

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Τ. Μούσλεχ

Περίληψη

Η παχυσαρκία ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αλλά και ως παράμετρος του καρδιομεταβολικού συνδρόμου συμβάλλει στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔII) καθώς και στην αύξηση της νοσηρότητας από αυτές. Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με διαίτα και άσκηση συνήθως αποτυγχάνει λόγω της μη συμμόρφωσης των ασθενών. Καθίσταται έτσι απαραίτητη ορισμένες φορές η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο και παρόλη την πρόοδο ως προς την κατανόηση των μηχανισμών ελέγχου της όρεξης και διατήρησης του ενεργειακού ισοζυγίου, ελάχιστες φαρμακευτικές ουσίες έχουν λάβει ένδειξη για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους (ορλιστάτη, σιμπουτραμίνη και ριμονάμπαντ). Με αυτές επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο απώλεια βάρους 5%-10%, η οποία όμως είναι ικανή να μειώσει τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός παχύσαρκου ασθενούς. Ανάμεσα στις νέες θεραπείες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το ριμονάμπαντ, ένας εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων CB1 του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (ΕΚΣ), το οποίο ρυθμίζει νευροενδοκρινικά την ενεργειακή ομοιοστασία του οργανισμού, καθώς και τον μεταβολισμό λιπιδίων και γλυκόζης. Το ενδιαφέρον με αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών είναι ότι, λόγω του εντοπισμού των υποδοχέων του ΕΚΣ σε όλους σχεδόν τους ιστούς και τα όργανα (λιπώδη ιστό, γαστρεντερική οδό, ήπαρ, πάγκρεας, μύες, αναπαραγωγικό σύστημα κ.λ.π.), ρυθμίζονται ταυτόχρονα πολλοί παραγόντες κινδύνου και παρέχεται μια ολιστική αντιμετώπιση του καρδιομεταβολικού συνδρόμου με κύριο στόχο την ενδοκοιλιακή παχυσαρκία. Η παχυσαρκία ως πολυπαραγοντική νόσος απαιτεί μακροχρόνια και συνδυαστική θεραπεία και γι' αυτό είναι απαραίτητη η ανάπτυξη ασφαλών φαρμάκων που να λειτουργούν υποβοηθητικά στη διαίτα και τη σωματική άσκηση. Όλα τα διαθέσιμα φάρμακα έχουν ένα καλά ανεκτό προφίλ ασφάλειας, εμφανίζουν ωστόσο ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αξιολόγηση της σχέσης κόστους-οφέλους και το προφίλ του ασθενούς οφείλουν να καθορίζουν την τελική επιλογή του θεράποντος ιατρού.

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα, σύγχρονα, ιατρικά προβλήματα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο επιπολασμός της τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 1,6 δισεκατομμύρια ενήλικες είναι υπέρβαροι και τουλάχιστον 400 εκατομμύρια παχύσαρκοι^{1,2}.

Στις ΗΠΑ τα 2/3 του ενήλικου πληθυσμού είναι υπέρβαρα και έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νό-

σου, σακχαρώδους διαβήτη II, καρκίνου, οστεοαρθρίτιδας, λιπώδους διήθησης του ήπατος, συνδρόμου απνοιών κ.λ.π. Υπολογίζεται πως το συνολικό κόστος για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της ξεπέρασε το 2002 τα 92 δισεκατομμύρια δολάρια³.

Σήμερα, γίνεται αποδεκτό ότι η παχυσαρκία και ειδικότερα η ενδοκοιλιακού τύπου (αυξημένα επίπεδα σπλαχνικού λίπους) αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου του καρδιομεταβολικού συνδρόμου¹², το οποίο απαρτίζεται από μια σειρά κλασικών και αναδυόμενων παραγόντων κινδύνου (Πίν. 1), οι οποίοι όταν συναθροίζονται αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑΝ και ΣΔΙΙ¹⁴. Έμμεσος αλλά ασφαλής δείκτης της κοιλιακής παχυσαρκίας αποτελεί η περίμετρος μέσης¹³. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel), η κοιλιακή παχυσαρκία ορίζεται ως περίμετρος μέσης για τους άντρες μεγαλύτερη των 102 cm και για τις γυναίκες μεγαλύτερη των 88 cm (Πίν. 2). Αποδεικνύεται ότι η μεγάλη περίμετρος μέσης (ορισμός NCEP/ATP III) συνδέεται συνήθως και με άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Ποσοστό μεγαλύτερο του 85% των ασθενών με κοιλιακή παχυσαρκία έχει τουλάχιστον άλλο έναν καρδιομεταβολικό παράγοντα κινδύνου.

Η σημασία της ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου έχει αποδειχθεί σε μεγάλες, επιδημιολογικές μελέτες όπως η INTERHEART⁶⁸ και η Framingham. Η INTERHEART, στην οποία συμμετείχαν 29.972 άτομα από 52 χώρες, εξέτασε τη συμβολή διαφόρων καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση ενός πρώτου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και απέδειξε ότι η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί τον 2^ο πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση OEM μετά τη δυσλιπιδαιμία και μάλιστα ανεξάρτητα από το BMI των ασθενών. Από τη μελέτη Nurses' Health⁶⁹ προκύπτει επίσης ότι η κοιλιακή παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔΙΙ. Τα αποτελέ-

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου που απαρτίζουν το καρδιομεταβολικό σύνδρομο

Κλασικοί παράγοντες	Αναδυόμενοι παράγοντες
Αυξημένη LDL-C	Κοιλιακή παχυσαρκία
Κάπνισμα	Αντίσταση στην ινσουλίνη
Υψηλή αρτηριακή πίεση	Χαμηλή HDL-C
Δυσγλυκαιμία	Υψηλά τριγλυκερίδια
	Αύξηση φλεγμονωδών δεικτών

σματα παρατήρησης κοόρτης 43.581 γυναικών από το 1986 μέχρι το 1994 στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση ΣΔΙΙ είναι ευθέως ανάλογος της περιμέτρου μέσης.

Το σπλαχνικό λίπος δεν είναι ένας αδρανής, αποθηκευτικός χώρος αλλά αντίθετα ένα εκκριταγωγό και ενδοκρινές όργανο^{14,15} από το οποίο παράγεται πλήθος ουσιών (κυρίως ορμόνες και πεπτίδια), που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση, την έκκριση της ινσουλίνης και την πρόκληση φλεγμονής στα αγγεία και το ενδοθήλιο (Πίν. 3). Η αύξηση των επιπέδων του ενδοκοιλιακού λίπους σχετίζεται άμεσα με τον αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο και άρα με την εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Σε αυτό συμβάλλει η υπερέκκριση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) αλλά και η μεταβολή των επιπέδων των αδιποκινών, οι οποίες διαταράσσονται όταν αυξάνονται τα επίπεδα σπλαχνικού λίπους. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα FFAs οδηγούν σε ινσουλινοαντίσταση αναστέλλοντας τον μηχανισμό σηματοδότησης ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταφορά γλυκόζης στους μύες⁷⁰, ενώ ταυτόχρονα συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Παρόμοια δράση έχει και ο παράγοντας TNFα^{14,15,70}, ο οποίος εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και καταστέλλει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην πρόσληψη και αποθήκευση της γλυκόζης και των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει τη μετάδοση του σήματος μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της. Η μεταβολή των επιπέδων του σπλαχνικού λίπους συνεπάγεται τη δυσλειτουργία του TNFα.

Η αδιπονεκτίνη, από την άλλη πλευρά, είναι μία πρωτεΐνη που εκφράζεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τον λιπώδη ιστό και τα επίπεδά της εμφανίζουν αντίστροφη σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Επίσης, τα επίπεδά της είναι μει-

Πίνακας 2. Κριτήρια για την ενδοκοιλιακή παχυσαρκία σύμφωνα με τον ορισμό του IDF για το μεταβολικό σύνδρομο

	Άνδρες	Γυναίκες
Κριτήρια		
BMI (δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²)		>30
Περίμετρος μέσης (WC, cm)		
Τιμές του ATPIII για τις ΗΠΑ	>102	>88
Ευρωπαίοι	≥94	≥80
Βορειοασιάτες	≥90	≥80
Κινέζοι	≥90	≥80
Ιάπωνες	≥85	≥90

Πίνακας 3. Παραδείγματα πρωτεϊνικών μορίων με ενδοκρινική δράση που παράγονται από τον λιπώδη ιστό

Κυτοκίνες	Λεπτίνη TNF-a IL-6
Ανοσοπρωτεΐνες	MCP-1
Πρωτεΐνες του ινωδο- λυτικού συστήματος	PAI-1
Πρωτεΐνες συμπληρώματος	Αδιποΐνη ASP
Λιπίδια και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον μεταβολισμό και τη μεταφορά των λιπιδίων	παράγοντας B Αδιπονεκτίνη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) CETP απολιποπρωτεΐνη E NEFAs
Ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των στεροειδών	Αρωματάση κυτοχρώματος P450 17β-HSD, 11β-HSD1
Πρωτεΐνες RAS	AGT
Άλλες πρωτεΐνες	Ρεξιστίνη

ωμένα σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Η έκκριση της αδιπονεκτίνης αυξάνεται από την ινσουλίνη και ο βασικός ρόλος της είναι η ρύθμιση της παραγωγής γλυκόζης και ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να φωσφορυλιώνει τα υπολείμματα της τυροσίνης στον υποδοχέα της και έτσι να παρεμποδίζεται η μετάδοση του σήματός της στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα. Γι' αυτό τα χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης αποτελούν προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Συνολικά η αδιπονεκτίνη είναι μια αδιποκίνη με προστατευτικές αντιαθηρογόνες και αντιδιαβητικές ιδιότητες (Πίν. 4), η οποία επίσης διαταράσσεται με την αύξηση των επιπέδων του σπλαχνικού λίπους.

