




Geçmişten Günümüze Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve İstenmeyen Etkileri

Drugs Used in the Treatment of Obesity Since Decades and Their Adverse Effects

 Cemre ŞAHİN ŞENYÜZ^a,
 Rengin REİS^{a,b},
 Hande SİPAHİ^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
 Yeditepe Üniversitesi
 Eczacılık Fakültesi,
 İstanbul, TÜRKİYE
^bFarmasötik Toksikoloji AD,
 Karadeniz Teknik Üniversitesi
 Eczacılık Fakültesi,
 Trabzon, TÜRKİYE

Received: 04.09.2018
 Received in revised form: 27.11.2018
 Accepted: 03.12.2018
 Available online: 03.01.2019

Correspondence:
 Rengin REİS
 Yeditepe Üniversitesi
 Eczacılık Fakültesi,
 Farmasötik Toksikoloji AD, İstanbul,
 TÜRKİYE/TURKEY
 renginreis@ktu.edu.tr

ÖZET Obezite, vücuda alınan ve harcanan enerjideki dengesizlik sonucu ortaya çıkan 20. yüzyılın en önemli kronik rahatsızlıklarından biridir. Özellikle de değişen yaşam koşullarıyla birlikte fiziksel aktivite azalması ve kalorili beslenme alışkanlıklarının artması sebebiyle obezite insidansı her geçen gün artmaktadır. Obezite derecesindeki artışa paralel olarak mortalite ve kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığı bildirilmektedir. Özellikle de diyabet patogenezinde, obezite ve kilo artışı önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle obezite tedavisi, obezitenin yol açtığı kronik hastalıkların gelişimi açısından da önem taşımaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra, geçmişten bu yana obezite tedavisinde, uzun veya kısa vadede kullanılan birçok antiobezite ilacı bulunmakta ve bir kısmı ile ilgili faz çalışmaları hâlâ devam etmektedir. Bu ilaçlardan bazıları ise istenmeyen advers etkileri nedeni ile piyasadan çekilmiştir. Bu çalışmada, geçmişten günümüze obezite tedavisinde kullanılan ilaçların toksikolojik açısından değerlendirilmesi ve advers etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite; advers etki; zayıflama ilaçları; sibutramin; orlistat

ABSTRACT Obesity is one of the most important chronic disorders of the 20th century, which is the result of the imbalance of the energy taken in the body and used. The incidence of obesity is increasing gradually, especially due to the changed physical conditions associated with lifestyle and high-calorie eating habits. In parallel, it is stated that the increase in the degree of obesity increases the risk of mortality and cardiovascular disease. Especially in the pathogenesis of diabetes, obesity and weight gain are important risk factors. Therefore, obesity treatment is also important for the development of chronic diseases caused by obesity. In addition to lifestyle changes, there have been many anti-obesity agents used in the long or short term in the treatment of obesity since the past, and some phase studies are still ongoing. Some of these drugs have been withdrawn from the market due to their unwanted adverse effects. The purpose of this review is to evaluate the toxicological aspects of the drugs used in the treatment of obesity and to investigate the adverse effects of these drugs.

Keywords: Obesity; adverse effect; weight loss medications; sibutramine; orlistat

Obezite, vücuda alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan, morbidite ve mortalite ile ilişkili kronik bir hastalıktır.¹ Yirminci yüzyılda obezite, dünyadaki en önemli epidemiler arasında yer almaktadır.² Dünya genelinde ulaşımın kolaylaşması ve güç gerektirmeyen işlerin yaygınlaşmasıyla insanların gün içindeki fiziksel aktiviteleri azalmış durumdadır. Bu faktörlere ek olarak, bireylerin beslenme alışkanlığındaki bazı değişiklikler ve yüksek kalorili besinlerin tüketiminin her geçen gün artması da obezite görülme sıklığında artışa neden olabilmektedir.³

Beden kitle indeksi (BKİ) belirlenmesi obezite derecesinin belirlenmesinde en çok kullanılan yöntemdir ve kişinin kg cinsinden ağırlığının, m cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır.⁴ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün belirlediği kriterlere göre; 25-29,9 kg/m² aralığındaki bireyler aşırı kilolu, 30 kg/m² ve üzeri bireyler ise obez olarak nitelendirilmektedir. BKİ değerlerine göre; 30-34,9 kg/m² aralığındaki kişiler 1. derece obez, 35-39,9 kg/m² aralığındaki kişiler 2. derece obez, 40 kg/m²'in üstünde BKİ'ye sahip kişiler ise 3. derece morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır.^{1,4}

DSÖ'nün verilerine göre, dünya genelinde 1980 yılından günümüze obezite sıklığı ikiye katlanmıştır. 1980 yılında dünya genelinde erkeklerin %5'i ve kadınların %8'i obez iken; 2008 yılında bu sıklık erkeklerde %10, kadınlarda ise %14 olarak rapor edilmiştir.⁵ DSÖ'nün 2016 verilerine göre; dünyada 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar erişkin birey kiloludur. Bu bireylerin 650 milyonundan fazlası ise obez olarak nitelendirilmektedir. 1975 yılından 2016 yılına kadar obezite prevalansının üç katına çıktığı ve 2016 rakamlarına göre toplam dünya nüfusunun %13'ünün obez olduğu bildirilmektedir. Aynı raporda dikkat çeken diğer bir detay da, 5 yaşın altındaki yaklaşık 41 milyon çocuğun kilolu veya obez olduğuna yönelik tespittir.⁵ Obezite, geçmiş yıllarda gelir düzeyi nispeten yüksek ülkelerde görülen bir hastalık olarak nitelendirilse de günümüzde gelir düzeyi orta veya düşük seviyede olan ülkelerde de gözlemlenmektedir.³ Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 15 yaş üzeri bireylerin BKİ verileri değerlendirildiğinde; 2008 yılında obez bireylerin yüzdesi 32,4 iken, 2016 yılında bu oran %34,3 olmuştur. Yine TÜİK verilerine göre, 2008 yılında %15,8 olan obez birey oranının, 2016 yılında %19,6'ya yükseldiği görülmektedir.²

Günümüzde obezite birçok hastalık için ciddi bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁶ Obezite derecesindeki artış ile özellikle de kardiyovasküler hastalıkların ve mortalite riskinin arttığı belirtilmektedir. Obezite ve kilo artışı diyabet hastalığı patogenezinde de önemli bir risk faktörüdür.

