

Journal für
Kardiologie

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Zukunftsperspektiven der
medikamentösen Therapie
bei Adipositas**

B. Pichler, B. Ludvik

J Kardiol 2003; 10 (10): 427–9

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Zukunftsperspektiven der medikamentösen Therapie bei Adipositas

B. Pichler, B. Ludvik

Kurzfassung: Adipositas und besonders die viszerale Form gelten als Wegbereiter des Metabolischen Syndroms, welches aufgrund der assoziierten Risikofaktoren für die erhöhte, vorwiegend kardiovaskuläre Mortalität der Betroffenen verantwortlich ist. Fettarme Ernährung und ausreichende körperliche Aktivität sind die Prinzipien der Adipositas-therapie. Diese Maßnahmen sind jedoch selten langfristig erfolgreich, sodaß intensiv nach medikamentösen Möglichkeiten gesucht wird. Derzeit sind zwei Substanzen zur Behandlung der Adipositas zugelassen. Orlistat und Sibutramin reduzieren das Körpergewicht um bis zu 10 %. Infolge der

limitierten Wirkung und der Tatsache, daß nicht alle Patienten von diesen Medikamenten profitieren, wird derzeit intensiv an neuen Entwicklungen gearbeitet. Die folgende Arbeit versucht, eine Übersicht neuer Trends der medikamentösen Adipositas-therapie zu geben.

Abstract: Future Perspectives of Pharmacotherapy of Obesity. Obesity and in particular visceral obesity is involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome and might ultimately lead to an increased mortality from cardiovascular diseases. The

prevalence of obesity is increasing worldwide. Diet and exercise are the therapeutic options which, however, are rarely effective with regard to long-term maintenance. Therefore, drugs against obesity have been developed, of which two are currently approved. Orlistat and Sibutramine are both effective in reducing weight up to 10 % of total body weight. Limitations in their efficacy and universal applicability warrant the search for new compounds. This review attempts to give an overview of recent developments in the search for effective anti-obesity drugs. **J Kardiol 2003; 10: 427-9.**

■ Einleitung

Die Inzidenz der Adipositas – Wegbereiter des Metabolischen Syndroms – ist weltweit im Zunehmen begriffen. Eine erfolgreiche längerfristige Gewichtsverminderung führt zu einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und stellt daher die Therapie erster Wahl bei der Behandlung des Metabolischen Syndroms bzw. des Typ-2-Diabetes dar. Strategien mit diätetischen Interventionen bzw. eine Erhöhung der körperlichen Aktivität zeigen zwar kurzfristig gute Erfolge, der Langzeiteffekt ist jedoch aufgrund der komplexen Pathogenese der Adipositas (genetischer Hintergrund, Lebensstil, Interaktion von Umweltfaktoren) äußerst bescheiden. Dies erklärt die Suche nach effizienten Medikamenten zur Therapie der Adipositas. Derzeit sind zwei Substanzen zugelassen, welche über die Verminderung der Fettabsorption (Orlistat – Xenical®) bzw. die Steigerung des Sättigungsgefühls und des Energieverbrauchs (Sibutramin – Reductil®) wirken. Beide Medikamente zeigen im Vergleich zu Placebo eine deutlich bessere Wirkung in bezug auf die Reduktion des Körpergewichts; das Erreichen einer Gewichtsabnahme in den Normalbereich ist mit diesen Medikamenten jedoch nur in seltenen Fällen möglich. Dies ist auch der Grund für die weitere intensive Forschung auf dem Gebiet der Antiadiposita.

■ Medikamente, die in anderer Indikation zugelassen sind (Tab. 1)

Bei einer Reihe von Medikamenten, welche in verschiedenen anderen Indikationen zugelassen sind, wird derzeit die Potenz im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion untersucht. **Bupropion** ist ein atypisches Antidepressivum, das derzeit v. a. in der Raucherentwöhnung eingesetzt wird. Es wirkt als relativ schwacher Wiederaufnahmehemmer von Norepinephrin, Serotonin und Dopamin und interagiert mit Rezeptoren, welche in die Appetitregulation involviert sind. Da bei Patienten

mit Depression die Medikation mit Bupropion mit einer Gewichtsreduktion verbunden war [1], wird der Effekt dieses Medikaments derzeit an größeren Kollektiven untersucht. An übergewichtigen bzw. adipösen Frauen konnte durch Bupropion-Gabe über 8 Wochen eine signifikant höhere Gewichtsreduktion (5 %) im Vergleich zu Placebo (1,3 %) erreicht werden. Nach 24 Wochen betrug die Gewichtsabnahme 13 % [2]. Diese Ergebnisse konnten auch an einem größeren Kollektiv bestätigt werden, an dem nach 24 Wochen eine Gewichtsreduktion von bis zu 10 % dokumentiert wurde [3]. Dosisabhängig sind bei Bupropion aufgrund des Wirkmechanismus gastrointestinale Störungen, Schlaflosigkeit sowie Mundtrockenheit als Nebenwirkungen zu erwarten, in den genannten Studien wurde die Substanz jedoch gut toleriert.

