

Il “problema obesità” visto dall'internista



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 407-411

Maria Teresa Guagnano, Maria Rosaria Manigrasso, Fabio Capani, Giovanni Davì

Dipartimento di Medicina e Scienza dell'Invecchiamento, Università “G. d'Annunzio” Chieti - Pescara.

The “problem Obesity”: The opinion of the internal medicine specialists

The prevalence of obesity has reached epidemic dimension in industrialized countries and it is known that obesity is associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Commonly, obesity is defined by the Body Mass Index (BMI). However, BMI fails to consider body fat distribution. The relationship between the risk of metabolic-cardiovascular diseases and body fat distribution indices such as the waist-to-hip ratio (WHR) and the waist circumference, rather than measures of the degree of body fatness as expressed by BMI, has long been recognized. Recently, clinical and epidemiological research has found waist circumference to be the best anthropometric indicator of both total body fat and intra-abdominal fat mass. Android or visceral obesity is associated with metabolic syndrome and increased cardiovascular morbidity and mortality through a variety of molecular mechanisms possibly linking the metabolic syndrome to hemostatic and vascular abnormalities.

Obesity guidelines suggest the need for weight reduction using behavioural change to reduce caloric intake and increasing physical activity. A realistic goal for weight reduction is to reduce body weight by 5% to 10% over a period of 6 to 12 months.

Combined intervention of a low calories diet, increased physical activity, and behaviour therapy provides better outcomes for long-term weight reduction and weight maintenance than programs that use only one or two of these modalities. The drugs used to promote weight loss have been anorexiant or appetite suppressants. All classes of anorexiant drugs affect neurotransmitters in the brain. The new agent sibutramine has norepinephrine and serotonin effects. Another new agent, orlistat, has a different mechanism of action, the reduction of fat absorption. Weight loss drugs approved by the FDA for long-term use may be useful as an adjunct to diet, physical activity and behaviour therapy for patients with a BMI of ≥ 30 with no concomitant obesity-related risk factors or diseases, and for patients with a BMI of ≥ 27 with concomitant obesity-related risk factors or diseases.

KEY WORDS: Anorexiant drugs, Metabolic Syndrome, Obesity.

Diffusione dell'Obesità

L'obesità ha raggiunto dimensioni epidemiche specie nei paesi industrializzati e rappresenta un importante fattore di rischio per numerose malattie croniche, tra cui ipertensione, dislipidemia, diabete, malattie cardiovascolari, apnea notturna, artrosi e alcune forme tumorali maligne (Tab. I).

L'obesità è definita dall'eccesso di tessuto adiposo corporeo e viene classificata in base ai valori del Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)¹. Nel 1959 le tabelle della Metropolitan Life Insurance Companies (MLIC) proponevano come peso ideale quello corrispondente a valori di

BMI di 21-22². In seguito le MLICs pubblicarono un aggiornamento delle loro tabelle, per cui il BMI corrispondente ad una migliore aspettativa di vita era compreso tra 22 e 24³.

I dati del NHANES III mostrano che oltre il 70% dei maschi adulti negli USA presentano valori di sovrappeso

TABELLA I – Prevalenza di malattie concomitanti nei pazienti obesi.

Diabete di tipo 2	57%
Ipertensione	17%
Insufficienza coronarica	17%
Patologia colecistica	30%
Osteoartrosi	14%
Tumori del seno	11%
Tumori dell'utero	11%
Tumori del colon	11%

Per la corrispondenza: Prof. Maria Teresa Guagnano, Università di Chieti. Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Sezione di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Via dei Vestini, 66100 Chieti.

modificata da Wolf et al.⁴⁰.

so (BMI >25) o obesità (BMI >30) ¹. Nel decennio 1980-1990 si sono osservati drammatici aumenti sino, in qualche nazione, alla triplicazione del fenomeno nel successivo decennio 1990-2000 ^{4,5}. In Italia la prevalenza di obesità è differente a seconda delle regioni: molto più elevata nel sud e nelle isole rispetto al centro e al nord. I dati ISTAT del 2001, rivelano che in Italia la prevalenza di obesità è tra il 9 e il 10%: valori molto più bassi di quelli di molti altri Paesi del mondo occidentale ¹.

È stato universalmente dimostrato che valori di BMI >30 si associano a progressiva riduzione dell'aspettativa di vita. Il solo valore di BMI, tuttavia, presenta il grosso limite di non tenere in considerazione la distribuzione regionale del tessuto adiposo.

