

Anna Czech

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie

Zasady żywienia i leczenie farmakologiczne otyłości u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu (OBPS)

Principles of nutrition and pharmacotherapy of obesity in patients with obstructive sleep apnea

Wstęp

Wiele badań epidemiologicznych wskazuje, że występowanie otyłości w ostatnich dekadach wzrasta szybko w wielu regionach i krajach świata, osiągając stan epidemii [1]. W Polsce częstość nadwagi ocenia się na około 50% w populacji kobiet oraz 40% w populacji mężczyzn, natomiast otyłość dotyczy około 20% dorosłej populacji kobiet i mężczyzn [2]. Osoby z nadwagą lub otyłością wykazują zwiększone ryzyko rozwoju między innymi: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, chorób sercowo-naczyniowych oraz bezdechu sennego [3].

Zaburzenia oddychania podczas snu (obturacyjny bezdech podczas snu = OBPS) są szczególnie częste u osób z dużą otyłością [4]. Otyłość powoduje zaburzenia oddychania podczas snu na drodze wielu mechanizmów. Należą do nich np. zmiany budowy i funkcji górnych dróg oddechowych spowodowane zwiększeniem obwodu szyi zależnego od zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia drożności gardła i tchawicy. Ponadto u osób otyłych zwiększa się wielkość języka i języczka. Otyłość brzuszna zmniejsza także pojemność oddechową płuc i utrudnia wentylację, może również zmniejszyć drożność górnych dróg oddechowych. Innym mechanizmem przyczyniającym się do OBPS jest zaburzenie relacji między progiem pobudliwości ośrodka oddechowego a obciążeniami zależnymi od otyłości.

W wielu badaniach wykazano, że nawet umiarkowanie nasilony OBPS znamienne koreluje z występowaniem nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością [5, 6].

Jeśli otyłość jest przyczynowo związana z występowaniem OBPS, redukcja masy ciała i zapobieganie jej wzrostowi może być najlepszym sposobem na zmniejszenie częstości i ciężkości OBPS oraz współistniejących schorzeń. Dowodów na to dostarczyły liczne badania, w których wykazano, że obniżenie masy ciała u otyłych pacjentów powodowała zmniejszenie nasilenia objawów OBPS [7]. Odwrotnie, wzrost masy ciała o 10% łączył się z 6-krotnym zwiększeniem częstości i ciężkości OBPS [8].

Leczenie nadwagi i otyłości

Postępowanie lecznicze w otyłości ma charakter wieloskładnikowy i obejmuje:

- zmiany stylu życia, zawodu, zainteresowań i sposobu spędzania wolnego czasu,
- zmiany behawioralne za pomocą oddziaływań psychoterapeutycznych i edukacyjnych,
- wprowadzenie kontrolowanej diety z niedoborem energetycznym o różnym nasileniu,
- zwiększenie aktywności fizycznej,
- stosowanie leków pobudzających sytość lub hamujących łaknienie oraz
- postępowanie chirurgiczne.

Wstępnym i realnym do osiągnięcia dla pacjentów celem leczenia jest redukcja masy ciała o około 10% w ciągu 6 miesięcy. Cel ten należy realizować przede wszystkim za pomocą zmiany stylu życia, diety redukcyjnej z deficytem kalorycznym 500–1000 kcal/d. oraz zwiększonej aktywności fizycznej (co najmniej 30 min dziennie). Należy także wdrożyć leczenie behawioralne i progra-

Adres do korespondencji: a.czech@interia.pl

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

my edukacyjne. U osób, które nie osiągnęły zadowalającej redukcji masy ciała w ciągu 6 miesięcy, należy także zastosować leczenie farmakologiczne.

Dietetyczne leczenie nadwagi i otyłości

Ten rodzaj leczenia ma zasadnicze znaczenie w redukcji nadmiaru masy ciała, a następnie w jej utrzymaniu na pożądanym poziomie. Różnorodność stosowanych i zalecanych diet oraz udział czynników zakłócających przestrzeganie zaleceń dietetycznych utrudnia wybór najlepszej diety. Przyjmując zawartość głównego składnika diety jako kryterium podziału, można wyróżnić cztery rodzaje diet:

- dietę niskotłuszczową, w której spożycie tłuszczów jest ograniczone do 15% całkowitej liczby przyjmowanych kalorii na dobę,
- dietę o umiarkowanej zawartości tłuszczów, w której tłuszcze dostarczają do 25% całkowitej liczby kalorii,
- dietę o umiarkowanej zawartości węglowodanów (do ok. $40 \pm 10\%$ całkowitej liczby kalorii),
- dietę niskowęglowodanową, w której węglowodany dostarczają do $20 \pm 10\%$ ogólnej liczby spożywanych kalorii.