Από την άλλη πλευρά, η κοιλιακή παχυσαρκία σχετίζεται με την επαγωγή του μηχανισμού της φλεγμονής, καθώς ο λιπώδης ιστός εκφράζει πολλές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες^{14,15} και κυρίως τη CRP, η οποία αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου και αντίστασης στην ινσουλίνη⁷¹.

Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι σήμερα υπάρχει ανάγκη για θεραπευτική αντιμετώπιση και της παχυσαρκίας γενικότερα αλλά και ειδικά της ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας, η οποία φαίνεται να σχετίζεται πιο στενά με την εξέλιξη του ΣΔΠ και της καρδιαγγειακής νόσου. Μάλιστα, τα οφέλη ακόμη και από μια μέτρια απώλεια βάρους (5%-10%

Πίνακας 4. Αντιαθηρογόνες και αντιδιαβητικές ιδιότητες της αδιπονεκτίνης

Αντιαθηρογόνες ιδιότητες
Μειωμένη έκφραση μορίων πρόσφυσης
Μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα
Μειωμένη πρόσληψη οξειδωμένης LDL
Μειωμένος σχηματισμός αφρωδών κυττάρων
Μειωμένη παραγωγή μυϊκών κυττάρων
Αντιδιαβητικές ιδιότητες
Αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη
Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και οξείδωση των ΕΛΟ
Μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης
Μείωση των ενδοκυτταρικών επιπέδων τριγλυκεριδίων

του αρχικού) έχουν επανειλημμένα αποδειχθεί μέσα από επιδημιολογικές μελέτες όπως η UKPDS, η οποία κατέδειξε βελτίωση στη συνολική θνησιμότητα, την αρτηριακή πίεση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης^{4,5}. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία μάς διδάσκει ότι ακόμη και αυτή η φαινομενικά μικρή απώλεια δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί και να συντηρηθεί, καθιστώντας την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μια πολυσύνθετη, χρονοβόρα και εξοικονομημένη ιατρική διαδικασία.

Οι βασικοί άξονες πάνω στους οποίους στηρίζεται η απώλεια βάρους είναι η προσαρμογή της διατροφής, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και εν συνεχεία η φαρμακοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση⁶. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, η μειωμένη πρόσληψη θερμίδων σε συνδυασμό με τη σωματική άσκηση αποτελούν την πρώτη επιλογή για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Εφόσον δεν έχει επιτευχθεί αξιοσημείωτη απώλεια μέσα σε διάστημα 6 μηνών και ο ασθενής έχει BMI >30 ή BMI >27 με συνολική παχυσαρκία, τότε εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης φαρμακευτικής αγωγής. Η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστάται σε ασθενείς με BMI >40 και σε εκείνους με BMI >35 όταν συνυπάρχουν νοσηρές καταστάσεις^{6,7}. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) προτείνει τη συνεργασία κλινικών ιατρών και διατροφολόγων ώστε ο ασθενής να προσαρμόζεται πιο ολοκληρωμένα στις νέες συνθήκες διατροφής και άσκησης.

Η γενικότερη εμπειρία των προηγούμενων χρόνων από τη χορήγηση φαρμάκων με ένδειξη την απώλεια βάρους δεν είναι ιδιαίτερα θετική^{5,7,8}. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η δινιτροφαινόλη (ένας αποσυζευκτής της μιτοχονδριακής οξειδω-

τικής φωσφορυλίωσης), η οποία αποδείχθηκε τοξική. Ταυτόχρονα, επικίνδυνες και εθιστικές αποδείχθηκαν ουσίες όπως η βενζοφαιταμίνη και τα ανάλογά της που έχουν δομή και δράση παρόμοιες με αυτές των αμφεταμινών. Πιο πρόσφατα, δυο ακόμη ευρέως χρησιμοποιούμενες ουσίες, η φενφλουραμίνη και η δεξφενφλουραμίνη, αποσύρθηκαν λόγω εμφάνισης σοβαρότατων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η βαλβιδική ίνωση και η πνευμονική υπέρταση. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί για την απώλεια βάρους και ουσίες με άσχετες ενδείξεις, όπως, π.χ., η φλουοξετίνη και το bupropion, των οποίων η κύρια δράση είναι αντικαταθλιπτική. Στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι κατηγορίες των φαρμακευτικών σκευασμάτων που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την απώλεια βάρους.

Απο τα παραπάνω καθίσταται προφανής η ανάγκη για ανάπτυξη ασφαλών και στοχευμένων μορμών, τα οποία θα ρυθμίζουν το ενεργειακό ισοζύγιο, την πρόσληψη τροφής και τη ρύθμιση του μεταβολισμού, ώστε να παρέχουν στον ασθενή μακροχρόνια αποτελέσματα χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες^{9,10} (Πίν. 6). Εξίσου σημαντικό χαρακτηριστικό των αναπτυσσόμενων σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να είναι η ικανότητά τους να προφυλάσσουν από τον συνολικότερο κίνδυνο που αυτή επιφέρει και να μην περιορίζονται μόνο στην απώλεια βάρους. Δεδομένης μάλιστα της πολυφαρμακίας που συνήθως χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξασφαλίζεται η ασφαλής συγχορήγηση με άλλες

Πίνακας 5. Κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για την απώλεια βάρους

I. Ανορεξιογόνα

- α. Κατεχολαμινεργικά: φαιντερεμίνη, διεθυλπροπιόν, μαζιντόλη
- β. Σεροτονινεργικά: φαινφλουραμίνη, d-φαινφλουραμίνη, φλουοξετίνη
- γ. Αναστολείς κανναβινοειδών: ριμονάμπαντ, ταρανάμπαντ
- δ. Σιμπουτραμίνη
- ε. Λεπτίνη, διάφορα νευροπεπτίδια

II. Αναστολείς εντερικής απορρόφησης

Ορλιστάτη

III. Θερμογενετικά φάρμακα

- α. Θυρεοειδικές ορμόνες
- β. Εφεδρίνη
- γ. Καφεΐνη
- δ. GH
- ε. β3- αδρενεργικοί αγωνιστές

Πίνακας 6. Ιδιότητες του ιδανικού αντι-παχυσαρκιογόνου παράγοντα

- Μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους σε σχέση με την προκαλούμενη από δίαιτα και άσκηση
- Ικανότητα να προκαλεί μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους
- Να μην επάγει φαινόμενα counter regulation, τα οποία μειώνουν την αποτελεσματικότητά του σε βάθος χρόνου
- Να μπορεί να συνδυαστεί με άλλες αγωγές, δίαιτα και άσκηση
- Να είναι καλά ανεκτός, χωρίς φαινόμενα τοξικότητας λόγω χρόνιας χρήσης
- Βολικό δοσολογικό σχήμα (άπαξ ημερησίως και από του στόματος), ώστε να διευκολύνεται η συμμόρφωση του ασθενούς
- Μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που να εξασφαλίζουν το διαχρονικό κλινικό όφελος σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες

αγωγές ή ιδανικότερα να μην απαιτείται η συνεχής χορήγηση του φαρμάκου¹¹.

Στην παρούσα εργασία συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των 3 σκευασμάτων που έχουν λάβει ένδειξη για την απώλεια σωματικού βάρους (Πίν. 7). Δεδομένου ότι τα 2 πρώτα σκευάσματα (ορλιστάτη και σιμπουτραμίνη) κυκλοφορούν περισσότερα χρόνια και η κλινική εμπειρία για αυτά είναι πολύ μεγαλύτερη, δεν θα αναφερθούν αναλυτικά τα αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών τους αλλά θα παρουσιαστούν συνοπτικά τα σημαντικότερα εξ αυτών. Αντίθετα, ιδιαίτερη μνεία θα γίνει στο ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ΕΚΣ), τον μοριακό στόχο του τρίτου σκευάσματος (ριμονάμπαντ), δεδομένων των ποικιλοτρόπων μεταβολικών και άλλων δράσεών του, οι οποίες αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας διεθνώς^{19,23}.

