

減肥劑之現況

吳達仁、蕭淑華*

國立成功大學醫學院附設醫院
內科部內分泌新陳代謝科、藥劑部*

摘要

肥胖經常伴隨高血壓、高血脂症、糖尿病、冠心症、腦中風、骨性關節炎、膽結石及某些癌症等。防治肥胖是防治上述疾病的基礎。肥胖症治療原則上以非藥物治療開始，若不能奏效才考慮藥物或手術治療。藥物治療以中樞性厭食劑為主已經一段歷史，最近則有腸胃道消化__抑制劑的開發。早期的中樞性厭食劑如 amphetamine 類之 catecholaminergic agents，繼而有 fenfluramine 與 dexfenfluramine 的 serotonergic agents 類。然而終因幻覺產生、濫用成癮性、肺高血壓症與心瓣膜異常之副作用被停用。目前在美國上市唯一合法的中樞性厭食劑是 sibutramine。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減肥。它是一種 serotonin 與 noradrenaline 再吸收的抑制劑。因不會增加神經末梢 serotonin 的釋放，沒有如 fenfluramine 之心瓣膜異常的副作用。腸胃道消化__抑制劑中的脂解__抑制劑 orlistat 則被 FDA 核准為減肥劑。除了減胖以外，初步研究顯示 sibutramine 或 orlistat 對血脂、血糖和胰島素濃度都有正面的影響。

關鍵詞：減肥劑 (anti-obesity agents)、
中樞性厭食劑 (central anorexants)、
脂解__抑制劑 (lipase inhibitors)

前言

肥胖經常帶來許多後患，包括冠心病、高血壓、骨性關節炎、膽結石、高血脂症、及糖尿病等，造成社會成本巨大耗損^{1,2}。肥胖症合併第2型糖尿病、高血壓、高血脂症等臨床特徵的共生體被稱為「胰島素抗性症候群」(Insulin resistance syndrome)或「心血管代謝症候群」(cardiovascular dysmetabolic syndrome)³。避免肥胖或減肥是防治上述症候群的基本治療法。防治肥胖症在臨床上的重要性不言而喻。談到解決肥胖症，非藥物治療總是有知易行難之感。一般人每每私下求助於偽藥、劣藥與偏方，落得破財傷身時有所聞。藥物治療學若能有所突破，也多少加強非藥物治療的成效與強化大家的信心。

由最近英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, 簡稱 UKPDS)顯示以磺胺尿素劑或胰島素來治療第2型糖尿病，降低血糖與糖化血色素，的確是可以改善糖尿病特有的微細血管慢性併發症。至於引起死亡主因之大血管病變，仍然未見明顯改善⁴。顯然以磺胺尿素劑與胰島素製劑作介入治療，對與第2型糖尿病密切相關之大血管病變而言，是不足的。有效地介入治療「胰島素抗性」，不但一舉改善高血糖、高血脂與高血壓，才是根本改善心血管併發症之道。談及「胰島素抗性」的治療，減肥則是不可或缺的一環。

現階段減肥治療之一般處置以非藥物治療為主，包括：衛教，飲食，和運動治療等。衛教是知識的傳播，強化健康信念。飲食和運動治療則維持理想的體重的手段。飲食治療的重點在限制能量的攝取，均衡營養觀念。運動治療則是藉促進熱量的消耗、改善胰島素敏感性。運動可以改善肥胖與糖尿病患的胰島素抗性絕對是肯定的⁵⁻⁷。一般而言，藥物治療是輔助非藥物治療的。非藥物治療已盡全力，仍未竟其功效，才考慮藥物治療。肥胖症患者減肥之後，不但胰島素抗性症候群可以解決，其他肥胖相關疾病應可一併改善。減肥劑(anti-obesity agents)的開發，近年來可說屢敗屢戰、前仆後繼。本文僅就減肥劑發展之近況作一簡單報告。

