

# 抗肥胖藥物之新進展

洪皓彰 歐弘毅 蕭淑華<sup>1</sup> 吳達仁

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部 <sup>1</sup>藥劑部

## 摘要

近年來，隨著物質文明快速發展，肥胖也快速成為全球性的流行病。伴隨著肥胖的疾病如高血壓、高血脂、糖尿病、心臟病、腦中風、關節炎、膽結石甚至癌症等，已為個人、家庭及社會帶來沉重的負擔。預防及治療肥胖是早期防範上述疾病的基礎。肥胖的治療原則上以非藥物治療開始，若無法改善才考慮藥物或手術治療。然而傳統的非藥物治療，如飲食控制、運動及改善生活型態等，也經常無法持之以恆，成效打折扣，因此適時的使用抗肥胖藥物可以加強非藥物治療之成效並強化病人對於治療之信心。美國食品藥物管理局數年前核可了sibutramine及orlistat兩種減肥藥，而rimonabant在今年也核可上市。這三種抗肥胖藥物雖然其作用機轉各有不同，根據目前的實證研究顯示，除了減重的效果之外，對於血脂肪、血糖及胰島素濃度和阻抗性都有正面的影響。其他還有許多抗肥胖藥物也正在研究發展中。

關鍵詞：抗肥胖藥物 ( Anti-obesity agents )

Sibutramine

Orlistat

Rimonabant

## 引言

在台灣，12 到15 歲男孩的肥胖盛行率在1980、1986、1996年分別是12.4%、14.8%、15.6%，而女孩則是10.1%、11.1%、12.9%。成年男性肥胖的盛行率已由1993-1996年的10.5%增加到2000-2001年的15.9%，在成年女性則是由13.7%到10.7%<sup>1</sup>，在各族群肥胖症都有逐年嚴重化的趨勢。不管是小孩或是成年人，肥胖都是日後發生第2型糖尿病的重要危險因子<sup>2-4</sup>。

近年來的研究發現，肥胖與心血管疾病也是相關<sup>5</sup>，而其他疾病包括腦中風、關節炎、膽結石甚至癌症等也都跟肥胖有關係。臨床上肥胖合併高血糖、高血脂、高血壓等特徵時統稱為代謝症候群 ( metabolic syndrome )，其中肥胖扮演代謝症候群的核心角色，因此減重在臨床上的重要性不言而喻。

## 肥胖的病理生理學

所謂肥胖是指體內過多的脂肪堆積而造成健

康上的危害，臨床上是以BMI值來定義肥胖。台灣根據衛生署對於「肥胖」的定義是指BMI  $\geq 27\text{kg/m}^2$ ，而定義「過重」為BMI  $<27$  且  $\geq 24\text{kg/m}^2$  者<sup>6</sup>。

造成肥胖的機轉仍待釐清，簡單的概念就是能量的吸收多於消耗，時間久了就會造成肥胖，因此過去治療肥胖的方法不外乎低卡飲食配合運動。此外基因異常如Prader-Willi症候群、Albright hereditary osteodystrophy、Fragile X症候群等也會造成肥胖。目前對於肥胖的研究則著重在控制食慾與能量消耗的調節以及探討脂肪與腸胃道荷爾蒙所扮演的角色，由於牽涉的範圍相當廣且複雜，還無法解釋那一部分才是主要的原因。

食慾的控制主要是透過下視丘的arcuate nucleus內的兩群神經細胞，一群會表現neuropeptide Y (NPY) 及agouti-related peptide (AgRP) 使食慾增加，另一群則會表現proopiomelanocortin (POMC) 及cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) 使食慾減少；根據目前的實驗室證據顯示，脂肪與腸胃道分泌的荷爾蒙、周邊神經以及大腦皮質的刺激等，可使其中一群神經細胞活化，並抑制另一群神經細胞，藉此達到促進或減少食慾並進一步增加或減輕體重<sup>7</sup>。