İnsülin düzeylerinin azalmasına bağlı kronik hiperglisemi, insülin direnci veya her ikisine de bağlı Tip 2 diyabet obezite hastalarında görülen yaygın hastalıklardandır. Bu bireylerde kilo artışı incelendiğinde, 1 kg'lık artışın diyabet prevalansını %9 artırdığı belirtilmiştir.^{4,6}

Son yıllarda obezite, hastalığın epidemiyolojisinden sorumlu ortam ile genetik yatkınlık arasındaki ilişkiden ötürü metabolik ve nöroendokrin bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri önemli ve etkili olsa da uzun vadede bu yöntemlerin başarı oranları oldukça düşüktür.¹ Yeterli kilo kaybı, yaşam tarzı değişiklikleriyle sağlanamadığında ilaç tedavisi yeterli kilo kaybının sağlanabilmesine yardımcı olmaktadır.⁴ Obezite farmakoterapisi, hâlâ mevcut olan ilaçların ve uzun süreli tedavi için endike olan ilaçların (orlistat ve sibutramin) sınırlı kullanılabilirliği ile görülen makul etki ile sınırlıdır, ancak yine de ikinci basamak tedavi seçeneği olarak farklı grup ilaçlar seçenekler arasında yer almaktadır. Ancak, son yıllarda obezite tedavisinde kullanılan sibutramin ve rimonabant gibi birçok ilaç istenmeyen advers etkileri nedeni ile piyasadan çekilmiştir.⁶

Bu çalışmada, geçmişten günümüze obezite tedavisinde kullanılan ilaçların toksikolojik açıdan değerlendirilmesi ve advers etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar yemek yeme isteğini baskılayarak, enerji tüketimini artırarak veya besin emilimini veya itirahını etkileyerek aktivite göstermektedir.⁷ Bu ilaçların bir kısmı kilo vermede güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, advers etkileri ve piyasadaki durumları **Tablo 1**'de görülmektedir.

ORLISTAT

Orlistat, ülkemizde 60 ve 120 mg'lık preparatlar hâlinde piyasada bulunmaktadır.* Etkisini gastrik ve

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

TABLO 1: Günümüze kadar obezite tedavisinde endike olan ilaçlar ve güncel durumları.

| Etkin madde | Mekanizma | Advers etkileri | Güncel durumu | Türkiye'deki durumu |
|-----------------------|--|--|---|---|
| Orlistat* | Gastrik ve pankreatik lipazların geri dönüşümlü inhibisyonu | Fekal inkontinans, gastrointestinal sistemde gaz, yağlı ve yumuşak dışkılama | 60 ve 120 mg'lık preparatlar obezite tedavisinde kullanılmaktadır | 60 ve 120 mg'lık preparatlar mevcuttur |
| Liraglutid* | GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) analogu | Bulantı, kusma, diyare, kabızlık | 2014 yılında ruhsat almıştır | 18 mg'lık IV/subkütan preparatları mevcuttur |
| Fentermin+fenfluramin | Fentermin: Norepinefrin salınımının artmasına bağlı iştahın baskılanması Fenfluramin: Serotonin salınımı uyarımı ve serotonin geri alımının inhibisyonu | Primer pulmoner hipertansiyon, kalp kapaklarında deformasyon | 1997 yılında piyasadan çekilmiştir | Mevcut değildir |
| Fentermin+topiramet | Topiramatin iştah baskılayıcı etkisinin GABA reseptörünü aktive etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir | Hipertansiyon, kalp ritim bozuklukları | 2013 yılında ruhsatı iptal edilmiştir | Mevcut değildir |
| Sibutramin | Seçici noradrenalin/serotonin geri alım inhibitörü | Mani, panik atak, psikoz, kardiyovasküler sistem üzerinde yan etkiler | 2002 yılında EMA tarafından, 2010 yılında FDA tarafından kullanımı yasaklanmıştır | Mevcut değildir (2010 yılından itibaren yasaklanmıştır) |
| Rimonabant | Selektif kannabinoid-1 reseptör inhibitörü | Anksiyete, depresyon, intihara eğilim | 2007 yılında ilk olarak Hindistan ve Avrupa ülkelerinde geri çekilmiş, Ocak 2009 tarihinde ise piyasadan tamamen toplatılmıştır | Mevcut değildir |
| Taranabant | Selektif kannabinoid-1 reseptör inhibitörü | Anksiyete, depresyon, intihara eğilim | Görülen advers etkiler sebebiyle çalışmalar sonlandırılmıştır | Mevcut değildir |
| Lorkaserin | 5-HT _{2C} reseptör aktivasyonu | Diyabet hastalarında hipoglisemi, bel ve sırt ağrısı, öksürük, yorgunluk | FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır ABD'de 10 ve 20 mg'lık preparatları mevcuttur | Mevcut değildir |
| Dietilpropion | Hipotalamusu stimüle ederek norepinefrin salınımını artırma | Kan basıncında ve kalp atım hızında artış | 2009 yılında fentermin ile kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Almanya'da preparatları mevcuttur | Mevcut değildir |
| Bupropiyon-naltrekson | Opioid reseptörler üzerinde inhibisyonu ve α -melanosit uyarıcı hormonun aktivasyonu | Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk | 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır | Kombinasyon olarak mevcut değildir |
| Benzfetamin | Tam etki mekanizması bilinmemekle beraber dopamin ve norepinefrin salınımını artırarak ve SSS'de limbik bölgeyi uyarak iştahı baskıladığı düşünülmektedir | Kardiyovasküler yan etkiler, bulantı, diyare | 1960 yılında ruhsat almıştır ABD'de 50 mg'lık tableti mevcuttur | Mevcut değildir |

*Ülkemizde obezite tedavisinde onaylı endikasyonu bulunan ilaçlar.