減肥劑

減肥劑可分為中樞性厭食劑(Central anorexants)與腸胃道消化__抑制劑(Digestive enzyme inhibitors)。

(1)中樞性厭食劑

中樞性厭食劑最為大家熟悉的是屬 catecholaminergic agents 類的安非他命衍生物。大多數這類藥物經由釋出在側下視丘的前神經鍵泡(pre-synaptic vesicles)的新腎上腺素(norepinephrine)，導致刺激 β_2 -adrenergic receptors，而產生食慾的抑制作用。Phentermin 與 mazindol 就是屬這一類藥物。其它的中樞性厭食劑還有屬 serotonergic agents 類的 fenfluramine 與 dexfenfluramine。近來的研究顯示 fenfluramine 的 D-isomer (即 dexfenfluramine)才是厭食活性部位，臨床研究也證實減肥效果⁸。它們是藉釋出在腦內數個部位(尤其是旁室核)的 serotonin，而達抑制食慾的作用。若是合併使用 catecholaminergic agents 與 serotonergic agents 以強化減肥藥效並達到降低不良藥物反應。前幾年名噪一時的「芬芬」(fen/phen)減肥藥，就是合併 fenfluramine 與 Phentermin 使用。1996年為美國食品藥物管理局(The Food and Drug Administration, FDA)核准為減肥治療劑。因為肺高血壓症與心瓣膜疾病等副作用^{9,10}，1997年9月FDA收回"fen/phen"與 dexfenfluramine (redux)的核准。另外屬 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)的抗抑鬱劑 fluoxetine，也被非常規地用來作為厭食劑，經整體利弊評估仍不贊同這些用法¹¹。其他被研究作為中樞性厭食劑的還有 bromocriptine。雖然有少數研究報告其作為厭食劑的減肥效果；真正效用如何，猶待進一步認定¹²。另外脂肪細

胞分泌調節能量恆定的荷爾蒙“瘦素”(leptin)，最近也被作成治療肥胖症的製劑。它主要作用是在下視丘部位活化如：melanocortin system 的厭食路徑與拮抗如 neuropeptide Y system 的食慾路徑 (orectic pathway)。不過還在臨床試驗早期¹³，真正效用也要再一段時間觀察。也有些專家則正在致力於 leptin 接受體刺激物的開發，也有些則往 neuropeptide Y 的拮抗劑方向發展¹⁴。Sibutramine 是目前唯一在美國上市(1997 年為 FDA 核准)的中樞性厭食劑。

Sibutramine

Sibutramine (meridia)最初是在發展抗憂鬱藥時發現的。Sibutramine 藥理學是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體重減輕。它是一種 serotonin 與 noradrenaline 再吸收的抑制劑 (serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor (簡稱 SNRI))，sibutramine 在體內作用主要經由它所產生之一級氨與二級氨的代謝物。很顯然地它是不同於上述的 catecholaminergic agents 與 serotonergic agents 兩大類別的中樞性厭食劑。飽足感的增加是 serotonin 與 noradrenaline 再吸收的抑制，經由 α_1 - 與 β_1 -adrenoceptors 以及 5-HT₂ receptor subtypes 作用而來。另外，在動物實驗 sibutramine 可以經由 β_3 -adrenoceptors 媒介的機轉，增加熱能產生與氧氣消耗量。這些作用也被認為是免除先前的中樞性厭食劑所困擾之幻覺產生、濫用成癮性與肺高血壓的不良反應之關鍵^{15,16}。Sibutramine 似乎比起先前的厭食劑是理想得多。

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 週減肥治療的病人減重情況為服用安慰劑 1.2%，日服 sibutramine 1mg 者降 2.7%；日服 sibutramine 5mg 者降 3.9%；日服 sibutramine 10mg 者降 6.1%；日服 sibutramine 15mg 者降 7.4%；日服 sibutramine 20mg 者降 8.8%；日服 sibutramine 30mg 者降 9.4%；病人在 4 週治療後達到減肥成效大致可預期 24 週的體重¹⁷。然而同時也有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 週減肥治療成效分別為減重情況：服用安慰劑者降體重 1.4 ± 0.5 kg (n=59)，日服 sibutramine 5mg 者降 2.4 ± 0.5 kg (n=56)；日服 sibutramine 10mg 者降 5.1 ± 0.5 kg (n=59)；日服 sibutramine 15mg 者降 4.9 ± 0.5 kg (n=62)。從治療二週後，日服 sibutramine 10mg 與日服 15mg 皆顯示與對照組不同成效。但是日服 10mg 與日服 15mg 兩組間成果則無統計學之差異¹⁸。

