

Učinkovine za zmanjševanje čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti

Drugs for treatment of overweight and obesity

Danijel Kikelj

Povzetek: Učinkovine za zmanjševanje čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti so zelo maloštevilne, zato imajo velik pomen raziskave novih učinkovitejših in varnejših tovrstnih učinkovin. Potencialne strategije za iskanje novih učinkovin proti debelosti obsegajo zmanjševanje dovajanja energije telesu z manjšim vnosom hrane preko stimulacije anoreksigenih signalov in blokiranjem oreksigenih signalov ter stimulacija porabe energije. V tem pregledu podajamo pregled aktualnih in nedavno ukinjenih učinkovin za zdravljenje debelosti in novih možnih terapevtskih pristopov.

Ključne besede: debelost, zdravljenje debelosti, orlistat, sibutramin, rimonabant, fentermin

Abstract: Currently available drug therapy of overweight and obesity is very limited, therefore development of more effective drugs has become an important goal. The two general strategies to achieve weight loss are reduction of energy intake by stimulation of anorexigenic signals or inhibition of orexigenic signals, and increase of energy expenditure. This review focuses on approved and recently removed anti-obesity drugs, as well as on new approaches for drug treatment of obesity.

Keywords: obesity, obesity drug treatment, orlistat, sibutramine, rimonabant, phentermine

1 Uvod

Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je leta 2005 na svetu živelo 1.6 milijarde ljudi s povišano telesno maso in več kot 400 milijonov debelih ljudi. Svetovna zdravstvena organizacija povišano telesno maso definira kot stanje z indeksom telesne mase večjim od 25 kg/m^2 , debelost pa kot stanje z indeksom telesne mase nad 30 kg/m^2 . Projekcije WHO kažejo, da bo leta 2015 na zemlji 2.3 milijarde ljudi s povišano telesno maso in 700 milijonov debelih ljudi. Debelost in povišana telesna masa sta povezani s pogostejšim obolenjem za kardiovaskularnimi in metabolnimi boleznimi npr. povišanim krvnim tlakom, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, koronarnimi obolenji, astmo, ortopedskimi motnjami in rakom (1).