W ostatnich latach opublikowano w piśmiennictwie światowym kilkadziesiąt prac porównujących wyniki leczenia za pomocą diety niskowęglowodanowej z dietą o umiarkowanej zawartości tłuszczów i ograniczeniem kaloryczności. Wykazano, że krótkotrwałe kuracje — do 6 miesięcy — z zastosowaniem diety niskowęglowodanowej powodują większą redukcję masy ciała niż dieta niskotłuszczowa [9–12], jednak po 12 miesiącach ten korzystny efekt zanika [13]. Zmniejszenie spożycia węglowodanów dodatkowo wpływa korzystnie na zaburzenia metaboliczne, towarzyszące otyłości, szczególnie typu brzuszno.

Z porównania diet różniących się zawartością białka — 12% i 25% wartości kalorycznej, z niewielkimi ograniczeniami ilości węglowodanów i tłuszczów — wynika, że dieta wysokobiałkowa stosowana przez okres roku powoduje większe obniżenie masy ciała oraz zmniejszenie ilości tłuszczu trzewnego [14].

Można zatem stwierdzić, że podstawowe znaczenie dla skuteczności leczenia otyłości ma przestrzeganie zaleceń dietetycznych i deficyt w bilansie energetycznym związany z ograniczeniem liczby spożywanych kalorii. Nadal podstawą diety jest ograniczenie tłuszczów zwierzęcych i pokarmów węglowodanowych o wysokim indeksie glikemicznym, spożywanie większej ilości warzyw, produktów zbożowych bogatobłonnikowych.

Leczenie treningiem fizycznym

Znaczne zwiększenie aktywności fizycznej powinno zawsze stanowić ważną część każdego programu leczenia otyłości.

Do celów leczniczych treningu fizycznego należą: zmniejszenie nadmiaru masy ciała kosztem tkanki tłuszczowej oraz polepszenie sprawności układu sercowo-naczyniowego. Te dwa cele można realizować osobno lub jednocześnie, w zależności od rodzaju programu treningu fizycznego.

W otyłości niepowikłanej często wystarczy zalecenie typowego programu treningu fizycznego. W wielu przypadkach szczegółowe badanie lekarskie umożliwia opracowanie indywidualnie przystosowanego programu ćwiczeń fizycznych, który może być wykonywany pod kontrolą, nawet przez osoby z dużą otyłością i pomimo istnienia powikłań. Do przeciwwskazań do stosowania dużych wysiłków fizycznych należą wszystkie postacie niewydolności krążenia, niestabilna choroba wieńcowa, drugi i trzeci okres nadciśnienia tętniczego, niewydolność oddechowa, niewyrównana cukrzyca, a także znaczne upośledzenie czynności układu kostno-stawowego [15].

Przy zalecaniu programu treningu fizycznego należy uwzględnić nie tylko wyłącznie medyczne cele, ale także warunki psychologiczne, społeczne i środowiskowe. Zbyt ambitny program zwiększy ryzyko rezygnacji pacjenta z leczenia.

Farmakologiczne leczenie otyłości

Farmakoterapia nie jest wskazana i nie powinna być stosowana jako leczenie otyłości pierwszego wyboru. Należy ją raczej traktować jako dodatkowy sposób przy leczeniu dietą i wysiłkiem fizycznym, często tylko przez okres kilku lub kilkunastu miesięcy, stosowany ze specjalnych wskazań i poddawany starannej obserwacji odnoszącej się do indywidualnej reaktywności i działań niepożądanych. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, farmakologiczne leczenie otyłości powinno być prowadzone wyłącznie w formie monoterapii.

Obecnie najczęściej stosowanymi lekami są inhibitory lipazy trzustkowej (orlistat) i inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (sibutramina).