Im Versuch an Ratten konnte gezeigt werden, daß die Antagonisierung des H₂-Rezeptors zu einer Verminderung von Appetit und Gewichtszunahme führte, wobei als Mediator dieses Effektes Cholezystokinin vermutet wird. Für **Cimetidin**, einen H₂-Rezeptor-Antagonisten mit breitem Einsatz in der Gastritis-/Ulku-therapie, konnte in einer kleinen Studie bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern ein gegenüber Placebo signifikanter Gewichtsverlust während eines Zeitraums von 12 Wochen erzielt werden (5 vs. 3,1 kg, Cimetidin vs. Placebo). Die Gewichtsverminderung ging mit einer signifikanten Verbesserung der diabetischen Stoffwechseleinstellung einher [4].

Das Antiepileptikum **Topiramate** beeinflusst die Appetitregulation über verschiedene Mechanismen, wie der verstärkten Ausprägung von GABA-Rezeptoren, der Inhibierung von Glutamatrezeptoren sowie der Blockierung von Na- bzw. Ca-Ionenkanälen. In Kurzzeitstudien zeigte sich nach Behandlung mit Topiramate eine signifikante Verminderung des Kör-

Tabelle 1: Medikamente mit anderer als für die Adipositas-therapie zugelassener Indikation

Substanz	Wirkungsmechanismus	Indikation
Bupropion	Noradrenerg, dopaminerg, serotoninerg	Depression, Raucherentwöhnung
Cimetidin	H ₂ -Rezeptor-Antagonist	Gastritis-/Ulku-therapie
Topiramate	GABAerg	Epilepsie
Zonisamid	Serotoninerg, dopaminerg	Epilepsie
Metformin		Diabetes

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Korrespondenzadresse: A.o. Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Ludvik, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; E-Mail: bernhard.ludvik@akh-wien.ac.at

pergewichts sowohl bei Patienten mit einer Eßstörung (Binge eating disorder) von 5,9 kg in 14 Wochen [5] als auch bei depressiven, übergewichtigen Patienten (5,9 kg in bis zu 40 Wochen) [6]. In einer Studie an 400 adipösen Patienten wurde eine dosisabhängige Gewichtsreduktion von 6–8 % über einen sechsmonatigen Beobachtungszeitraum gefunden. Im Gegensatz zu etablierten Substanzen wie Orlistat oder Sibutramin war das Plateau der Gewichtsverminderung nach 6 Monaten noch nicht erreicht [7]. Eine rezent begonnene Phase-III-Studie mußte aufgrund des gehäuften Auftretens von Nebenwirkungen (v. a. Parästhesien) vorzeitig abgebrochen werden. Es ist jedoch geplant, Topiramate mit einer neuen Formulierung sowie einer geringeren Dosis in weiteren Studien an übergewichtigen Patienten zu prüfen.

Das serotoninerg und dopaminerg wirkende Antikonvulsivum **Zonisamid** erbrachte in einer kleinen placebokontrollierten Studie über 16 Wochen eine 6%ige Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten [8].

Während der Alpha-Glukosidase-Inhibitor **Acarbose** die Erwartungen bezüglich einer Gewichtsreduktion bzw. -erhaltung bei adipösen Patienten nicht erfüllen konnte [9], zeigte sich unter Gabe von **Metformin**, einem Biguanid zur Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion und Verbesserung der Insulinsensitivität, ein geringer, statistisch jedoch signifikanter Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten [10]. Die Gewichtsreduktion von 2,8 kg nach 15tägiger Therapie-dauer wurde einer Verminderung der Energiezufuhr um ≈ 650 kJ pro Tag zugeschrieben. Eine sechsmonatige Vergleichsstudie zwischen Sibutramin, Orlistat und Metformin an adipösen Frauen [11] erbrachte für Metformin eine ähnlich ausgeprägte Gewichtsreduktion (10 % des Körpergewichts) wie für Orlistat (9 %). Lediglich Sibutramin in relativ hoher Dosierung (20 mg/Tag) war geringgradig effizienter (13,6 %).