一年期的臨床研究證實，一年後病人仍能保持其減輕後的體重¹⁹。體重減輕的效果可減少與肥胖有關的一些危險因子，例如血脂肪、尿酸值、血糖控制²⁰。然而以 sibutramine 介入治療肥胖的第 2 型糖尿病人，其成效將會如何？這還有待進一步臨床證據來證實。有關這方面研究者初步的發現是血糖值、空腹胰島素值和血脂都得到極大的改善。Sibutramine 的治療下減輕體重的結果顯示病人的皮下脂肪與內臟脂肪比大大的提高；由此可知內臟脂肪的流失比皮下脂肪多^{20,21}。

Sibutramine 口服給藥吸收良好。體重的減輕程度隨劑量多寡而有不同。每天一次，每次 5mg-30mg，六個月內可快速減輕體重。一般而言，sibutramine 起始劑量為每天 10mg。若第一個月並沒達到適度體重減輕，可增加劑量到每天 15mg。若一開始無法忍受每天 10mg，起始劑量可減少為 5mg。它主要的副作用是口乾、厭食、失眠和便秘等。已有證據顯示每天 10mg-15mg 的劑量會使心跳每分鐘多增加 3-6 次、心舒壓約上升 4mmHg。有少於 1% 的病人會因高血壓而必須停藥，停藥後便可復原²²。當 sibutramine 要增加劑量到每天 15mg 時，必先審慎評估病人的血壓及心跳。中樞性厭食劑如：fenfluramine 和 dexfenfluramine，會增加神經末梢 serotonin 的釋放，一般看法認為這種作用與心瓣膜異常之副作用有關。臨床上以 sibutramine 減肥的病人，其心瓣膜異常的比例並不比用安慰劑

的對照組高²³。

(2) 消化__抑制劑

腸胃道消化__抑制劑包括澱粉__抑制劑與脂解__抑制劑。前者為 α -glucosidase 抑制劑，包括 acarbose 與 miglitol 被 FDA 核准為糖尿病口服抗高血糖劑。脂解__抑制劑則有 1999 年 FDA 核准為減肥劑之 orlistat (xenical)。

α -glucosidase 抑制劑

α -glucosidase 抑制劑因結構與醣類相似，所以會與醣類競爭醣類消化酵素。它與 α -glucosidase 的親合力，遠比醣類強得多；所以它更能與 α -glucosidase 接受體結合，因而抑制食物中的雙醣轉化為單醣。由於 α -glucosidase 對醣類消化作用降低，因此可延緩葡萄糖被腸道吸收。醣類因於小腸前半段吸收減少，因而代償作用小腸後半段的消化__活性增強，增加醣類的吸收。由於抑制蔗糖__(sucrase)、澱粉__(glucoamylase)、麥芽糖__(maltase)、異麥芽糖__(isomaltase)延遲了澱粉的消化，因此可延緩葡萄糖被吸收²⁴。

整體而言，醣類吸收速率減慢，使餐後血糖值上升較為平緩；因而可降低餐後血糖值。UKPDS 三年的研究報告證實 acarbose 在治療第 2 型糖尿病的效果²⁵。儘管 FDA 核准為糖尿病治療藥，但是藥學理上是對醣類的消化吸收，不免使大家寄望 Acarbose 在減肥上也將能有所貢獻。雖然醣類的消化吸收減緩，但是吸收的總糖分未必有明顯減少。因此從藥學理觀點，acarbose 對減肥可能未必有滿意成績。多數大型臨床研究也均未能證實它的減肥作用。儘管如此，偶有體重明顯減輕的病例報告^{26, 27}。而且亞洲多醫學中心聯合藥物試驗研究報告指出有點降低體重的作用²⁸。是否 acarbose 對減肥功效能否顯著繫乎種族個體與飲食文化的差異？這猶須進一步釐清。