GABA: Gama aminobütirik asit, SSS: Santral sinir sistemi, EMA: Avrupa İlaç Kurumu, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, IV: İntravenöz.

pankreatik lipazları geri dönüşlü olarak inhibe ederek göstermekte ve diyetle alınan yağın emilimini %30 oranında inhibe etmektedir. 120 mg orlistatin

obezitenin uzun süreli tedavisinde düşük kalorili diyet ile birlikte kullanılması 1998 yılında onaylanmıştır.⁷ 2007 yılı itibarıyla da kilolu erişkinlerde

60 mg'lık preparatlarının reçetesiz olarak kullanılması onaylanmıştır.*

Orlistat, obezite tedavisinde diğer zayıflama ilaçlarına oranla daha güvenli olması sebebiyle ilk olarak tercih edilen ilaçlar arasında gelmektedir. Diğer santral etkili zayıflama ilaçlarından farklı olarak, sistemik yan etkilerinin olmaması ve bağımlılık yapmaması orlistatın ayırt edici özelliğidir.⁸ Orlistat kullanımı obez hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı derecede kilo kaybı sağladığından, ideal kiloya ulaşmak için terapötik yaşam tarzı değişikliklerine yardımcı olarak kullanılabilen ve iyi tolere edilen bir antiobezite ilacı olarak tanımlanmaktadır.⁹ Tip-2 diyabet hastalarında yapılan 4 yıllık bir klinik çalışmada, glukoz intoleransı olan bireylerde orlistat kullanımı plaseboya kıyasla anlamlı kilo kaybına neden olur iken, normal glukoz toleransı olan bireylerde anlamlı bir fark görülmemiştir.¹⁰ Ayrıca, insüline dirençli kadınlarda orlistat kullanımının kilo kaybına ve vücut kompozisyonunda düzelmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir.¹¹ Koca ve ark.nın çalışmasında ise, yağ dokudan sentezlenen bir sitokin olan adiponektinin serum düzeyinin, orlistat kullanan obez hastalarda arttığı bildirilmiştir.¹²

İlaç kullanımının yağ emilimini azaltması sebebiyle eksikliği gözlenen yağda çözünen vitaminlerin takviye olarak alınması önerilmektedir.¹³ Bununla beraber, orlistat kullanımına bağlı olarak fekal inkontinans, bulantı ve gastrointestinal yan etkiler gibi akut etkilerin yanı sıra hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir.⁷ 2013 yılına ait bir çalışma, ilacın karaciğer, böbrek ve gastrointestinal kanalda bir detoksifikasyon enzimi olan güçlü bir karboksilesteraz-2 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu enzimin aktivitesi karaciğer ve böbrek gibi metabolizma organlarında başladığından, organ toksisitenin arttığı veya bazı ilaçların etkinliğinin değiştiği belirtilmektedir.¹⁴

FENTERMİN-FENFLURAMİN

Fentermin santral sinir sistemi (SSS) üzerinden hipotalamusun uyarılmasını ve norepinefrin salını-

mını sağlayarak iştah azaltıcı etki göstermektedir.¹⁵ Fenfluramin ise serotonerjik yolak aracılığıyla etkisini göstermektedir. Serotoninin salınımı uyarır iken, serotoninin geri alımını inhibe etmektedir.⁷ Her iki etken maddenin de Türkiye pazarında mevcut ürünü bulunmamaktadır.*

Fen-Phen adıyla reçete edilen fentermin-fenfluramin tedavisi, BKİ değerleri ≥ 30 kg/m² veya diğer risk faktörleri varlığında ≥ 27 kg/m² olan obez hastalarda kardiyovasküler sistem üzerindeki advers etkilerinden dolayı 1997 yılında piyasadan çekilmiştir.¹⁶ Kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler sistemle ilişkili advers etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, serotoninin vazokonstriktör etkisinin rol aldığı düşünülmektedir.⁷ Fentermin kullanımına bağlı hipertansiyon, iskemi, taşikardi, disfori, öfori, uykusuzluk, psikoz, huzursuzluk, tremor gibi advers etkiler bildirilse de uzun süreli kullanımına ait veri oldukça azdır.^{7,17} Fentermin, kilo kaybı için etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olmasına rağmen, Kim ve ark.nın yapmış olduğu klinik bir çalışmada; belirgin uykusuzluk, ağız kuruluğu, baş dönmesi, kabızlık, bulantı, çarpıntı, baş ağrısı, anksiyete ve titreme gibi uzun süreli fentermin kullanımı ile ilişkilendirilen advers etkiler rapor edilmiştir.¹⁸ Kısa süreli fentermin kullanımının ise difüzyon-kontrollü salınım formunda uygulandığında kiloda ve metabolik parametrelerin düzelmesinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve klinik olarak ciddi advers etkiler olmaksızın bel çevresi ve bazı lipit profilleri dâhil önemli ölçüde azalma sağladığı bildirilmektedir.¹⁷

