

Obezitenin Medikal Tedavisi

Bahri EVREN^{1,a}, Ömercan TOPALOĞLU¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Obezite kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite prevalansı dünya çapında çocuk ve ergenler arasında yükselirken, etkili ve sürdürülebilir tedavilere olan talep artmaktadır. Obezitenin önemli bir kısmı morbiditeyle ilişkilidir. Obezitenin tedavisinde temel olan tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliği önerileri yetersiz kaldığında farmakolojik tedaviler kullanılabilir. Şu anki medikal tedavilerde Orlistat tümüyle yeterli değildir. Obezite tedavisinde, yeni ilaçların geliştirilmesi hem sistemik farmakoterapinin karmaşıklığı hem de etnik köken ve yaş gibi değişkenler nedeniyle zor olsada çalışması devam eden ilaçlar mevcuttur. Güvenlik ve uzun vadeli etkinlikleri ispat edilirse, obezite yönetiminde umut verici değişiklikler beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Farmakoterapi, Medikal Tedavi.

ABSTRACT

Medical Treatment of Obesity

Obesity is a complex and multifactorial disease. Together with the increasing prevalence of obesity worldwide among children and adolescents, the need for effective and sustainable treatment has been increasing. An important part of obesity is related to morbidity. Main part of the management of obesity is lifestyle change such as exercise and medical nutrition therapy. Pharmacological treatments can be used, if lifestyle modification recommendations are inadequate. Orlistat is not solely sufficient among the current medical treatments. Although the development of new drugs is difficult due to complexity of systemic pharmacotherapies and variables such as ethnicity and age, several drugs are still under development. If safety and long-term effectiveness of these drugs will be proven, promising changes in obesity management are expected.

Keywords: Obesity, Pharmacotherapy, Medical Therapy.

Obezite kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Başta tip 2 diabetes mellitus (DM) olmak üzere Kardiyovasküler hastalık (KVH), Hipertansiyon (HT), Hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, karaciğer yağlanması, gastroözofajiyal reflü, polikistik over sendromu, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununun gelişmesine katkıda bulunmakta ve toplumların sağlık bütçeleri üzerinde büyük yük oluşturmaktadır (1). Obezite prevalansı dünya çapında artmaktadır ve İngiltere, Avrupa'da en yüksek prevalansa sahiptir (2). Ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansı, %30'luk kritik yüksek oranı aşmıştır.

Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi ve bariyatrik cerrahidir. Klinik araştırmalar obezitede yaşam tarzı değişikliğinin ve davranışsal müdahalelerin etkinliğini göstermiştir. Vücut ağırlığının azaltılmasına yönelik pek çok girişim bulunmasına rağmen kilo kaybı sağlanamam ve kaybedilen kiloyu korumanın zorluğu, hem hekimlerin hem de hastaların farmakoterapiye büyük ilgi duymasına yol açmış ve obezitenin ilaçla tedavisi, önemli bir sağ-

lık konusu haline gelmiştir. İdeal bir obezite ilacından beklenenler şunlardır:

- Dozla ilişkili kilo kaybı sağlanması,
- Ulaşılan hedef kilonun devamlılığını sağlanması,
- Uzun süreli kullanımının güvenilir olması, yan etki oluşturmaması (özellikle kardiyovasküler),
- Tolerans geliştirmemesi,
- Kötüye kullanım ya da bağımlılığa yol açmaması.

Günümüzde bu özelliklerin tümünü birden karşılayan herhangi bir ilaç bulunmamaktadır (1).

Yaşam tarzı değişikliği, obezite tedavisinin temel taşıdır, ancak ilaçlar, kilo kaybını sürdürmek ve yardımcı olmak için ek maddeler olarak eklenebilir (3).

Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları:

- VKİ ≥ 30 kg/m² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular,
- VKİ 27-29,9 kg/m² düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalar.

Farmakoterapinin etkinliği ilk 3 aydan sonra değerlendirilir.