Die vorliegenden Daten zu den hier angeführten Substanzen bedürfen noch der Bestätigung durch Studien an größeren Kollektiven. Voraussichtlich werden diese Medikamente auch in Zukunft nicht primär in der Therapie von Adipositas eingesetzt. Entsprechend ihrer möglicherweise gewichtsreduzierenden Potenz ist ihrem Einsatz in der ursprünglichen Indikation bei adipösen Patienten der Vorzug zu geben.

■ Enttäuschte Hoffnungen

Die Verabreichung von **Leptin**, einem Hormon, das von Adipozyten sezerniert wird und vermutlich eine Rolle in der Gewichtsregulation spielt, führte bei Kindern mit kongenitalem Leptinmangel über 4 Jahre zu einem anhaltend günstigen Effekt auf die Gewichtsentwicklung sowie den Phänotyp [12]. Bei adipösen Patienten, welche in der Regel hohe Leptinspiegel aufweisen, wurde durch subkutane Verabreichung von

Leptin bzw. pegyliertem rekombinantem Leptin kein Effekt auf das Körpergewicht beobachtet [13]. Die Injektion der pegylierten Form zeigte zudem als Nebenwirkungen Schmerzen und Fibrosierung an der Injektionsstelle.

L-796568, ein neuer β_3 -adrenerger Rezeptoragonist, führte nach einmaliger Einnahme in einer kleinen Phase-II-Studie an übergewichtigen Männern zu einer 8%igen Steigerung des Energieverbrauchs bei gleichzeitigem Anstieg von Plasma-glycerol und freien Fettsäuren im Serum [14]. Dahingegen blieben sowohl Energieverbrauch als auch Gewicht und Körperzusammensetzung von übergewichtigen bzw. adipösen Männern nach 28tägiger Einnahme von L-796568 unverändert [15]. Es fand sich für diese Substanz kein Hinweis auf eine β_2 -adrenerge Stimulation. Weitere Studien in bezug auf eine längerfristige Gewichtsreduktion sind derzeit im Gange.

■ Neue Entwicklungen – Late-stage pipeline

In einer doppelblinden, randomisierten Studie führte die Einnahme des Analogons des Pankreashormons Amylin, **Pramlintide**, über einen Zeitraum von 52 Wochen zu einer moderaten Gewichtsabnahme (1,4 kg) bei adipösen Typ-2-Diabetikern [16]. Somit erscheint diese Substanz v. a. in der Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker interessant, in die Therapie nichtdiabetischer Adipöser wird sie jedoch kaum Eingang finden.

Axokine, ein ziliärer neurotrophischer Faktor (CNTF), führt im Hypothalamus über Stimulierung von CNTF-Rezeptoren zu einer Verminderung des Appetits. Sowohl im Tierversuch [17] als auch in einer Studie an morbid Adipösen [18] konnte durch Axokine eine signifikante Gewichtsabnahme erzielt werden. Bei letzteren bewirkte die Einnahme von Axokine über 12 Wochen bei guter Verträglichkeit einen mittleren Gewichtsverlust von 4,6 kg.

Der Cannaboid-Rezeptorantagonist **Rimonabant** führte im Tierversuch über die verminderte Futteraufnahme zu einem signifikanten Gewichtsverlust [19]. Die Tatsache, daß diese Ergebnisse an Tieren gewonnen wurden, deren Adipositas durch hyperkalorische Ernährung induziert wurde, könnte diese Substanz besonders vielversprechend in der Adipositas-therapie machen.

Weitere Substanzen, deren Eignung zur Gewichtsreduktion derzeit untersucht werden, sind der Appetitzügler **P57** (Phyto-pharm/Pfizer) und der Serotoninwiederaufnahmehemmer **BVT.933** (Biovitrum/GSK) (Tab. 2).

■ Neue Entwicklungen – Early-stage pipeline

Humanes Wachstumshormon und dessen C-terminales, lipolytisches Fragment **AOD 9604** bewirkten im adipösen Tiermodell über eine Erhöhung der β_3 -Adrenorezeptor-mRNA und eine entsprechend erhöhte lipolytische Sensitivität eine Gewichtsabnahme [20]. Interessant ist die fehlende Bindung des lipolytischen Fragments an den Wachstumshormonrezeptor, sodaß eine proliferationsfördernde Wirkung, wie jene des Wachstumshormons, unwahrscheinlich ist. Entsprechende Untersuchungen am Menschen sind noch ausständig.