Fentermine benzer olarak fenfluraminin de tek başına kısa süreli olarak kullanıldığında ciddi advers etkilere veya bağımlılığa neden olmaması sebebiyle, obezite tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁹ Fakat fenfluraminin uzun süreli kullanımı sonucunda primer pulmoner hipertansiyon gibi advers etkiler görüldüğü ve 3 aydan daha uzun süreli kullanımlarda bu advers etkilerin görülme riskinin 30 kat arttığı bildirilmiştir.⁷

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

FENTERMİN-TOPİRAMAT

Fentermin-topiramamat kombinasyonu, 10 yılı aşkın süre boyunca kronik obezite tedavisinde kilo kontrolü için kombinasyon olarak kullanılan ilk uzun salınımlı ilaçtır.²⁰ Topiramamat, fruktozun D-enantiyomerinden elde edilen bir monosakkarit olup, epilepsi ve migren tedavisinde kullanılmaktadır.²¹ Etkinin, fenterminin hipotalamusta norepinefrin salınımını artırarak iştahı baskılamasına ve topiramamatın gama aminobütirik asit reseptörünü aktive etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.²⁰ Ancak, kombinasyonun uzun süreli kullanımına dair güvenlik endişeleri nedeni ile, 21 Şubat 2013 tarihinde pazarlama ruhsatı iptal edilmiştir.²² Türkiye’de topiramamat içeren ilaçlar epilepsi tedavisi için ruhsatlı olup, tek başına veya fentermin ile kombine hâlde preparatları ülkemizde bulunmaktadır.*

Fentermin-topiramamat kombinasyonunun iyi tolere edildiği ve önemli kilo kaybı sağladığı bildirilmektedir.²³ Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, kombinasyonun hastalarda ortalama %10'luk bir kilo kaybı sağladığı belirtilmektedir.²⁰ Yapılan uzun süreli bir çalışmada ise fentermin/topiramamat kombinasyonunun etkisini 2 seneye kadar devam ettirdiği görülmektedir.²¹

Temmuz 2010 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] danışma komitesi, fentermin/topiramamat kombinasyonunun kilo kaybında etkili olduğunu kabul etmiş; fakat kalp ritim bozukluklarına sebep olması, olası teratojenik etkileri ve depresyon, intihar eğilimi, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları gibi psikiyatrik yan etkilerinden dolayı, bu kombinasyonun obezite tedavisi için önerilmesini uygun bulmamıştır.^{23,24} Fakat 17 Temmuz 2012 tarihinde FDA, fentermin/topiramamat kombinasyonunun obezite tedavisinde kullanımını onaylamıştır.²³

Bu kombinasyonun kullanımına bağlı olarak; parestezi, sersemlik, uykusuzluk, kabızlık, ağız kuruluğu en çok rastlanan yan etkilerdendir.²⁰ Topiramamat kullanımı, böbrek taşı oluşumuyla ve gebelik sürecinde kullanımında bebeklerde yarık damak

riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Teratojenik etkileri ve kalp ritim bozukluklarına sebep olması nedeni ile kombinasyonun güvenilirliğini tartışan veriler mevcuttur.²⁵

SİBUTRAMİN

Sibutramin, termogenezisi uyarabilen seçici noradrenalin/serotonin gerialım inhibitörüdür. 1997 yılında piyasaya sunulmuştur.²⁶ Vücutta aktif metabolitlerine dönüşüp iştahı baskılayarak, doygunluk hissi verdiği belirtilmektedir.²⁵ Ülkemizde sibutramin etken maddeli ilaçların, “Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipleri ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik”e göre eczane, ecza deposu, hastane seviyesinde piyasadan toplatılması ve satışının durdurulmasına yönelik bir karar ile Ocak 2010’dan itibaren satışı durdurulmuştur.²⁷

Randomize kontrollü çalışmalar, diyet ve egzersizle birlikte 10 mg/gün sibutraminin, çalışılan obez hastaların çoğunda doza bağlı kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Buna kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki iyileşmeler gibi bir dizi önemli sağlık yararının da eşlik ettiği öne sürülmüştür.²⁸ İlacın uzun süreli kullanımına yönelik bazı klinik çalışmalar ise kalori kısıtlaması ile beraber sibutramin kullanımının önemli ölçüde kilo kaybına yardımcı olduğunu, fakat kan basıncı ve kalp hızında hafif artış görüldüğünü rapor etmektedir. Ayrıca, bu çalışmalarda belirtilen ilaca bağlı yan etki görülme sıklığının %84 civarında olması da dikkat çekici diğer bir bulgudur.²⁹ İlacın kullanımında kalp hızı ve kan basıncındaki artışa ilave olarak, en yaygın görülen advers etkiler kabızlık, baş ağrısı, ağızda kuruluk ve uykusuzluktur. Sibutramin kullanımına bağlı mani, panik atak ve psikoz vakaları da bildirilmiştir.³⁰

Klinik çalışmalar ve geri bildirimler doğrultusunda, İtalya’daki düzenleyici otorite, Mart 2002 tarihinde kardiyovasküler ilişkili ölümler dâhil olmak üzere 50 advers reaksiyonu gerekçe göstererek, sibutraminin piyasa iznini geçici olarak askıya almıştır. Avrupa Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi ve Sağlık Bilimleri Kurumu (Birleşik Krallık) ise sibutramin üzerine bağımsız incelemeler yürütmüş ve risk-yarar profilinin olumlu değerlendirilebile-

