

Nuovi farmaci per l'obesità



G. Riccardi, A.A. Turco
griccardi@unina.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli

Parole chiave: Obesità, Farmaci anti-obesità, Lorcaserina, Fentermina-topiramato
Key words: Obesity, Anti-obesity drugs, Lorcaserin, Phentermine-topiramate

Il Giornale di AMD, 2013; 16:265-273

Riassunto

L'obesità è una condizione medica cronica che rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità. L'obesità è associata ad alterazioni metaboliche come l'insulino-resistenza, l'ipertensione arteriosa, la ridotta tolleranza al glucosio, la dislipidemia e la malattia cardiovascolare.

Le strategie terapeutiche per l'obesità includono le modifiche dello stile di vita, da sole o associate a terapie farmacologiche. Dal momento che in persone con obesità, le modifiche dello stile di vita sono spesso inefficaci e difficili da implementare a lungo termine, l'aggiunta di una terapia medica sembra essere molto allettante.

In molti paesi, l'Orlistat, è al momento l'unico farmaco disponibile per il trattamento dell'obesità. Sibutramina e Rimonabant sono stati ritirati dal commercio per un aumento del rischio cardiovascolare, associato alla sibutramina, e un aumento di depressione, ansia e irritabilità associate al Rimonabant.

Altri farmaci, come Exenatide, Liraglutide e Metformina, approvati per la terapia del diabete mellito tipo 2, hanno mostrato una sostanziale perdita di peso in alcuni pazienti. Tuttavia recentemente l'FDA ha approvato l'uso di due nuovi farmaci, la Lorcaserina e la Fentermina-Topiramato, per il trattamento dell'obesità associati a modifiche dello stile di vita in adulti obesi con ($IMC >30\text{kg/m}^2$) o sovrappeso ($IMC >27\text{kg/m}^2$) in presenza di almeno una comorbidità (dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete). La Lorcaserina è un agente anoressizzante capace di ridurre il peso corporeo di 5.5Kg dopo 2 anni di terapia. Phentermine-Topiramate determina dopo un anno di terapia una perdita di peso media di circa 12.2 Kg, mantenuta se si prosegue il trattamento.

Summary

Obesity is a chronic medical condition that is expected to become an indirect but leading cause of mortality and morbidity. Obesity results in insulin-resistance, hypertension, impaired glucose tolerance, dyslipidemia and coronary heart disease. The treatment strategies for obesity include lifestyle

changes, either as a single strategy or in conjunction with pharmacological treatments.

Since lifestyle changes are often ineffective and difficult to implement, pharmacological treatment of obesity seems very attractive. In most countries, only orlistat is available as oral medication. Sibutramine (an amphetamine derivative) and rimonabant (a cannabinoid receptor blocker) have been removed from the market due to the increased cardiovascular risk associated with sibutramine and the association of depression, anxiety and irritability with rimonabant.

Other medications like Exenatide, Liraglutide and Metformin approved for type 2 diabetes has shown substantial weight loss in some patients. Recently, FDA approved the use of two new drugs, Lorcaserin and Phentermine-Topiramate, for the treatment of obesity in addition to lifestyle changes in obese adults ($BMI >30\text{kg/m}^2$), or overweight adults ($BMI >27\text{kg/m}^2$) with at least one weight-related co-morbid condition (i.e. dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes). Lorcaserin is a novel anorexic agent that results in an 5.5 kg mean weight loss when used for 1 to 2 years. Phentermine-Topiramate reduces weight by a mean of 12.2 kg, which was maintained for 1 to 2 years of continued treatment.

Introduzione

L'obesità, condizione patologica caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo, è ora endemica in molti paesi sviluppati e in via di sviluppo⁽¹⁾.

L'obesità è una delle maggiori cause di sindrome metabolica, caratterizzata da un cluster di alterazioni metaboliche e/o fattori di rischio cardiovascolare collegati all'insulino-resistenza, che includono adiposità addominale, ridotta tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL e ipertensione arteriosa⁽²⁾. Quindi, l'obesità si associa ad aumentato rischio di ictus, angina e infarto del miocardio⁽³⁻⁶⁾. Essa inoltre predispone anche ad un aumento di tumori al seno, alla prostata e al colon-retto e si associa a condizioni come sleep apnea, litiasi biliare, osteoartrite e gotta^(1, 4) (Figura 1).

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

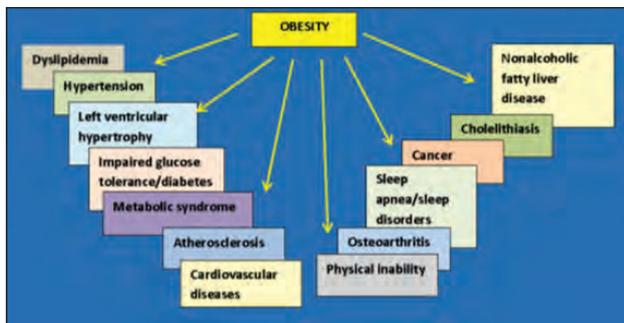


Figura 1. Obesità, complicanze e comorbidità.

Inoltre, l'obesità rappresenta una delle principali cause di mortalità e invalidità.

I tassi di mortalità e il rischio di malattia cardiovascolare aumentano con l'aumentare del grado di sovrappeso e obesità. Il maggiore rischio di morte si manifesta quando i livelli di IMC sono $\geq 29-30 \text{ kg/m}^2$ (7).