許多患者於初次服藥時發生胃腸道方面的副作用，包括脹氣、腹痛、腹瀉、腹鳴等（主要為脹氣）。因此以低劑量(acarbose 25 or 50mg tid)開始投藥再逐次調整的方式，應可提高患者對此類藥物的耐受性。單獨服用 α -glucosidase 抑制劑並不會產生低血糖，但若與磺胺尿素劑類及胰島素併用，會增加低血糖發生的危險²⁴。 α -glucosidase 抑制劑用於治療糖尿病時，屬常規治療；若用於減肥則否。

Orlistat (Xenical)

Orlistat 是一種強力的胰臟和腸道脂解__的抑制劑。在 1999 年為美國食品藥物管理局(FDA)核准為肥胖之治療劑。它可抑制食物中的脂肪經腸道消化吸收。臨床試驗證實其效果只是中等，況且令人不悅的副作用更限制其用途。Orlistat 只有少量會被人體所吸收。藉由抑制胰臟和腸道脂解__，而減少腸道對所攝食脂肪的吸收達 30%。Orlistat 與含有油脂食物同服後，在腸腔內減少三酸甘油酯的水解，因而可達到減少吸收游離脂肪酸和單酸甘油酯之目的²⁹。

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，病人攝食低卡飲食並服用 orlistat 120mg tid。Orlistat 治療組一年內減少 10.2%(10.3kg)的體重；而使用安慰劑的對照組一年內減少 6.1%(6.2kg)的體重。在第二年持續追蹤其減肥效果，先前服用 orlistat，並已証實減輕體重的病人，一部分仍持續服用 orlistat，76%的病人體重回升；另一部分則改為使用安慰劑，這對照組則有 84%的病人體重回升。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 0.9Kg；若是繼續服用安慰劑，則在第二年可平均再回升 2.5Kg³⁰。Orlistat 治療對血中總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、LDL/HDL 比值，以及葡萄糖和胰島素濃度都有正面的影響²⁹⁻³²。

在一個以 orlistat 治療肥胖的第 2 型糖尿病人的一年期的研究中發現即使

體重只是些中度減輕，對血糖的控制也有相當的實質貢獻。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%³³。在另一個以 orlistat 治療肥胖的第 2 型糖尿病人的一年期隨機雙盲試驗，成效則是 orlistat 治療組減重 $6.2 \pm 0.45\%$ ，對照安慰劑組的 $4.3 \pm 0.49\%$ 。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%³¹。

Orlistat 副作用包括：併有屁尿齊放、油狀污漬、糞便急瀉、油脂糞便、糞便失禁、與排便增加等副作用。約有 79% 服用 orlistat 的病人相對 59% 的對照組會抱怨發生腸胃問題³²。一般前期(第一年)比後期(第二年)發生腸胃問題機會多一些³²。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 減重的病人不但要補充脂溶性維生素，來自蔬菜水果的 beta-胡蘿蔔素也不可遺忘³⁰⁻³²。

肥胖患者的身體肥胖指數(BMI)至少 30 以上者、或 BMI 27 以上且患有糖尿病、高血壓或有血脂異常者，方能由醫師開立肥胖治療劑之處方。Orlistat 的建議劑量是：每天三次，每回 120mg 與含有油脂食物同服。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。若該餐食物不含有油脂，則可跳過而不必服用 orlistat。

除了上述中樞性厭食劑與腸胃道消化__抑制劑外，另有發展中的 β_3 -adrenoceptor agonists。這類藥物的藥理學乃是利用其刺激熱量生成以增加能量釋出，可稱為代謝促進劑 (metabolic enhancer)。在老鼠的實驗上可得到預期減肥效果，人類的實驗上尚未能成功³⁴。這類藥物的特定的製劑則尚未上市。

結論

減肥劑不論中樞性厭食劑的 sibutramine 或腸胃道消化__抑制劑的 orlistat，對併發相關疾病(如：第 2 型糖尿病、高血壓、與高血脂等)的治療成效之研究仍舊有限。是否改善上述各相關疾病罹病率與死亡率有待更長期之臨床研究來證實。目前兩者都還缺乏 3 年以上更長期的臨床評估報告。這些均須進一步實證醫學研究，才能明確地界定其臨床地位。