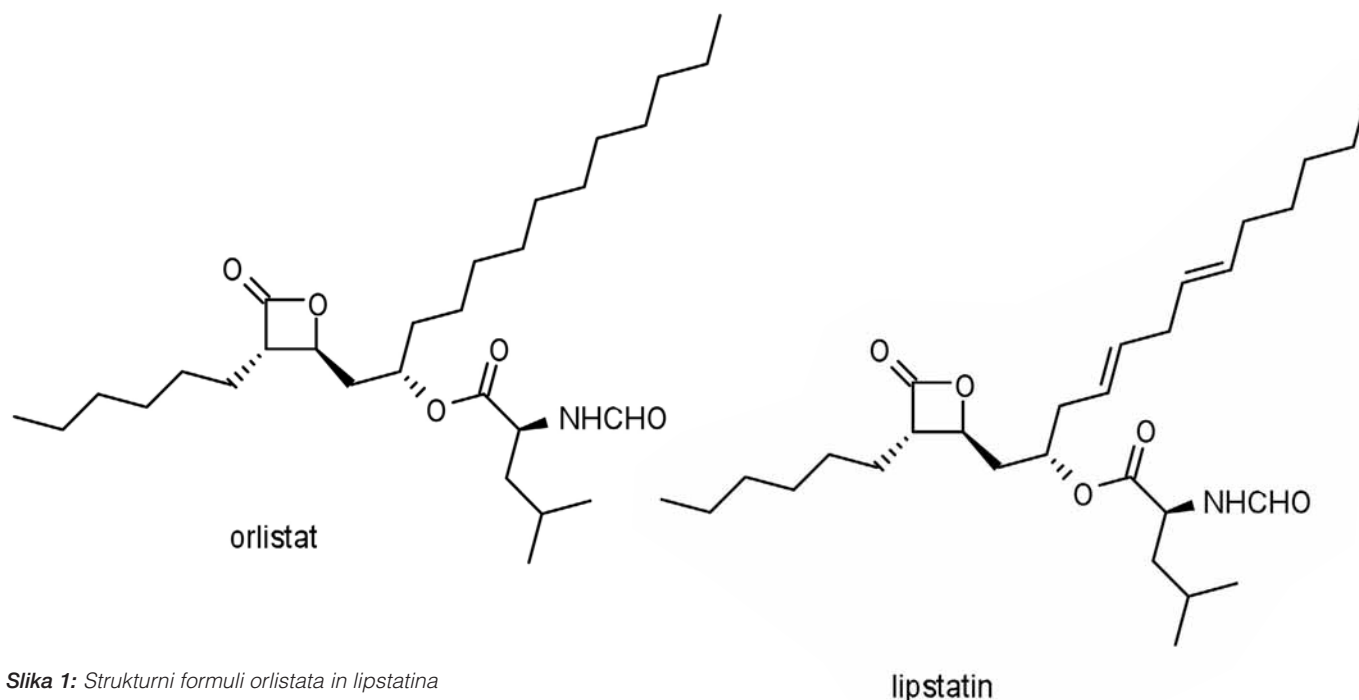
Energijska bilanca, t.j. ravnotežje med energijo dovedeno telesu v obliki hrane in njeno porabo, je pri človeku posledica kompleksnih interakcij med nevroanatomskimi, genetskimi, endokrinimi, patofiziološkimi, prehrambenimi, psihičnimi in socialnimi dejavniki. Zmanjševanje povišane telesne mase je zahteven proces, ker možgani vselej sprožijo kompenzacijske fiziološke mehanizme, ki se upirajo zmanjšanju telesne mase. Strategije za zmanjševanje povišane telesne mase obsegajo zmanjšanje vnosa hrane s stimulacijo anoreksigenih in blokiranjem oreksigenih signalov ter povečanje porabe energije. Prevladuje prepričanje, da je zmanjšanje povišane telesne mase ob manjših neželenih toksičnih učinkih lažje doseči s kombinacijo učinkovin kot z eno samo učinkovino. Ameriška agencija za prehrano in zdravila (FDA) priporoča zdravljenje povišane telesne mase z zdravili, kadar sprememba življenjskega sloga (telesna aktivnost, dieta, spremembe prehranjevalnih navad) niso uspešne in je indeks telesne mase večji ali enak 30 kg/m^2 ter ni spremljajočih z debelostjo pogojenih ogrožujočih dejavnikov ali kadar je indeks telesne mase večji ali enak 27 kg/m^2 in obstaja še vsaj eden z debelostjo pogojen ogrožujoč dejavnik.

Odločitev za farmakološko zdravljenje debelosti morajo spremljati tudi ostali ukrepi kot so ustrezna dieta, primerna telesna aktivnost in spremembe prehranjevalnih navad. Pri izboru primerne učinkovine ali kombinacije učinkovin za zdravljenje debelosti je treba upoštevati morebitne druge bolezni ter razmerje med koristnostjo in tveganjem za bolnika (2, 3).

V tem prispevku podajam pregled aktualnih učinkovin za zdravljenje povišane telesne mase in kratek pregled nekaterih novih pristopov za farmakološko zdravljenje debelosti. Idealne učinkovine za zdravljenje povišane telesne mase naj bi imele tri pomembne lastnosti: (i) povzročile naj bi vzdržno klinično značilno zmanjšanje telesne mase in povzročile znižanje z debelostjo povezane morbidnosti in smrtnosti, (ii) imele naj bi ugodno razmerje med koristnostjo in tveganjem in (iii) bile naj bi lahko dostopne, saj sta povišana telesna masa in debelost vse bolj značilni tudi za države v razvoju in za ljudi z nizkim socialnoekonomskim statusom (3,4).