Le linee guida NICE CG43 (The National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines for obesity) suggeriscono di definire il grado di sovrappeso o obesità mediante l'uso dell'indice di massa corporea (IMC). Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il termine sovrappeso è definito come un IMC di $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ e obesità come maggiore di 30 kg/m^2 . L'obesità è ulteriormente suddivisa in lieve ($30-34,9 \text{ kg/m}^2$), moderata ($35-39,9 \text{ kg/m}^2$) e grave ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). In termini di raccomandazioni cliniche, i diversi interventi dovrebbero essere considerati in base all'IMC, la circonferenza vita e la presenza di comorbidità.

In genere l'obesità è conseguenza di una scorretta alimentazione e di uno stile di vita sedentario, anche se tra i fattori di rischio vi sono quelli di natura genetica. Il principale approccio alla riduzione del peso corporeo passa quindi per le misure di ordine comportamentale: educazione alimentare ed esercizio fisico.

Negli ultimi anni la chirurgia bariatrica ha acquistato grande rilevanza nel trattamento dell'obesità. Nello studio SOS(8) è stato dimostrato che la chirurgia bariatrica, in soggetti obesi, è associata ad effetti benefici su diabete e altri fattori di rischio cardiovascolari, miglioramento dei sintomi cardiovascolari e della progressione dello spessore intima-media, sleep apnea,

dolori articolari, e qualità di vita(9), ma soprattutto a marcata riduzione della mortalità per tutte le cause, suggerendolo come un trattamento valido per la cura dell'obesità.

Questi risultati sono confermati da uno studio effettuato dal nostro gruppo che dimostra come la chirurgia bariatrica ha effetti positivi non solo sul peso corporeo ma anche sul profilo di rischio cardiovascolare (Capaldo B, Turco AA, Riccardi G, dati non pubblicati).

Si può ottenere lo stesso effetto con i farmaci? Non abbiamo dati su hard endpoint ma sulla base dei risultati ottenuti con la chirurgia bariatrica sembrerebbe lecito ipotizzarlo.

Dal momento che in persone con obesità, le modifiche dello stile di vita sono spesso inefficaci e difficili da implementare a lungo termine, l'aggiunta di una terapia medica può essere di aiuto nella perdita di peso, nel mantenimento della riduzione ponderale e nel miglioramento del profilo glicemico e lipidico. Le linee guida per l'obesità raccomandano la terapia farmacologica in pazienti con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\text{IMC} 27-30 \text{ kg/m}^2$ in presenza di 1 o più disordini correlati all'obesità.

Numerosi farmaci con effetto anoressizzante sono stati abbandonati nel corso degli anni a causa di effetti tossici seri: fenfluramina e dexfenfluramina (valvulopatie), fenilpropanolamina (ictus), rimonabant (disturbi psichiatrici), sibutramina (infarto e ictus)(10) (Tabella 1). Riteniamo utile, tuttavia, accennare brevemente a quelli che sembravano maggiormente promettenti sul piano clinico.

L'esperienza clinica con sibutramina e rimonabant nel medical management dell'obesità

La sibutramina, sintetizzata in origine come anti-depressivo, agisce a livello centrale inibendo la ricaptazione delle monoamine (principalmente noradrenalina e serotonina) e aumentando così il senso di sazietà.

Nello STORM (Sibutramine Trial of weight Reduction and Maintenance) study, condotto in soggetti non diabetici, James et al hanno dimostrato che la sibutramina (10 mg/die) associata a dieta e modifiche dello stile di vita, riduce il peso corporeo del 12% durante i primi 6 mesi di terapia(11). La perdita di peso è mantenuta nei soggetti che continuano ad assumere la sibutramina, mentre si assiste ad un incremento del peso corporeo nei soggetti che sospendono il trattamento.

Tabella 1. Meccanismo d'azione, effetto sul peso e principali effetti collaterali dei farmaci anti-obesità.

	Meccanismo d'azione	Effetto sul peso	Effetti collaterali
Sibutramina	↓ intake di cibo Inibisce il reuptake di serotonina e norepinefrina	4,5 Kg ad 1 anno (3)	Cefalea, insonnia, secchezza delle fauci, costipazione; la terapia a lungo termine aumenta il rischio di eventi cardiovascolari
Rimonabant	↓ intake di cibo Inibizione selettiva del recettore CB1	4,7-5,4 Kg ad 1 anno (18,20)	Nausea, vertigini, disturbi psichiatrici
Orlistat	↓ assorbimento di grassi Inibizione della lipasi	3 Kg ad 1 anno (3)	Diarrea, steatorrea, flatulenza, dolori addominali

In aggiunta alla perdita di peso si osserva un miglioramento del profilo lipidico con riduzione del colesterolo LDL, VLDL, trigliceridi e aumento del colesterolo HDL⁽¹¹⁾. In un trial più ampio⁽¹²⁾, in cui i pazienti sono randomizzati a sibutramina o placebo per un periodo di 12 mesi, i soggetti trattati con sibutramina hanno una perdita di peso media di 7.1 kg vs i 2.6 kg del placebo. Successivamente lo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), che ha coinvolto 10742 soggetti sovrappeso o obesi con malattia cardiovascolare, ipertensione e diabete, ha dimostrato che dopo un periodo di 6 settimane, i pazienti che ricevevano sibutramina, ottenevano una riduzione di 2.2 kg del peso corporeo, di 2 cm della circonferenza vita, di 3 mmHg la PAS e 1.5 bpm di FC⁽¹³⁾. Tuttavia, nel 2010 un report preliminare dello studio SCOUT ha dimostrato che la sibutramina è associata ad un aumentato rischio eventi cardiovascolari seri non fatali come infarto del miocardio e stroke rispetto al placebo (11.4% vs 10%, Hazard Ratio 1.16; 95% IC, 1.03-1.31) in soggetti con preesistenti condizioni cardiovascolari e che avevano assunto sibutramina per lungo tempo (durata media del trattamento 3.4 anni). Il farmaco è stato successivamente ritirato dal commercio⁽¹⁴⁾. I risultati completi dello studio SCOUT sono stati pubblicati nel Settembre 2010⁽¹⁵⁾.