^aYazışma Adresi: Bahri EVREN, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel: 0424 233 3555
Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: drbahrievren@hotmail.com
Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

dirilmelidir. Elde edilen kilo kaybı yeterli ise (diyabetik olmayanlarda >%5 kilo kaybı ve diyabetli hastalarda >%3 kilo kaybı) tedaviye devam edilmelidir. Tedaviye gereken cevabı vermeyen kişilerde, tedavi durdurulmalıdır. Altı ayın sonunda %5-15'lik bir kilo kaybı, komorbid hastalıklarda iyileşme sağlayan bir hedefdir. Obezite kronik bir hastalıktır ve kilo yönetiminin hayat boyu sürmesi gerekmektedir. Çalışmalar 3-6 ay gibi kısa dönem ilaç tedavisinin uzun dönemde fayda sağlamadığını göstermektedir. Tam bir ortak görüş olmakla beraber farmakoterapinin en az 1 yıl sürdürülmesi, hastaların bireysel olarak değerlendirilerek yıllık %10'luk bir kilo kaybı varsa tedaviye devam edilmesi önerilir. İki yıllık tedavi için %15'lik kilo kaybı da etkin bir tedavidir. İki yılın sonunda yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı korunabileceksa farmakoterapiye ara verilir veya tedavi sonlandırılır (1).

Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Orlistat: Bağırsak lümeninde lipaza bağlanan, diyet yağının (trigliseritler) hidrolizini ve normal metabolizmasını önleyen ve dolayısıyla yağın emilimini azaltan bir pankreatik lipaz inhibitörüdür (4). Trigliseritlerin sindiriminin yaklaşık %30'unu önleyerek, dışkı ile atılmasını sağlar. Oral alınan dozun, tamamına yakını feçes ile atılmakta %1'den azı emilmektedir. Yağda eriyen vitaminler (A, D ve E) ve beta karoten düzeyinde azalma yapabilir. En sık yan etkisi (%15-30) gastrointestinal sistem üzerinedir (özellikle yemeğin yağ içeriği artarsa): karın ağrısı, şişkinlik, gaz, yağlı dışkılama ve diyare. Etkin bir kilo kaybı için 1 yıl kullanımı önerilmektedir. Orlistat yarılanma ömrü 14-19 saat ve etkisi dozla ilişkili olup etkili doz günde 180-360 mg'dır (5). Önerilen doz 3x 120 mg'dır. Yemekten önce kullanımı önerilir (6).

Cochrane meta analizinde (n= 6 196 hasta), çift kör, plasebo randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ), yaşam tarzı değişiklikleri ile bağlantılı olarak Orlistat (120 mg, günde üç kez) verilenlerde kayıp plasebo verilenlerden %2,9 daha fazladır. Altgrup analizinde ayrıca Orlistat verilenlerin %26'sının toplam vücut ağırlığının %10'unu kaybettiğini, bu grubun %30'unun ağırlığının %5'ini kaybettiğini kanıtlamıştır. Plasebo grubunda, sadece %14'ü ağırlığının %10' unu ve %19'u ağırlığının %5'ini kaybetti. Bununla birlikte, uzun süreli tedavi, Orlistat ve plasebo alan kişilerde benzer düzeyde kilo geri kazanımı ile sonuçlandı. Xendos, 4 yıllık çift kör, plasebo, randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) 3 305 diyabetik olmayan İsveçli obez hastada Orlistatın Tip 2 DM gelişme riskini plaseboyla karşılaştırıldığında %37.3 azalttığını gösterildi (7). Orlistat tedavisi serum lipid düzeylerinde kilo kaybı ile ilişkili beklenen düzelmeye daha fazla düzelmeye yol açmaktadır. Serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde sırasıyla %4-11 ve %5-10 azalmaya yol açmaktadır (8, 9).