Ορλιστάτη

Η ορλιστάτη είναι ένα υδρογονωμένο παράγωγο της λιπασίνης, ενός βακτηριδιακής προέλευσης αναστολέα των λιπασών^{29,34}. Το φάρμακο δρα στον αυλό του εντερικού σωλήνα αναστέλλοντας τη δράση των γαστρεντερικών λιπασών. Η αναστολή του καταβολισμού των τριγλυκεριδίων μειώνει την ποσότητα λίπους που απορροφάται από το λεπτό έντερο με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται με τη χορήγηση δόσεων 400-600 mg, οπότε περίπου το 32% του λίπους αποβάλλεται με τα κόπρανα. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός δράσης, με τον οποίο μόνο ένα πολύ μικρό τμήμα της ουσίας απορροφάται μετά την από του στόματος χορήγηση, προσδί-

Πίνακας 7. Σύγκριση του φαρμακολογικού προφίλ των 3 σκευασμάτων με έγκριση για χρήση στην απώλεια βάρους στην Ελλάδα

Παράμετρος	Ορλιστάτη	Σιμπουτραμίνη	Ριμονάμπαντ
Όργανο-στόχος	Γαστρεντερική οδός	ΚΝΣ	ΚΝΣ, λιπώδης ιστός, πάγκρεας, ήπαρ, σκελετικοί μύες, γαστρεντερική οδός
Μοριακός στόχος	Γαστρεντερική λιπάση	Μεταφορείς 5HT και NA	Υποδοχείς CB1
Μηχανισμός δράσης	Ενζυμικός αναστολέας	Αναστολέας επαναπρόσληψης	Ανταγωνιστής υποδοχέα
Κύριο αποτέλεσμα	Μειωμένη πρόσληψη λιπαρών	Καταστολή της όρεξης	Καταστολή της όρεξης, ρύθμιση του μεταβολισμού λιπιδίων και γλυκόζης
Επιπλέον οφέλη	Μείωση της LDL-C	Αύξηση του βασικού μεταβολισμού	Βελτίωση λιπιδαιμικών & γλυκαιμικών παραμέτρων ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σύνδρομο χρόνιας δυσαπορρόφησης, Χολόσταση	Αύξηση αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδίες, αρρυθμίες, κατάθλιψη Αντένδειξη σε ψυχιατρικούς ασθενείς και ασθενείς με ιστορικό ΚΑΝ	Ναυτία, ζάλη, μεταβολές διάθεσης, άγχος. Αντένδειξη σε καταθλιπτικούς ασθενείς
Δοσολογικό σχήμα	3 x1 20 mg	1 x 10 ή 15 mg	1 x 20 mg

δει στην ορλιστάτη ένα αρκετά ασφαλές προφίλ³².

Η ορλιστάτη έχει μελετηθεί σε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών μελετών διάρκειας από 1-4 χρόνια^{30,31,36}. Οι μετα-αναλύσεις κατέδειξαν μια μέση μείωση του βάρους 2,8 kg (διορθωμένη τιμή σε σχέση με το placebo) μετά από 12 μήνες χορήγησης. Το μεγαλύτερο μέρος της απώλειας βάρους επιτυγχάνεται τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, ενώ στη συνέχεια παρατηρείται μικρή, σταδιακή επανάκτηση του βάρους. Η χορήγηση ορλιστάτης αύξησε το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση βάρους σε ποσοστό 5% και 10% κατά 21% (54% v 33%; 18% έως 24%; 14 μελέτες) και 12% (26% v 14%; 9% έως 14%; 13 μελέτες) αντίστοιχα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η 4ετής μελέτη XENDOS³³, στην οποία μελετήθηκαν παχύσαρκα άτομα, των οποίων το 21% εμφάνιζε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 43% των συμμετεχόντων. Τον πρώτο χρόνο η απώλεια βάρους έφτασε κατά μέσο όρο το -11% (σε σχέση με το -6% της ομάδας placebo). Τα επόμενα 3 χρόνια παρατηρήθηκε μικρή επανάκτηση του βάρους, έτσι ώστε, στο τέλος της μελέτης, η συνολική απώλεια να φθάνει το -6,9% (σε σχέση με το -4,1% της ομάδας placebo) (Σχ. 1). Επιπλέον σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση της μεταστροφής από IGT σε διαβητική κατάσταση κατά 37%.

Η ως άνω απώλεια βάρους έχει συχετισθεί με τη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων του

ασθενούς. Συγκεκριμένα, καταδείχθηκε βελτίωση στις τιμές των τριγλυκεριδίων και των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα³⁹. Σημαντικότερη όμως επίδραση είναι η μείωση των επιπέδων της LDL-C, η οποία ίσως να δικαιολογείται πέρα από την απώλεια βάρους και εξαιτίας της μειωμένης απορρόφησης λιπαρών οξέων και χοληστερόλης από τη γαστρεντερική οδό.

Στον διαβητικό πληθυσμό^{35,37,38}, η ορλιστάτη έδειξε μια αξιόλογη μείωση των επιπέδων της HbA1c, ενώ κανένας σθενής με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, αν και παχύσαρκος, δεν εμφάνισε διαβήτη.

Η ορλιστάτη έχει μελετηθεί επίσης σε παιδιά και εφήβους^{40,41}. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά, προέκυψε όμως μείωση του BMI σε σχέση με την ομάδα του placebo (-0,55 kg/m² vs +0,31 kg/m²).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης σχετίζονται με τον μηχανισμό δράσης της και τις υπολειμματικές ποσότητες λίπους που παραμένουν στο λεπτό έντερο και προκαλούν στεατόρροια, ακράτεια και ακούσιες διαρροϊκές κενώσεις σε ποσοστό που κυμαίνεται από 15%-30% στις περισσότερες μελέτες. Το θετικό είναι ότι οι συγκεκριμένες παρενέργειες μπορούν να χρησιμοποιηθούν προς όφελος της συμμόρφωσης του ασθενούς στην αγωγή και τη συνοδευόμενη δίαιτα, δεδομένου ότι υποχωρούν σημαντικά με τη μείωση της λαμβανόμενης ποσότητας λίπους. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν συμπληρώματα

διατροφής λόγω της μείωσης των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών.

Πρόσφατα, η ορλιστάτη έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ ως OTC προϊόν, δηλαδή χορηγείται χωρίς ιατρική συνταγή (σε μειωμένη όμως δόση).

Σιμπουτραμίνη

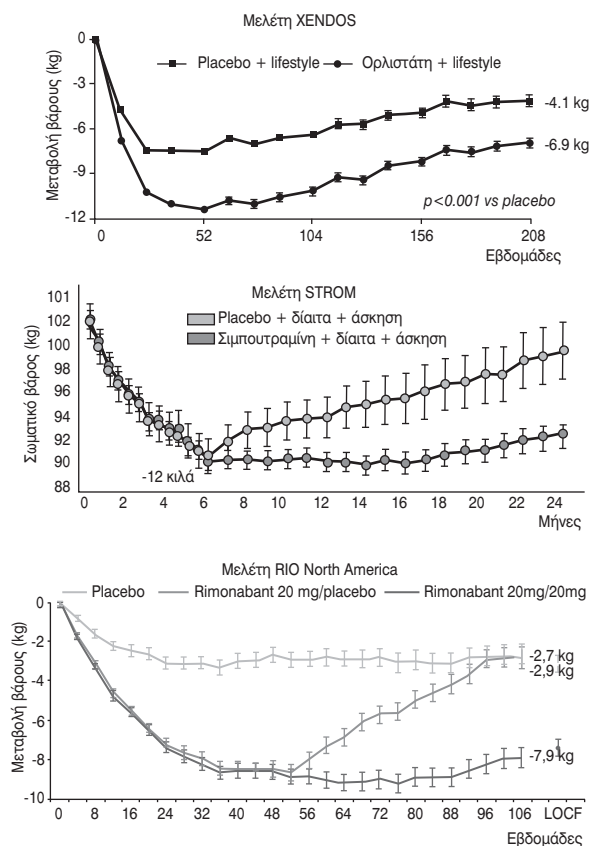
Η σιμπουτραμίνη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης και σε μικρότερο βαθμό της ντοπαμίνης^{44,45}. Δρα κυρίως ως ανορεξιογόνο αλλά υπάρχουν στοιχεία ότι ίσως να προκαλεί και αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης^{46,47}. Η μεγαλύτερη απώλεια βάρους προκύπτει κατά το πρώτο δίμηνο της χορήγησής της και η επιπλέον παραμονή στη θεραπεία διατηρεί αυτό το αποτέλεσμα.