Il rimonabant è un antagonista dei recettori endocannabinoidi approvato nell'Aprile del 2006 dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA).

Il sistema degli endocannabinoidi gioca un importante ruolo nella fisiologica regolazione dell'intake di cibo, del bilancio energetico e del metabolismo lipidico e glucidico⁽¹⁶⁾. Gli endocannabinoidi agiscono a livello di 2 tipi di recettori⁽¹⁷⁾: CB1, espresso nel SNC e SNP così come dal tessuto adiposo, dal tratto gastroenterico, da fegato e muscolo e sono coinvolti nella stimolazione dell'appetito e nel metabolismo glucidico e lipidico⁽¹⁸⁾; CB2, localizzato nel sistema immunitario⁽¹⁸⁾.

Rimonabant è stato il primo farmaco ad inibire selettivamente il recettore CB1. Quattro ampi clinical trials randomizzati hanno studiato l'uso del rimonabant^(17, 19-21): il Rimonabant In Obesity (RIO) Europe trial e il RIO-North America trial hanno coinvolto pazienti obesi; il RIO-Lipids e il RIO-Diabetes trials hanno coinvolto pazienti con dislipidemia e DM2, rispettivamente. Questi trials mostrano simili effetti del rimonabant sul peso corporeo e sui fattori di rischio cardiovascolare, sui livelli di HDL-C, trigliceridi e sulla prevalenza di sindrome metabolica^(17,19-21). In aggiunta, il RIO-Lipids trial mostra che circa la metà degli effetti del rimonabant su HDL-C e trigliceridi è indipendente dalla perdita di peso e può essere correlata all'incremento dei livelli di adiponectina⁽²⁰⁾. Tuttavia, sono stati riportati eventi avversi seri come un'incrementata incidenza di disturbi psichiatrici (ansia, depressione, irritabilità e aggressione) nel 26% dei pazienti in terapia

con rimonabant vs 14% del placebo⁽²²⁾. Pertanto, nel 2008, l'EMA ha annunciato la sospensione del rimonabant a causa di un aumentato rischio di patologie psichiatriche⁽²³⁾.

Farmaci antiobesità disponibili in Italia: orlistat

L'orlistat è un inibitore della lipasi gastrica e pancreatica che agisce a livello del tratto gastrointestinale. Quando assunto con cibi grassi, inibisce l'idrolisi dei trigliceridi così da ridurre l'assorbimento di monogliceridi e degli acidi grassi liberi, con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di grassi di circa il 30%. In una metanalisi, che ha coinvolto 10.631 partecipanti con BMI medio 36 kg/m², l'orlistat (120 mg 3 volte al giorno) si è mostrato in grado di indurre una perdita di peso di 2,9 Kg in più rispetto al placebo (p<0.001)^(3,24). La perdita di peso è approssimativamente tra il 5 e il 10% rispetto al peso iniziale e si associa a miglioramento del profilo lipidico, del profilo glicemico⁽²⁵⁾ e della pressione arteriosa⁽²⁶⁾, nonché ad una riduzione (p<0.001) dei livelli di TNFα e IL 6⁽²⁷⁾. I principali effetti collaterali dell'orlistat sono prevalentemente gastrointestinali e comprendono scariche di diarrea, steatorrea, dolori addominali, flatulenza e quindi è controindicato in pazienti con sindrome da malassorbimento cronico, in donne in gravidanza o in pazienti con ipersensibilità al farmaco. Gli effetti collaterali gastrointestinali si osservano prevalentemente in pazienti che assumono una dieta ricca in grassi; il farmaco, pertanto, facilita l'adesione ad una dieta più corretta e potrebbe avere un effetto "educativo" sul paziente obeso. L'orlistat riduce l'assorbimento delle vitamine liposolubili, pertanto è raccomandata l'assunzione di supplementi vitaminici⁽²⁸⁾.

In seguito al ritiro dal mercato della sibutramina, l'orlistat è ora il solo farmaco disponibile per la terapia a lungo termine dell'obesità, sia negli USA che in Europa (Italia compresa).

Farmaci antiobesità in corso di sperimentazione clinica

La storia dei farmaci anti-obesità è stata travagliata, con interrogativi che riguardano non solo l'efficacia ma soprattutto gli effetti collaterali. A riaccendere le speranze è stata la recente approvazione, da parte della Food and Drug Administration, l'agenzia Usa per il controllo dei farmaci, di due molecole antiobesità: Lorcaserina e Fentermina-Topiramato.

Agonisti serotoninergici: lorcaserina

La serotonina media i suoi effetti attraverso 14 tipi diversi di recettori. La sottofamiglia 5HT2 contiene 3

Tabella 2. Lorcaserina: effetti sul peso corporeo dei principali trials di fase 3.

	BLOOM (35)	BLOSSOM (34)	BLOOM DM (36)
Pazienti	Non diabetici – età 18-65 a		DM2 (HbA1c 7-10%)
IMC range (Kg/m²)	30-45 o 27- 45 + comorbidità	30-45 o 27- 29.9 + comorbidità	27-45
N	3182	4008	604
Lorcaserina BID	1595	1603	256
Lorcaserina QD	0	802	95
Durata	2 anni	1 anno	1 anno
Modifiche dello stile di vita	Dieta 600kcal +programma di attività fisica +incontri mensili		
% pz che perdono ≥5% del p.c. vs PBO	47.5% LOR vs 20.3% PBO	47.2% LOR vs 25.0% PBO	37.5% LOR vs 16.1% PBO
% pz che perdono ≥10% del p.c. vs PBO	22.6% LOR vs 7.7% PBO	22.6% LOR vs 9.7% PBO	16.3% LOR vs 4.4 % PBO

distinti sottotipi, 5HT2a, 5HT2b, 5HT2c, attivate da un comune pathway che include l'attivazione delle G-protein^(29,30).