Orlistat

Inhibitor lipaz żołądkowo-jelitowych, szczególnie lipazy trzustkowej, do leczenia otyłości został wprowadzony w Stanach Zjednoczonych w 1999 roku. Działanie lecznicze orlistatu polega na uniemożliwieniu hydrolizy triglicerydów zawartych w pokarmach. Wskutek farmakologicznego wyłączenia lipazy trzustkowej z procesu trawie-

nia, triglicerydy w jelicie cienkim nie ulegają rozpadowi do glicerolu i kwasów tłuszczowych, ale jako składniki niewchłanialne przechodzą do dalszych odcinków przewodu pokarmowego i są wydalane na zewnątrz. Pod wpływem podawania orlistatu wydalanie triglicerydów pokarmowych przy diecie zawierającej około 100 g tych tłuszczów może wynosić 30% tej ilości [16]. W ten sposób osoba otrzymująca orlistat może zmniejszyć dobowy pobór energii pochodzący z tłuszczów o około 270 kcal. Lek jest dostępny w kapsułkach po 120 mg i podawany trzy razy dziennie z posiłkami.

Leczenie orlistatem było przedmiotem wielu badań terapeutycznych, trwających 6–24 miesięcy, dotyczących dużych grup pacjentów [17–19]. Długotrwałe stosowanie orlistatu w dawce 3 razy 120 mg jednocześnie z dietą o deficycie kalorycznym około 500 kcal powoduje zmniejszenie masy ciała rzędu 9% w stosunku do wyjściowej. Wielkość redukcji masy ciała w grupie przyjmującej placebo była o połowę mniejsza.

Stosowanie orlistatu, poza wpływem na masę ciała, wywiera także inne korzystne działania, do których należą: obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, obniżenie ciśnienia tętniczego, poziomu insuliny i glukozy [17, 18]. W długotrwałym badaniu trwającym 4 lata, do którego włączono 3 tysiące osób ze średnim BMI = 37, wykazano o 37% mniejszą częstość występowania nowo rozpoznanej cukrzycy w grupie przyjmującej orlistat [20].

Orlistat nie ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, nie powoduje zatem działań niepożądanych o charakterze ogólnym. Mogą natomiast wystąpić stolce tłuszczowate, wzdęcia i bóle brzucha. Ograniczenie wchłaniania tłuszczów może natomiast powodować zmniejszenie dostawy potrzebnych ilości witamin rozpuszczalnych w tłuszczach tj. witamin A, D, E i K. Z tego względu w przypadku długotrwałego stosowania orlistatu celowe jest podawanie odpowiednich preparatów witaminowych.

Sibutramina

Sibutramina należy do dużej grupy leków hamujących zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny na synapsach neuronów. Ze względu na lepsze właściwości terapeutyczne uznawana jest za preparat II generacji. Do pierwszej generacji, o historycznym już znaczeniu, należą fentermina (jeszcze stosowana w Stanach Zjednoczonych), fenodimetryna, benzofetamina, dietylopropion i mazindol.

Sibutramina i jej metabolity, hamując zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny, a także do pewnego stopnia — dopaminy, w centralnym ukła-

dzie nerwowym, powoduje zmniejszenie uczucia głodu i zwiększenie uczucia sytości. Powoduje także zwiększenie zużycia spożywanej energii na termogenezę [21]. Te dwa mechanizmy działania mogą tłumaczyć jej znaczenie w redukcji masy ciała.

Sibutramina jest lekiem do długotrwałego (> 6 miesięcy) leczenia otyłości w połączeniu z dietą o zmniejszonej kaloryczności i z treningiem fizycznym. Zalecana początkowa dawka leku wynosi 10 mg, podawana jednorazowo rano. Jeśli ubytek masy ciała w pierwszych 4 tygodniach leczenia jest niewielki, dawkę leku można zwiększyć do 15 mg/dobę [22], ale u tych osób należy często monitorować działania niepożądane. W przypadku braku redukcji masy ciała po upływie 4 tygodni — dalsze stosowanie leku jest bezcelowe.

Sibutramina była przedmiotem bardzo wielu badań klinicznych [23, 24]. Wykazano w nich, że stosowana łącznie z dietą redukcyjną powoduje zmniejszenie masy ciała o około 10% w porównaniu z placebo.

W metaanalizie 5 badań, w których stosowano sibutraminę przez 44–54 tygodni, uzyskano obniżenie masy ciała średnio o 4,45 kg w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [25].