Cannabinoid system是最近幾年才發現與身體調節能量消耗、食物攝取及糖類和脂肪代謝有關的機制，其組成有兩種受體 (receptors)：cannabinoid receptor 1 (CB<sub>1</sub>) 和cannabinoid receptor 2 (CB<sub>2</sub>)，CB<sub>1</sub> 主要分佈於腦部、腸胃道、脂肪組織、自主神經系統、肝臟及肌肉，而CB<sub>2</sub> 則分佈於免疫系統。根據動物實驗顯示，肥胖的動物其cannabinoid system是過度活化的<sup>8</sup>，而CB<sub>1</sub> 基因剔除的動物即使餵予高脂飲食也不會變胖<sup>9</sup>，因此才發展出CB<sub>1</sub> blockage以作為抗肥胖的藥物。據推測，CB<sub>1</sub> blockage之作用機轉是透過中樞 (腦部) 及周邊組織 (腸胃道、肌肉、肝臟及脂肪組織) 以達到減少食慾及減重的作用<sup>10</sup>。

瘦素 (leptin) 是由脂肪細胞所分泌的激素，其作用是透過瘦素受體 (leptin receptor) 刺激下視丘的POMC神經細胞產生  $\alpha$ -melanocyte-sti-

mulating hormone ( $\alpha$ -MSH)。  $\alpha$ -MSH則作用在melanocortin-4受體 (MC4-R) 上而達到抑制食慾的作用。目前已知瘦素、瘦素受體、POMC及MC4-R任一基因之變異便會失去抑制食慾的作用而導致肥胖。人體試驗顯示瘦素的確有減重的效果，但其效果有相當大的差異<sup>11-13</sup>，且肥胖者血液中有較高的瘦素濃度，也就是瘦素阻抗性 (leptin resistance) 的狀態<sup>14</sup>，顯示以瘦素來治療肥胖並不理想。

其他脂肪組織分泌的荷爾蒙有adiponectin、resistin、interleukin 6 (IL-6)、tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) 及visfatin等，目前已知在肥胖病人這些荷爾蒙皆會變化，但到底是肥胖的原因或是結果則尚無定論。目前研究則是著重在其與肥胖相關併發症如胰島素阻抗性、慢性發炎及心血管疾病之間的關係。

Ghrelin是由胃所分泌的腸胃道荷爾蒙，它可以刺激胃酸分泌及促進胃的排空。將ghrelin直接打入動物腦室中，會發現NPY及AgRP的基因表現增加，同時有促進食慾的效果<sup>15</sup>。動物及人體試驗顯示靜脈給予ghrelin可以促進食慾及使體重增加<sup>16,17</sup>。另外，使用在肥胖的病人同樣也有促進食慾的效果<sup>18</sup>，這顯示肥胖的病人對ghrelin並不像瘦素會有阻抗性的現象。

其他腸胃道荷爾蒙如cholecystokinin、glucagon-like peptide 1 (GLP-1)、pancreatic polypeptide、amylin及peptide YY等都與食慾的控制有相關，至於是直接作用在下視丘、透過周邊神經傳遞或是兩者都是，則有待進一步研究。

## 抗肥胖治療

抗肥胖治療之一般性處置原則是以非藥物治療為先，包括衛教、節食和運動。適當的衛教可以強化病人之健康信念，節食和運動則是維持理想體重的方法。此外運動還可以改善胰島素阻抗性。當非藥物治療下仍然未達減重目標時，則可以考慮抗肥胖藥物治療。然而藥物治療如同飲食和運動一樣，也會有一停藥就復胖的情況。

## 抗肥胖藥物

依藥理作用機轉而論，抗肥胖藥物至少可以

分為三類，第一類為作用於中樞神經系統之抗肥胖藥物，第二類為作用於腸胃道之抗肥胖藥物，第三類為增加週邊代謝或產熱效應的藥物；然而在對於肥胖的機轉有更多的認識下，有些藥物之作用不是單一而是多重的，無法單獨歸為哪一類。

#### 一、Sibutramine ( Reductil® ，諾美婷® )

Sibutramine 最初是在發展抗憂鬱藥時發現的。它是一種serotonin與norepinephrine再吸收的抑制劑(簡稱SNRI)，經由中樞神經作用增加飽足感與在週邊促使身體代謝率增加的雙重作用以達到體重減輕的目的。