Σύμφωνα με το κλινικό πρόγραμμα της σιμπουτραμίνης, το οποίο περιλαμβάνει μελέτες διάρκειας 6-24 μηνών⁴², η χορήγηση του σκευάσματος αυξάνει το ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν απώλεια βάρους 5% και 10% κατά 32% (55% v 27%; 27% έως 37%; 7 μελέτες) και 18% (28% v 10%; 11% έως 25%; 7 μελέτες), αντίστοιχα.

Σε ό,τι αφορά την επαναπρόσληψη του βάρους μετά τη διακοπή της θεραπείας, στην ομάδα της σιμπουτραμίνης ένα ποσοστό 10%-30% των ασθενών κατορθώνει να διατηρήσει το βάρος του για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την ομάδα του placebo⁴⁸.

Η 2ετής μελέτη STORM⁴⁹ είχε στόχο να διερευνήσει την ικανότητα της σιμπουτραμίνης να αποτρέπει την επαναπρόσληψη βάρους. Αποδείχθηκε ότι όσοι λάμβαναν το φάρμακο κατάφεραν να διατηρήσουν το βάρος που έχασαν για περίπου 12 μήνες και στο τέλος της μελέτης διατήρησαν περίπου το 80% του θεραπευτικού αποτελέσματος (Σχ. 1). Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι παρόλη την απώλεια βάρους, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης των ασθενών που λάμβαναν σιμπουτραμίνη παρέμειναν υψηλότερα σε σχέση με αυτά της ομάδας του placebo καθόλη τη διάρκεια της μελέτης⁴³. Από άλλη μελέτη προέκυψε το συμπέρασμα ότι η συνεχής και η διακοπτόμενη κατά διαστήματα θεραπεία προκαλούν τελικά το ίδιο αποτέλεσμα⁵¹. Παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα προκύπτει και στον διαβητικό υποπληθυσμό με κύριο χαρακτηριστικό τη βελτίωση όλων των λιπιδαιμικών και γλυκαιμικών παραμέτρων⁵⁰. Η διαστολική αρτηριακή πίεση και σε αυτή την περίπτωση παρέμενε σταθερά υψηλότερη στην ομάδα που λάμβανε το φάρμακο.

Θεραπευτικό αποτέλεσμα προέκυψε και κατά τη χορήγηση της σιμπουτραμίνης σε υπέρβαρους



Σχ. 1. Επίδραση της ορλιστάτης, της σιμπουτραμίνης και του ριμονάμπαντ στην απώλεια του σωματικού βάρους και τη μακροχρόνια διατήρησή του.

εφήβους^{54,55,56}, οι οποίοι εμφάνισαν απόλυτη μείωση του BMI κατά $-2,9 \text{ kg/m}^2$ σε σχέση με το $-0,3 \text{ kg/m}^2$ της ομάδας του placebo, χωρίς να προκύψουν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της, η σιμπουτραμίνη απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγησή της σε υπέρτασικούς ασθενείς^{52,53}. Έχει μελετηθεί η συγχορήγησή της με αναστολείς διαύλων Ca, β-αναστολείς και θειαζίδια και προέκυψε ότι όντως η επερχόμενη απώλεια βάρους συνοδεύεται από μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού σε σχέση με την ομάδα του placebo. Συγκεκριμένα, η σιμπουτραμίνη προκαλεί αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 1.7 mmHg (0.1 mmHg έως 3.3 mmHg; 7 μελέτες), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2.4 mm Hg (1.5 mmHg έως 3.3 mmHg; 7 μελέτες) και του καρδιακού ρυθμού κατά 4.5 χτύπους/min (3.5 χτύπους /min έως 5.6 χτύπους/min; 7 μελέτες).

Εκτός από την επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία, η χορήγηση σιμπουτραμίνης προκαλεί αιπνία, ναυτία, ξηροστομία, διαταραχές του θυμι-

κού και δυσκοιλιότητα σε ποσοστό 7%-20% (συνολικά αποτελέσματα 7 μελετών).

Δεδομένης της διαφορετικότητας των μηχανισμών δράσης της ορλιστάτης και της σιμπουτραμίνης, έχουν δημοσιευθεί κατά καιρούς μελέτες συγχρήγησης των δυο φαρμάκων με το σκεπτικό της πιθανής συνεργικής δράσης^{6,8}. Ωστόσο η χορήγηση ορλιστάτης για 4 μήνες σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη σιμπουτραμίνη για 1 χρόνο δεν κατάφερε να αυξήσει την απώλεια βάρους πέρα από τα προβλεπόμενα όρια.

Ριμονάμπαντ

Το Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα (ΕΚΣ)

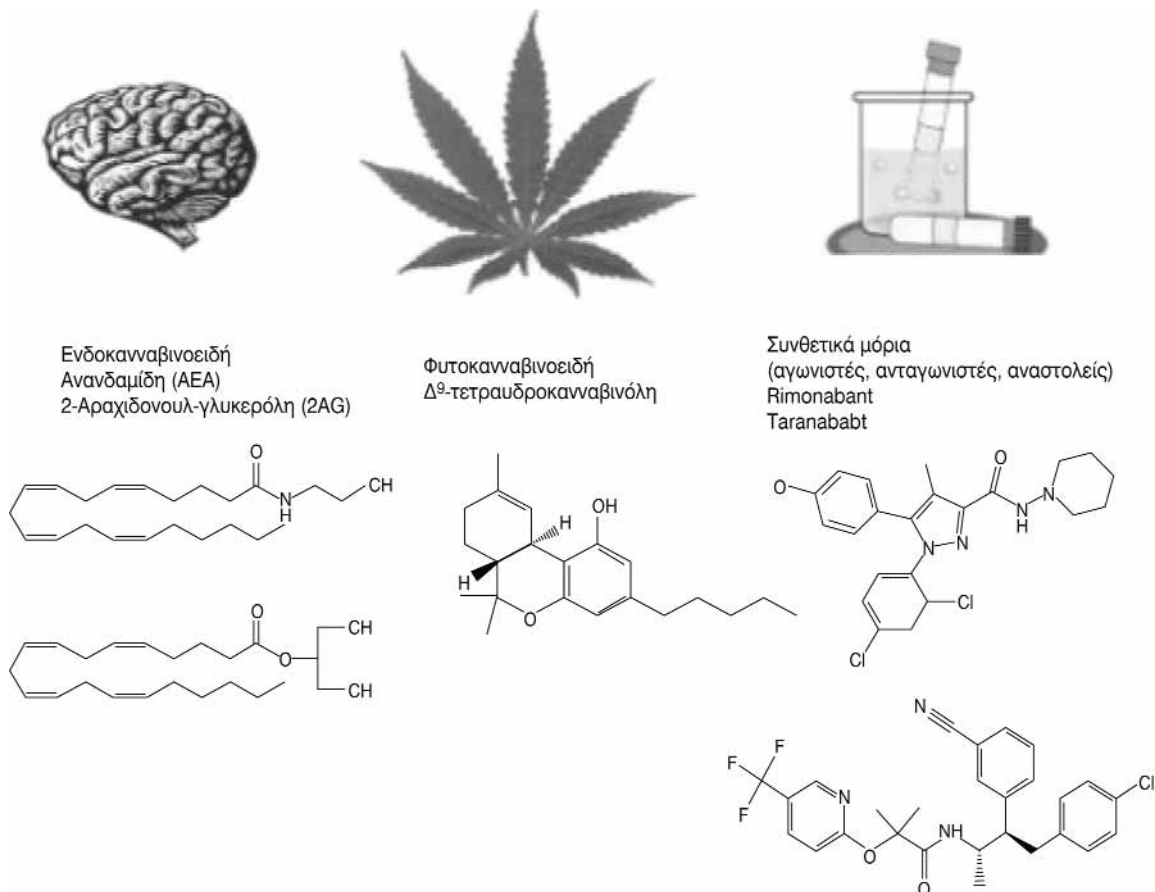
Η κάνναβη και τα παράγωγά της χρησιμοποιούνται για διάφορους ιατρικούς σκοπούς εδώ και χιλιάδες χρόνια. Στις αρχές του 20ού αιώνα επισημαίνονται οι επικίνδυνες δράσεις της και διατυπώνεται η άποψη ότι είναι εξαρτησιογόνος και άρα πρέπει να θεωρηθεί παράνομη¹⁷.

Οι ψυχοδιεγερτικές δράσεις της κάνναβης οφείλονται κυρίως σε ένα διβενζοπυρανικό παράγωγο, τη Δ⁹-τετραυδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC), έ-

να φυτοκανναβινοειδές υψηλής υδροφοβικότητας, ιδιότητα στην οποία οφείλεται και η καθυστέρηση της προόδου στην έρευνα των επιδράσεών της για περίπου τρεις δεκαετίες. Οι πιθανές θεραπευτικές ιδιότητες των κανναβινοειδών οδήγησαν στην παρασκευή συνθετικών αναλόγων της Δ⁹-THC (Σχ. 2), τα οποία παρουσίαζαν στερεοειδικότητα πρόσδεσης, αποδεικνύοντας ότι τα φυτοκανναβινοειδή προσδέονται εξειδικευμένα σε υποδοχείς^{17,20}.