Orlistat kullanımı gastrointestinal sistemde kalsiyum bağlanmasına neden olur; oksalatı bağlayan kalsiyumun azalması ile intestinal oksalat emilimi ve idrar oksalat atılımı artmaktadır (10). Bu nedenle kalsiyum oksalat taşı hikayesi olan hastalarda orlistat kullanılmamalıdır. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanımı hakkında yeterli kanıt yoktur ve 65 yaş üstü kullanımında veriler sınırlıdır (1).

Liraglutid: Dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilemeyen uzun etkili sentetik GLP-1 analogudur. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Tip 2 DM tedavisinde günde bir kez 1.2-1.8 mg dozlarında kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da obezite tedavisinde liraglutid günde tek doz 3 mg olarak kullanılmaktadır. Liraglutidin kullanımı iştahı azaltmakta, doygunluğu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. İlacın etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. SCALE faz 3a klinik çalışmasında, dünya çapında toplam 5 700 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada liraglutid ile sağlanan kilo kaybı oranı %5.7 ile %8 arasında değişmektedir. 3 731 hastanın alındığı SCALE obezite ve prediyabet çalışmasında 56 hafta boyunca günlük 3mg liraglutid kullanan grupta %8,0 kilo kaybı, plasebo injeksiyonu yapılan grupta ise %2.6 kilo kaybı saptanmıştır. Çalışma sonunda prediyabet sıklığı liraglutid grubunda plaseboya kıyasla daha düşük bulunmuş olup, daha az sayıda hastada tip 2 DM geliştiği gözlenmiştir. Liraglutid kullanımı ile en sık görülen yan etki gastrointestinal sistem (GİS) üzerine olup bulantı ve kusmadır. GİS yan etkileri genellikle geçicidir. Çalışmalarda liraglutid kullanımı sırasında plaseboya kıyasla safra kesesi hastalıkları daha sık görülmüştür. Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde medüller kanser öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. 65 yaş üstü kullanımı için verilerin sınırlı olması ve enjeksiyon formunda olması dezavantajdır (1).

Lorkaserin: Serotonin yapılan çalışmalarda gıda alımını azalttığı için serotonin reseptör agonistleri obezite tedavisinde kullanılabilir ilaçlardır. Lorkaserin selektif serotonin 2C reseptör agonisti olup; bu ilaç santral serotonin 2C reseptörlerini serotonin 2A reseptörlerinden 15 kat, serotonin 2B reseptörlerinden 100 kat daha fazla aktive eder. İştahı azaltır ve kilo kaybına yol açar (11). Daha önce kullanılmakta olan nonselektif serotonerjik ajanlar olan fenfluramin ve deksfenfluramin de kilo kaybı sağlamakla birlikte serotonin 2B reseptörlerine bağlanmaları nedeniyle kalp kapak hastalığına yol açtıkları görüldüğünden tedaviden kaldırılmıştır (1). 3 182 obez hastada bir yıllık 2x10 mg dozunda kullanımı ile hastaların %47.5'inde %5 ve üzerinde kilo kaybı, plasebo grubunda ise %5 ve üzeri kilo kaybının %20.3 olduğu görülmüştür. Kilo kaybına

ilave olarak lorkaserin kardiyovasküler göstergelerde ve diyabet riski üzerine olumlu etkileri görülmüştür. Ayrıca sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı, total ve LDL kolesterol, C-reaktif protein, fibrinojen, açlık kan glikozu ve insülin düzeylerinde hafif düzeyde azalma görülmüştür (12). BLOOM-DM çalışmasında, hem açlık kan şekeri hem de HbA1c düzeylerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (1). En sık görülen yan etkiler, bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi, nazofarenjit, uyku hali ve bulantıdır (12, 13). Altmışbeş yaş üstü kullanımı için verileri sınırlıdır. Öfori etkisinden dolayı bağımlılık potansiyeli olduğundan alkol ve madde bağımlılığında kullanılması önerilmez (1). Lorkaserin, 10 mg 2x1 dozunda kullanılır. İlacın etkinliği 12 haftadan önce değerlendirilmemelidir. Oniki hafta sonunda vücut ağırlığının %5'ten fazlasını kaybetmediyse ilaç kesilmelidir. Hafif renal yetmezlikte (Glomerüler filtrasyon hızı 50-80 ml/dak) ve hafif orta karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez (14).