一項包括7個醫學中心1047位肥胖病患參與為時24週的研究結果顯示，完成24週減肥治療的病人中，服用安慰劑者體重減少1.2%，每日服用sibutramine 1 mg者減重2.7%，5 mg者減重3.9%，10 mg者減重6.1%，15 mg者減重7.4%，20 mg者減重8.8%，30 mg者減重9.4%；病人在4週治療後達到之減重成效大致可預期其24週的體重<sup>19</sup>。另一個多醫學中心聯合雙盲安慰劑對照的藥物試驗研究報告，經12週減重治療成效，每日服用安慰劑者減重 $1.4 \pm 0.5$ kg，每日服用sibutramine 5mg者減重 $2.4 \pm 0.5$ kg，每日服用sibutramine 10 mg者減重 $5.1 \pm 0.5$ kg，每日服用sibutramine 15 mg者減重 $4.9 \pm 0.5$ kg<sup>20</sup>。一年期的臨床研究證實，sibutramine有助一年後病人仍能保持其極低熱量飲食減輕後的體重<sup>21</sup>。另外，一篇綜合性分析論文，包括收集29個隨機安慰劑對照、方法嚴謹之臨床試驗，sibutramine的劑量由10到20mg/day，評估sibutramine相較安慰劑之3個月與1年期療效為分別是減少2.78kg與減少4.45kg<sup>22</sup>。

有一篇研究顯示，對於肥胖的病人，每日分別給予sibutramine 15 mg、生活型態之調整、或是合併藥物及生活型態之調整之治療，追蹤一年後發現，合併治療的病人平均減重 $12.1 \pm 9.8$ kg，只用sibutramine的病人減重 $5.0 \pm 7.4$ kg，而只用生活型態之調整之病人減重 $6.7 \pm 7.9$ kg，這一篇研究強調的是合併非藥物及藥物治療對於肥胖有加成的作用<sup>23</sup>。

Sibutramine用於治療肥胖的第2型糖尿病，病人的代謝控制也得到改善。在一個以每日15mg sibutramine治療過重或肥胖的第2型糖尿病人經12週的隨機雙盲試驗研究發現，sibutramine治療組空腹血糖下降0.3 mmol/l，而對照組增加1.4 mmol/l ( $p=0.04$ )。糖化血色素下降在sibutramine治療組與對照組分別為0.3%與0.0% ( $p<0.05$ )。糖化血色素下降1.0%以上者，sibutramine治療組與對照組分別有33%與5% ( $p<0.05$ )；體重減輕大於原體重5%以上者，sibutramine治療組與對照組分別是19%與0%；脂肪質量(fat mass)方面，sibutramine治療組與對照組分別是減少1.0%與0.0% ( $p<0.05$ )，以絕對值看則分別減少1.8kg與0.2kg ( $p<0.001$ )<sup>24</sup>。

Sibutramine口服給藥吸收良好，而減重效果則隨劑量多寡而不同。每天一次，每次5mg-30mg，六個月內可快速減重。一般而言，其起始劑量為每天10mg，若第一個月沒有達到適度減重，可加量至15mg；若一開始無法忍受每天10mg，起始劑量可減少為5mg。其主要副作用是口乾、厭食、失眠和便秘等。此外已有證據顯示每天10mg-15mg的劑量會使心跳每分鐘多3-6下、舒張壓增加4 mmHg；有少於1%的病人會因為血壓高而停藥，但停藥後血壓便可恢復<sup>25</sup>。因此增加劑量時必須審慎評估病人的血壓及心跳。此外肥胖病人長期使用sibutramine對於心血管系統之影響也有大型研究正在進行。

#### 二、Orlistat ( Xenical® ，羅氏鮮® )

Orlistat是一種強力的胰臟和腸道脂肪分解酵素的抑制劑，在與含有油脂食物同時服用後，藉由抑制胰臟和腸道脂肪消化酵素，在腸內減少三酸甘油脂的水解，因而達到減少吸收游離脂肪酸和單個甘油分子之目的<sup>26</sup>。

一個歐洲15個醫學中心743個病患參與的單盲對照臨床試驗，病人採低卡飲食並服用orlistat 120mg每天三次。Orlistat治療組一年內減重10.2% (10.3kg)；而使用安慰劑的對照組一年內只減重6.1% (6.2kg)。在第二年持續追蹤其減重效果，先前服用orlistat，並已証實減重的病人，一部分仍持續服用orlistat，其中76%的病人復胖；另一部分則改為使用安慰劑，其中則有