2 Orlistat

Orlistat ali tetrahidrolipstatin s kemijskim imenom (S) 1-[[[(2S,3S)-3-heksil-4-okso-2-oksetanil]metil]-dodecil (S)-2-formilamino-4-metilpentanoat, ki je bil uveden v terapijo leta 1998, je inhibitor pankreasne lipaze in predstavlja v stranski verigi nasičen derivat lipstatina, ki je produkt bakterije *Streptomyces toxytricini* (5). Njegov terapevtski učinek v želodcu in tankem črevesu temelji na nastanku kovalentne vezi s serisko hidroksilno skupino v aktivnem mestu žleodčnih in pankreasnih lipaz. Neaktivni encim tako ne hidrolizira trigliceridov in proste maščobne kisline in monogliceride in tako prepreči njihovo absorpcijo. Zaradi zelo nizke sistemske absorpcije in metabolizma je biološka



Slika 1: Strukturni formuli orlistata in lipstatina

Figure 1: Structures of orlistate and lipstatin

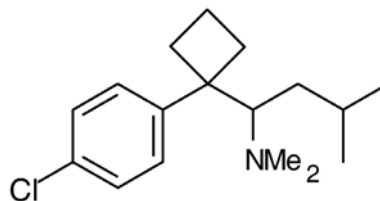
uporabnost orlistata manjša od enega procenta. Večina učinkovine se izloči nespremenjene z blatom (6).

Zdravila z učinkovino orlistatom se uporabljajo za zdravljenje debelosti ob hkratni zmerno nizkokalorični dieti pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) 30 kg/m^2 ali več ter pri bolnikih s preveliko telesno maso ($\text{ITM} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) in hkratnimi ogrožajočimi dejavniki. Če se telesna masa bolnika po 12 tednih ne zmanjša vsaj za 5 % izhodiščne telesne mase, se zdravljenje z orlistatom ukine. Glavni stranski učinki orlistata so povezani s prebavili in obsegajo mastne stolice ter fekalno inkontinenco. Orlistat lahko zmanjša absorpcijo amiodarona in ciklosporina, potencira delovanje varfarina in zmanjša absorpcijo v maščobah topnih vitaminov A, D, E in K, zato bolnikom, ki se zdravijo z orlistatom priporočajo zadostno uživanje sadja in zelenjave ali multivitaminskih pripravkov. (7, 8)

3 Sibutramin

Sibutramin s kemijskim imenom 1-(4-klorofenil)-*N,N*-dimetil- α -(2-metilpropil)-ciklobutanmetanamin je centralno delujoča racemna učinkovina, prvič registrirana v Evropi leta 1999, ki zavira privzem serotonina in noradrenalina v možganskih sinapsah in tako zmanjšuje apetit ter vzpodbuja termogenezo. Pri učinkovini, katero so prvotno razvijali kot antidepresiv, je stimulacija produkcije toplote sekundarni učinek, ki ima ne bistveno vlogo pri zmanjševanju povečane telesne mase (9, 10). Prvotne randomizirane klinične študije so pokazale, da v kombinaciji z dieto sibutramin povzroča v primerjavi s placebom manjše vendar signifikantno znižanje telesne mase (11), zato je sibutramin dobil dovoljenje za promet za podporno zdravljenje v programu za obvladovanje telesne mase pri bolnikih s prehransko pogojeno debelostjo in indeksom telesne mase 30 kg/m^2 ali več ter pri bolnikih s prehransko pogojeno čezmerno telesno maso in ITM 27

kg/m^2 ali več, ki imajo še druge z debelostjo povezane dejavnike tveganja, npr. diabetes tipa 2 ali dislipidemijo (12). Kasnejša klinična študija SCOUT (Sibutramine Cardiovascular outcomes) je pokazala povečano tveganje za resne srčno-žilne dogodke, kot sta možganska kap ali srčna kap pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo sibutramin v primerjavi s placebom. Podatki iz klinične študije kažejo, da je izguba telesne mase, dosežena z zdravljenjem s sibutraminom, skromna v primerjavi z izgubo telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako ni jasno ali se doseženo zmanjšanje telesne mase ohrani po prenehanju zdravljenja. zato je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pri Evropski agenciji za zdravila presodil, da koristi sibutramina pri zniževanju telesne mase ne odtehtajo tveganja za srčno-žilne dogodke in januarja 2010 predlagal Evropski komisiji začasni odvzem dovoljenja za promet zdravilom s sibutraminom v Evropski uniji. Začasni odvzem dovoljenja za promet bo veljal, dokler imetniki dovoljenj za promet ne predložijo dovolj novih dokazov, na podlagi katerih bo možno zanesljivo določiti skupino bolnikov, pri katerih koristi zdravljenja odtehtajo tveganje (13).

