z výchozích 7,3 % ve srovnání s placebem, došlo také ke snížení inzulinémie a inzulinové rezistence, měřené indexem HOMA. Ve všech studiích došlo ke snížení krevního tlaku systolického i diastolického. Ke zlepšení kardiometabolických faktorů došlo i bez závislosti na snížení tělesné hmotnosti (6, 19). Léčba rimonabantem vede ke snížení prevalence metabolického syndromu, a to až na polovinu, dle kritérií NCEP-ATP III. K léčbě je doporučeno dávkování 20 mg 1x denně (24).

Terapie rimonabantem může mít následující vedlejší účinky, jako jsou nauzea, poruchy nálady, depresivní poruchy, úzkost a závratě, průjem, zvracení. Ve všech případech došlo k jejich úplnému vymizení po vysazení rimonabantu. Kontraindikací k podání rimonabantu jsou: jaterní selhání, renální selhání, kojení, přecitlivělost na rimonabant, depresivní poruchy, psychózy.

Orlistat (preparát Xenical, tbl. à 120 mg). Léčba orlistatem pomáhá navodit pozitivní změny ve výběru potravy. Orlistat působí lokálně v tenkém střevě a nemá systémový účinek. Vytváří kovalentní vazbu s gastrickou a pankreatickou lipázou, tím částečně reverzibilně inhibuje její aktivitu, a snižuje tak vstřebávání tuků v GIT asi o 30 % (21, 28). Studie XENDOS prokázala, že orlistat podávaný po dobu 4 let vyvolává statisticky významně vyšší hmotnostní pokles ve srovnání s placebem. Orlistat významně snižuje systolický i diastolický krevní tlak, zejména u pacientů s hypertenzí (18). Prokázáno bylo také zlepšení inzulinové rezistence a výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků a pokles dávky perorálních antidiabetik (23). Došlo také ke zlepšení lipidového spektra, snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a poklesu inzulinémie, poklesu glykovaného hemoglobinu, snížení dávek antidiabetik a lepší kompenzace hypertenze. Většina pacientů po podávání orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost dlouhodobě udržuje. Vedlejší účinky Xenicalu těsně souvisejí s procentuálním příjmem tuků v potravě a projevují se nadýmáním a častějšími mastnými stolicemi. Nebyly zaznamenány lékové interakce s běžně požívanými léky. Nesnižuje vstřebávání vitaminů A, D, E a K, ani vstřebávání esenciálních mastných kyselin a vitaminů (22).

Kombinovaná terapie antiobezitiky

Dosud neexistuje mnoho studií hodnotících vliv kombinované terapie antiobezitiky. Studie Sariho neprokázala větší hmotnostní pokles při kombinované terapii orlistatem a sibutraminem ve srovnání s podáváním samotného sibutraminu. Myšlenka podávání dvou antiobezitik v menších dávkách s cílem snížit výskyt nežádoucích účinků při zachování účinnosti má však své opodstatnění. Do budoucna bude bezpochyby nezbytné při zvažování kombinované terapie antiobezitiky, zejména pokud je tkání jejich cílového působení CNS, zvažovat nejen potenciaci pozitivních efektů, ale i možnou potenciaci nežádoucích účinků zprostředkovanou vzájemnou interakcí hormonálních a neuroendokrinních systémů.

Budoucnost farmakoterapie obezity

V současnosti je zkoušeno mnoho nových léků proti obezitě, regulujících energetickou rovnováhu a ovlivňujících hormonální nebo neuroendokrinní systémy. Mezi nejnadějnější patří selektivní β -3 adrenergní stimulanty, léčiva zasahující do okruhu centrálního působení leptinu a inzulínu – leptinová analoga, ciliární neurotrofický faktor, selektivní agonisté serotoninových receptorů, další antagonisté kanabinoidních receptorů, antagonisté receptoru pro neuropeptid Y, agonisté cholecystokininu, intranazálně aplikovaná analoga peptidu YY3–