W badaniu *The Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance* (STORM) oceniano 2-letni okres stosowania sibutraminy w dawce 10 mg/d. [26]. Do badania włączono 605 pacjentów w wieku 17–65 lat oraz BMI w zakresie 30–45 kg/m². Grupa osób leczona sibutraminą i dietą redukcyjną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo uzyskała istotną statystycznie redukcję masy ciała zarówno po pierwszych 6 miesiącach leczenia, jak i po 2 latach.

Sibutramina jest lekiem dość dobrze tolerowanym. Z objawów niepożądanych należy wymienić suchość w ustach, zaparcia, bezsenność i ból głowy. Może także podwyższać ciśnienie tętnicze skurczone i rozkurczone o 2–4 mm Hg, oraz przyspieszać rytm serca o około 2–5 uderzeń na minutę [22, 26].

Mając na względzie niekorzystny wpływ sibutraminy na serce, należy unikać jej stosowania u osób ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami rytmu serca i nadczynnością tarczycy. Sibutramina wchodzi w szkodliwe interakcje z inhibitorami MAO, fentanylem, rifampicyną, makrolidami, karbamazepiną, deksametazonem i solami litu, a zatem nie powinna być zalecana osobom przyjmującym powyższe leki.

Fentermina

Pośród leków „pierwszej generacji” blokujących wchłanianie noradrenaliny na synapsach, w Stanach Zjednoczonych dość często stosuje się fenterminę. W Polsce nie została dopuszczona do lecz-

nictwa, podobnie jak inne leki tej generacji. Efekt hamujący apetyt utrzymuje się przez około 12–14 tygodni. Większość badań, w których stosowano fenterminę przez 12 tygodni lub krócej, wykazała jej skuteczność w obniżaniu masy ciała w porównaniu z placebo [22, 27]. Zalecana dawka fenterminy wynosi 15–37,5 mg/d., podawana rano. Ze względu na szybki rozwój tolerancji leku, jego stosowanie należy ograniczyć do 3 miesięcy.

Objawy niepożądane fenterminy to uczucie kołatania serca, wzrost ciśnienia tętniczego, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, zaparcia, ból głowy. Zatem fentermina jest przeciwwskazana u osób z nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca, nadczynnością tarczycy, jaskrą oraz u osób przyjmujących inhibitory MAO.

Rimonabant

Lek ten jest antagonistą receptora CB_{1A} układu endokannabinoidowego. Endogenne kannabinoidy są sygnałami apetytu i głodu. Ich hamowanie skutecznie indukuje uczucie sytości i zmniejsza apetyt [28].

Rimonabant jest przedmiotem wielu badań farmakoterapeutycznych. Stosowanie tego leku przez 52 tygodnie w dawce 20 mg/d., spowodowało redukcję masy ciała średnio o 9 kg (placebo tylko o 4 kg) [29]. Obserwowano także inne korzystne efekty jak: podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o ponad 20% oraz obniżenie stężenia triglicerydów o ponad 15%. Uzyskano także zmniejszenie średnich wartości glikemii i insulinemii. Istotny okazał się także wpływ leku na ciśnienie tętnicze krwi — równoległe z redukcją masy ciała zaobserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego [29].

Leki o potencjalnym znaczeniu w farmakoterapii otyłości

Niektóre leki pierwotnie stosowane w leczeniu stanów depresyjnych (sertralina, fluoksetyna, bupropion) lub padaczki (topiramata, zonisamid) wykazują działanie zmniejszające apetyt oraz ubytek masy ciała [30, 31].

Żaden z tych leków nie jest jednak zalecany do leczenia otyłości.

W II i III fazie badań znajdują się substancje agonistyczne do receptora adrenergicznego β_3 , który występuje w dużej ilości w tkance tłuszczowej. Pobudzenie tego receptora zwiększa lipolizę i termogenezę i mogłoby być wykorzystane w przyspieszeniu redukcji masy ciała.

Zdolność stymulowania termogenezę ma także efedryna i kofeina. Wyniki badań wskazują, że łączne ich podawanie powoduje większą redukcję masy ciała niż podczas stosowania tylko efedryny lub kofeiny albo placebo [32]. Jak dotąd ani kofeina, ani ich połączenie nie są zarejestrowane do leczenia otyłości.

U osób otyłych z hiperglikemią metformina wywiera mały, ale istotny efekt antyoreksygeny. Ułatwia to leczenie otyłości brzusznej i zespołu metabolicznego [33].