Το ενδιαφέρον για την εξακρίβωση του μηχανισμού, μέσω του οποίου δρουν τα φυτοκανναβινοειδή, οδήγησε στην ανακάλυψη ενός ενδογενούς σηματοδοτικού συστήματος, το οποίο ονομάζεται ενδοκανναβινοειδές (ΕΚΣ)^{19,23} και περιλαμβάνει ενδογενείς προσδέτες (ενδοκανναβινοειδή), υποδοχείς (υποδοχείς κανναβινοειδών), καθώς και ειδικά ένζυμα για τη βιοσύνθεση και αποικοδόμησή τους. Το ΕΚΣ συμμετέχει ως ρυθμιστικό σύστημα σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, διαδραματίζοντας ρόλο στην πρόσληψη τροφής, στην ισορροπία ενέργειας και στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων²².

Μετά την εύρεση των ειδικών υποδοχέων για



Σχ. 2. Μοριακή δομή βασικών κανναβινοειδών.

τα κανναβινοειδή θεωρήθηκε ότι δεν είναι λογικό ο οργανισμός να συντηρεί υποδοχείς στους οποίους προσδένονται μόνον ουσίες φυτικής προέλευσης. Σύντομα ανακαλύφθηκαν μόρια με ενδογενή κανναβινεργική δράση (ενδογενή κανναβινοειδή)^{19,24}, το πρώτο εκ των οποίων ήταν η ανανδαμίδη (AEA), ένα αμίδιο που προκύπτει από την ένωση αραχιδονικού οξέος-αιθανολαμίνης. Το δεύτερο ενδοκανναβινοειδές που ανακαλύφθηκε είναι η 2-αραχιδονοϋλγλυκερόλη (2-AG), ο αραχιδονικός εστέρας της γλυκερόλης.

Τα δύο ενδοκανναβινοειδή δεν βρίσκονται αποθηκευμένα σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα όπως συμβαίνει με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές και τα νευροπεπτίδια^{19,25}, αλλά απελευθερώνονται μόνο όταν είναι απαραίτητο μέσω ενζυματικής αποικοδόμησης μεμβρανικών πρόδρομων μορίων, μεταφέρονται στη μετασυναπτική σχισμή (ανάδρομοι αγγελιοφόροι) και, αφού δράσουν, αποικοδομούνται ταχύτατα (Σχ. 2). Τα κύρια ένζυμα που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση και τον καταβολισμό των ενδοκανναβινοειδών είναι η αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων (FAAH) και η λιπάση του μονοαμινογλυκεριδίου (MAGL) που είναι το ένζυμο αποικοδόμησης της 2-AG²⁴.

Μέχρι σήμερα έχουν κλωνοποιηθεί και ταυτοποιηθεί δύο τύποι υποδοχέων κανναβινοειδών: οι CB₁ και οι CB₂, οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες (G-protein coupled receptors)^{19,22}. Έχουν τη χαρακτηριστική διαμόρφωση, όπου επτά διαμεμβρανικές έλικες διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και η θέση δέσμευσής τους βρίσκεται σε μια κοιλότητα που σχηματίζεται από τις διαμεμβρανικές έλικες. Το αμινοτελικό άκρο βρίσκεται στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης και το καρβοξυτελικό στην κυτταροπλασματική.

Οι CB₁ υποδοχείς εντοπίζονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού και κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τον λιπώδη ιστό, το πάγκρεας, το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τη γαστρεντερική οδό, το αναπαραγωγικό σύστημα (όρχεις, ωθήκες, μήτρα), το αγγειακό ενδοθήλιο, τα επινεφρίδια κ.α. Οι υποδοχείς CB₂ εντοπίζονται κυρίως σε κύτταρα (B-λεμφοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, NK κύτταρα, ουδετερόφιλα) και ιστούς (σπλήνας, λεμφαδένες, αμυγδαλές) του ανοσοποιητικού συστήματος^{18,19}.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι βασικές λειτουργίες του ΕΚΣ είναι:

1. η διατήρηση ενεργειακής ομοιόστασης, της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους^{18,19,23},

2. η νευροπροστασία και η ρύθμιση των συστημάτων ανάκαμψης από καταστάσεις Stress (π.χ. ρύθμιση πόνου, απαλοιφή αρνητικών αναμνήσεων), καθώς και η ρύθμιση των μηχανισμών επιβράβευσης²⁵,

3. η ρύθμιση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και ο έλεγχος ορισμένων φάσεων της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών,

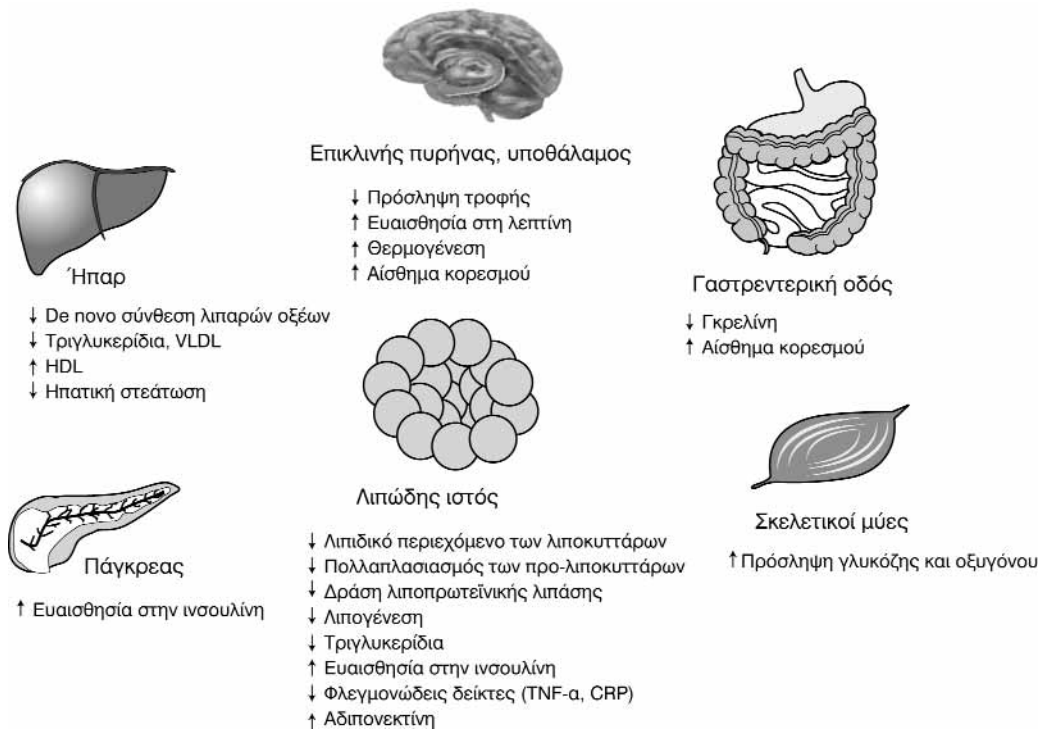
4. η ρύθμιση ανοσολογικών και φλεγμονωδών απαντήσεων.

Η προκλινική έρευνα οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η απορύθμιση του ΕΚΣ σχετίζεται με την κοιλιακή παχυσαρκία και την αύξηση του σπλαχνικού λίπους^{21,26}. Βρέθηκε ότι η στέρηση της τροφής αυξάνει τα επίπεδα ενδοκανναβινοειδών στον υποθάλαμο, ενώ η λήψη τα μειώνει. Ταυτόχρονα, η διαγραφή ή ο ανταγωνισμός των υποδοχέων CB₁ αμβλύνουν την επαναπρόσληψη τροφής σε ποντικούς υπό συνθήκες νηστείας¹⁹. Σε πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε ότι τόσο σε παχύσαρκους υπερφαγικούς ποντικούς, όσο και σε παχύσαρκες γυναίκες, το ΕΚΣ είναι υπερδιεγερμένο και τα επίπεδα των AEA και 2-AG υψηλότερα σε σχέση με τα συγκρινόμενα λιπόσαρκα μοντέλα²¹.

Ένα βασικό ερώτημα που προκύπτει από τη μελέτη του ΕΚΣ είναι για ποιο λόγο θα μπορούσε να έχει θεραπευτικά αποτελέσματα η χρόνια αναστολή ενός συστήματος που λειτουργεί μόνο κατά ζήτηση και εμπλέκεται, καθώς φαίνεται, ως ρυθμιστικός και όχι αποκλειστικός μηχανισμός παθογένεσης της παχυσαρκίας.

Μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση των επιπέδων των ενδοκανναβινοειδών στα παραπάνω δυο μοντέλα είναι η δυσλειτουργία των σημάτων μεταγωγής της λεπτίνης και της ινσουλίνης^{17,26}, οι οποίες είναι γνωστό πως καθορίζουν την πρόσληψη τροφής με κεντρικό και περιφερικό μηχανισμό αντίστοιχα. Και οι δύο ουσίες παράγονται από ιστούς πλούσιους σε υποδοχείς CB₁. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η φαινοτυπική μετάλλαξη της FAAH που οδηγεί στην ταχεία αποικοδόμησή της σχετίζεται με BMI >25. Αυτό σημαίνει ότι ο καταβολισμός των ενδοκανναβινοειδών μπορεί να επηρεάζεται από τη λήψη και το είδος της λαμβανόμενης τροφής. Μάλιστα, η αυξημένη λήψη ω6-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) αυξάνει τα επίπεδα της υποθαλαμικής AEA και συμπεραίνεται ότι η συνεχής πρόσληψη ορισμένων λιπαρών οξέων, που αποτελούν πρόδρομα μόρια των ενδοκανναβινοειδών, επηρεάζουν τη βιοσύνθεσή τους και οδηγούν σε απορρύθμιση του συστήματος²³.

Η απορρύθμιση του ΕΚΣ οδηγεί σε πλήρη απορ-



Σχ. 3. Σημεία εντοπισμού των υποδοχέων CB1 και επιδράσεις του αποκλεισμού τους.

ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης²⁷, με αποτέλεσμα να προάγεται η αύξηση του σωματικού βάρους και ειδικότερα η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μείωση της HDL-C και ταυτόχρονα η αύξηση των αθηρογόνων VLDL και των παραγόντων φλεγμονής²⁸ (Σχ. 3).

Ο πρώτος αναστολέας των υποδοχέων CB₁ που κυκλοφόρησε στην αγορά ονομάζεται ριμονάμπαντ και έλαβε έγκριση στην Ευρωπαϊκή Ένωση πριν από περίπου 2 χρόνια με ένδειξη τη θεραπευτική αντιμετώπιση των παχύσαρκων ασθενών με συννοσηρότητες¹⁶ και ο EMEA διαφοροποίησε αυτό το σκεύασμα από τα δυο προηγούμενα, αναγνωρίζοντας ότι η αγωγή με ριμονάμπαντ επιφέρει μεταβολικά και γλυκαιμικά οφέλη ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους που προκύπτει⁵⁷. Υπάρχει δηλαδή σε αυτή την περίπτωση μια συνολικότερη βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της περιφερικής αναστολής των υποδοχέων CB1 στα όργανα-στόχους: τον λιπώδη ιστό, το ήπαρ, το πάγκρεας, τους σκελετικούς μύες και τη γαστρεντερική οδό.

Πρόγραμμα RIO και μελέτη Serenade

Ο βασικός κορμός κλινικής υποστήριξης του ριμονάμπαντ αποτελείται από 5 μελέτες: το πρόγραμμα RIO (Rimonabant in Obesity)⁶¹⁻⁶⁴ με 4 κλι-

νικές μελέτες και τη μελέτη Serenade (με κύριο καταληκτικό σημείο την απόλυτη μείωση της HbA_{1c}). Στο πρόγραμμα RIO μελετήθηκαν περίπου 7.000 ασθενείς για 1 ή 2 χρόνια αντίστοιχα. Εκτός από παχυσαρκία, τα άτομα που μελετήθηκαν έφεραν και άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ., δυσλιπιδαιμία ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη), ενώ στη μελέτη Rio Diabetes⁶³ όλοι οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή διαβητικοί. Από τις μελέτες Rio-Europe⁶⁴ και Rio North-America⁶¹ προέκυψε το συμπέρασμα ότι η απώλεια βάρους με τη χρήση του ριμονάμπαντ μεγιστοποιείται περίπου στους 9 μήνες και επίσης ότι η διακοπή της θεραπείας οδηγεί σε σταδιακή επαναπρόσληψή του. Οι ασθενείς που έλαβαν ριμονάμπαντ έχασαν 4.7 kg (4.1 kg έως 5.3 kg; πρόγραμμα RIO) περισσότερα από εκείνους της ομάδας του placebo. Το 30% περίπου των ασθενών πέτυχε τον στόχο για απώλεια βάρους 10% στο 1^ο έτος, ενώ στην υποομάδα των διαβητικών το ποσοστό αυτό ήταν οκταπλάσιο σε σχέση με το placebo. Από τη μελέτη Rio-Lipids⁶² αποδείχθηκε η ασφαλής συγχορήγηση με στατίνες καθώς και η ικανότητα του Ριμονάμπαντ να αυξάνει την HDL-C και να μειώνει τα αθηρογόνα VLDL μόρια κατά 50% ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Το ριμονάμπαντ δεν επιδρά ποσοτικά στην LDL-C. Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης είναι η επίδραση

του ριμονάμπαντ στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, η οποία αυξάνεται αισθητά και μάλιστα κατά 60% περίπου ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους.

Η χορήγηση του ριμονάμπαντ είχε θεραπευτικό αποτέλεσμα και σε προδιαβητικούς ασθενείς, το 46,5% των οποίων από την κατάσταση IFG μετέπεσε σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας, σε σχέση με το 39,2% του placebo. Αντίθετα, μόνο το 3,9% των ασθενών που έλαβαν ριμονάμπαντ εμφάνισε διαβήτη σε σχέση με το 4,9% του placebo⁵⁹.

Σημαντικά είναι επίσης τα συγκριτικά ευρήματα των μελετών Rio Diabetes και Serenade. Στην πρώτη μελετήθηκαν υπό αγωγή παχύσαρκοι διαβητικοί, ενώ στη δεύτερη διαγεγνωσμένοι παχύσαρκοι διαβητικοί που δεν είχαν λάβει ακόμη αντιδιαβητική αγωγή. Το ριμονάμπαντ ρύθμιζε καλύτερα τα επίπεδα της HbA1c σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή απ' ό,τι σε όσους λάμβαναν αγωγή (-0,6%, $p < 0,001$ vs -0,8, $p < 0,0002$).

Συνολικά, το πρόγραμμα RIO και η μελέτη Serenade απέδειξαν ότι το ριμονάμπαντ ρυθμίζει όλους τους γνωστούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, χαμηλή HDL-C, επίπεδα αδιπονεκτίνης και CRP, αρτηριακή πίεση) με τρόπο που σχετίζεται κατά το ήμισυ με την απευθείας δράση του σκευάσματος στους περιφερικούς ιστούς και κατά το ήμισυ με την επερχόμενη απώλεια βάρους⁶⁶.

Κλινικό πρόγραμμα σε εξέλιξη

Το τρέχον κλινικό πρόγραμμα για το ριμονάμπαντ έχει στόχο να διερευνήσει την επίδραση του σκευάσματος στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και του ΣΔΠ. Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα 3 μελετών, της Stradivarius⁶⁰, της Adagio-Lipids και της Apreggio, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση της χορήγησής του σε υψηλού κινδύνου, ενδοκοιλιακά παχύσαρκους στεφανιαίους, δυσλιπιδαιμικούς και ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς. Η μελέτη Stradivarius κατέδειξε πως το ριμονάμπαντ επιδρά στην εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας (μη στατιστικά σημαντική μείωση του PAV, βελτίωση του TAV). Η Adagio-Lipids με τη χρήση τομογραφίας CT απέδειξε απεικονιστικά ότι η χορήγηση ριμονάμπαντ μειώνει το σπλαχνικό λίπος, αφήνοντας περιθώρια για τη μελλοντική χρήση του σκευάσματος σε παθήσεις όπως η λιπώδης διήθηση του ήπατος. Τέλος, από τη μελέτη Apreggio προκύπτει ότι η χορήγηση ριμονάμπαντ μειώνει τις ημερήσιες χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης κατά 2,90% σε σχέση με την ομάδα του placebo. Παράλ-

ληλα, οι ασθενείς που χρειάστηκαν διορθωτική θεραπεία ήταν 2,5 φορές περισσότεροι στην ομάδα του placebo σε σχέση με την ομάδα του φαρμάκου.

Για το ριμονάμπαντ δεν έχει δημοσιευθεί ακόμη μελέτη επιβίωσης (CRESCENDO)⁵⁷. Το σκεύασμα αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης και σε όσους λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες^{58,65,66} από τη χρήση του φαρμάκου είναι η ναυτία, η ζάλη, το άγχος, η δυσθυμία και οι καταθλιπτικές διαταραχές σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Η συχνότητα σοβαρών, ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν κατά 3% υψηλότερη στην ομάδα του φαρμάκου απ' ό,τι στην ομάδα του placebo.