Fentermin: Merkezi sinir sisteminde norepinefrin salgılatarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analogudur. FDA tarafından kilo verdirici ajan olarak kısa süreli kullanımına onay verilmiştir, 12 haftadan uzun süre kullanım uygun değildir. Çalışmalar 6 aylık kullanımda %7 kilo kaybına neden olduğunu göstermektedir. Günde 3 kez yemeklerden 30 dakika önce 8 mg veya günde tek doz 15-37,5 mg şeklinde kullanılmaktadır. Fentermin kullanımı ile nadir olarak kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon bildirilmiştir. Hipertansiyon, iskemik, taşikardi, baş dönmesi, baş ağrısı, öfori, psiko, uykusuzluk, huzursuzluk, ürtiker, kabızlık, ishal, tat değişikliği, ağız kuruluğu ve tremor gibi yan etkiler görülebilir. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, inme ve kontrol altında olmayan hipertansiyon, hipertiroidizm, glokom, ilaç bağımlılığı öyküsü, gebelik ve emzirme durumlarında kullanımı kontrendikedir (1).

Dietilpropion: Norepinefrin ve dopamin geri emilimini bloke ederek amfetamin benzeri etki gösteren ve iştahı baskılayan bir sempatomimetik amindir. Günde üç kez 25 mg veya uzatılmış formu günde bir kez 75 mg oral olarak kullanılmaktadır. Oniki haftadan uzun kullanım uygun değildir (1). Dietilpropion ile yapılan 6 aylık çalışmada %9.8 oranında kilo kaybı olduğu görülmüştür (15). Uzun süreli kullanımda pulmoner hipertansiyona ve kalp kapak hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Dietilpropionun yan etkileri ve kontrendikasyonları fentermin ile benzerdir.

Fentermin/Topiramate Kombinasyonu: Fentermin anorektik etkili santral etkili sempatomimetik amindir. Topiramate ise GABA aktivitesini artırarak etki eden fruktoz monosakkariddir. Topiramatin kilo kaybı mekanizması net bilinmemektedir. Fentermin ile topiramate kombinasyonunun iştahı baskılayıp tokluk hissini artırarak etki ettiği düşünülmektedir. EQUIP ve CONQUER çalışmasında %14.7 kilo kaybı yapmıştır. Fentermine ve topiramate kontrollü salınım kombinasyonu

%8-10 oranında kilo kaybı sağlamaktadır (16, 17). Başlangıç dozu olarak fentermin 3.75 mg/topiramate 23 mg, 2 hafta oral olarak verilir. Daha sonra fentermin 7.5 mg/topiramate 46 mg'a çıkılarak 12 hafta kullanılır. En sık görülen yan etkiler, ağız kuruluğu, kabızlık, parastezidir. Topiramate bikarbonat ve potasyum düşüklüğüne ve nefrolitiazis riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle kullananlarda serum elektrolitleri ve bikarbonat düzeyi takip edilmelidir. Hipertiroidizm, glokomu, altı aylık dönemde akut koroner sendrom, inme geçirmiş olanlarda kullanılmamalıdır. Fentermin/ topiramate kombinasyonu gebelikte kullanımı artmış yarı damak ve dudak riski nedeni ile kadınlarda kullanmadan önce gebelik testi yapılmalıdır (18).