參考文獻：

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523-9.
2. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999;282:1530-8.
3. Reaven GM, Lithell H, and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996;334:374.
4. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
5. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. Eur J Clin Nutr. 1995;49:1-10.
6. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. Annu Rev Med 1998;49:235-61
7. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training

- in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996 ;335:1357-62
8. Guy-Grand B, Apfebaun M, Crepaldi G, et al. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989;II:1142-5.
 9. McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, Ricaurte GA. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine: a systematic review of the evidence. *JAMA* 1997;278:666-72.
 10. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
 11. Levine LR, Enas GG, Thompson WL, et al: Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity: a dose-response study. *Int J Obes* 13:635, 1989.
 12. Cincotta AH., Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996;19: 667
 13. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults :A randomized, controlled, dose-escalation trial . *JAMA* 1999;282:1568-75.
 14. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377(6549):530-2
 15. Heal DJ, Aspley S, Prow MR, et al. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 (Suppl 1): S18-28.
 16. Cole JO, Levin A, Beake B, Kaiser PE, Scheinbaum ML. Sibutramine: a new weight loss agent without evidence of the abuse potential associated with amphetamines. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:231-6.
 17. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189-98.
 18. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:32-8.
 19. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, 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;106:179-84.
 20. Lean ME. Sibutramine - a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl 1):S30-6.
 21. Van Gaal LF, Wauters MA, Peiffer FW, et al. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998; 22 (Suppl 1) : S38-40.
 22. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998 ;56:1093-124.
 23. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999; 7:363-9
 24. Clissold SP, Edwards C. Acarbose: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988;35:214-43.
 25. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective

- Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4
26. Yoo WH, Park TS, Baek HS. Marked weight loss in a type 2 diabetic patient treated with acarbose [letter]. *Diabetes Care* 1999;22:645-6.
 27. Wolever TM, Chiasson JL, Josse RG, et al. Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997 ;21:756-63
 28. Chan JC, Chan KW, Ho LL, et al. An Asian multicenter clinical trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. Asian Acarbose Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1058-61
 29. 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* 1995;19:221-6.
 30. Sjostrom L, Rissanen A, Anderson T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight gain. *Lancet* 1998; 352: 167-73
 31. 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.
 32. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, 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
 33. Rissanen A. Pharmacological intervention: the antiobesity approach. *Eur J Clin Invest* 1998;28 (Suppl 2):27-30
 34. Carruba M, Tomello C, Briscini L, Nisoli E. Advances in pharmacotherapy for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22 (Suppl 1):S13-6.

Current Status of Anti-obesity Agents

Ta-Jen Wu, Shu-Hwa Hsiao *

Department of Internal Medicine and Department of Pharmacy*,
National Cheng Kung University Hospital

Obese individuals are at higher risk for developing hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, stroke, osteoarthritis, gallstone and some cancers. Non-pharmacological treatments, such as education, dietary therapy and exercise, are recommended as initial steps in anti-obesity. Pharmacological therapy has been anticipating for decades. However, most central anorexants, which were associated with adverse effects such as hallucination, primary pulmonary hypertension, and cardiac valvular disease, were withdrawn eventually. Sibutramine, which is the only FDA approved central anorexant, is a combined norepinephrine and serotonin re-uptake inhibitor. Clinical studies reveal to be without primary pulmonary hypertension, and cardiac valvular disease. Known adverse effects include constipation and a mild increase in systemic blood pressure. Orlistat, which is an intestinal and pancreatic lipase inhibitor, blocks absorption of dietary fat up to 30%. It has been approved by the FDA for treatment of obesity. Some unpleasant adverse effects may limit its use. Both sibutramine and orlistat showed beneficial effects on changes in obesity-associated risk factors, such as serum lipids, glycemic control (in patients with type 2 diabetes) and fasting insulin concentration etc. Further evidence-based studies are expected to elucidate their clinical roles.

Key words: anti-obesity agents, central anorexants, lipase inhibitors