Φαρμακευτικές ουσίες με άλλη ένδειξη που προκαλούν απώλεια βάρους

Μετροφομίνη

Το αντιδιαβητικό δισκίο μετροφομίνη έχει φανεί πως προκαλεί μικρή απώλεια βάρους (-2,1 kgs vs placebo -0,1 kg), η οποία διατηρείται κατά μέσο όρο για 2,5 χρόνια^{1,4}. Ο πιθανότερος μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται αυτό το αποτέλεσμα είναι η επίδραση στην οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ή στην AMP πρωτεϊνική κίνηση^{10,11}.

Εξανετίδη

Η εξανετίδη είναι ένα πολυπεπτιδίο 39 αμινοξέων με αναλογία 51% με το GLP-1. Έλαβε έγκριση για τη θεραπεία διαβητικών ασθενών, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μετροφομίνη ή σουλφονουλουρία^{4,6}. Η εξανετίδη μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, επιβραδύνει τις γαστρικές κενώσεις και μειώνει την πρόσληψη τροφής κατά περίπου 19%. Σε κλινικές μελέτες, κατά τις οποίες χορηγήθηκε το προϊόν σε αρύθμιστους διαβητικούς ασθενείς, εκτός από τη βελτίωση της HbA_{1c}, παρατηρήθηκε προοδευτική απώλεια βάρους (-2,3 kg vs placebo +1,8 kg), χωρίς να έχει προστεθεί δίαιτα ή άσκηση στο πρόγραμμά τους⁹.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της εξανετίδης είναι οι κεφαλαλγίες, η ναυτία και οι έμετοι.

Μελλοντικοί στόχοι – Συμπεράσματα

Η σημαντική πρόοδος που έχει σημειωθεί στη διαλεύκανση των νευροενδοκρινικών μηχανισμών που ελέγχουν την ενεργειακή ομοιόσταση και τον μηχανισμό της όρεξης οδηγεί την έρευνα για την

ανάπτυξη νέων σκευασμάτων σε πιο εξειδικευμένους μοριακούς στόχους με κύριο όφελος τις μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και τη δυνατότητα μακροχρόνιας, ασφαλούς συγχροήγησης με φάρμακα άλλων παθήσεων που συνήθως συνυπάρχουν στους παχύσαρκους ασθενείς (Πίν. 8).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το μόριο APD-356^{7,9,10} ενός αγωνιστή του υποδοχέα 5-HT_{2c} που προκαλεί ανορεξιογόνο αποτέλεσμα με μηχανισμό παρόμοιο με εκείνον των αναστολέων επαναπρόσληψης 5-HT. Η εκλεκτικότητα του μορίου για έναν συγκεκριμένο υποτύπο του υποδοχέα θεωρείται ότι θα μειώσει την ανεπιθύμητη ενέργεια της καρδιοτοξικότητας που εμφάνισαν παρόμοια σκευάσματα.

Άλλη κατηγορία ανορεξιογόνων ουσιών υπό ανάπτυξη είναι οι ανταγωνιστές της MCH^{1,4,9,10}, ενός πεπτιδίου το οποίο παράγεται στον υποθάλαμο και δρα ως ενδογενής επαγωγέας της όρεξης.

Σκευάσματα τα οποία μειώνουν τις γαστρικές κενώσεις μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να αυξήσουν το αίσθημα του κορεσμού και άρα να μειώσουν την πρόσληψη τροφής. Τέτοια δράση έχει το αντιδιαβητικό δισκίο προαμλιντίδη, ένα ανάλογο της αμυλίνης, το οποίο αυτή τη στιγμή μελετάται για τη δράση του κατά της παχυσαρκίας.

Οι αναστολείς των γαστρεντερικών λιπασών^{7,10} είναι καλά μελετημένα φάρμακα, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί επί χρόνια με σχετική ασφάλεια. Από αυτή την κατηγορία, αναμένεται ο

σχεδιασμός μορίων που θα έχουν μειωμένη συχνότητα διαρροϊκών κενώσεων. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η ουσία ATL-962 (σετιλιστάτη).

Άλλη μελετώμενη ουσία είναι η AOD9604^{7,9}, η οποία χημικά αποτελεί τμήμα της αυξητικής ορμόνης και φαίνεται πως προάγει τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού, χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ίδιας της αυξητικής ορμόνης, η οποία όταν χρησιμοποιήθηκε ως αντιπαχυσαρκιογόνος παράγοντας ενοχοποιήθηκε για πρόκληση ΣΔΠ και καρδιογένεση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως φαρμακολογικός στόχος παρουσιάζει και η λεπτίνη^{1,7,9,10}. Παρόλη όμως τη σπουδαιότητά της ως ρυθμιστή των υποθαλαμικών μηχανισμών ελέγχου της όρεξης, δεν έχουν ακόμη συντεθεί αγωνιστές των υποδοχέων της. Η ίδια η λεπτίνη δε, όταν χορηγήθηκε σε παχύσαρκα άτομα, είχε απογοητευτικά αποτελέσματα, πιθανώς λόγω της αντίστασης που αναπτύσσεται.

Το σύστημα των μελανοκορτινών έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας και έχουν αναπτυχθεί αγωνιστές του υποδοχέα MC-4, με τους οποίους επάγεται η μείωση της λαμβανόμενης τροφής. Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση τα κλινικά αποτελέσματα δεν υπήρξαν ικανοποιητικά αφού αποδείχθηκε πως ο οργανισμός αναπτύσσει αντιροποιστικούς μηχανισμούς για την αντιστάθμιση του προκαλούμενου αποτελέσματος. Σήμερα αυτές οι ουσίες αναπτύσσονται με ένδειξη για τη στυτική δυσλειτουργία.

Σε ό,τι αφορά τις εντεροκίνες, οι προσπάθειες για ανάπτυξη αναλόγων χολοκυστοκίνης (CCK) ως ανορεξιογόνα δεν έχουν ευοδώσει και σήμερα το ενδιαφέρον στρέφεται κυρίως στο πεπτιδίο PYY3-36, το οποίο παράγεται στο λεπτό έντερο και απελευθερώνεται μετά από κάθε γεύμα. Η ανορεξιογόνη δράση του βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση και η πεπτιδική του φύση αποκλείει τη λήψη του από το στόμα. Τέλος, άλλος στόχος είναι η γκρελίνη, μια ορμόνη που παράγεται στο στομάχι και έχει ορεξιογόνο δράση. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της γκρελίνης θα μπορούσαν να έχουν ανορεξιογόνο αποτέλεσμα αλλά μέχρι σήμερα δεν έχουν συντεθεί τέτοιου είδους μόρια.

Συμπερασματικά, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νέων παραγόντων, οι οποίοι θα συνδράμουν στην αντιμετώπιση της επιδημικής διάστασης της παχυσαρκίας. Ωστόσο, τα δεδομένα από τη βασική και την κλινική έρευνα δεν είναι ιδιαίτερα αισιόδοξα σε ό,τι αφορά τη στόχευση πολύ εξειδικευμένων μηχανισμών και αυτό καθι-

Πίνακας 8. Φαρμακολογικοί στόχοι για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας που βρίσκονται υπό μελέτη

Μηχανισμοί με κεντρική δράση

Υποδοχέας 5-HT_{2c}
 Υποδοχέας CB1
 Υποδοχέας λεπτίνης
 Εντεροκίνες:
 – ανάλογα GLP-1
 – ανάλογα PYY3
 – υποδοχείς Y2, Y4 του νευροπεπτιδίου Y (NPY1R, NPY2R)
 – υποδοχέας γκρελίνης
 – υποδοχείς 3 και της 4 μελανοκορτίνης
 – υποδοχείς MCH (melanin-concentrating hormone receptors) 1 και 2

Μηχανισμοί με περιφερική δράση

Γαστρεντερικές λιπάσες: γαστρική και παγκρεατική λιπάση
 Ένζυμα του μεταβολισμού των λιπιδίων, π.χ., ακετυλοσυνένζυμο-A καρβοξυλάση

στά ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη για συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες όλων των διεθνών επιστημονικών εταιρειών, οι οποίες θέτουν ως θεμέλιο λίθο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας την ουσιαστική αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς και τη σωματική δραστηριότητα.

Η ανακάλυψη του ΕΚΣ και ο ρυθμιστικός ρόλος που διατηρεί στην ενεργειακή ομοιόσταση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης φαίνεται πως είναι ένα ελπιδοφόρο μήνυμα για τη συνολική αντιμετώπιση όχι μόνο της ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας αλλά των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτή²⁷. Μένουν βέβαια να διευκρινιστούν ακόμη πολλές λεπτομέρειες σχετικά με τον ακριβή τρόπο δράσης του συστήματος, το πού εκφράζεται, τι ρόλο διαδραματίζει σε κάθε ιστό αλλά και τον χαρακτήρα των σκευασμάτων που θα στοχεύουν στη ρύθμιση της υπερδραστηριότητάς του. Ήδη, ο δεύτερος αναστολέας των υποδοχέων CB₁ βρίσκεται σε κλινικό στάδιο μελετών (Taranabant)⁶⁷.