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

ceği sonucuna varmıştır.²⁶ Obez ve kilolu hastalarda ilacın güvenilirliği üzerine uzun süreli yapılan çalışmalarda, sibutraminin, plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler etki görülme riskini artırdığı saptanmış ve kullanımı Avrupa İlaç Kurumu [European Medicines Agency (EMA)] tarafından yasaklanmıştır. İlk safhada FDA sibutraminin; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde inme, kalp krizi ve yüksek tansiyon geçmişi olan hastalarda kullanılmamasına yönelik etiketlendirme şartıyla izin vermiş, ancak ilacın hastalarda kardiyovasküler risk teşkil ettiğine karar vererek 8 Kasım 2010 tarihinde piyasadan çekilmesine karar vermiştir.³⁰

Yasaklanmış olmasına rağmen sibutraminin, internet üzerinden "zayıflama hapı" adı altında satışının devam ettiği bildirilmektedir.³¹

RIMONABANT VE TARANABANT

Rimonabant ve taranabant, etkilerini selektif olarak endokannabinoid sistemdeki kannabinoid-1 reseptörlerini bloke ederek gösteren ve oral yolla kullanılan ilaçlardır.³⁰ Rimonabant, beyindeki ve periferdeki CB1 reseptörlerini bloke ederek etkisini göstermektedir. Bu inhibisyon SSS aracılı anoreksijenik ve termojenik etki göstermektedir. Ayrıca, doygunluk sağlayarak karaciğer tarafından yapılan lipogenezi inhibe ettiği, adinopektin seviyelerini düşürdüğü ve adipoz dokulardaki yağ birikimini azalttığı belirtilmektedir.²⁵

Rimonabantın 12-24 aylık uzun süreli kullanımının, vücut ağırlığında kayda değer bir azalma ile kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşme sağladığı bildirilmektedir.³⁰ FDA, rimonabantı 2006 yılında kilo kontrolünün sağlanması endikasyonu için onaylamış, ancak sigara bağımlılığının sona erdirilmesi endikasyonu için onaylamamıştır.* İlacın kilo kaybı için kullanımına yönelik çalışmalarda hastalarda anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi gibi psikiyatrik yan etkiler oluşması sebebiyle ilaç, Kasım 2008 tarihinde EMA tarafından Avrupa'da ilacın ruhsatı askıya alınmıştır.³⁰ Ocak 2009 tarihinden itibaren rimonabant içeren ilaçlar, Av-

rupa'da pazarlandığı tüm ülkelerden geri çekilmiştir.³²

Taranabant da rimonabantta benzer şekilde vücut ağırlığında kayda değer bir azalma göstermiştir. Fakat bu ilaçta da rimonabantta görüldüğü gibi düşük ve yüksek dozda psikiyatrik yan etkiler gözlenmiştir.³⁰ Ayrıca yapılan bazı klinik çalışmalarda, 2 yıl boyunca 2 ve 4 mg taranabant kullanımını, klinik olarak anlamlı kilo kaybına ulaşmada etkili bulunmuş, fakat ilaç kullanımına bağlı advers etkilerin doza bağlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir.³³ Psikiyatrik yan etkilerin CB1 antagonistleri sınıfına özel bir yan etki olduğu sonucuna varılarak, mevcut CB1 antagonist moleküllerinin obezite tedavisindeki kullanımına yönelik çalışmalar durdurulmuştur.³⁰

LORKASERİN

Santral etkili bir antiobezite ilacı olan lorkaserin, serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerini aktive ederek hipotalamus üzerinden alfa-melanokortin stimüle edici hormon salınımını artırmakta ve tokluk hissi oluşmasını sağlayarak iştahın azalmasına yardımcı olmaktadır.³⁴ Lorkaserin, fiziksel aktivite ve diyetle ek olarak, obezitenin kronik tedavisinde kullanılmak üzere 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.²⁴ Ülkemizde ise lorkaserin içeren ruhsatlı bir ilaç bulunmamaktadır.* 3 Mayıs 2013 tarihinde ilacı pazarlayan firma, lorkaserinin pazarlama izni başvurusunu geri çekmek istediğini resmî olarak Beşeri Kullanım için Tıbbi Ürünler Komitesi (Committee for Medicinal Products for Human Use)'ne bildirmiştir.³⁵ Fakat şu anda ABD'de obezite tedavisinde endike olarak, 10 ve 20 mg'lık tabletleri piyasada yer almaktadır.*

Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı, ağız kuruluğu ve kabızlık ilacın kullanımına bağlı en sık görülen advers etkilerdir. Diyabet hastalarında ise hipoglisemi, baş ağrısı, bel ve sırt ağrısı, öksürük ve yorgunluk gibi advers etkilere rastlandığı belirtilmiştir.³⁶ Yapılan bazı klinik çalışmalarda, lorkaserin kullanımının, plaseboya kıyasla önemli oranda titreme, konfüzyon, dezoryantasyon

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

ve hiperhidroz gibi semptomlarla kendini gösteren serotonin sendromuna neden olduğu bildirilmiştir.³⁴ Ayrıca, ilaç kullanımının lipit seviyeleri, insülin direnci, inflamatuvar biyomarkerler ve kan basıncı gibi bazı parametreler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu da belirtilmektedir.³⁷

Lorkaserinin uzun süreli kullanımına yönelik yeterli veri bulunmamasına rağmen, deney hayvanları üzerinde yapılan karsinojenite çalışmalarında, ilacın uzun süreli kullanımı çeşitli malignitelerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.³⁴ Lorkaserinin uzun süreli kullanımının, sıçanlar üzerinde meme kanseri riskini artırması sebebiyle insanlarda da benzer etkilerin görülebileceğinden şüphelenilmektedir. İlaça bağlı beklenmeyen advers etkilerin saptanabilmesi; potansiyel riskin ve güvenliliğin değerlendirilebilmesi için uzun süreli kullanıma yönelik ek izleme yapılması gerektiği bildirilmiştir.³⁸