Akarboza — inhibitor glikozydaz jelitowych — hamuje trawienie skrobi, obniża glikemię i insulinoporność. Dodatkowe działanie hamujące apetyt może być korzystne w osiąganiu redukcji masy ciała [33].

Podsumowanie

Leczenie nefarmakologiczne ma podstawowe znaczenie w leczeniu wszystkich postaci i faz nadwagi i otyłości. Modyfikacje stylu życia obejmujące zmiany sposobu odżywiania, zwiększoną aktywność fizyczną, odrzucenie antyzdrowotnych zachowań oraz ograniczenie wielu innych niekorzystnych wpływów środowiska zależnych od niepożądanych efektów zmian cywilizacyjnych, wywierają udowodnione działanie prewencyjne.

Farmakoterapię należy traktować jako dodatkowy sposób leczenia, często o przejściowym charakterze, stosowaną ze specjalnych wskazań i poddawaną starannej obserwacji, odnoszącej się do indywidualnej reaktywności i działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. i wsp.: Prevalence and trends in obesity among US Adults, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1723–1727.
2. Szponar L., Sekuła W., Rychlik E.: Badania indywidualnego spożycia żywności i stanu odżywienia w gospodarstwach domowych. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2003.
3. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, and North American Association for the Study of Obesity. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. MD: National Institutes of Health, Bethesda 2000.
4. Kripke D.F., Ancoli-Israel S., Klauber M.R. i wsp.: Prevalence of sleep disordered breathing in ages 40–64 years: a population — based survey. *Sleep* 1997; 20: 65–76.
5. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N. i wsp.: Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–2042.
6. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G.: Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007; 175: 190–197.
7. Rubinstein I., Colapinto N., Rotstein L.E. i wsp.: Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1998; 138: 1192–1195.
8. Peppard P.E., Young T., Palta M. i wsp.: Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–3021.
9. Pereira M.A., Swain J., Goldfine A.B. i wsp.: Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292: 2482–2490.

10. Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R., D'Alessio D.A.: A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1617–1623.
11. Brehm B.J., Spang S.E., Lattin B.L. i wsp.: The role of energy expenditure in the differential weight loss in obese women on low-fat and low-carbohydrate diets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1475–1482.
12. Yancy W.S., Jr., Olsen M.K., Guyton J.R. i wsp.: A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 769–777.
13. Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O. i wsp.: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2082–2090.
14. Due A., Toubro S., Skov A.R., Astrup A.: Effect of normal fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomized 1-year trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 1283–1290.
15. Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość, zespół metaboliczny. PZWL, Warszawa 2007: 338–351.
16. Ballinger A., Peikin S.R. Orlistat: its current status as an antiobesity drug. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 440: 109–117.
17. Davidson M.H., Hauptman J., Digrolamo M. i wsp.: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235–242.
18. Rossner S., Sjostrom L., Noack R. i wsp.: Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes. Res.* 2000; 8: 49–60.
19. Krempf M., Louvet J. P., Allanic H. i wsp.: Weight reduction and long-term maintenance after 18 month treatment with orlistat for obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 591–597.
20. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., 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.
21. Finer N.: Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int. J. Obes.* 2002; 26 (supl. 4): S29–S33.
22. Thearle M., Aronne L.J.: Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2003; 32: 1005–1024.
23. Wirth A., Krause J.: Long-term weight loss with sibutramine a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1331–1339.
24. Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E. i wsp.: Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am. Heart J.* 2001; 142: 489–497.
25. Li Z., Maglione M., Tu W. i wsp.: Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 532–546.
26. James W.P., Astrup A., Finer N. i wsp., the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119–2125.
27. Weigle D.S.: Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2462–2469.
28. Cota B., Marsicano G., Lutz B. i wsp.: Endogenous cannabinoid system as modulator of food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 289–301.
29. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J.: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from R-10 Europe Study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
30. Anderson J.W., Greenway F.L., Fujioka K. i wsp.: Bupropion SR enhances weight loss: a 48 week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes. Res.* 2002; 10: 633–641.
31. Wadden T.A., Bartlett S.J., Foster G.D. i wsp.: Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes. Res.* 1995; 3: 547–557.
32. Astrup A., Breum L., Toubro S., Hein P., Quaade F.: The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992; 16: 269–277.
33. Tatoń J., Czech A. (red.): *Diabetologia t. 2.* PZWL, Warszawa 2001.