Ebenfalls im Tierversuch führte der **Fettsäuresynthase-hemmer C75** zu einer Verminderung von Futteraufnahme

Tabelle 2: Zukunftsperspektiven medikamentöser Adipositas-therapie

Late-stage pipeline	Early-stage pipeline
Pramlintide	hGH Lipolytisches Fragment (AOD 9604)
Axokine	C75 Fettsäuresynthaseinhibitor
Rimonabant	NPY-Antagonist (SA 0204)
P57	MCH-1-Rezeptorantagonist (SNAP 7941)
BVT.933	

und Körpergewicht [21]. C75, welches vermutlich über eine Senkung der hypothalamischen Produktion von Neuropeptid Y wirkt, wurde jedoch bislang am Menschen noch nicht untersucht.

Der **NPY-Antagonist SA 0204** scheint Thermogenese und Lipidmetabolismus der Adipozyten über die Expression von UCP2 mRNA zu beeinflussen. Im Tierversuch führte die Verabreichung dieser Substanz zu einer Abnahme von Körperperfett [22].

Das „Melanin Concentrating Hormone“ (MCH) ist ein im Hypothalamus sezerniertes Hormon, das an der Regulation von Energiebilanz und Körpergewicht beteiligt ist. **SNAP 7941** ist ein selektiver **MCH 1-Rezeptorantagonist**, welcher bei Ratten mit hyperkalorisch induzierter Adipositas in signifikanten Gewichtsverlusten resultierte [23] (Tab. 2).

■ Weitere potentielle Angriffspunkte in der Adipositas therapie

Da sowohl Nahrungsaufnahme als auch Fettmasse und daher das Körpergewicht durch eine Vielzahl von miteinander interagierenden hormonellen und neuronalen Faktoren reguliert werden (Abb. 1), kommen eine Reihe weiterer Angriffspunkte in der Adipositas therapie in Frage.

Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B) ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym, welches die Insulinwirkung moduliert. Im PTP-1B-defizienten Mausmodell zeigte sich neben erhöhter Insulinsensitivität und gesteigertem Energieumsatz eine Resistenz gegenüber ernährungsinduzierter Adipositas [25]. PTP-1B-Inhibitoren scheinen somit vielversprechende Angriffspunkte in der Adipositas therapie bei Typ-2-Diabetikern zu sein.

Die **Melanocortin-3 (MC3R)- bzw. -4 (MC4R)-Rezeptorantagonisten bzw. -antagonisten** werden derzeit intensiv erforscht, da Ergebnisse aus Tierstudien eine Beeinflussung von Körpergewicht und Futtermittelaufnahme durch deren Verabreichung zeigten [26].

Als weitere Angriffspunkte in der Adipositas therapie kommen die beiden Enteroenzyme **Ghrelin** und **Gastrisches Inhibitorisches Polypeptid (GIP)** [27] in Frage. Das **Aminosterol (MSI-1436)** ist ein Spermin-Metabolit von Cholesterin, welcher im Tierversuch eine Gewichtsabnahme, v. a. in Form von Fettmasse, bewirkte [28].

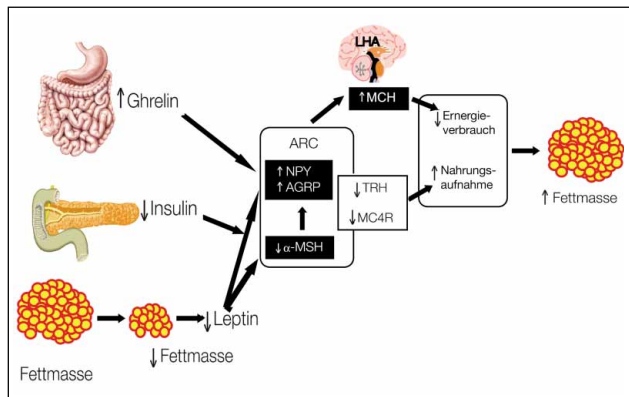


Abbildung 1: Hormonelle und neuronale Interaktionen bei der Regulation von Nahrungsaufnahme und Fettmasse (adaptiert nach [24]) (AGRP: Agouti-related Protein, ARC: Nucleus arcuatus, LHA: lateraler Hypothalamus, MCH: Melanin Concentrating Hormone, MC4R: Melanocortin-4-Rezeptor, α -MSH: α -Melanozyten-stimulierendes Hormon, NPY: Neuropeptid Y, TRH: Thyreoliberin, PVN: Nucleus paraventricularis)

Zusammenfassend befinden sich neben bereits zugelassenen Medikamenten eine Reihe von weiteren vielversprechenden Substanzen in verschiedenen Phasen klinischer Versuchsreihen. Die beobachteten Gewichtsverluste bewegen sich – soweit derzeit beurteilbar – im Bereich jener bereits registrierter Substanzen. Sollten einige dieser Substanzen zur Marktreife gelangen, stellen sie sicherlich eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der Behandlung der Adipositas dar.