84% 的病人復胖；第二年持續追蹤原來第一年使用安慰劑者，若是改為服用 orlistat 則在第二年可平均再減重 0.9kg；若是繼續服用安慰劑，則在第二年平均復胖 2.5kg<sup>27</sup>。

在一個以 orlistat 治療肥胖的病人的一年期的研究中發現，一年治療後由葡萄糖耐性異常轉變為糖尿病的機率在 orlistat 治療與對照組分別是 2.6% 與 10.4%<sup>28</sup>。另一個以 orlistat 治療肥胖的第 2 型糖尿病病人的一年期隨機雙盲對照試驗，成效則是 orlistat 治療組減重  $6.2 \pm 0.45\%$ ，有別於安慰劑組的  $4.3 \pm 0.49\%$ ；能減重大於原體重 5% 以上者，orlistat 治療組約為安慰劑對照組之兩倍，分別為 49% 與 23%<sup>29</sup>。最近一個為期四年隨機雙盲對照臨床試驗 (XENDOS 研究) 顯示針對 BMI  $\geq 30$  之葡萄糖耐性正常或異常者，經生活型態介入，有無加上 orlistat 治療，其第 2 型糖尿病累積發生率分別是安慰劑組 9.0% 與 orlistat 組 6.2%；加上 orlistat 治療其相對風險減少 37.3%。研究中也發現，安慰劑組平均減重 3.0 kg 而 orlistat 治療組則減重 5.8kg ( $p < 0.001$ )<sup>30</sup>。

Orlistat 的副作用包括放屁、油狀污漬、糞便急瀉、油脂糞便、糞便失禁與排便增加等。約有 79% 服用 orlistat 的病人相對對照組 59% 的病人會抱怨發生腸胃問題，一般前期 (第一年) 比後期 (第二年) 發生腸胃問題機會多一些<sup>31</sup>。此外也會造成脂溶性維生素 A、D、E 及 beta-胡蘿蔔素之缺乏，所以藉由 orlistat 減重的病人要同時補充脂溶性維生素及 beta-胡蘿蔔素<sup>8,10,12</sup>。Orlistat 的建議劑量是每天三次，每回 120 mg 與含有油脂食物同服；若該餐食物不含有油脂，則可跳過而不必服用 orlistat。要補充脂溶性維生素 A、D、E，須於服用前 2 小時使用或於吸收後馬上補充。

### 三、Rimonabant (Acomplia®)

Rimonabant 是一種 cannabinoid receptor 1 (CB<sub>1</sub>) blockage，在一項以歐洲為主的大型、多國多中心、隨機之臨床試驗 (RIO-Europe) 顯示<sup>32</sup>，對於 BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，或 BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  且合併有高血壓或高血脂或兩者皆有之病人，每日分別使用 rimonabant 5 mg 及 20 mg 合併低卡飲食治療一年後，可以分別減輕體重 3.4kg ( $p=0.002$ )

及 6.6kg ( $p < 0.001$ )。且使用 rimonabant 20mg 治療之病人達到減輕體重 5% 及 10% 以上的比率比較高，同時可以減少腰圍、增加 HDL、減少 triglyceride、改善胰島素阻抗性及減少代謝症候群的盛行率。至於副作用方面，常見的包括噁心 (12.9%)、腹瀉 (7.2%) 及暈眩 (8.7%)，但這些症狀並不嚴重，且通常發生於開始治療的前幾個月。

而針對加拿大及美國人的研究顯示 (RIO-North America)<sup>33</sup>，在與 RIO-Europe 試驗相同的條件下，每日使用 rimonabant 20 mg 合併低卡飲食治療一年後可以減重 6.3kg，而服用安慰劑者則減重 1.6kg ( $p < 0.01$ )，同時有減少腰圍、增加 HDL 及減少 triglyceride 的效果；第二年如果繼續服用 rimonabant 20 mg 者，這些效果可以持續下去，但如果第一年服用 rimonabant 20 mg 者在第二年起改服用安慰劑，那便會復胖。在副作用方面則以噁心 (11.2%) 為主，精神方面的影響則無統計學上的差異。

