

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

INTRODUZIONE

L'obesità è una patologia cronica a patogenesi multifattoriale. Come in tutte le patologie croniche, il trattamento si prefigge solo di controllare la malattia e non di guarirla: quando farmaci efficaci o altri trattamenti vengono sospesi, il recupero del peso perduto diventa, quindi, una conseguenza inevitabile. Il medico dovrebbe perciò seguire il paziente nel corso del tempo, mettendo in opera tutti quegli accorgimenti che, di volta in volta, gli permettano di controllare il peso corporeo.

Ruolo dei farmaci nella terapia dell'obesità

È tuttora oggetto di controversie, benché siano in grande espansione le conoscenze sui potenziali benefici di tale trattamento. Un atteggiamento di diffidenza è stato generato anche dall'uso improprio o fraudolento dei farmaci a disposizione in passato e dall'impiego di terapie incongrue (i famigerati cocktail di principi attivi associati a principi fitoterapici senza rationale scientifico o addirittura con associazioni nocive di farmaci). Negli ultimi anni la terapia farmacologica ha subito cambiamenti radicali. Dopo gli studi di Weintraub e coll. sul trattamento combinato con fentermina e fenfluramina, nel 1992 la terapia farmacologica è passata anche sul piano concettuale dall'uso a breve a quello a lungo termine. Tuttavia, nel 1997 il riscontro di lesioni valvolari cardiache nei pazienti trattati con dexfenfluramina e fenfluramina ne determinò il ritiro dal mercato in tutto il mondo.

I medici dovrebbero includere l'uso dei farmaci solo nel contesto di una strategia di trattamento a lungo termine, che utilizzi in modo integrato le varie terapie, dietologica, comportamentale, farmacologica e chirurgica: associare farmaci per l'obesità alla terapia del comportamento induce un aumento della perdita di peso maggiore rispetto a quello ottenuto con il solo trattamento comportamentale.

Gli **unici farmaci approvati** per l'uso **a lungo termine** sono oggi **sibutramina e orlistat**. La maggiore perdita di peso si osserva nei primi sei mesi, e la maggiore parte degli studi rivela una relativa stabilità per i sei mesi successivi di terapia farmacologica. Il rapporto rischio-beneficio oggi può essere valutato per l'uso di sibutramina ed orlistat fino a due anni; per orlistat esiste uno studio a quattro anni in cui si evidenzia che il farmaco associato a modificazioni dello stile di vita è superiore alle sole modifiche dello stile di vita nel ridurre la comparsa di diabete nei soggetti obesi. Per la fine del 2009 è prevista la pubblicazione dei risultati dello studio SCOUT, che ha valutato gli effetti della somministrazione di sibutramina per 4 anni sugli outcome cardiovascolari di 10.000 soggetti sovrappeso od obesi con anamnesi positiva per patologia CV e/o diabete (vedi oltre).

Dato che l'obesità è una malattia cronica, l'uso dei farmaci approvati per trattamenti di breve durata (fendimetrazina) non è consigliato come primo approccio, ma solo in casi selezionati (BMI di partenza sempre > 30) non responsivi a sibutramina ed orlistat.

I FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

I **meccanismi di azione** sono di tre tipi:

1. riduzione dell'assunzione di cibo;
2. riduzione dell'assorbimento di nutrienti;
3. aumento del dispendio energetico.

Farmaci che riducono l'assunzione di cibo

Il controllo del sistema che regola l'omeostasi del bilancio energetico è estremamente complesso, basandosi sull'integrazione, a livello di numerose aree cerebrali, tra le informazioni metaboliche provenienti dalla periferia e i segnali del sistema nervoso centrale (SNC). La regolazione del comportamento alimentare include, infatti, stimoli di origine centrale (quali noradrenalina, serotonina, dopamina, oppioidi endogeni, NPY, derivati della pro-opio-melano-cortina, orexine, ecc.) e stimoli di origine periferica (quali insulina, colecistochinina, glucocorticoidi, somatostatina, leptina, GLP-1, ecc.). Lo studio di questi segnali rappresenta il più importante campo di ricerca nell'obesità ed è in rapida evoluzione. Da anni è comunque noto che noradrenalina, serotonina e dopamina, agendo su specifici siti a livello ipotalamico, determinano modificazioni del comportamento alimentare. I farmaci ad azione centrale hanno quindi lo scopo di modulare l'assunzione del cibo e possono essere suddivisi in tre categorie:

1. farmaci che agiscono sulle vie serotoninergiche;
2. farmaci che agiscono sulle vie catecolaminergiche;
3. farmaci che agiscono su entrambe le vie.