36 a nový inhibitor lipáz GIT (ATL-962). K dalším potenciálně zajímavým látkám patří např. léčiva vyvolávající apoptózu tukových buněk, angiostatické peptidy inhibující růst cév tukové tkáně, syntetická analoga dehydroepiandrosteronu, antagonisté adipocytární 11β -hydroxysteroiddehydrogenázy, inhibitory syntézy mastných kyselin. Velké naděje jsou vkládány do ovlivnění jaderných receptorů. Při podávání dnešních léčiv ze skupiny senzitizérů PPAR- γ dochází ke zvyšování tělesné hmotnosti. Léky ovlivňující PPAR- β však velmi pravděpodobně budou mít antiobezitický účinek a současně by podání tohoto léku mohlo mít na sval stejný účinek jako fyzická aktivita (20).

Současně dostupná antiobezitika spolehlivě zajišťují hmotnostní úbytek a jsou dostačující ke zlepšení zdravotního stavu a snížení rizika řady chronických onemocnění, přičemž jejich nežádoucí účinky jsou minimální a většinou přechodné. Je však nezbytné si uvědomit, že jejich účinnost je spojená s komplexním přístupem k redukci váhy a změnou životního stylu obézních.

Podpořeno VZ 6198959221.

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.

NZZ SPEA Olomouc s. r. o., interní, diabetologická a obezitologická ambulance
Náměstí Hrdinů 2, 779 00 Olomouc
e-mail: tomas.brychta@volny.cz

Literatura

- Berkowitz RI, Wadden TA, Tereshakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289: 1805–1812.
- Ceschia M, Gutzwiller F, Moch H, Eichholzer M, Probst-Hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *SWISS MED WKLY* 2007; 137: 50–56.
- Coletta DK, Bates SH, Jones RB, et al. The sibutramine metabolite M2 improves muscle glucose uptake and reduces hepatic glucose output: preliminary data. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 186–188.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
- Coutinho WF. The obese older female patient. CV risk and the SCOUT study. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov; 31 Suppl 2: S26–30; discussion S31–32.
- de Godoy-Matos AF, Guedes EP, de Souza LL, Valério CM. The endocannabinoid system: a new paradigm in the metabolic syndrome treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Apr; 50 (2): 390–399. Epub 2006 May 23. Review. Portuguese.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U. S. adults. *Obes Res* 2003; 11: 1223–1231.
- Hainer V. Farmakoterapie a zdravotní rizika obezity. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 103–107.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 2873–2883.
- IDF. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf Accessed 22 June 2005.
- Isomaa B, Almgren P, Tupni T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group*. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet*. 2000; 356: 2119–2125.
- Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes*. 2005; 29: 509–516.
- Lafontan M, Piazza PV, Girard J. Effects of CB1 antagonist on the control of metabolic functions in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2007 Apr; 33 (2): 85–95. Epub 2007 Apr 5. Review.
- Molnar D, Torok K, Erhardt E, Jeges S. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first double blind placebo-controlled pilot study in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 1573–1578.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1395–1404.

- Rossner S, James WP, Saris WH. *STORM Study Group*. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 209–214.
- Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group*. *Obes Res*. 2000; 8: 49–61.
- Scheen AJ, Van Gaal LG, Després JP, Pi-Sunyer X, Golay A, Hanotin C. Rimobant improves cardiometabolic risk profile in obese or overweight subjects: overview of RIO studies, 2006 Aug 23; 2 (76): 1916–1923. Review. French.
- Svačina Š. Novinky ve farmakoterapii obezity. *Farmakoterapie* 2007; 4: 314–316.
- Toplak H, Zieger O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, Zanella MT, Zuniga-Guajardo S, Van Gaal L. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 699–708.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *DiabetesCare*. 2004; 27: 155–161.
- Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Sharma A, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*. 2007 Dec; 28 (23): 2915–2923. Epub 2007 Jun 26.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Zeigler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimobant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005; 365: 1389–1397.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–638.
- Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1143–1148.
- Williamson DF, et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128–1141.
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL–Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 21–27.