Il recettore 5HT2c è espresso a livello del SNC ed interviene nel controllo dell'umore e dell'appetito. Questo recettore a livello ipotalamico modula l'intake di cibo attraverso l'attivazione del sistema pro-opiomelanocortina (POMC) inducendo ipofagia e aumentando il senso di sazietà⁽³¹⁾, caratteristiche che lo rendono bersaglio ideale di farmaci per il trattamento dell'obesità. Il principale limite allo sviluppo degli agonisti 5HT2c è stata la mancanza di selettività. L'attivazione del recettore 5HT2a può indurre allucinazioni, mentre l'attivazione di 5HT2b, espresso nelle cellule interstiziali delle valvole cardiache, è stata implicata nello sviluppo di insufficienza valvolare e di possibile ipertensione polmonare, associate all'uso di fenfluramina e dexfenfluramina⁽³²⁾, motivo per il quale fenfluramina e dexfenfluramina sono state ritirate dal mercato.

La lorcaserina è un nuovo potente agonista del recettore per la serotonina 5HT2C che mostra elevata selettività verso il sottotipo recettoriale 2c, 15 volte maggiore rispetto al recettore 5HT2a e 100 volte maggiore rispetto a 5HT2b⁽³⁰⁾.

Studi di breve durata (4-12 settimane) hanno dimostrato una significativa e progressiva perdita di peso alle dosi di 10 mg e 15 mg 1v/die (QD) o 10 mg 2v/die (BIS)⁽³¹⁾.

L'efficacia e la sicurezza di Lorcaserina per il trattamento dell'obesità è stata valutata in 3 diversi trials controllati, randomizzati a doppio cieco che hanno posto le basi per l'approvazione del farmaco da parte della FDA il 27 giugno 2012.

I primi 2 trials^(33,34) sono stati effettuati in pazienti obesi tra i 18 e i 65 anni, mentre il terzo⁽³⁵⁾ ha studiato soggetti con DM2 (Tabella 2). L'outcome primario di questi studi era la perdita di peso ad un anno, valutata come percentuale di pazienti che raggiungevano una

perdita di peso pari o maggiore al 5% o percentuale di pazienti che raggiungevano una perdita di peso pari o maggiore del 10% rispetto al basale e la variazione media del peso.

Il BLOSSOM (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) trial ha studiato 4008 pazienti obesi (IMC 30-45 kg/m²) o sovrappeso (IMC 27-29.9 kg/m²) in presenza di comorbidità concomitanti come ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattia cardiovascolare, IGT (impairedglucosetolerance), sleep apnea⁽³³⁾ randomizzati a ricevere lorcaserina 10 mg QD (n=801), lorcaserina 10 mg BID (n=1602), o

placebo (n=1601) per 52 settimane associati a modifiche dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, incontri mensili). Dopo 1 anno di trattamento il 47.2% dei pazienti che ricevevano lorcaserina BID presentavano una riduzione del 5% del peso corporeo versus il 40.2% di quelli che ricevevano lorcaserina QD e il 25% di coloro che ricevevano il placebo ($P<0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). Ottenevano una perdita di peso maggiore del 10% del basale, il 22.6% dei pazienti che ricevevano lorcaserina BID, il 17.4% di quelli che ricevevano lorcaserina QD, e il 9.7% di coloro che ricevevano placebo ($P<0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). In assoluto, la perdita di peso corporeo è stata di 5.8 kg, 4.7 kg e 2.9 kg per lorcaserina BID, lorcaserina QD e placebo, rispettivamente⁽³³⁾; la lorcaserina BID determina una perdita di peso significativamente maggiore rispetto alla lorcaserina QD ($p<0.01$)⁽³³⁾.

Il secondo studio, il BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) study, ha arruolato 3182 soggetti tra i 18 e i 65 anni con IMC basale tra 30 e 45 kg/m² o tra 27 to 45 kg/m² in presenza di patologie concomitanti (ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare, dislipidemia, IGT, sleep apnea⁽³⁴⁾). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere lorcaserina 10 mg BID (n=1595) o placebo (n=1587) per 52 settimane, quindi alla 52 settimana coloro che avevano assunto placebo continuavano per altre 52 settimane (n=697), mentre coloro che avevano assunto lorcaserina venivano randomizzati in un rapporto 2: 1 a continuare con lorcaserina (n=573) o a passare al placebo (n=283).

Ad un anno, il 47.5% dei pazienti che ricevevano lorcaserina e il 20.3% di coloro che ricevevano placebo ($p<0.001$) raggiungevano una perdita di peso del 5% e tale perdita di peso veniva mantenuta dopo 104 settimane in coloro che continuavano ad assumere lorcaserina (lorcaserina vs placebo 67.9% vs 50.3%, $P<0.001$). La perdita di peso è stata del 5.8% (5.8 kg) per lorcaserina rispetto al 2.2% (2.2 kg) per il placebo⁽³⁴⁾.