Farmaci che agiscono sulle vie centrali serotoninergiche

Le due molecole di questa categoria, **fenfluramina e dexfenfluramina**, agiscono inducendo il rilascio di notevoli quantità di serotonina da sinapsi nel SNC, ma sono state **ritirate dal mercato** mondiale dopo la pubblicazione di una ricerca di Conolly e coll. nel 1997, che evidenziava l'associazione tra l'assunzione di fentermina-fenfluramina e la comparsa di lesioni valvolari cardiache. Gli autori mettevano in evidenza l'analogia anatomo-patologica tra le suddette lesioni e quelle riscontrate in pazienti affetti da carcinoide, ipotizzando quindi che l'eccesso di stimolazione serotoninica indotta dalla fenfluramina fosse la causa di questa alterazione (mentre la fentermina agirebbe soltanto come concausa, riducendo la clearance del neurotrasmettitore). Un'ulteriore conferma che gli elevati livelli serotoninici sono la causa di queste lesioni si è avuta con la scoperta dei recettori per questo ormone sulle cellule interstiziali delle valvole cardiache. Lo stesso meccanismo d'azione sarebbe alla base della comparsa di ipertensione polmonare in soggetti trattati con questo tipo di farmaci anoressizzanti. Al contrario, altri farmaci ad azione serotoninergica, come gli antidepressivi SSRI, non determinano la comparsa di lesioni valvolari cardiache, probabilmente per il differente meccanismo d'azione: gli SSRI sono inibitori della ricaptazione della serotonina, mentre fenfluramina e dexfenfluramina inducono un marcato rilascio del neurotrasmettitore. La notevole differenza dei livelli circolanti di serotonina è verosimilmente la causa del diverso comportamento biologico. Uno studio apposito ha dimostrato che anche la sibutramina (vedi oltre), che agisce inibendo la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, non causa valvulopatia cardiaca.

Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche

Farmaci noradrenergici derivati dall'amfetamina, quali dietilpropione, fentermina e fendimetrazina (con scarso rischio di abuso per i primi due) sono in commercio attualmente negli Stati Uniti ed in alcuni Paesi europei (p.e. Belgio, Germania, Austria). Questi farmaci sono sicuramente efficaci nell'incrementare il calo ponderale nei primi mesi di trattamento, ma non vi sono sufficienti studi controllati che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza nel lungo periodo: nessuno dei farmaci appartenenti a questa categoria è approvato dalla Food and Drug Administration per un uso > 3 mesi.

L'unico di questi farmaci ancora ad oggi disponibile in Italia, seppure sotto forma galenica, è la **fendimetrazina**, prescrivibile ad una dose max di 100 mg/die (divisa in due somministrazioni giornaliere), per un massimo di tre mesi consecutivi, solo in pazienti che all'inizio del trattamento presentavano un BMI \geq 30. Il farmaco, inquadrato in classe III (al contrario di fentermina e dietilpropione che sono inquadrati in classe IV), è **prescrivibile unicamente da specialisti** in endocrinologia, scienza dell'alimentazione e medicina interna, **con piano terapeutico**, come da apposito decreto del Ministero della Salute. La fendimetrazina è sicuramente efficace nel determinare calo ponderale, ma va impiegata solo da medici esperti e solo dopo avere ben valutato le condizioni psichiche (controindicata in caso di pregresse malattie psichiatriche o episodi depressivi) e cardiocircolatorie del paziente (controindicata in caso di anamnesi pregressa od attuale per malattie cardiocircolatorie). Tra gli **effetti collaterali**, legati al meccanismo d'azione noradrenergico, i più comuni sono insonnia, nervosismo, palpitazioni, euforia, iperattività, stitichezza e secchezza delle fauci. Il ruolo della fendimetrazina può essere quello di farmaco occasionale in pazienti obesi non rispondenti ad altri tipi di intervento e che necessitano di calo ponderale per motivi importanti. Nella pratica clinica alla fendimetrazina viene comunemente associata una benzodiazepina, per ridurre gli effetti stimolanti del farmaco.

Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche e serotoninergiche.

Dal 2001 è entrata in commercio la **sibutramina**, l'unico farmaco anti-obesità ad azione centrale che agisce sia sulle vie catecolaminergiche sia su quelle serotoninergiche. Differisce dai precedenti perché, anziché aumentare il rilascio dei neurotrasmettitori (come dexfenfluramina, che induce il rilascio di serotonina e la sua conseguente deplezione), inibisce la ricaptazione sia di serotonina sia di noradrenalina. Questo duplice meccanismo d'azione si esplica in un effetto sinergico: una riduzione dell'assunzione di cibo ed un incremento del dispendio energetico, che si combinano nel promuovere e mantenere la perdita di peso corporeo. Si può quindi affermare che il calo ponderale indotto da sibutramina si ottiene attraverso la riduzione dell'appetito, l'aumento del senso di sazietà e la stimolazione del dispendio energetico. Tra le altre caratteristiche farmacologiche degne di menzione è bene ricordare che il farmaco non modifica in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della dopamina ed è quindi **privo di potenziale d'abuso**, come confermato da studi specifici effettuati sull'uomo.

Numerosi lavori hanno valutato l'**efficacia** di sibutramina nel lungo periodo, tanto che questo è attualmente l'unico farmaco anti-obesità ad azione centrale ad avere studi in doppio cieco con un follow-up fino a due anni di terapia continuativa. Da questi emerge che il calo ponderale è nettamente maggiore nei soggetti trattati con il farmaco rispetto

a quelli che assumono placebo, avviene soprattutto nei primi sei mesi di terapia, per poi mantenersi stabile col proseguimento della cura. Recentemente è stato pubblicato un ampio studio che ha coinvolto circa mille soggetti, dove si dimostra che il farmaco è altrettanto efficace sia se somministrato continuativamente per un anno, sia se somministrato in modo intermittente, alternando cicli di sibutramina a cicli con placebo.

Sibutramina è disponibile alle **dosi** di 10 e 15 mg, da somministrare un'unica volta al giorno al mattino.

In generale la sibutramina è ben tollerata. Gli **effetti collaterali** più frequenti, da mettere in relazione al suo meccanismo d'azione, includono secchezza della bocca, stipsi, insonnia, dispepsia, vertigini, nausea, tachicardia e possibile aumento della pressione arteriosa. È necessario ricordarsi di **monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca** durante il trattamento.

Lo **studio** "Sibutramine Cardiovascular OUTcomes" (**SCOUT**) è il primo studio (in doppio cieco, randomizzato, verso placebo) che valuta il potenziale beneficio di interventi sul peso corporeo in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti sovrappeso od obesi con alto rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari. Si propone di verificare se il calo ponderale ottenuto con sibutramina, in aggiunta a dieta e stile di vita, sia in grado di ridurre l'insorgenza di malattie cardiovascolari e/o la mortalità da eventi cardiovascolari, rispetto a soggetti sovrappeso od obesi che seguono un trattamento che comprende solo dieta e stile di vita. Questo studio prevede quindi che il farmaco venga utilizzato in pazienti in cui attualmente è controindicato: sono ammessi infatti soltanto pazienti di almeno 55 anni con precedenti cardiovascolari (pregresso ictus, angina), arteriopatia obliterante periferica, diabete mellito di tipo 2, insieme ad almeno un altro fattore di rischio tra ipertensione, dislipidemia, fumo, nefropatia diabetica. Sono invece stati esclusi soggetti con grave scompenso cardiaco (classe NYHA III - IV), ipertensione arteriosa non controllata, tachicardia (frequenza cardiaca > 100 bpm), eventi cardiovascolari maggiori nei tre mesi precedenti, o in attesa di esser sottoposti a cardiocirurgia. Oltre 3500 pazienti hanno ricevuto placebo o sibutramina per almeno 24 mesi e non sono stati rilevati problemi particolari, tanto che lo studio è stato portato a compimento ed i risultati saranno probabilmente disponibili per la fine del 2009.