DIETİLPROPİON

Dietilpropion, amfetaminlere benzer farmakolojik özellikler gösteren bir sempatomimetik amindir. Yapısal olarak bupropiyona benzer olan dietilpropion hipotalamusu stimüle ederek norepinefrin salgılanmasını sağlayarak iştahı baskılamaktadır.²⁵ 2-etilamino-1-fenil-propan-1-on ve N, N-dietilnorefedrin metabolitlerine dönüşmektedir fakat ana etkiden ikinci metabolit sorumludur. Bu metabolit, noradrenalin transportu için substrat olarak hareket etmekte ve noradrenalin geri alımını inhibe etmektedir. Bu nedenle, beyindeki yüksek noradrenalin konsantrasyonu anoreksik etkiyi artırmakta ve yüksek dozda amfetamin kullanımına bağlı etkilere benzer advers etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.³⁹ Ağız kuruluğu, uykusuzluk, çarpıntı ve baş ağrısı ilaç kullanımına bağlı olarak rapor edilen ve sık görülen advers etkiler arasında yer almaktadır. Ayrıca, kan basıncını ve kalp atış hızını artırdığından kardiyovasküler hastalığı olanlarda kullanımı kontrendikedir.²⁵

2009 yılında obezitenin kısa süreli tedavisi için fentermin ile kombinasyonu onay almıştır.²⁵ Obezite için endike bir tedavi olup, Almanya'da kapsül ve uzun salımlı tablet formlarında mevcuttur. Fakat

ülkemizde dietilpropion preparatı bulunmamaktadır.*

BUPROPİYON-NALTREKSON

Bupropiyon ve naltrekson kombinasyonu, beslenmeyi stimüle eden ve hipotalamus tarafından salgılanan β -endorfinlerle aktive olan opioid reseptörler üzerinde inhibe edici etki gösterirken besin alımını inhibe eden α -melanosit uyarıcı hormonun aktivitesini sürdürmesini sağlamaktır.²⁰ Naltrekson-bupropiyon kombinasyonu için yapılmış çalışmalardan alınan veriler dâhilinde Mart 2010 tarihinde ABD'de ruhsatlandırma onayına başvurulmuş; fakat FDA, bu kombinasyonun kilolu ve obez hastalarda uzun süreli kullanımında kardiyovasküler güvenirlilik profiliyle alakalı veriler sebebiyle yapılan başvuruyu 31 Ocak 2011 tarihinde reddetmiştir.³⁰ İlaç, FDA tarafından, 2014 yılında obezitenin tedavisinde beslenme ve egzersize ek olarak en az bir ek tanı varlığında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ülkemizde bupropiyona ait depresyon ve nikotin yoksunluğu tedavisinde endike preparatlar mevcuttur. Ancak piyasada bu kombinasyona ait bir ürün bulunmamaktadır.*

Yapılan klinik çalışmalarda, bupropiyon-naltrekson kombinasyonu verilen hastalarda plaseboya oranla %4-5 civarında bir kilo kaybı gözlemlenmiştir. Ancak, plasebo grubunda kan basıncındaki ve kalp atış hızındaki azalma kombinasyon tedavi alan hastalara kıyasla daha fazladır. Kardiyovasküler güvenlilik üzerine yapılan çalışmalarda, ilaç tedavisi gören grupta kardiyovasküler advers etkiler görülmüş olsa da ilacın kardiyovasküler sistem üzerindeki güvenliliği ile ilgili kuşku yoktur.^{30,40} Yirmi dört hafta süren klinik bir çalışmada, naltrekson-bupropiyon kombinasyonunun kilo kaybının yanı sıra depresif semptomlarda belirgin bir iyileşme, majör depresyonlu kilolu ve obez kadınlarda yeme kontrolünde gelişme görülmüştür. Ayrıca, Tip 2 diyabetlilerde veya obez hastalarla yapılan Faz 3 çalışmaları, naltrekson-bupropiyon kombinasyonunun plasebo alan hastalara göre belirgin bir kilo kaybı ve hemoglobin A1c (HbA1C)

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

değerlerinde iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.²⁴

İlaç kullanımıyla en sık görülen advers etkiler baş ağrısı, baş dönmesi ve uykusuzluktur. Bunun dışında psikiyatrik yan etkiler ve bupropiyonun depresif ruh hâlini ortaya çıkarabilme eğilimi olduğu da literatürde geçmektedir.⁴ Kombinasyon, genellikle iyi tolere edilse de bulantı şikâyetlerinin naltreksonun dozuna bağlı olarak arttığı bildirilmektedir.²⁴

LİRAGLUTİD

Liraglutid, insan endojen glukagon benzeri peptid-1 [glucagon like peptide-1 (GLP-1)]'i ile %97 aminoasit diziliş homolojisine sahip bir asillenmiş GLP-1 analogudur. Tip 2 diyabet hastası olan veya olmayan hastalarda, kısa süreli tedavide 24 saatlik enerji harcanmasında herhangi bir artış olmadan kalori alımını azaltarak, yeme alışkanlığını ve besin seçimlerini düzelterek kilo kaybı sağlamıştır.⁴¹ Ülkemizde liraglutid, Tip-2 diyabetin yanı sıra obezite tedavisi için onaylı endikasyona sahip olup, ilacın 18 mg'lık intravenöz/subkütan preparatları piyasada mevcuttur.*