Il terzo studio, il BLOOM-DM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes Mellitus) ha arruolato soggetti diabetici con IMC 27-45 kg/m², HbA1c tra 7% e 10%, in terapia con metformina e/o sulfonilurea⁽³⁵⁾. I pazienti, stratificati al baseline in base alla terapia ipoglicemizzante, venivano randomizzati a ricevere per 52 settimane lorcaserina 10 mg BID (n=256), lorcaserina 10 mg QD (n=95), o placebo (n=253) in aggiunta ad un counseling nutrizionale ad ogni visita. Circa il 44.7% dei pazienti che assumevano lorcaserina QD e il 37.5% di quelli che assumevano lorcaserina BID, raggiungevano una perdita di peso del 5% rispetto al 16.1% del gruppo placebo ($P < 0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). Una riduzione del 10% del peso rispetto al basale si osservava nel 4.4% del gruppo placebo, nel 16.3% del gruppo lorcaserina BID e nel 18.1% del gruppo lorcaserina QD ($P < 0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). La perdita di peso è stata di 4.7 kg per lorcaserina BID, 5 kg per lorcaserina QD e 1.6 kg per il placebo. Il trattamento con lorcaserina si associa anche ad una riduzione dei livelli di HbA1c ($-0.9 \pm 0.06\%$ BID; $1.0 \pm 0.09\%$ QD; $0.4 \pm 0.06\%$ P; $p < 0.001$) e della glicemia a digiuno ($-27.4 \pm 2.5\%$ BID; $28.4 \pm 3.8\%$ QD; $11.9 \pm 2.5\%$ P; $p < 0.05$)⁽³⁵⁾.

Dopo 52 settimane di terapia, la lorcaserina è in grado di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare, determinando una riduzione della circonferenza vita, della pressione arteriosa, del colesterolo LDL e dei trigliceridi⁽³⁶⁾, sebbene la significatività clinica di queste riduzioni sia modesta⁽³⁶⁾ (Tabella 3).

La lorcaserina sembra ben tollerata; gli effetti indesiderati più comuni sono stati: cefalea, nausea, vertigini, astenia, secchezza delle fauci, stipsi. Nei pazienti con diabete, gli effetti collaterali sono stati, oltre all'ipoglicemia, cefalea, dolori articolari, tosse e astenia (Tabella 4)⁽³⁶⁾.

Un aspetto importante è che, ad un anno, il rischio relativo di valvulopatia definita dai criteri FDA nei pazienti trattati con lorcaserina, è paragonabile a quella dei pazienti che ricevono placebo (1.16; 95% IC 0.81-1.67)⁽³³⁾.

Tuttavia la lorcaserina non è stata studiata in pazienti con patologia valvolare seria pertanto dovrebbe essere usata con cautela in presenza di tali condizioni.

Tabella 3. Lorcaserina e Fentermina-Topiramato: effetti sul profilo di rischio cardiovascolare; i valori sono espressi come media (limiti di confidenza al 95%).

	LORCASERINA (37)	FENTERMINA-TOPIRAMATO
Circonferenza vita (cm)	-2.51 (-3.04,-1.99)	-9.2 (-9.8, -8.6)
PAS (mmHg)	-0.61 (-1.16,-0.07)	-5.6 (-6.5, -4.6)
PAD (mmHg)	-0.49 (-0.88, -0.11)	-3.8 (-4.4, -3.2)
Col TOT (%)	-1.06 (-1.07, -0.42)	-6.3 (-7.4, -5.3)
Col LDL	-1.29 (-2.32, -0.25)	-6.9 (-8.6, -5.2)
Col HDL	1.82 (-0.05, 3.70)	6.8 (5.5, 8.1)
Trigliceridi	-4.7 (-6.53, -2.87)	-10.6 (-13.9, -7.3)
HbA1c (%)		-0.1 (-0.1, 0)

Fentermina-Topiramato

Fentermina-Topiramato è un nuovo farmaco per il trattamento dell'obesità costituito dall'associazione di Fentermina, molecola anoressizzante ad azione noradrenergica, e Topiramato, farmaco antiepilettico e anti-convulsivante.

La Fentermina è un amina simpatico-mimetica, approvata dal FDA nel 1959 per il trattamento a breve termine dell'obesità alla dose di 37.5 mg/die⁽³⁷⁾, per la quale non sono stati riportati trials randomizzati controllati a lungo termine (>1 anno).

Il Topiramato è un monosaccaride derivato funzionalmente dal sulfamato, approvato per il trattamento dell'epilessia nel 1996 e per la prevenzione dell'emigrania nel 2004⁽³⁷⁾. Gli effetti anoressizzanti del Topiramato sono sconosciuti, ma sembrano essere mediati da neurotrasmettitori o dovuti all'inibizione dell'anidrasi carbonica. Trials randomizzati controllati mostrano che in soggetti obesi, il Topiramato in monoterapia produce una perdita di peso di circa 6-8 Kg dopo 24 settimane di terapia e migliora il profilo lipidico e glicemico e la pressione arteriosa. Tuttavia eventi avversi neuropsichiatrici ne limitano l'uso come singolo agente alle dosi ottimali per la perdita di peso.

Dal momento che diversi pathways neuronali e periferici sono implicati nella regolazione dell'intake di

Tabella 4. Lorcaserina: eventi avversi.

% di pazienti	BLOOM (35) - BLOSSOM (34)		BLOOM-DM (36)	
	Placebo (n 3185)	Lorcaserina 10 mg (n 3195)	Placebo (n 252)	Lorcaserina 10 mg (n 256)
Cefalea	10.1	16.8	7.1	14.5
Infezioni respiratorie	12.3	13.7	14.7	13.7
Vertigini	3.8	8.5	6.3	7.0
Nausea	5.3	8.3	7.9	9.4
Infezioni urinarie	5.4	6.5	6.0	9.0
costipazione	3.9	5.8	4.8	4.3
Secchezza fauci	2.3	5.3	1.2	1.6

Tabella 5. Fentermina-Topiramato: effetti sul peso corporeo nei principali trials di fase 3 [**p*<0.0001 vs placebo (PBO); **p*<0.05 vs placebo].