Farmaci che riducono l'assorbimento dei nutrienti

Meccanismo d'azione. **Orlistat** appartiene ad una nuova classe di farmaci per l'obesità, la cui azione non si manifesta per via sistemica (sopprimendo l'appetito), bensì riducendo l'assorbimento dei grassi nel tratto gastrointestinale. Orlistat **inibisce selettivamente e irreversibilmente le lipasi** nel lume dello stomaco e dell'intestino, riducendo del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta. I trigliceridi non assorbiti passano attraverso il tratto intestinale e sono eliminati con le feci. La ridotta formazione di acidi grassi determina anche una minore solubilizzazione del colesterolo alimentare, con conseguente riduzione del suo assorbimento. Orlistat non ha effetti sulle altre funzioni pancreatiche, né sull'assorbimento dei carboidrati e delle proteine. La diminuzione dell'introito calorico in una dieta bilanciata è di circa 100-150 Kcal/die.

Efficacia. Orlistat in associazione a dieta moderatamente ipocalorica e consigli comportamentali si è dimostrato superiore rispetto al placebo nell'indurre calo ponderale in studi clinici di durata fino a due anni. Inoltre, si è dimostrato in grado di rallentare il

recupero ponderale durante il secondo anno di trattamento in misura maggiore rispetto al placebo. È importante sottolineare come il maggiore calo ponderale ottenuto con orlistat rispetto alla sola dieta sia legato ad una maggiore riduzione della massa grassa, ed in particolare del grasso viscerale. L'efficacia di questo farmaco non è comunque legata solo a questi aspetti, ma anche agli effetti gastroenterici che insorgono quando si aumenta in modo eccessivo l'introito di grassi (vedi oltre): nei paziente adeguatamente avvertiti questa sorta di "effetto antabuse" permette una maggiore aderenza alla dieta corretta. Negli studi a lungo termine è stato evidenziato un effetto di orlistat nel ridurre l'insulinemia a digiuno, nel migliorare il quadro metabolico del diabete e nel ridurre il fabbisogno di farmaci ipoglicemizzanti. Di grande importanza clinica lo studio Xendos a 4 anni, in cui viene dimostrato come orlistat sia in grado di rallentare o prevenire la comparsa del diabete di tipo 2 nei pazienti obesi in misura significativamente superiore rispetto alle solo modificazioni dello stile di vita.

Orlistat ha un assorbimento sistemico del tutto trascurabile (< 1% della dose somministrata) e non determina nessuna inibizione delle lipasi sistemiche. L'escrezione urinaria è, ovviamente, minima, mentre è elevata quella attraverso le feci (> 96% della dose totale). Essendo dotato di un meccanismo d'azione non sistemico, orlistat non presenta ovviamente alcun rischio di abuso e di dipendenza e ha **bassissimo rischio di interazione con altri farmaci**: non sono descritte interazioni sfavorevoli con alcool etilico (alla dose di 40 g/die), contraccettivi orali, glibenclamide, pravastatina, atenololo, furosemide, nifedipina, digossina, fenintoina e warfarin. Poichè può comportare un'aumentata eliminazione di ossalato urinario, è da usare con cautela in caso di nefrolitiasi da ossalato di calcio.

La **dose** consigliata è di 120 mg (una capsula) prima, durante o fino ad un'ora dopo il termine dei pasti. È di recente introduzione in Europa, ma non ancora in Italia, una formulazione di orlistat da 60 mg (disponibile come prodotto da banco), che conserva un'attività di inibizione delle lipasi intestinali non molto inferiore alla tradizionale posologia di 120 mg (dispensabile solo con ricetta medica).

Gli **effetti collaterali** sono diretta conseguenza dell'azione farmacologica di riduzione dell'assorbimento dei grassi alimentari: feci poltacee, oleose, crampi addominali, flatulenza, aumento della frequenza di defecazione, incontinenza fecale, disturbi tutti rilevati soprattutto in pazienti che non diminuivano la quota alimentare di grassi.