另一項大型、多國多中心、隨機之臨床試驗 (RIO-Lipid) 顯示<sup>34</sup>，對於過重或是肥胖且合併未治療之高血脂的病人，每日分別使用 rimonabant 5 mg 及 20 mg 合併低卡飲食治療一年後，可以分別減輕體重 4.2kg ( $p < 0.001$ ) 及 8.6kg ( $p < 0.001$ )。且使用 rimonabant 20mg 治療之病人可以減少腰圍、減少 triglyceride、減少 leptin 濃度、減少代謝症候群的盛行率、增加 HDL、改善胰島素阻抗性及增加 adiponectin 濃度。雖然總 LDL 濃度沒有改變，但是其分佈則傾向於較大粒子的 LDL。另外 CRP 也有下降的趨勢，此結果表示 rimonabant 可以改善心血管疾病的危險因子。副作用方面，包括噁心 (12.7%)、暈眩 (10.4%)、感冒 (9.5%)、焦慮 (8.7%)、腹瀉 (7.2%) 及失眠 (6.4%)。

至於 rimonabant 用於治療糖尿病以及對於心血管疾病之影響則有待進一步之研究。而除了減重之外，rimonabant 還可能用來作為戒煙及藥物成癮之治療<sup>35,36</sup>。唯 FDA 目前尚未核准這樣的適應症。

### 四、發展中之抗肥胖藥物

Exenatide (Byetta®) 是 glucagon-like peptide

1 (GLP-1) 的類似物，美國食品藥物管理局已經在2005年四月核可上市，適應症是做為治療糖尿病的藥物。它的作用是增加葡萄糖依賴性的胰島素分泌、抑制升糖素的分泌及減緩胃的排空。臨床試驗顯示，除了降血糖之外，它還有減重的效果<sup>37-39</sup>。

雖然ghrelin基因剔除的動物其食慾和體重是正常的<sup>40</sup>，但是ghrelin受體拮抗劑(receptor antagonist)、基因轉殖ghrelin受體反義訊息R-NA(anti-sense mRNA)及ghrelin抗體在動物試驗都有減低食慾及減少體重增加的效果<sup>41-43</sup>。此外肥胖病人並無ghrelin阻抗性的現象，因此ghrelin的拮抗劑應可用於治療肥胖。

Ciliary neurotrophic factor (CNTF) 是一種神經細胞的營養因子，它與瘦素有許多相似之處。雖然給予老鼠CNTF有減重的效果，但是CNTF基因剔除的老鼠其表現型卻不是肥胖的，因此推測CNTF在肥胖方面可能不是主要的影響因子。不過人體初步臨床試驗顯示，基因工程合成(recombinant human variant)的CNTF(簡稱rhvCNTF)比安慰劑更有減重的效果<sup>44</sup>。

Pramlintide (Symlin®) 是一種合成的amylin類似物，美國食品藥物管理局於2005年三月核可上市作為降血糖的藥物，適應症是第1型及第2型糖尿病配合胰島素治療的輔助藥物。除了改善血糖之外，它也有減重的效果<sup>45-48</sup>。目前也正針對肥胖的治療進行臨床試驗中。

$\beta$  3 adrenergic receptor agonist 用於動物有促進胰島素分泌、敏感化胰島素受器以及產熱抗肥胖之效果<sup>49</sup>。不過L-796568(一種 $\beta$  3 adrenergic receptor agonist) 用於人類卻沒有減重的效果<sup>50,51</sup>，研發更具選擇性的 $\beta$  3 adrenergic receptor agonist 也許可應用於臨床減重治療。

Melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin<sub>4-10</sub> (MSH/ACTH<sub>4-10</sub>) 是一種melanocortin-4 receptor (MC4-R) 的agonist，MC4-R基因剔除的老鼠會表現出高血糖、高胰島素濃度及攝食過度<sup>52</sup>。針對正常人的研究顯示它可以減重及減少瘦素和胰島素的濃度<sup>53</sup>，不過用於過重病人卻沒有減重的效果<sup>54</sup>。

Histamine H3 receptor (H3R) 和體重的調節、

食物的攝取及能量的消耗是有相關的，據推測是透過中樞神經系統組織胺釋放的作用。H3R基因剔除的老鼠其表現型會增加體重、脂肪組織及增加食物攝取<sup>55</sup>。目前已有合成的H3R antagonist，在動物實驗顯示有減重的效果<sup>56</sup>，但尚未有人體試驗報告。