	EQUIP (39)	CONQUER (40)	SEQUEL (41)
Pazienti	età 18-70a		
IMC range (Kg/m ²)	>35	27-45 + comorbidità	27-45 + comorbidità
N	1267	2487	676
F/T 3.75-23 mg	241	0	0
F/T 7.5-46 mg	0	498	153
F/T 15-92 mg	512	995	295
Durata	1 anno	1 anno	2 anni
Modifiche dello stile di vita	Dieta 600kcal + programma di attività fisica + incontri mensili		
% pz che perdono ≥5% del peso corporeo vs placebo	17.3 (PBO) 44.9 (F/T 3.75-23) ^o 66.7 (F/T 15-92) ^o	21 (PBO) 62 (F/T 7.5-46)* 70 (F/T 15-92)*	30 (PBO) 75.2 (F/T 7.5-46)* 79.3 (F/T 15-92)*
↓ del peso corporeo (% vs basale)	-1.6 (PBO) -5.1 (F/T 3.75-23) -10.9 (F/T 15-92)	-1.2 (PBO) -7.8 (F/T 7.5-46)* -9.8 (F/T 15-92)*	-1.8 (PBO) -9.3 (F/T 7.5-46)* -10.5 (F/T 15-92)*

cibo, della sazietà e dell'omeostasi energetica, la combinazione di questi due farmaci con effetti additivi e sinergici ne potrebbe migliorare la tollerabilità.

Tre studi clinici⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ ne hanno dimostrato l'efficacia sul peso e su molti parametri metabolici in pazienti obesi, un terzo studio su pazienti diabetici sembra suggerire una modesta riduzione dell'HbA1c (Tabella 5).

Il trial EQUIP (Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial) ha arruolato pazienti tra i 18 e i 70 anni con IMC >35 kg/m², glicemia a digiuno >100 mg/dl, e pressione arteriosa >140/90 mmHg⁽³⁸⁾. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (n=512), Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg (n=241), o placebo (n=514) per 52 settimane. Tutti i partecipanti ricevevano un counseling sullo stile di vita.

L'outcome primario, la perdita di peso percentuale a 52 settimane, è raggiunto dal 10.9% dei pazienti in terapia con Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, dal 5.1% dei pazienti con Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg e dal 1.6% del gruppo placebo (*p*< 0.001 per entrambe le dosi vs placebo).

La perdita assoluta di peso è stata pari a 14.7 kg per Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, 7 kg per Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg, e 1.8 kg per il placebo.

Entrambe le dosi di Fentermina-Topiramato riducono gli outcomes secondari (circonferenza vita, PAS, PAD, glicemia a digiuno, profilo lipidico), sebbene Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg sia più efficace.

Nel CONQUER study (Effects of Low-Dose, Controlled-Release, Phentermine Plus Topiramate Combination on Weight and Associated Comorbidities in Overweight and Obese Adults) i partecipanti sono stati randomizzati a Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg (n=498), Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (n=995), o placebo (n=994)⁽³⁹⁾.

La perdita di peso è stata del 7.8% (8.1 kg) con Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg, 9.8% (10.2 kg) per Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, e 1.2% (1.8 kg) per placebo (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Il 21%, 62%, e 70% raggiungono una perdita del 5% del peso corporeo, rispettivamente con placebo, Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg, e Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo).

L'analisi di un sottogruppo di partecipanti con dislipidemia e ipertensione arteriosa, ha evidenziato che il trattamento con Fentermina-Topiramato migliora il profilo di rischio cardiovascolare, riducendo pressione arteriosa e trigliceridi, aumentando le HDL-C e riducendo l'uso di farmaci ipolipidizzanti e anti ipertensivi⁽⁴¹⁾ (Tabella 3).

Il SEQUEL study è l'estensione ad 1 anno del CONQUER trial; i pazienti che completano il CONQUER study continuano il trattamento originario per altre 52 settimane (227 placebo, 153 Fentermina-Topiramato 7.5mg/46 mg, e 295 Fentermina-Topiramato 15 mg/92)⁽⁴⁰⁾. Dopo 104 settimane, la perdita di peso percentuale è stata pari 1.8% (2.1 kg) con placebo, 9.3% (9.6 kg) con Fentermina-Topiramato 7.5 mg/15 mg e 10.5% (10.9 kg) con Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Quasi l'80% dei partecipanti che ricevono Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg ottengono una riduzione del peso corporeo pari al 5% del basale rispetto al 75% di coloro che ricevono Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg e il 30% del gruppo placebo (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Tali risultati indicano che la perdita di peso è mantenuta durante il secondo anno di trattamento⁽⁴⁰⁾.

Un quarto trial⁽⁴²⁾, su pazienti diabetici ha evidenziato che la terapia con Phentermina-Topiramato 15/92 mg per 28 settimane determina oltre che una significativa riduzione del peso corporeo (9.41Kg vs 2.71 del placebo, *p*<0.001) una riduzione dello 0,3% dell'emoglobina glicata che è statisticamente significativa rispetto al placebo.

I più comuni eventi avversi osservati nei trial clinici includono parestesia, secchezza delle fauci, vertigini, disgeusia, insonnia, stipsi^(38, 39), con un'incidenza che si riduce marcatamente nel secondo anno di trattamento⁽⁴⁰⁾ (Tabella 6).

Nei pazienti con diabete tra gli effetti collaterali va considerato anche il rischio di ipoglicemia.