A partire dagli anni '80, numerosi studi prospettici ed epidemiologici hanno dimostrato che, in entrambi i sessi, il tipo di distribuzione regionale del tessuto adiposo è un importante predittore di malattie cardiovascolari e diabete mellito ⁶. È infatti ormai noto che, a parità di BMI, la distribuzione viscerale del grasso corporeo si associa a maggior rischio di morbilità e mortalità ⁷. La distribuzione regionale del grasso corporeo è di gran lunga più importante della quantità totale di grasso, misurata dal BMI. Una quantità elevata di adiposità viscerale rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, anche con valori di BMI < 25, cioè normali ⁸. Il gold standard per la misurazione regionale del grasso corporeo è rappresentato dalla tomografia assiale computerizzata e dalla risonanza magnetica. Tali metodiche non sono tuttavia utilizzabili nella pratica clinica. Più facili e meno costose risultano le misurazioni delle circonferenze della vita e dei fianchi.

Il loro rapporto (*waist to hip ratio* – WHR) è raccomandato in letteratura sin dagli anni '80 e successivamente anche dalle Dietary Guidelines for the Americans, edite ogni 5 anni, per distinguere l'obesità androide, o addominale, o viscerale dalla forma ginoide, o glutea, o sottocutanea ⁹. Il rapporto vita/fianchi e la circonferen-

za vita da sola sono correlati in maniera sovrapponibile ai fattori di rischio per malattia coronarica ¹⁰. Nessuno dei due metodi è risultato significativamente migliore dell'altro nella predizione del rischio. Recentemente si è osservato che un elevato rischio si evidenzia con valori di circonferenza vita > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna. È stato anche osservato tuttavia, che valori di circonferenza vita tra 94 e 102 cm nell'uomo e tra 80 ed 88 cm nella donna risultano già associati ad uno o più fattori di rischio cardiovascolare ¹¹ (Tab. II).

Sindrome Metabolica

Già negli anni '40, Vague classificò l'obesità su base morfologica e distinse la forma ginoide da quella androide, quest'ultima associata a maggior incidenza di diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, aterosclerosi e gotta, gettando così le basi per quella che comunemente oggi si chiama sindrome metabolica ¹².

L'obesità infatti è comunemente associata ad alterazioni metaboliche multiple e a disordini emodinamici, ognuno dei quali è, per sé, un fattore di rischio cardiovascolare indipendente: ridotta tolleranza glucidica o diabete tipo 2 con resistenza insulinica, alterazioni del metabolismo lipidico (elevate LDL, ridotte HDL, ipertrigliceridemia), ipertensione arteriosa ¹³⁻¹⁵.

Tutte queste alterazioni, sono state via via raggruppate in un'unica sindrome denominata, nel corso degli anni, sindrome x ¹⁶, sindrome da insulino-resistenza ^{17,18}, sindrome plurimetabolica ¹⁹. Per la definizione di sindrome metabolica, i criteri diagnostici WHO del 1999 richiedevano: ridotta tolleranza glucidica o diabete associati a resistenza insulinica e almeno 2 tra ipertensione, ipertrigliceridemia e/o ridotte HDL, microalbuminuria, obesità viscerale ²⁰. Tale definizione è stata successivamente modificata dall'Adult Treatment Panel III (ATP III), che considera come criterio diagnostico solo una glicemia a digiuno ≥ 110 mg%, eliminando anche la microalbuminuria e la resistenza insulinica ²¹.

Un'indagine condotta su soggetti obesi ha dimostrato il ruolo cruciale dei FFA provenienti dal grasso viscerale, nell'ambito della stretta associazione tra obesità viscerale, iperinsulinemia, insulino-resistenza e diabete ²². Un aspetto particolare dell'alterazione lipidica associata a obesità viscerale è la presenza di LDL modificate, fortemente aterogene ²³.

Esiste inoltre una significativa associazione tra FFA e pressione arteriosa ed è nota la relazione tra iperinsulinemia, insulino-resistenza ed ipertensione ^{24,25}. Sembra che la resistenza insulinica preceda lo sviluppo di ipertensione stabile nei soggetti ad elevato rischio.

Analogo comportamento sembra avere la *leptina* strettamente correlata alla sensibilità insulinica ²⁶. La leptina, detta anche ormone della sazietà, codificata dal gene *ob* e prodotta dagli adipociti, sembra agire come segnale afferente in un feedback negativo che regola la quantità

TABELLA II – Valutazione dell'obesità: BMI, circonferenza vita e rischio di malattia.