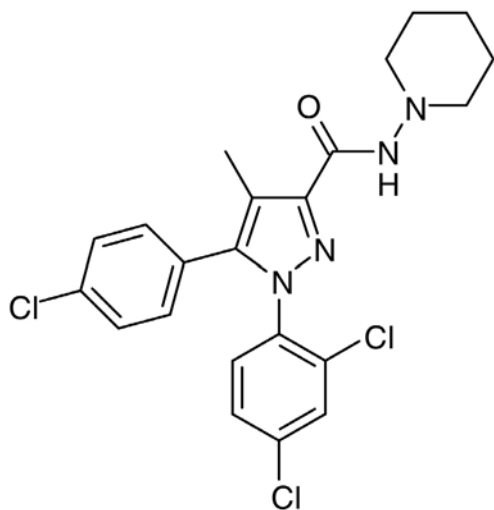


Slika 2: Strukturna formula sibutramina

Figure 2: Chemical structure of sibutramine.

4 Rimonabant

Kanabinoidni receptorji sodelujejo pri modulaciji številnih centralnih in perifernih fizioloških funkcij (14) in so tudi možna prijemališča učinkovin za zmanjševanje čezmerne telesne mase in debelosti (15). Rimonabant s kemijskim imenom *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-karbonski amide, je selektivni antagonist endokanabinoidnega receptorja tipa I (CB1), razvit kot učinkovina proti debelosti in kot potencialna učinkovina za odvajanje od kajenja. Receptor CB1 je z G-proteinom sklopljen receptor, prisoten pretežno v tistih delih centralnega živčnega sistema, ki nadzorujejo prehranjevanje (16). Rimonabant, ki poleg anorektičnega delovanja

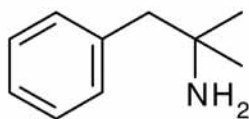


Slika 3: Strukturna formula rimonabanta

Figure 3: Chemical structure of rimonabant

5 Fentermin

Fentermin s kemijskim imenom 2,2-dimetilfeniletilamin je učinkovina z amfetaminsko strukturo, ki je na tržišču v številnih državah, vključno v ZDA, v Evropski uniji pa je bila skupaj z ostalimi amfetaminskimi učinkovinami za zmanjševanje apetita kot so npr. fenfluramin in norpsevedofedrin umaknjena iz prometa (20). Fentermin je indirektni simpatomimetik, ki povečuje koncentracijo noradrenalina v sinaptičnih špranjah centralnega živčnega sistema, kar ima za posledico zmanjšanje apetita. Fentermin ima zavirajoče delovanje na encim monoaminsko oksidazo. Zaradi povišanja koncentracije noradrenalina v centralnih sinapsah povzroča neželene učinke kot npr. tahikardijo, povišanje krvnega tlaka, nespečnost in nemir, zaradi strukturne podobnosti z amfetamini pa lahko daljša uporaba povzroči fizično in psihično odvisnost. Nedavno izvedena klinična študija je pokazala ugoden terapevtski profil kombinacije fentermin-topiramata (21).