Liraglutidin 3 mg'lık dozu 2014 Aralık tarihinde ABD'de obezitenin tedavisinde kullanılmak üzere, Tip 2 diyabette kullanılan formundan daha yüksek bir doz olarak piyasaya çıkmıştır.⁴² Astrup ve ark.nın yaptığı, plasebo kontrollü, orlistatin aktif karşılaştırıcı olduğu 20 haftalık klinik bir çalışmada, 1,2, 1,8, 2,4 ve 3,0 mg'lık liraglutid dozları plasebo ve 120 mg orlistat ile kıyaslanmıştır. Gönüllüler 500 kcal'lik beslenme ve fiziksel aktiviteye de tabi tutulmuş ve 84 haftalık açık uçlu devam çalışması yapılmıştır. Çalışmada, liraglutidin plasebo ve orlistattan daha fazla kilo kaybettirdiği görülmüştür.⁴³ Liraglutid (1,8 mg/gün) ve eksenatidin etkilerini incelemek için Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir başka çalışmada, glisemik kontrol sağlanarak kilo kaybı gözlenirken HbA1C düzeyi ve vücut ağırlığı azalmasındaki olumlu etkiler liraglutid grubunda daha fazla saptanmıştır. Her iki grupta kan basıncı

ve diğer kardiyovasküler biyobelirteçlerde benzer değişiklikler görülmüştür.⁴⁴

En çok görülen advers etkiler bulantı, kusma, diyare ve kabızlıktır. Yapılan sekiz klinik çalışmada; altı pankreatit vakası, beş adet de kanser vakası görülmüştür.⁴⁵ Liraglutid kan şekerini düşürdüğünden hipoglisemi görülme olasılığı bulunmaktadır.⁴¹

OBEZİTE TEDAVİSİNDE ENDİKASYON DIŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Günümüzde birçok ilaç obezite tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla alakalı klinik ve post-marketing çalışmalar ise hâlâ devam etmektedir.⁴⁶ Bu ilaçlar [Tablo 2](#)'de görülmektedir.

ZONİSAMİD

Zonisamid serotonerjik ve dopaminerjik özellikleri olan anti epileptik bir ilaçtır. Aynı zamanda sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etmekte ve karbonik anhidraz aktivitesini inhibe etmektedir.⁴⁷ Ülkemizde antikonvülsan olarak onaylı olan zonisamide ait 25 ve 100 mg'lık preparatlar bulunmaktadır.*

Zonisamid, erişkinlerde epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır ve anoreksiya, kilo kaybı ve obezitede olası terapötik etkilerle ilişkilendirilmiştir.⁴⁸ Altmış gönüllü ile yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 16 hafta sonunda zonisamid alan gönüllülerde 6 kg, plasebo alan gönüllülerde ise 1 kg'lık kilo kaybı rapor edilmiştir. Devam çalışmasında ise 32 haftanın sonunda zonisamid alan gönüllülerde 9,2 kg, plasebo alanlarda ise 1,5 kg'lık azalma görülmüştür.⁴⁹

Zonisamidin ile bupropiyon kombinasyonunun daha etkili ve nispeten daha az yan etkili olduğu iddia edilmektedir.⁵⁰ Yirmi dört haftalık bir Faz-II çalışmasında, obez bireylerde 360 mg bupropiyon+120 mg zonisamid %6,1; 360 mg bupropiyon+360 mg zonisamid alan bireylerde %7,5; plasebo alanlarda ise %1,4 oranında kilo kaybı gözlenmiş ve bu etkinin doza bağlı olduğu belirtilmiştir.⁵¹ Yapılan çalışmalarda, bazı gönüllüler

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

TABLO 2: Obezite tedavisinde onaylı endikasyonu olmayan ilaçlar ve güncel durumları.

| Etken madde | Onaylı endikasyonu | Anti-obezite mekanizması | Advers etkileri | Güncel durumu | Türkiye'deki durumu |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|
| Zonisamid | Antiepileptik | Serotonin ve dopamin düzeyini artırma | Ağızda kuruluk, gerginlik, baş ağrısı, kemik kırıklığında artış | Japonya, İsveç, Almanya, İngiltere, İsviçre, İspanya, Avusturya ve Norveç'te mevcuttur | 25-100 mg'lık preparatları mevcuttur |
| Metformin | Antidiyabetik | Hepatik glukoz üretimini azaltma, glukozun emilim düzeyini düşürme | Bulantı, kusma, diyare | Amerika ve Avrupa'da preparatları mevcuttur | 500-1.000 mg'lık preparatları mevcuttur |
| Pramlintid | Antidiyabetik | Tokluğu artırarak kalori alımını azaltma | Hafif bulantı | Mevcut değildir | Mevcut değildir |
| Eksenatid | Antidiyabetik | İnkretin mimetik etki ile glukoz düzeyini düşürme | Baş ağrısı, bulantı, kusma | Almanya'da 2 mg'a kadar olan preparatları mevcuttur | 5-10 µg'lık preparatları mevcuttur |
| İnsan koryonik gonadotropini (hCG) | Gıda takviyesi | Açlığı baskılama | Ödem, yorgunluk, depresyon, jinekomasti | Almanya ve İngiltere'de mevcuttur | IM/SC preparatları mevcuttur |
| Klenbuterol | Nazal konjesyon | Yağ ve protein kullanım hızını artırma, glikojen depolanmasını azaltma | Tanımlanmamış | Mevcut değildir | Mevcut değildir |
| Fenilpropanolamin | Soğuk algınlığı, nazal konjesyon | SSS'yi etkileyerek iştahı baskılama | Konfüzyon, baş ağrısı, uykusuzluk, aritmi | Almanya, Mısır, İsveç, Norveç, Finlandiya, İspanya'da preparatları mevcuttur | Mevcut değildir |
| Leptin | Hormon | Enerji homeostazını sağlama | Tanımlanmamış | Mevcut değildir | Mevcut değildir |
| MC4R agonistleri | Melanokortin reseptörü 4'ün selektif agonisti | Hiperfaji ve enerji kullanımında azalma | İshal, deride döküntü, cinsel fonksiyonlarda azalma | Mevcut değildir (Faz çalışmaları devam etmektedir) | Mevcut değildir |
| Tesofensin | Alzheimer tedavisi | Serotonin, dopamin, nörepinefrin geri alımı | Kardiyovasküler yan etkiler, uykusuzluk | Danimarka'da ruhsat almıştır | Mevcut değildir |
| Fluoksetin | Antidepresan | Selektif serotonin geri alım inhibitörünü | Sinirlik, ishal, uykusuzluk, bulantı, kusma | Amerika ve Avrupa'da 10, 20 ve 40 mg'lık tabletleri mevcuttur | 20 mg'lık tabletleri ve oral süspansiyonları mevcuttur |
| 5-hidroksitriptofan (5-HTP) | Antidepresan | Serotonin öncülü, iştahın baskılanması | Bulantı | İspanya ve Fransa'da 50-200 mg'lık gıda takviyesi olarak mevcuttur | 55 ve 100 mg'lık gıda takviyesi olarak mevcuttur |