Neuropeptide Y (NPY) 是作用於中樞神經系統的食慾促進物。NPY Y1 receptor (NPY Y1R) 基因剔除的動物會有食慾減退的表現<sup>57</sup>。而NPY Y1R antagonist 用於動物實驗則有減低食慾的效果<sup>58</sup>。

PPAR  $\alpha$  的作用可調節體內脂肪代謝，臨床上用於治療高血脂的藥物fibrate即是PPAR  $\alpha$  agonist。動物實驗顯示使用PPAR  $\alpha$  agonist 可以減少體重的增加及脂肪的沉積<sup>59,60</sup>。臨床上使用PPAR  $\alpha$  agonist 也有減重的報告<sup>61</sup>。

臨床上PPAR  $\gamma$  agonist 也就是TZD類的藥物是用來作為治療糖尿病的藥物，它可以改善胰島素阻抗性，然而它的副作用是會使體重增加，這也多少限制了其臨床使用。於是就有反過來以PPAR  $\gamma$  antagonist 來治療肥胖的想法，在動物試驗已顯示PPAR  $\gamma$  antagonist 可以改善肥胖及胰島素阻抗性<sup>62,63</sup>，這些證據顯示需要對於PPAR  $\gamma$  做更多的研究以釐清其在治療肥胖及糖尿病之角色。

其他發展中的抗肥胖藥物還有很多，例如topiramate 及 zonisamide 等抗癲癇藥物、bupropion、fluoxetine 及 sertraline 等抗憂鬱藥物、diazoxide、aromatase inhibitor、生長激素，甚至維他命D等，仍正積極研發中。

## 結論

目前經實證醫學驗證的抗肥胖藥物有sibutramine、orlistat、和新上市的rimonabant。在減重方面已是確定的效果，而且減重之後對心血管疾病的諸多指標也是有正面影響，然而是否能夠進一步改善肥胖相關疾病的罹病率及死亡率仍然資訊不足，有待更長期之臨床研究來證實。此外，科學的發展日新月異，在基因分析及基因剔除動物模式的技術發展下，抗肥胖藥物的開發已邁入新境界<sup>64</sup>，藉由這些新技術，我們可以研究

不同基因剔除動物對於肥胖之表現型是否有不同，從而找出更多具有治療肥胖潛力的藥物，同時也能夠對於身體有關調節能量、代謝及食慾的機轉有更進一步的了解。

## 參考文獻

1. Chu NF. Prevalence of obesity in Taiwan. *Obesity Rev* 2005; 6: 271-4.
2. Tai TY, Chuang LM, Wu HP, Chen CJ. Association of body build with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension among Chinese adults: a 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 511-7.
3. Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003; 290: 1345-50.
4. Chang CJ, Lua FH, Yanga YC, et al. Epidemiologic study of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pr* 2000; 50: S49-50.
5. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
6. 中華民國行政院衛生署。國人肥胖定義及處理原則。91年4月衛生署新聞2002 (<http://www.doh.gov.tw>)
7. Huda MSB, Wilding JPH, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity Rev* 2006; 7: 163-82.
8. Marzo VD, Bifulco M, Petrocellis LD. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 771-84.
9. George K, Sandor B. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant Mice. *Neurochem Res* 2001; 26: 1015-21.
10. Cota D, Marsicano G, Tschoop M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-31.
11. Steven BH, Andrew SG, Ken F, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
12. Hukshorn CJ, Westertep-Plantenga MS, Saris WH. Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 771-6.
13. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4531-6.
14. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
15. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2438-43.
16. Tschoop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
17. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5.
18. Druce MR, Wren AM, Park AJ, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes* 2005; 29: 1130-6.
19. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-98.
20. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger EP, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 32-8.
21. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. 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* 1999; 106: 179-84.
22. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 994-1003.
23. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
24. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. 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* 2000; 2: 105-12.
25. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093-124.
26. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 221-6.
27. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
28. Rissanen A. Pharmacological intervention: the antiobesity approach. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 27-30.
29. 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: 1288-94.
30. Jarl ST, Jonathan H, Mark NB, Lars S. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
31. Michael HD, Jonathan H, Mario D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlis-