Slika 4: Strukturna formula fentermina

Figure 4: Chemical structure of phentermine

6 Novi pristopi k zdravljenju debelosti

Debelost je posledica energijskega neravnovesja, pri katerem vnos energije s hrano presega njeno porabo. Regulacija energijske homeostaze poteka na nivoju hipotalamusa, ki prejema informacije o energijski bilanci organizma s pomočjo (i) hormona *leptina*, katerega izločajo adipociti in preko delovanja na celice hipotalamusa zavira apetit in regulira porabo energije, (ii) insulina in (iii) gastrointestinalnega hormona *greline*. Leptin in insulin v hipotalamusu stimulirata izločanje kataboličnega neuropeptidnega prekursorja *proopiomelanokortina* in zavirata izločanje anaboličnih mediatorjev *neuropeptida Y* ter proteina *AgRP*. Signali iz gastrointestinalnega trakta praviloma povzročijo občutek sitosti in prenehanje uživanja hrane z izjemo *greline*, ki verjetno stimulira uživanje hrane. Vsi opisani regulacijski mehanizmi predstavljajo možna prijemališča učinkovin za zdravljenje debelosti, vendar bo verjetno učinkovito zdravljenje debelosti zahtevalo kombinacijo učinkovin s prijemališči na večih mestih opisanega kompleksnega regulacijskega mehanizma. Nove strategije za zdravljenje povišane telesne mase temeljijo na spoznanjih povezanih z (i) nastankom in stimulacijo anorektičnih ter zaviranjem orektičnih signalov in (ii) povečano uporabo energije. Cilj razvoja novih učinkovin za zdravljenje debelosti ni samo izguba prekomerne telesne mase ampak tudi ugoden vpliv na celoten metabolizem (22-25).

Leptin je peptidni hormon z molekulsko maso 16kDa, za katerega so prvotno mislili, da z delovanjem na celice hipotalamusa posreduje občutek sitosti in zavira apetit, vendar se je kasneje izkazalo, da ima tudi druge systemske učinke. Leptin uravnava energijsko bilanco organizma preko regulacije izločanja neuropeptida *Y* in melanokortina. V centralnem živčnem sistemu obstaja najmanj pet različnih tipov receptorja za leptin. Pri debelosti v centralnem živčnem sistemu ni pomanjkanja leptina, pač se razvije resistenca na leptin, katere molekularni mehanizem še ni popolnoma pojasnjen. Verjetno je eden glavnih vzrokov za razvoj resistance na leptin njegov zmanjšan transport v centralni živčni sistem zaradi zmanjšane aktivnosti transporterja (26). Kot potencialne nove učinkovine za zdravljenje debelosti preučujejo leptinske agoniste (27) in spojine, ki bi zmanjšale resistenco na leptin. Nedavno so Ozcan in sod. ugotovili, da 4-fenilbutirat in tauroursodeoksiholna kislina poskusne živali napravita bolj občutljive za leptin in posledično zmanjšata apetit, vnos hrane in telesno maso ter povečata porabo energije. Prvi opisani leptinski senzibilizatorji tako odpirajo nove možnosti uporabe leptina in analogov za zdravljenje debelosti (28).

Proopiomelanokortin je prvi peptid udeležen v prenosu signala, ki ga sproži leptin. Z njegovo cepitvijo nastanejo številni manjši peptidi, med njimi tudi *melanokortini* α -, β - in γ -melanocyte stimulirajoči hormoni (MSH). α -MSH aktivira melanokortinske receptorje tipa 4 (MC4R) in sproži katabolne učinke (29). Agonisti MC4R, npr. modificiran pentapeptid Bu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂ so tako potencialne nove učinkovine za zdravljenje debelosti, katere razvija nekaj farmacevtskih firm (30, 31). Pri uravnavanju energijske bilance organizma in telesne mase sodeluje tudi neuropeptid *Y*, katerega izločanje uravnava leptin, zato za zdravljenje debelosti proučujejo selektivne ligande receptorjev za neuropeptid *Y* (32).

Astroцитi v centralnem živčnem sistemu izločajo *ciliarni nevrotropni faktor*, protein z molekulsko maso 22 kDa, za katerega so naključno ugotovili, da pri poskusnih živalih zmanjša telesno maso tako, da preko delovanja na protein gp130 zmanjša resistenco na leptin. Krajši peptidi razviti na osnovi aminokislinskega zaporedja ciliarnega nevrotropnega

faktorja so obetavne spojine vodnice za razvoj novih učinkovin za zdravljenje debelosti (33, 34).