Naltrekson/Bupropion Kombinasyonu: Opiate antagonist (Naltrekson) ve Noradrenalin/Dopamin reuptake inhibitörü (Bupropion) kombinasyonudur (19). Hipotalamusun arkuat nükleusundaki proopiomelanokortin hücreleri (POMC), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini artırarak enerji tüketiminin artmasına ve besin alımının ve vücut ağırlığının azalmasına yol açarlar. Naltrekson/ Bupropion kombinasyonu beslenme ve ödül yollarına etki ederek anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlar. FDA tarafından 2014 yılında obezite tedavisinde onay almıştır. Elli altı hafta süren üç ayrı faz 3 çalışmada ortalama %6,1 ile %9,3 arasında kilo kaybı olduğu, %5'den fazla kilo verenlerin oranının ise %48 ile %66 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda katılanların yaklaşık %50'sinin çalışmayı tamamlayabildiği, tamamlayamayanlarda ise çoğunlukla nedenin ortaya çıkan yan etkiler olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozu, İlk hafta sabah 1 tablet (naltrekson 8 mg/bupropion 90 mg), ikinci hafta sabah 1 akşam 1, üçüncü hafta sabah 2 akşam 1, dördüncü haftadan itibaren de sabah 2 akşam 2 tablet şeklinde doz artırımı yapılır ve devam edilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve konstipasyon olup uykusuzluk, kusma, baş dönmesi ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler de görülmektedir (1).

Çalışmaları Süren Yeni Obezite İlaçları

Cetilistat: Orlistat gibi yağ absorpsiyonunu azaltan pankreatik lipaz inhibitörüdür. Cetilistat pankreatik lipazı inhibe ederek yağ asitlerine parçalanamayan trigliseridlerin değişmeden barsaktan atılmasını sağlar. 12 haftalık çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (n= 447) Cetilistat ile plaseboya göre önemli kilo kaybı olmuştur (20). Cetilistatın etki mekanizması orlistat ile aynı olduğu halde; cetilistatın güvenlik profilinin daha iyi olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (1). En sık yan etkileri ishal, gaz, şişkinlik, karın ağrısı, yağlı dışkılamadır. Yapılan bir çalışmada, serum vitamin D, E ve beta-karoten seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür (21). Levotroksin ve warfarin ile kullanımında, hipotiroidi ve kanama riskinde artış olabileceğinden bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (21-24).

Pramlintid: Amylin analogudur. Gıda alımına cevap olarak yemek sonrası insülin salınımını artırır, glukagonu baskılar, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve besin alımını azaltır. Sekiz randomize çalışmanın metaanalizinde plasebo ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda ortalama 2,57 kg, diyabetik olmayanlarda 2,27 kg kaybı olduğu görülmüştür. En sık yan etkisi bulantıdır (25).

Leptin Analogları: Leptin yağ dokusundan salgılanır. Hipotalamusta iştah merkezi üzerine etkisi olup eksikliğinde obezite görülmektedir. Yapılan bir çalışmada (n= 47) 24 hafta süre ile plasebo ve leptin uygulanımı ile leptin uygulanan hastalarda kilo kaybı görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada obez olup leptin direnci olan hastalarda leptin dozu artırılınca kilo kaybı saptanmıştır (26). Obezite tedavisindeki yeri tartışmalı iken, lipodistrofi tedavisinde FDA onayı almıştır (1).

Methionin Aminopeptidaz (MeTAP2) İnhibitörleri: Karaciğerde gerçekleşen yeni yağ asidi oluşumunu azaltır, depo edilen yağların enerjiye dönüşümünü artırarak kilo kaybına neden olur.

Resveratrol: Yağ depolanmasında sorumlu olan PPAR- δ 'ya bağlanır ve bu genin ekspresyonunu baskılar. Aynı zamanda yağ asidi oksidasyonunu aktive eder.

Velneperit: Nöropeptid Y (NPY)'nin iştahı arttırdığı, enerji harcamasını azalttığı ve hipotalamustaki reseptörlerini aktive ederek vücut ağırlığını arttırdığı bilinmektedir. Velneperit, NPY'nin reseptörlerine bağlanmasını engeller. Açlık duygusunu azaltan nöropeptid Y5 reseptörantagonistidir(1).