Categoria	BMI	Rischio di insorgenza di complicazioni rispetto al BMI ed alla circonferenza vita	
		Uomini ≤ 102 cm Donne ≤ 88 cm	Uomini > 102 cm Donne > 88 cm
Sottopeso	<18.5	—	—
Normale	18.5-24.9	—	—
Soprappeso	25.0-29.9	Aumentato	Elevato
Obesità	30.0-34.9	Elevato	Molto elevato
	35.0-39.9	Molto elevato	Molto elevato
Grande obesità	≥ 40	Estremamente Elevato	Estremamente elevato

modificata da Clinical Guideline ³⁷

di tessuto adiposo. È stato ipotizzato che essa rappresenti il legame tra obesità ed aumentata morbilità cardiovascolare, per la sua azione proinfiammatoria e proangiogenica ²⁷.

Altro ormone secreto dagli adipociti e capace di ridurre l'insulino-resistenza è l'*adiponectina*.

I livelli basali di quest'ultima risultano diminuiti nell'obesità e nel diabete tipo 2. Inoltre, basse concentrazioni basali giocano un ruolo importante nella patogenesi delle malattie cardiovascolari associate all'obesità ²⁸. Recentemente, infine, è stato studiato un altro peptide, la *ghrelina*, con azione orexigenica, che antagonizza l'azione della leptina e che risulta essere associata all'obesità viscerale ed alla resistenza insulinica ²⁹. Inoltre, singolarmente, tutti i fattori della sindrome metabolica si associano con anomalie del sistema della coagulazione, a partire dall'attivazione delle cellule endoteliali, che promuovono formazione di trombina e di fibrina. L'aggregazione piastrinica aumenta con predisposizione ai microtrombi e risulta attivato il fattore VII, potente pro-coagulante ^{5,11}. È stato dimostrato che, pur essendo l'obesità associata, anche in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, ad un aumento della perossidazione lipidica e dell'attività piastrinica, tali alterazioni sono modificabili con una modesta perdita di peso ³⁰. È stata recentemente dimostrata la capacità del tessuto adiposo, specie omentale, di produrre PAI-I, in pazienti con resistenza insulinica ³¹. Pertanto anche il PAI-I sembra costituire il legame tra obesità viscerale, resistenza insulinica e malattie cardiovascolari ³².

Terapia

Qualunque sia il tipo di obesità (essenziale o secondaria, genetica o ambientale, iperplastica o ipertrofica, androide o ginoide) e qualunque siano i meccanismi ad essa sottesi con le relative complicanze, l'obesità è sempre caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo ed è indubbio il benefico effetto ottenibile con riduzioni di peso anche modeste.

Il mercato del dimagrimento, alimentando una vera e propria industria, offre una miriade di "scelte terapeutiche" a volte assai fantasiose e il più delle volte non supportate da una benché minima evidenza scientifica, che rappresentano spesso una frode e in alcuni casi espongono chi le segue a rischi anche gravi per la salute. Si tratta sempre, comunque, di proposte destinate al fallimento a medio e lungo termine: il paziente inizialmente perde peso, poi senza una strategia terapeutica realmente efficace, riacquista i chili perduti, supera il peso che aveva prima della "terapia" e si innesca così il ben noto fenomeno della "sindrome dello yo-yo" o "*weight cycling syndrome*" che porta ad un progressivo incremento ponderale ^{33,34}. La perdita di peso dovrebbe essere graduale (500-1000 grammi a settimana) e dovrebbe mirare ad ottenere non tanto il "peso ideale", quanto piuttosto

evitare un ulteriore guadagno ed ottenere una riduzione stabile del peso corporeo pari al 5-10% del peso iniziale ³⁵. Il peso perduto viene solitamente recuperato se il paziente non si impegna, a tempo indefinito, a seguire un programma globale di terapia che preveda l'azione combinata di dieta, esercizio fisico e terapia comportamentale ³⁶.

La terapia comportamentale si prefigge non tanto la perdita di peso, quanto la gestione a lungo termine dell'obesità stessa, aiutando il paziente a sviluppare le capacità necessarie a modificare in modo stabile e permanente il suo stile di vita.

I farmaci approvati per la riduzione del peso, sebbene contraddistinti da una modesta efficacia, possono aiutare pazienti obesi accuratamente selezionati a perdere peso e possono ridurre il tasso di riacquisto ponderale. I farmaci dimagranti dovrebbero essere considerati un trattamento aggiuntivo per pazienti che presentino un sostanziale rischio clinico a causa della propria obesità e nei quali i trattamenti non farmacologici non abbiano sortito alcun effetto.

Le linee guida dei National Institutes of Health raccomandano di iniziare la farmacoterapia nei pazienti con un BMI ≥ 30 in assenza di complicanze, o con un BMI ≥ 27 in presenza di complicanze ³⁷.