Serotonin ima pomembno vlogo pri prenosu signalov v hipotalamusu, ki posredujejo občutek sitosti, pri katerem so udeleženi zlasti serotoninski receptorji 5-HT_{2C}, 5-HT_{1B} in 5-HT₆. Agonisti 5-HT_{2C} in 5-HT_{1B} receptorjev ter antagonisti 5-HT₆ receptorjev zmanjšujejo vnos hrane in telesno maso v živalskih modelih in kliničnih testih, zato so obetavne učinkovine v razvoju za zdravljenje debelosti (35, 36).

Pri moduliranju energijske homeostaze v smeri večje porabe energije in zmanjšanja telesne mase sodelujejo tudi antagonisti melanin koncentrirajočega hormona (MCH), ki je po zgradbi ciklični nonpeptid široko razširjen v nevronih centralnega živčnega sistema (37). Zmanjšanje izoliranja inzulina, ki ga povzročijo analogi somatostatina, npr. oktreotid in lanreotid, prav tako povroči znižanje telesne mase (38).

Peptidi, ki jih izloča gastrointestinalni trakt, ko koncentracije posameznih sestavin hrane presežejo določene vrednosti in preko posredovanja informacij možganom regulirajo vnos hrane, vključujejo glukagonu podoben peptid-1 (39), peptid YY (40), oksintomodulin (41) in grelin (42). Z izjemo grelina ti hormoni posredujejo občutek sitosti. Analogi omenjenih peptidov kot tudi modulatorji njihovih receptorjev predstavljajo enega od novih pristopov za zmanjševanje apetita in zdravljenje debelosti (43).

Med potencialnimi učinkovinami, ki jih proučujejo za zdravljenje debelosti zaradi njihovega vpliva na povečanje porabe energije dovedene telesu v obliki hrane omenjamo agoniste adrenergičnih β 3 receptorjev (44, 45) in agoniste receptorja za rastni hormon (46).

Tudi modulatorji angiogeneze, ki vplivajo na metabolizem preko reguliranja rasti in remodeliranja krvnih žil v maščobnem tkivu, predstavljajo obetavno skupino novih učinkovin za zdravljenje debelosti (47).

7 Sklep

Čezmerna telesna masa in debelost sta povezani z zmanjšano kvaliteto življenja, odgovorni pa sta tudi za povečano bolevanje in smrtnost. Doslej znane učinkovine za zmanjševanje prekomerne telesne mase in zdravljenje debelosti so pogosto povezane z resnimi neželenimi učinki, zato so bile nekatere uveljavljene učinkovine nedavno umaknjene iz prometa. Čeprav so v razvoju številne nove učinkovine za zdravljenje debelosti na osnovi novih tarč in nedavno spoznanih regulacijskih mehanizmov, prevladuje prepričanje, da bo za učinkovito zmanjševanje prekomerne telesne mase potrebno vplivanje na več regulacijskih mehanizmov s kombinirano terapijo.