In base ai risultati di questi studi, Lorcaserina e Fentermina-Topiramato sono stati approvati per il trattamento dell'obesità in pazienti con IMC >30 kg/m² o

IMC >27 kg/m² in presenza di almeno una comorbidità (ipertensione arteriosa, Diabete mellito tipo 2, dislipidemia) in associazione ad un programma di dieta e attività fisica. La Lorcaserina sarà disponibile in capsule da 10mg da assumere 2 volte al giorno, ogni 12 ore. È raccomandata la sospensione del farmaco se non si ottiene almeno il 5% di perdita di peso corporeo dopo 12 settimane di terapia, in quanto è improbabile che un trattamento più prolungato possa portare ad una perdita di peso significativa. La terapia con Fentermina-Topiramato inizia con la dose di 3.75/23 mg in unica somministrazione mattutina e dopo 14 giorni si aumenta a 7.5/46 mg. Se dopo 12 settimane non si ottiene un calo ponderale di almeno il 3%, è consigliabile sospendere la terapia o incrementare progressivamente fino al massimo dosaggio. È comunque raccomandata la sospensione del farmaco se non si ottiene almeno il 5% di perdita di peso corporeo dopo 12 settimane di terapia.

Tabella 6. Fentermina-Topiramato: eventi avversi (*p<0.0001 vs placebo; Sp>0.0005 vs placebo; ^p<0.0007 vs placebo; ^p<0.005 vs placebo).

% di pazienti	EQUIP (N= 1264) 56 week			CONQUER (N= 2485) 56 week			SEQUEL (N= 676) 108 week		
	placebo	Low	Full	placebo	Low	Full	placebo	Low	Full
Secchezza fauci	3.7	6.7	17.0*	2.0	13.0*	21.0*	0.4	0.7	1.4
Parestesia	1.9	4.2	18.8*	2.0	14.0*	21.0*	0.0	0.7	3.4
Costipazione	6.8	7.9	14.1*	6.0	15.0*	17.0*	3.1	7.2	4.1
Disgeusia	1.0	1.3	8.4*	1.1	7.0*	10.0*	0.0	0.7	1.0
Insonnia	4.9	5.0	7.8	5.0	6.0	10.0*	3.5	5.9	3.7
Vertigini	4.1	2.9	5.7	3.0	7.0§	10.0*	0.9	1.3	0.3
Disturbi dell'attenzione	0.6	0.4	3.5°	0.8	2.0	4.0*			
Irritabilità	0.6	1.7	4.5*	0.8	3	7.0*			
Depressione	1.2	3.3	4.7°	3.0	3.0	4.0	7.9	3.9	8.1

Pochi sono i dati su soggetti non diabetici: è riportata una perdita di peso di circa 3 Kg in 24 settimane di terapia. In pazienti che continuano il trattamento per più di 3 anni, è stata riportata una perdita di peso pari a ~5.3-5.7 kg^(46,47); la terapia con exenatide può portare ad una perdita di peso di circa 4 kg in più rispetto a quanto si ottiene nel gruppo trattato con le modifiche dello stile di vita + placebo⁽⁴⁷⁾.

Nello studio LEAD-2, la liraglutide associata alla metformina si è dimostrata più efficace nel ridurre il peso corporeo (riduzione media del peso corporeo: 2.1, 3.0, 2.9 con 0.6, 1.2, 1.8 mg di liraglutide, rispettivamente) rispetto al gruppo di controllo (metformina in monoterapia e metformina + glimepiride) dopo 2 anni di trattamento. La perdita di peso era significativamente maggiore nel gruppo Liraglutide + Metformina rispetto al gruppo Glimepiride + Metformina (0.70 Kg; p<0.0001) e nei gruppi Liraglutide 1.2 + Metformina e Liraglutide 1.8 + Metformina vs Metformina in monoterapia (1.8 Kg; p=0.02 e p=0.04 per 1.2 e 1.8 rispettivamente)⁽⁴⁸⁾.

Un'altra metanalisi, che ha valutato gli effetti di liraglutide e exenatide su peso corporeo, frequenza cardiaca e pressione arteriosa, conferma una significativa riduzione del peso corporeo con gli analoghi del GLP1: il peso si riduce di 3.31 Kg (da -4.05a -2.57) rispetto al controllo attivo e di 1.22 Kg (da -1.51 a -0.93 Kg) rispetto al placebo⁽⁴⁹⁾.

Conclusioni

Obiettivi a lungo termine nella gestione dell'obesità sono molto difficili da raggiungere con le attuali opzioni terapeutiche.

Diversi farmaci già approvati, come la sibutramina e il rimonabant, sono stati ritirati dal mercato a causa di effetti collaterali.

Farmaci ipoglicemizzanti con effetti antiobesità

Esistono diversi farmaci ipoglicemizzanti che favoriscono il calo ponderale anche se al momento non presentano indicazioni specifiche per il trattamento dell'obesità. La metformina, è l'unico farmaco anti-diabete che è stato dimostrato, in studi clinici a lungo termine, in grado di ridurre la mortalità e prevenire lo sviluppo di diabete⁽⁴³⁾; in alcuni studi la perdita di peso con questo farmaco è stata osservata anche in individui non diabetici. La metformina non è approvata per la terapia dell'obesità ma è farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2, soprattutto nei pazienti in sovrappeso o obesi.

Liraglutide e exenatide, sono analoghi del GLP1 (glucagon-like peptide 1), utilizzati per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Come il GLP-1 sopprimono l'appetito, ritardano lo svuotamento gastrico e riducono il peso corporeo, anche in individui non diabetici⁽⁴⁴⁾. Questi farmaci al momento non hanno indicazioni per il trattamento dell'obesità ma per il controllo glicemico nei pazienti con diabete tipo 2.