- tat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
32. Luc FVG, Aila MR, Andre JS, Olivier Z, Stephan R. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
33. Pi-Sunyer FX, Louis JA, Hassan MH, Jeanne D, Julio R. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
34. Jean-Pierre D, Alain G, Lars S. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
35. Fagerstrom K, Balfour DJ. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Inv Drug* 2006; 15: 107-16.
36. Beardsley PM, Thomas BF. Current evidence supporting a role of cannabinoid CB1 receptor (CB1R) antagonists as potential pharmacotherapies for drug abuse disorders. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 275-96.
37. John BB, Robert RH, Jenny H, Dennis DK, Mark SF, Alain DB. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35.
38. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91.
39. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
40. Yuxiang S, Saira A, Roy GS. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973-81.
41. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-52.
42. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, et al. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol* 2002; 174: 283-8.
43. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002; 109: 1429-36.
44. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA* 2003; 289: 1826-32.
45. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 784-90.
46. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 724-30.
47. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, et al. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 51-61.
48. Maggs D, Shen L, Strobel S, Brown D, Kolterman OW, Weyer C. Effect of pramlintide on A1C and body weight in insulin-treated African Americans and Hispanics with type 2 diabetes: a pooled post hoc analysis. *Metabolism* 2003; 52: 1638-42.
49. Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol* 2002; 12: 99-107.
50. Van Baak MA, Hul GB, Toubro S, et al. Acute effect of L-796568, a novel beta3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure in obese men. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 272-9.
51. Larsen T M, Toubro S, van Baak M A, et al. Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel {beta}3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 780-8.
52. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
53. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Born J. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin(4-10) decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1144-8.
54. Hallschmid M, Smolnik R, McGregor G, Born J, Fehm HL. Overweight humans are resistant to the weight-reducing effects of melanocortin4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 522-5.
55. Takahashi K, Suwa H, Ishikawa T, Kotani H. Targeted disruption of H3 receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *J Clin Invest* 2002; 110: 1791-9.
56. Hancock AA, Bennani YL, Bush EN, et al. Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H3 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004; 487: 183-97.
57. Pedrazzini T, Seydoux J, Kunstner P, et al. Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat Med* 1998; 4: 722-6.
58. Ishihara A, Kanatani A, Okada M, et al. Blockade of body weight gain and plasma corticosterone levels in Zucker fatty rats using an orally active neuropeptide Y Y1 antagonist. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 341-6.
59. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem* 2000; 275: 16638-42.
60. Jeong S, Kim M, Han M, et al. Fenofibrate prevents obesity and hypertriglyceridemia in low-density lipoprotein receptor-null mice. *Metabolism* 2004; 53: 607-13.
61. Muls E, Van Gaal L, Autier P, Vansant G. Effects of initial BMI and on-treatment weight change on the lipid-lowering efficacy

- of fibrates. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 155-8.
62. Toshimasa Y, Hironori W, Junji K, et al. Inhibition of RXR and PPAR{gamma} ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001; 108: 1001-13.
63. Rieusset J, Touri F, Michalik L, et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2628-44.
64. Powell DR. Obesity drugs and their targets: correlation of mouse knockout phenotypes with drug effects in vivo. *Obes Rev* 2006; 7: 89-108.

## Anti-Obesity Agents : An Update

Hao-Chang Hung, Horng-Yih Ou, Shu-Hwa Hsiao<sup>1</sup>, and Ta-Jen Wu

*Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Department of Pharmacy ,  
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan, R.O.C.*

As the development of civilization, worldwide prevalence rates of obesity are rising and become a big social problem. Obesity-related disorders such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, arthritis, gallstone and even cancer had been emerging to be heavy burden for individual, family and society. Prevention and treatment of obesity are essential for the prevention of these associated disorders. The treatment of obesity will be initiated from non-pharmacological therapy. Pharmacological therapy has recently much well developed. Pharmacotherapy may have synergistic effect on the weight reduction of non-pharmacological interventions. The anti-obesity agents including sibutramine, orlistat, and rimonabant were approved by FDA. The evidence-based studies show that these agents have the effects on improving lipid profile and insulin resistance in addition to weight reduction. However, long-term studies with morbidity and mortality as clinical endpoint are also expected. Many additional anti-obesity agents, some of which seem promising, are currently on developing. ( *J Intern Med Taiwan* 2006; 17: 155-162 )