8 Literatura

1. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Padwai RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71–77.
3. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–209.
4. Isidro ML, Cordido F. Approved and off-label uses of obesity medications and potential new pharmacologic treatment options. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 125–145.
5. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E, Kupfer E, Lengsfeld H. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by *Streptomyces toxytricini*: producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 40: 1081–85.
6. McNeely W, Orlistat. *Drugs* 1998; 56: 241–49.
7. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/H-154-Pl-sl.pdf>
8. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/106698en6.pdf>
9. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093–124.
10. Lean ME. How does sibutramine work? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (suppl 4): S8–11.
11. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1437–46.
12. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004284.pdf&dir=smpc>
13. <http://www.jazmp.si/index.php?id=230>
14. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto R. The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20: 850–857.
15. Akbas F, Gasteyger C, Sjödin A, Astrup A, Larsen TM. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obes Rev* 2008; 10: 58–67.
16. Di Marzo D, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585–89.
17. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompia/H-666-en6.pdf>
18. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompia/53777708en.pdf>
19. Song KS, Kim MJ, Seo HJ, Lee SH, Jung ME, Kim SU, Kim J, Lee J. Synthesis and structure-activity relationship of novel diarylpyrazole imide analogues as CB1 cannabinoid receptor ligands. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 3080–3092.
20. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2000:095:0005:0008:EN:PDF>
21. (a) <http://www.drugs.com/pro/phentermine.html>. (b) Jones D. Novel pharmacotherapies for obesity poised to enter market. *Nature Rev Drug Discov* 2009; 8: 833–834.
22. Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr. Rev* 2006; 27: 779–793.
23. Cawthorne MA. Opportunities and challenges for the development of pharmacological therapies for obesity treatment. *Obes Rev* 2007; 8 (Suppl. 1): 131–136.
24. Oh S, Kim KS, Chung YS, Shong M, Park SB. Anti-obesity agents: a focused review on the structural classification of therapeutic entities. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 466–481.
25. Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nature Rev Drug Discov* 2006; 5: 919–931.
26. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 125–133.
27. Otvos L Jr, Terrasi M, Cascio S, Cassone M, Abbadessa G, De Pascali F, Scolari L, Knappe D, Stawikowski M, Cudic P, Wade, J.D, Hoffmann R, Surmacz E. Development of a pharmacologically improved peptide agonist of the leptin receptor. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 1745–1754.
28. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 35–51.
29. Coll AP. Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential. *Clin. Sci.* 2007; 113: 171–182.
30. Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL, Hagan MM, Rushing PA, Blake KA, Yagaloff KA, Kurylko G, Franco L, Danhoo W, Seeley RJ. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci* 2000; 20: 3442–3448.
31. Mancini MC, Halpern A. Investigational therapies in the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 87–915.
32. Kamiji MM, Inui A. Neuropeptide Y receptor selective ligands in the treatment of obesity. *Endocr Rev* 2007; 28: 664–684.
33. Febbraio MA. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. *J Clin Invest* 2007; 117: 841–849.
34. Matthews VB, Febbraio MA. CNTF - A target therapeutic for obesity-related metabolic disease. *J. Mol. Med.* 2008; 86: 353–361.
35. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs : effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67: 27–55.

36. Holenz J, Pauwels PJ, Díaz JL, Merce R, Codony X, Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT(6) receptor ligands as potential cognitive enhancers and anti-obesity agents. *Drug Discov Today* 2006; 11; 283–299.
37. Rivera G, Bocanegra-García V, Galiano S, Cirauqui N, Ceras J, Pérez S, Aldana I, Monge A. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists: A new perspective for the pharmacologic treatment of obesity. *Curr Med Chem* 2008; 15; 1025–1043.
38. Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, Cowan GW, Lustig RH. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27; 219–226.
39. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002; 440; 269–279.
40. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J. Clin Pathol* 2008; 61; 548–552.
41. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: A randomised controlled trial. *Int J Obes (London)* 2006; 30; 1729–1736.
42. Esler WP, Rudolph J, Claus TH, Tang W, Barucci N, Brown SE, Bullock W, Daly M, Decarr L, Li Y, Milardo L, Molstad D, Zhu J, Gardell SJ, Livingston JN, Sweet LJ. Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology* 2007; 148; 5175–5185.
43. Field BC, Wren AM, Cooke D, Bloom SR. Gut hormones as potential new targets for appetite regulation and the treatment of obesity. *Drugs* 2008; 68; 147–163.
44. Clapham JC, Arch JR. Thermogenic and metabolic anti-obesity drugs: Rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9; 259–275.
45. Arch JR. Beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eu. J Pharmacol* 2002; 440; 99–107.
46. Ng, FM, Sun J, Sharma L, Libinaka R, Jiang WJ, Gianello R. Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone. *Horm Res* 2000; 53; 274–278.
47. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nature Rev Drug Discov* 2010; 5; 107–115.