Farmaci che agiscono sul dispendio energetico

Oltre a sibutramina, che si è dimostrata efficace nell'aumentare la termogenesi, sono stati proposti diversi approcci terapeutici per indurre un aumento della lipolisi e stimolare parallelamente l'ossidazione degli acidi grassi. Il prototipo delle sostanze che inducono un aumento della termogenesi è l'ormone tiroideo, che fu impiegato nella terapia dell'obesità in base alla convinzione che l'eccesso ponderale fosse legato ad un rallentamento del metabolismo. Questo approccio, ampiamente utilizzato fino alla metà del Novecento, è stato oggi abbandonato per diversi motivi: la maggioranza dei soggetti obesi è eutiroidea e quindi appare difficile giustificare l'impiego dell'ormone tiroideo in tale situazione, tenendo anche conto dei possibili effetti collaterali sull'apparato cardiovascolare; in secondo luogo la perdita di peso indotta dalla somministrazione di ormoni tiroidei coinvolge principalmente la componente proteica dell'organismo.

STRATEGIA PER L'USO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

Gli strumenti della terapia e il razionale dell'intervento farmacologico

Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: secondo i National Institutes of Health, i farmaci anti-obesità sono indicati come parte di un programma globale che includa dieta e attività fisica in soggetti con $BMI \geq 30$, oppure in soggetti con $BMI \geq 27$ se sono presenti altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. In particolare, i farmaci, tanto ad azione centrale che agiscono riducendo l'assunzione di cibo, quanto che riducono l'assorbimento intestinale dei lipidi, dovrebbero essere utilizzati quando gli altri presidi non farmacologici si siano dimostrati insufficienti, come nel caso di un inadeguato calo ponderale iniziale o, una volta raggiunto il peso appropriato, quando questo non possa essere mantenuto con la sola dieta.

Quando la terapia non è efficace

A fronte dei molteplici eventi patogenetici dell'obesità, anche la sensibilità dei pazienti alla terapia farmacologica presenta notevoli variazioni. Esiste infatti una quota di soggetti "non responder". Secondo l'Agenzia Europea del Farmaco bisogna considerare tali quei pazienti che dopo i primi tre mesi di trattamento non abbiano ottenuto un calo ponderale $\geq 5\%$ del peso corporeo iniziale.

Fattori prognostici dell'efficacia della terapia farmacologica

Nella maggior parte degli studi la perdita di peso iniziale predice la risposta a lungo termine al farmaco: ad esempio, se il calo ponderale è < 2 Kg nel primo mese, è probabile che il paziente non trarrà beneficio dalla terapia.

Terapia intermittente

Una questione importante è se lo schema di trattamento farmacologico debba essere continuativo o ciclico. Nei pochi studi condotti, la terapia ciclica ha fornito risultati sostanzialmente sovrapponibili a quella continuativa.

Mantenimento del peso e supporto farmacologico

Il mantenimento dei risultati ottenuti dopo un calo ponderale rappresenta uno degli aspetti più controversi e deludenti del trattamento del soggetto obeso, ciò a causa dell'elevatissima frequenza di **recidive**, che avviene indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico utilizzato, sia esso dietologico, comportamentale, farmacologico o chirurgico. Il **successo**, per il medico e il paziente, consiste nel raggiungere e mantenere l'obiettivo clinico stabilito. Per **obiettivo clinico** si intende raggiungere la riduzione ponderale necessaria a migliorare in modo sensibile i rischi legati all'obesità, specie quelli cardiovascolari.

Il mantenimento del peso perduto è ancora difficile da ottenere, anche per la mancanza, fino a pochi anni or sono, di farmaci per la gestione a lungo termine dei soggetti obesi: attualmente, solo orlistat e sibutramina sono registrati per trattamenti continuativi fino a due anni (sibutramina per un anno in UE e per due anni negli USA). In soggetti selezionati, si può ipotizzare il concetto di "ciclo terapeutico", da prendere in considerazione a lungo termine: se i risultati della precedente terapia sono stati soddisfacenti, quando compaiono situazioni o circostanze negative che comportino un recupero di peso negli anni successivi, può essere presa in considerazione l'eventualità di nuovi cicli di terapia farmacologica per aiutare il paziente a gestire il momento difficile.