Melanocortin-4 Reseptör(MC4-R) Agonistleri: MC4-R hipotalamusta iştah kontrolünde önemli bir sinyal yoludur. MC4-R mutasyonunun morbid obezitenin %5-10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. MC4-R agonistlerinin besin alımını azalttığı görülmüştür (27).

Oxyntomodulin: Gastrointestinal sistemde barsak L-hücrelerinden salgılanan bir peptittir. İştah baskılama sonucu kilo kaybı yaptığı görülmüştür (28).

Cannabinoid-1 Reseptör Antagonistleri: Cannabinoid-1 reseptör iştah üzerine etki eder. Endokannabinoidlerin etkileri hipotalamusta oreksijenik peptidlerde artış, anoreksijenik peptidlerde azalma şeklinde ortaya çıkar. Rimonabant güçlü bir selektif Cannabinoid-1 ligandıdır. Kilolu ve obez tip 2 diyabetik hastalarda yapılan randomize klinik çalışma ve metaanaliz sonuçlarına göre rimonabant 20 mg/gün klinik olarak anlamlı derecede kilo kaybı, bel çevresi azalması sağlamıştır. Rimonabant'ın sık yan etkileri arasında, bulantı, diyare, insomnia, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilir (29, 30).

Sonuç olarak;

Obezite ile mücadele için sağlık ve sağlık kuruluşları komplike bir yaklaşıma gerek duyar. Farmakoterapinin burada rolü oldukça önemlidir ve daha da artacaktır. Şu anki medikal tedavilerde Orlistat tümüyle yeterli değildir. Anti-obezite ilaç gelişiminde, kombinasyon veya monoterapide kullanılmak üzere yeni kuşak daha iyi tolere edilebilen, daha etkili ve daha güvenli ilaçlara ulaşılabileceği ümit edilmektedir. Hem güvenlik hem de uzun vadeli etkinlikleri ispat edilirse, obezite yönetimindeki değişiklikleri görülmesi umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, (2018). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN: 978-605-4011-31-5. 80-6.
2. Department of Health–Public Health. Obesity general information, 2011. www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Obesity/DH_078098. [Accessed 9 February 2012].
3. Hurt RT, Frazier TH, Mc Clave SA, et al. Obesity epidemic. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 4-13.
4. Bray GA, Tartaglia LA, Bray GA, et al. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672.
5. 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* 2002; 25: 1123-8.
6. US FDA. Meridia (sibutramine): market withdrawal due to risk of serious cardiovascular events.2010. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safety-information/safety-alerts-for-human-medical-products/ucm228830.htm>.
7. Padwal RS, Rucker D, Li SK et al. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, CD004094.
8. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
9. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 405-10.
10. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 153-7.
11. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. APD356004 Study Group. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 494-503.
12. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245-56.
13. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3067-77.
14. FDA Highlights of Prescribing Information: BELVIQ (lorcaserin hydrochloride) tablets, for oral use. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529lbl.pdf.
15. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2009; 33: 857-65.
16. 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 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 1341-52.
17. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 330-42.
18. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers/UCM312598.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/Postmarket%20Drug%20Safety%20Information%20for%20Patients%20and%20Providers/UCM312598.pdf).
19. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97: 63-83.
20. Kopelman P, Bryson A, Hickling R et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2007; 31: 494-9.
21. Cheung BM, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 171-81.
22. Questions and Answers about FDA's Initiative Against Contaminated Weight Loss Products <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm136187.htm>.
23. Kopelman P, Bryson A, Hickling R, et al. Cetilistat (ATL962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes* 2007; 31: 494-9.

24. Bryson A, De la Motte S, Dunk C. Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 309-15.
25. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes mellitus and in obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 169-80.
26. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
27. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, et al. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin (4-10) decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1144-8.
28. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54: 2390-5.
29. Patel PN, Pathak R. Rimonabant: a novel selective cannabinoid-1 receptor antagonist for treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 481-9.
30. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, et al. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/ obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008; 3: 229-40.