Abstract

Mouslech T. Pharmaceutical therapies for obesity treatment. *Hellen Diabetol Chron* 2008; 2: 138-151.

Obesity both as an independent risk factor and as a co-factor of the cardiometabolic syndrome has been related to the progression of coronary heart disease and diabetes mellitus. Obesity is also linked to mortality rates increase. Treating obesity with diet and exercise often fails to produce satisfactory results mainly because of the reluctance of patients to comply with dietary adjustments and physical training, thus making it necessary to resort to pharmaceutical treatments. However, and despite the progress on our understanding regarding the mechanisms controlling appetite and energy balance, only three medications have been approved so far for the treatment of obesity (orlistat, sibutramine and rimonabant). These drugs mediate a 5% to 10% weight loss, which results in a reduction of the overall cardiovascular risk. Among new therapies, rimonabant, the first CB₁ selective blocker receives further attention. The system targeted by the drug is called endocannabinoid (ECS) and has been found to regulate appetite and energy expenditure, as well as lipid and glucose metabolism. Given that CB₁ receptors are found in almost all tissues and organs (adipose tissue, GI tract, pancreas, liver, muscles, reproductive system), this category of drugs seems able to afford multiple therapeutic results in all factors of cardiometabolic syndrome and especially intra-abdominal obesity. Obesity is a multifactorial disease, which requires long-term, combinatorial treatment. This is why safe, efficient

drugs need to be developed in order to assist diet and exercise in the weight loss process. All currently available drugs bear a relatively good safety profile but all have side effects. The choice for each patient should be made after considering its profile and the cost-benefit relationship resulting from each drug.

Βιβλιογραφία

1. *Chaput J, Tmblay A.* Current and novel approaches to the drug therapy of obesity. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 793-803.
2. *Snow V, Patricia Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K.* A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, for the Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: *Ann Intern Med* 2005; 142: 525-531.
3. *Douketis D, Macie C, Thabane L, Williamson DF.* Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29: 153-1167.
4. *Padwal R, Li SK, Lau DCW.* Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd, 2008.
5. *Rucker D, Padwal R, Li S, Curioni C, et al.* Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 1-10.
6. *Bray G, Hyan D.* Drug treatment of the overweight patient. *Gastroenterology* 2007; 13: 2239-2252.
7. *Hofbauer K, Nicholson.* Pharmacotherapy of obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 475-484.
8. *Padwal R., Majumdar S.* Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and Ριμοναμπαντ. *Lancet* 2007; 369: 71-77.
9. *Hofbauer K, Nicholson J, Boss O.* The Obesity Epidemic. Current and future pharmacological treatments. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 565-592.
10. *Cooke D, Bloom S.* The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Drug Discovery* 2006; 5: 919-931.
11. *Mancini M, Halpern A.* Pharmacological Treatment of Obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2): 377-389.
12. *Aronne L.* Therapeutic Options for Modifying Cardiometabolic Risk Factors. *Am J Med* 2007; 120(3A): S26-S34.
13. *Despres J, Lemieux I.* Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
14. *Despres J.* Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathways Cardiol* 2007; 6(2): 51-59.
15. *Kershaw E, Flier J.* Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.
16. *Van Gaal L.* Reducing Cardiometabolic Risk Through Selective Antagonism of CB₁ Receptors *Clinical Cornerstone*. 2007; 8(Suppl 6): S24-S29.
17. *Mendizabal VE, Adler-Graschinsky E.* Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *Br J Pharmacol* 2007; 51: 427-440.

18. Scheen A. Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(4): 535-553.
19. Despres J. The Endocannabinoid System: A New Target for the Regulation of Energy Balance and Metabolism *Crit Pathways in Cardiol* 2007;6: 46-50.
20. Ross R. Allosterism and cannabinoid CB1 receptors: the shape of things to come. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28(11): 567-572.
21. Bluher M, Engeli S, Klotting N, Berndt J, et al. Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. *Diabetes* 2006; 55: 3053-3060.
22. Cota D. CB1 receptors: emerging evidence for central and peripheral mechanisms that regulate energy balance, metabolism, and cardiovascular health. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 507-517.
23. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 129-140.
24. Felder C. Endocannabinoids and their receptors as targets for treating metabolic and psychiatric disorders. *Drug Discovery Today* 2006; 3(4): 561-567.
25. Matias I, Vergoni V, Petrosino S, Ottani A, et al. Regulation of hypothalamic endocannabinoid levels by neuropeptides and hormones involved in food intake and metabolism: Insulin and melanocortins. *Neuropharmacology* 2008; 54: 206-212.
26. Engeli S. Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity. *J NeuroEndocrinol* 2008; 20(1): 110-115.
27. Isoldi K, Aronne L. The challenge of treating obesity: the endocannabinoid system as a potential target. *J Am Diab Assoc* 2008; 108(5): 823-831.
28. Duffy D, Rader D. Endocannabinoid antagonism: blocking the excess in the treatment of high-risk abdominal obesity. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 35-43.
29. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352: 167-172.
30. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-242.
31. 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.
32. Hauptman J. Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can affect long-term body weight. *Endocrine* 2000; 13: 201-206.
33. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. 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: 155-161.
34. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1108-1116.
35. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, 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.
36. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-1041.
37. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25: 1123-1128.
38. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-1326.
39. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001; 9: 599-604.
40. 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.
41. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12: 18-28.
42. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28: 942-949.
43. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11: 1116-1123.
44. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998; 6: 1-11.
45. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1180-1186.
46. Astrup A, Hansen DL, Lundsgaard C, Toubro S. Sibutramine and energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(11): S30-S35; discussion S36-S37, S42.
47. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-198.
48. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, et al. 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: 179-184.
49. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, et al. 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.
50. *Mathus-Vliegen EM.* Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(1): S31-S38; discussion S39.
 51. *Wirth A, Krause J.* Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1331-1339.
 52. *McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, et al.* Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185-2191.
 53. *Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, et al.* Influence of Sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes* 2005; 29: 509-516.
 54. *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.
 55. *Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, et al.* Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1460-1465.
 56. *Berkowitz R, Fujioka K, Daniels S, Hoppin A, et al.* Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 81-90.
 57. *Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres J, McCarthy C, et al.* Efficacy and Safety of Rimonabant for Improvement of Multiple Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Patients. Pooled 1-year data from the Ριμοναμπαντ in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 2): S229-S240.
 58. *Di Marzo V, Szallasi.* Rimonabant in rats with metabolic syndrome: good news after the depression. *Br J Pharmacol* 2008; 1-3.
 59. *Christensen R, Kristensen P, Bartels E, Bliddal H, Astrup A.* Efficacy and safety of the weight-loss drug Rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1706-13.
 60. *Nissen S, Nicholls S, Wolski K, Cannon C, et al.* Effect of Rimonabant on Progression of Atherosclerosis in Patients With Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease. The STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299(13): 1547-1560.
 61. *Pi-Sunyer F, Aronne L, Heshmati H, Devin J, et al.* Effect of Ριμοναμπαντ, 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: 761-775.
 62. *Despres J, Golay A, Sjostrom L.* Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
 63. *Scheen A, Finer N, Hollander P, Jensen M, et al.* Efficacy and tolerability of ριμοναμπαντ in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660-72.
 64. *Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, et al.* Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker ριμοναμπαντ on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
 65. *Van Gaal L, Scheen A, Rissanen A, Rossner S, et al.* Long-term effect of CB1 blockade with Rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. *European Heart Journal* 2008; 2-11.
 66. *Scheen A.* Cbi blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RIO programme with Rimonabant. *J Neuro Endocrinol* 2008; 20(1): 139-146.
 67. *Addy C, Li S, Agrawal N, Stone J, et al.* Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Oral Dose Study in Healthy Volunteers Selective Cannabinoid-1 Receptor Inverse Agonist, for the Treatment of Obesity: Results From a Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Properties of Taranabant, a Novel CB1 blocker. *J. Clin. Pharmacol* 2008; 48: 418-427.
 68. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, INTERHEART Study Investigators.* Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
 69. *Rexrode K, Carey V, Hennekens C, Walters E, et al.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280(21): 1843-1848.
 70. *Barnett A.* The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 9-14.
 71. *Guilherme A, Virbasius J, Puri V, Czech MP.* Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews*; 2008; 9: 367-377.

Λέξεις-κλειδιά:

Παχυσαρκία
 Λιπώδης ιστός
 Καρδιομεταβολικός κίνδυνος
 Ορλιστάτη
 Σιμπουτραμίνη
 Ριμονάμπαντ
 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Key-words:

Obesity
 Adipose tissue
 Cardiometabolic risk
 Orlistat
 Sibutramine
 Rimonabant
 Endocannabinoid system