PUNTI DA RICORDARE

- Nell'ultimo ventennio l'approccio farmacologico al trattamento dell'obesità ha conosciuto fasi alterne. Il continuo progresso nella conoscenza dei complessi meccanismi molecolari che regolano il bilancio energetico potrebbe aprire la strada allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, da aggiungere a quelle di provata efficacia già disponibili sul mercato.
- Il ricorso alla **terapia farmacologica** per il trattamento dell'obesità è attualmente **indicato** in soggetti con:
 - **BMI \geq 30 kg/m²**
 - **BMI \geq 27 kg/m²** se accompagnato da **comorbidità** quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari, sindrome delle apnee notturne.
- L'utilizzo dei farmaci per la riduzione ponderale deve essere previsto esclusivamente come parte di un **programma integrato**, che include anche regime dietetico, esercizio fisico e prescrizione di consigli comportamentali.
- La decisione in merito a quali pazienti sottoporre ad una terapia farmacologica deve essere basata su una **preliminare valutazione medica** attenta e deve essere seguita da un **continuo monitoraggio** clinico.
- Studi clinici sui **farmaci anti-obesità** attualmente disponibili per il trattamento **a lungo termine** condotti su ampi campioni di individui, della durata massima di 4 anni per orlistat e di 2 anni per sibutramina, hanno dimostrato che il loro impiego all'interno di un modello integrato può indurre una importante **riduzione** (25%) delle principali **patologie legate all'obesità**.

- In **casi selezionati**, soggetti obesi non responsivi ai farmaci approvati per l'uso a lungo termine, ma con necessità di calo ponderale, possono essere trattati con **fendimetrazina** per periodi **non > 3 mesi**. Tale prescrizione può essere fatta solo da medici specialisti in endocrinologia, medicina interna e scienza dell'alimentazione, dietro presentazione contestuale di piano terapeutico.
- **Associare farmaci** per la perdita di peso **alla terapia comportamentale** induce una maggiore perdita di peso rispetto a quella ottenuta col solo trattamento comportamentale ed aumenta il numero di soggetti che ottengono un calo ponderale significativo.
- La farmacoterapia costituisce dunque una valida opzione nel trattamento dell'obesità, anche se rimangono ancora aperte diverse problematiche, prima fra tutte quella riguardante l'effettiva durata nel tempo di questi effetti benefici.

Farmaci attualmente prescrivibili in Italia per il trattamento dell'obesità

Principio attivo	Posologia (mg/die)	Soggetti	Durata	Note	Nome commerciale
Trattamento a lungo termine					
Sibutramina	10-15	BMI \geq 30	\leq 12 mesi	Ricetta medica non ripetibile (RMNR)	Reductil
		BMI \geq 27 e comorbidità			Ectiva
Orlistat	120 (2 o 3 volte ai pasti)	BMI \geq 30 BMI \geq 27 e comorbidità	\leq 24 mesi	Ricetta medica	Xenical
Orlistat OTC	60 (2 o 3 volte ai pasti)			Senza ricetta medica	Ally (non ancora in commercio)
Trattamento a breve termine					
Fendimetrazina	35-105 (posologia consigliata)	BMI \geq 30	\leq 3 mesi	RMNR Piano terapeutico	solo magistrale

Bibliografia consigliata

- 1) Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. Clin Pharmacol Ther 1992, 51: 642-6.
- 2) James WP, Astrup A, Finer N, et al. for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet 2000, 356: 2119-25.
- 3) Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998, 352: 167-72.
- 4) Conolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997, 337: 551-8.
- 5) Bray GA, Greenway FL. Treatment of the overweight patient. Pharmacol Rev 2007, 59: 151-84.
- 6) Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. Drug therapy. N Engl J Med 2002, 346: 591-602.
- 7) Glazer G. Long Term pharmacotherapy of Obesity 2000. Arch Intern Med 2001, 161: 1814-24.
- 8) Muratori F, Vignati F, Di Sacco G. La terapia farmacologica dell'obesità. ADI Magazine 2003, 7: 488-500.