I farmaci attualmente approvati per la perdita di peso rientrano in due ampie categorie: 1) farmaci che riducono l'apporto alimentare aumentando la sazietà (sibutramina) e 2) farmaci che riducono l'assorbimento a livello intestinale (orlistat).

La *sibutramina* è un'amina terziaria originariamente sviluppata come un potenziale antidepressivo, ma con proprietà di induzione del calo ponderale. Essa inibisce la ricaptazione di serotonina e noradrenalina a livello dell'ipotalamo aumentandone il tempo di contatto con i recettori post-sinaptici. Attraverso questo meccanismo amplifica l'effetto dei due mediatori sul senso di sazietà, con riduzione dell'introito calorico/die, e sul dispendio energetico con aumento del metabolismo basale, prevenendo così l'adattamento metabolico conseguente al calo ponderale ³⁸.

L'*Orlistat* ha un meccanismo d'azione non sistemico, che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari nel tratto gastro-intestinale. Le lipasi gastrointestinali sono gli enzimi coinvolti nell'idrolisi dei trigliceridi alimentari con liberazione di acidi grassi e monogliceridi che vengono poi assorbiti attraverso la parete della mucosa intestinale.

L'*Orlistat*, data la somiglianza strutturale con i trigliceridi, si adatta al sito attivo delle lipasi, formando un complesso enzima-farmaco stabile che viene perso nelle feci (30%).

Alla sospensione del farmaco la digestione e l'assorbimento dei trigliceridi tornano immediatamente ai valori fisiologici, mentre le feci impiegheranno circa 48-72 ore per tornare al contenuto di grassi precedente la terapia ³⁹.

Concludendo, si può quindi affermare che l'obesità è un

TABELLA III – I costi dell'obesità.

Costi diretti
Spesa relativa alla terapia dell'obesità
Spesa relativa alla terapia delle patologie associate
Costi indiretti
Assenze dal lavoro, incidenti sul lavoro
Disoccupazione
Ridotta qualità di vita, emarginazione

fenomeno in continua crescita, ad andamento cronico, che comporta ingenti costi sanitari diretti ed indiretti, che riconosce numerose cause e che necessita pertanto di una terapia integrata (Tab. III).

Riassunto

L'obesità ha raggiunto dimensioni epidemiche e rappresenta un importante fattore di rischio per numerose malattie croniche. In Italia la prevalenza di obesità è compresa tra il 9 e il 10%.

Essa è definita dall'eccesso di tessuto adiposo e viene classificata in base ai valori del Body Mass Index (BMI). La distribuzione regionale del grasso corporeo è di gran lunga più importante della quantità totale di grasso, misurata dal BMI. Il rapporto vita/fianchi e la circonferenza vita da sola sono correlati in maniera sovrapponibile ai fattori di rischio per malattia coronarica. L'obesità è comunemente associata ad alterazioni metaboliche multiple e a disordini emodinamici, ognuno dei quali, per sé, è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente: ridotta tolleranza glucidica o diabete tipo 2, resistenza insulinica, alterazioni del metabolismo lipidico, ipertensione arteriosa. Tali alterazioni, sono state raggruppate in un'unica sindrome denominata sindrome metabolica.

Il trattamento dell'obesità si prefigge una riduzione stabile del peso corporeo pari al 5-10% del peso iniziale e prevede l'azione combinata di dieta, esercizio fisico e terapia comportamentale.

I farmaci dovrebbero essere considerati un trattamento aggiuntivo per pazienti che presentino un rischio clinico e nei quali i trattamenti non farmacologici non abbiano sortito alcun effetto.

I farmaci approvati per la perdita di peso rientrano in due ampie categorie: 1) farmaci che riducono l'apporto alimentare aumentando la sazietà (sibutramina) e 2) farmaci che riducono l'assorbimento di nutrienti (orlistat).

Bibliografia

1) Bosello O, Cuzzolaro M: *Conoscere e curare l'obesità*. Milano: Ed. Kurtis, 2004.

2) Dublin LI: *Relation of obesity to longevity*. N Engl J Med, 1953; 248:971-74.

3) Bray GA: *An approach to the classification and evaluation of obesity*. In Brownell KD, Faiburn CG (eds): *Eating disorders and obesity*. New York: Guilford, 1995; 294-308.

4) Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH: *Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000*. JAMA, 2002; 288:1758-761.

5) World Health Organization: *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. Geneva: WHO, 1997.

6) Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L: *Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 year follow-up of participants in the population study in Göteborg, Sweden*. Br Med J, 1984; 289:1261-263.

7) Bosello O, Zamboni M, Armellini F, Todesco T: *Biological and clinical aspects of regional body fat distribution*. Diab Nutr Metab, 1993; 6:163-71.

8) Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ: *Body fat distribution and 5-year risk of death in older women*. JAMA, 1993; 269:483-87.

9) Schneeman BO, Mendelson R: *Dietary guidelines: Past experience and new approaches*. J Am Diet Assoc, 2002; 102:1498-500.

10) Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, Della Vecchia R, Manigrasso MR, Merlitti D, Riccioni G, Sensi S: *Large waist circumference and risk of hypertension*. Int J Obes, 2001; 25:1360-364.

11) NIH - NHLBI: *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report*. Bethesda, 1998.

12) Vague J: *La différentiation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité*. Presse Med, 1947; 53:339-40.

13) Grundy SM: *Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 1999; 83:25F-29F.

14) Guagnano MT, Ballone E, Pace-Palitti V, Della Vecchia R, D'Orazio N, Manigrasso MR, Sensi S: *Risk factors for hypertension in obese women. The role of weight cycling*. Eur J Clin Nutr, 2000; 54:356-60.

15) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: *Obesity an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. Circulation, 1983; 67:968-77.

16) Reaven GM: *Role of insulin resistance in human diseases*. Diabetes, 1988; 37:1595-607.

17) Beck-Nielsen H: *General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability*. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Drug, 1999; 58(suppl. 1):7-10.

18) De Fronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care, 1999; 14:173-94.

19) Després JP: *Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: Contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome*. Exerc Sport Sci Rev, 1997; 27:271-300.

20) World Health Organization: *Department of noncommunicable disease surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes*

mellitus and its complications. Geneva: WHO, 1999.

21) Adult Treatment Panel III. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: *Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults*. (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001; 285:2486-497.

22) Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH: *Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution*. J Clin Invest, 1986; 78:1648-657.

23) Després JP: *The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: Effect on patient's risk*. Obesity Res, 1998; suppl. 1:8S-17S.

24) Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ: *Hypertension and its treatment influence changes in fasting nonesterified fatty acid concentrations: A link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome?* Metabolism, 2000; 49:81-87.

25) Osei K: *Insulin resistance and systemic hypertension*. Am J Cardiol, 1999; 84:33J-36J.

26) Guagnano MT, Manigrasso MR, Ballone E, Della Vecchia R, Riccioni G, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Davì G: *Association between serum leptin levels and 24-hour blood pressure in obese women*. Obes Res, 2003; 11:549-55.

27) Guagnano MT, Romano M, Falco A, Nutini M, Marinopicolli M, Manigrasso MR, Basili S, Davì G: *Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women*. J Thromb Haemost, 2003; 1:2330-334.

28) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Muratami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Rimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. Nat Med, 2001; 7:941-46.

29) Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: *The associations between plasma adiponectin, ghrelin levels and cardiovascular risk factors*. Eur J Endocrinol, 2004; 150:715-18.

30) Davì G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C: *Platelet activation in obese women*. JAMA, 2002; 288:2008-14.

31) Juhan-Vague I, Alessi MC: *PAI-1, obesity, insulin resistance, and risk of cardiovascular events*. Thromb Haemost, 1997; 78:656-60.

32) Romano M, Guagnano MT, Pacini G, Vigneri S, Falco A, Marinopicolli M, Manigrasso MR, Basili S, Davì G: *Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:5321-326.

33) Bray GA, Greenway FI: *Current and potential drugs for treatment of obesity*. Endocr Rev, 1999; 20:805-75.

34) Guagnano MT, Pace-Palitti V, Carrabs C, Merlitti D, Sensi S: *Weight fluctuations could increase blood pressure in android obese women*. Clin Sci, 1999; 96:677-80.

35) Nisoli E, Carruba MO: *An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an antiobesity drug with a novel mechanism of action*. Obes Rev, 2000; 1:127-39.

36) Weintraub M: *Long-term weight control study: Conclusions*. Clin Pharmacol Ther, 1992; 51:642-46.

37) *Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report*. NIH. Obes Res, 1998; 6 (suppl. 2):515-2095.

38) James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Roissner A, Saris WH, Van Gaal LF: *Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. STORM Group. (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance)*. Lancet, 2000; 356:2119-125.

39) Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M: *Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients*. European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet, 1998; 352:167-72.

40) Wolf AM, Golditz GA: *Current estimates of the economic cost of obesity in the United States*. Obes Res, 1998; 6:97-106.