Una recente meta-analisi di Fakhoury et al.⁽⁴⁵⁾ su 38 clinical trials placebo-controllati ha valutato l'efficacia e la sicurezza di farmaci ad azione incretinica in pazienti con diabete tipo 2. La meta-analisi conferma un'associazione positiva tra l'uso di exenatide e una significativa perdita di peso (da 2 a 4 Kg).

Non vi sono al momento molte opzioni farmacologiche disponibili e alcuni dei farmaci offrono vantaggi limitati rispetto all'intervento sullo stile di vita; inoltre, il costo e gli effetti collaterali impongono di limitare il loro utilizzo a casi particolari. Nel paziente diabetico di tipo 2 obeso occorre attentamente valutare gli effetti dei diversi farmaci ipoglicemizzanti sul peso corporeo privilegiando, se non ci sono ragioni ostative, l'uso di quelli maggiormente efficaci sulla riduzione ponderale (Metformina, Analoghi del GLP1).

Lorcaserina e Fentermina-Topiramato sono stati recentemente approvati per la terapia dell'obesità. I risultati dei trials clinici sono molto promettenti ma al momento gravati da non trascurabili effetti collaterali.

Uno dei maggiori limiti alla diffusione di questi agenti sarà il loro costo. Si stima un costo annuale di circa 1500\$ per la lorcaserina e circa \$2200 per Fentermina-Topiramato; il costo per ogni kg perso è approssimativamente \$265 per lorcaserina e \$180 per Fentermina-Topiramato, rispettivamente⁽⁵⁰⁾.

Il trattamento farmacologico dell'obesità diminuisce il peso corporeo e sembra in grado di ridurre anche il rischio di patologie associate all'obesità. Pertanto, trials clinici di lunga durata sono necessari per determinare se questi nuovi farmaci producono eventuali riduzioni negli outcomes clinici, cardiovascolari e di mortalità, e per valutare il rapporto efficacia/effetti collaterali della terapia medica a confronto con quello della chirurgia bariatrica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 366: 1197-1209, 2005.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-1428, 2005.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD004094, 2004.
- Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs* 10 (5): 321-34, 2010.
- World Health Organisation (WHO). Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic - Report of a WHO Consultation on Obesity, 3-5 June 1997. WHO/NUT/NCD/98.1 1998.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and risk of heart failure. *N Engl J Med* 347(5): 305-13, 2002.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med* 363: 2211-9, 2010.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 357: 741-52, 2007.
- Sjöström L. Surgical intervention as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine* 13: 213-30, 2000.
- Khan A, Raza S, Khan Y, et al. Current Updates in the Medical Management of Obesity. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 6: 000-000, 2012.
- James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weightloss: A randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. *Lancet* 356(9248): 2119-25, 2000.
- Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(4): 600-5, 2004.
- Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 28: 2915-2923, 2007.
- European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine. Press release of the European Medicines Agency, London, January 21, 2010. Available from: URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>.
- James WT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* 363: 905-17, 2010.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 3: 771-784, 2004.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365: 1389-1397, 2005.
- Butler H, Korbonits M. Cannabinoids for clinicians: the rise and fall of the cannabinoid antagonists. *Eur J Endocrinol* 161: 655-662, 2009.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761-775, 2006.
- Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353: 2121-2134, 2005.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 368: 1660-1672, 2006.
- Samat A, Tomlinson B, Taheri S, et al. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 3: 187-193, 2008.
- Li M, Cheung BM. Pharmacotherapy for obesity. *Br J Clin Pharmacol* 68: 804-810, 2009.
- Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142: 532-546, 2005.
- Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 25 (9): 1123-8, 2002.
- Schneider R, Goltzman B, Turkot S, et al. Effect of weight loss on blood pressure, arterial compliance, and insulin resistance in normotensive obese subjects. *Am J Med Sci* 330: 157-160, 2005.
- Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F. Decreasing levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab* 5(3): 195-201, 2003.
- Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. *Drug Saf* 31(1): 53-65, 2008.
- Miller KJ. Serotonin 5HT2c receptor agonist: potential for the treatment of obesity. *Mol Interv* 5(5): 282-291, 2005.

30. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, et al. Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine_{2C}Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 325: 577-87, 2008.
31. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT_{2C}agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 17(3): 494-503, 2009.
32. Bello NT, Liang NC. The use of serotonergic drugs to treat obesity - is there any hope? *Drug Des Devel Ther* 5: 95-109, 2011.
33. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight-loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3067-3077, 2011.
34. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363: 245-256, 2010.
35. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* 20: 1426-1436, 2012.
36. Chan EW, He Y, Chu CSL, et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obesity Reviews* 14: 383-392, 2013.
37. Harold Bays. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8(12): 1777-1801, 2010.
38. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial. *Obesity* 20: 330-342, 2011.
39. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377: 1341-1352, 2011.
40. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 95: 297-308, 2012.
41. Davidson MH, Tonstad S, Oparil S, et al. Changes in Cardiovascular Risk Associated With Phentermine and Topiramate Extended-Release in Participants With Comorbidities and a Body Mass Index ≥ 27 kg/m². *Am J Cardiol* 111: 1131-1138, 2013.
42. Clinical Trials.gov NCT00600067.
43. Holman RR, Paul SK, Bethal MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
44. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 86(1): 44-57, 2010.
45. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24(1): 275-86, 2008.
46. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 123 (5): 468-e9-17, 2010.
47. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 204-212, 2013.
48. Robinson LE, Holt TA, Rees K et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3: e001986, 2013.
49. Taylor JR, Dietrich E, and Powell JG. New and Emerging Pharmacologic Therapies for Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Obesity. *Clinical Therapeutics* 35(1): A3-A17, 2013.