Literatur

- Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, Metz A. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002; 24: 662–72.
- Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, Krishnan KR. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001; 9: 544–51.
- Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002; 10: 633–41.
- Stoa-Birketvedt G, Paus PN, Ganss R, Ingebretsen OC, Florholmen J. Cimetidine reduces weight and improves metabolic control in overweight patients with type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1041–5.
- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 255–61.
- Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, Price LH. Do obese depressed patients respond to topiramate? A retrospective chart review. *J Affect Disord* 2002; 69: 251–5.
- Bray GA, Rouge LA, Klein S, Heymsfield SB, Fitchet M, Dvorak R, Kumar A. Topiramate produces weight loss and improves blood pressure in obese subjects. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002. Abstracts of the 9th International Congress on Obesity, Sao Paulo, Brazil, 24–29 August 2002.
- Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR. Randomised trial of weight loss efficacy of zonisamide. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002. Abstracts of the 9th International Congress on Obesity, Sao Paulo, Brazil, 24–29 August 2002.
- Hauner H, Petzina D, Sommerauer B, Toplak H. Effect of acarbose on weight maintenance after dietary weight loss in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 423–7.
- Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G, Carella C, Giugliano D, D'Onofrio F. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 441–6.
- Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, Bascil Tutuncu N, Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 49–55.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2003; 110: 1093–103.
- Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA, Westertep-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 504–9.
- van Baak MA, Hul GB, Toubro S, Astrup A, Gottschiedner KM, DeSmet M, Saris WH. Acute effect of L-796568, a novel beta 3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure in obese men. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 272–9.
- Larsen TM, Toubro S, van Baak MA, Gottschiedner KM, Larson P, Saris WH, Astrup A. Effect of a 28-treatment with L-796568, a novel beta(3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 780–8.
- Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, Weyer C, Kolterman DG. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 784–90.
- Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hajarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4652–7.
- Guler HP, Ettinger MP, Littlejohn T, Schwartz SL, Weiss S, McMillan H, Heymsfield SB, Bray GA, Roberts W, Acheson A, Heyman E, Dark C, Vicary C. Axokine causes significant weight loss in severely and morbidly obese subjects. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001. 11th European Congress on Obesity, 30 May–2 June 2001, Vienna, Austria. Abstracts.
- Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Goncalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R345–R353.
- Heffernan MA, Thorburn AW, Fam B, Summers R, Conway-Campbell B, Waters MJ, Ng FM. Increase of fat oxidation and weight loss in obese mice caused by chronic treatment with human growth hormone or a modified C-terminal fragment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1442–9.
- Shimokawa T, Kumar MV, Lane MD. Effect of a fatty acid synthase inhibitor on food intake and expression of hypothalamic neuropeptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 66–71.
- Margareto J, Rivero I, Monge A, Aldana I, Marti A, Martinez JA. Changes in UCP2, PPARgamma2, and c/EBPalpha gene expression induced by a neuropeptide Y (NPY) related receptor antagonist in overweight rats. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 13–7.
- Borowsky B, Durkin MM, Ozogalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Lagu B, Heurich R, Lichtblau H, Shaposhnik Z, Daniewska I, Blackburn TP, Branchet TA, Gerald C, Vaysse PJ, Forray C. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med* 2002; 8: 825–30.
- Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 565–70.
- Klamon LD, Boss O, Peroni OD, Kim JK, Martino JL, Zabolotny JM, Moghali N, Lubkin M, Kim YB, Sharpe AH, Stricker-Krongrad A, Shulman GI, Neel BG, Kahn BB. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5479–89.
- Jonsson L, Skarphedinnsson JO, Skuladottir GV, Watanobe H, Skioth HB. Food conversion is transiently affected during 4-week chronic administration of melanocortin agonist and antagonist in rats. *J Endocrinol* 2002; 173: 517–23.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738–42.
- Ahima RS, Patel HR, Takahashi N, Qi Y, Hileman SM, Zaslouf MA. Appetite suppression and weight reduction by a centrally active aminosterol. *Diabetes* 2002; 51: 2099–104.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 10 Ausgaben) zum
Preis von € 50,- (Stand 1.1.2003)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at