SSS: Santral sinir sistemi, IM: İntramusküler, SC: Subkütan.

araştırmalardan kognitif ve psikolojik şikâyetlerin yanı sıra kemik kırılma hızında artış gibi şikâyetlerle ayrılmışlardır. Ağızda kuruluk, uyuklama, baş ağrısı, bulantı, gerginlik ve tat alımında anomalite gibi advers etkiler zonisamid kullanımı ile ilişkilendirilen advers etkilerdir.⁴⁸ Bupropiyon ve zonisamid kombinasyonunda ise bulantı, baş ağrısı ve uykusuzluk en çok görülen advers etkilerdir. Kognitif bozukluklar, depresyon, anksiyete ve intihar düşüncesi gibi advers etkilerin ise istatistiksel olarak plasebo alanlardan farklı olmadığı görülmüştür.⁵²

METFORMİN

Metformin; diabetes mellitus tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir biguaniddir. Bu ilaç hepatik glukoz üretimini, glukozun gastrointestinal sistemden emilimini azaltmakta ve insülin hassasiyetini artırmaktadır.²⁰ Metformin obezite tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Ülkemizde Tip-2 diyabet tedavisi için 500-1.000 mg'lık preparatları mevcuttur.*

Metformin, diyabet riski taşıyan aşırı kilolu ve obez bireylerde kilo kaybı sağlamaktadır. Bu nedenle metformin kullanımına bağlı kilo kaybı, diyabet tedavisinden bağımsız olarak obezitenin tedavisi için önem teşkil etmektedir.⁵³

Diyabetli olmayan obez gönüllülerde 850 mg metformin tedavisi ile 1,2 kg'lık kilo kaybı gözlemlenmiştir.⁵⁴ Ayrıca, polikistik overli obez kadınlarda yapılan bir başka çalışmada, liraglutid ve metformin ile kısa süreli kombine tedavi, tek başına metformin ile sağlanan etkiye kıyasla, belirgin kilo kaybına neden olmuştur.⁵⁵

Metformin, geriatric hastalarda da obezite tedavisinde tercih edilebilmektedir. Fakat metforminle alakalı klinik çalışmalara yeteri kadar geriatric hasta dâhil edilmediğinden, geriatric popülasyonun gençlere göre farklı yanıt verip vermediği bilinmemektedir. Böbreklerden itrah edilen bir ilaç olduğundan, böbrek fonksiyonlarında azalma olan geriatric hastalarda ve kronik olarak antikoagülan, diüretik ve östrojen gibi etkileşime

yol açabilecek ilaçları kullanan geriatric bireylerde, metformin dozunun ayarlanmasına özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.⁵⁶ Metformin kullanımıyla en sık görülen advers etkiler bulantı, kusma ve diyaredir. Diğer önemli advers etkiler ise kabızlık, dispepsi, abdominal ağrı, gaz, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrısı ve tat almada değişikliklerdir. Yetersiz beslenme, alkol kullanımı ve bazı diğer antidiyabetik ilaçlar gibi sebepler hipoglisemi riskini artırabilmektedir.⁵⁷ Metformin B₁₂ vitamini emilim bozukluğu ve folat konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkilendirildiğinden, uzun süreli tedavide B₁₂ vitamini seviyeleri takip edilmelidir.⁵⁸ Metformin, nadir ama ölümcül bir advers etki olan laktik asidoz ile ilişkilendirildiğinden laktik asidoz riski taşıyan hastalarda kontrendikedir.⁵⁷

PRAMLİNTİD

Pramlintid, Tip 1 veya 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi ile birlikte kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanan bir insan amilin analogudur. Glukoz düzenleyici etkilerine ek olarak, tokluğu artırdığı ve bu nedenle kalori alımını merkezi bir mekanizma ile azalttığı gösterilmiştir.⁵⁹

Diyabetik olmayan obez hastalarda yapılan çalışmalarda, kilo kaybı birincil sonuç olarak rapor edilmiş ve bu çalışmalar, pramlintidin kilo vermede etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, pramlintid ile tedavi edilen hastaların, başlangıçtaki vücut ağırlığının %5-10'unun plaseboya kıyasla azaldığı görülmektedir.⁵⁹ Bir başka klinik çalışmada da yaşam tarzı değişikliklerine ilave olarak 12 ay boyunca pramlintid kullanımının, obez bireylerde uzun süreli kilo kaybı sağlanmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir.⁶⁰ Tip-2 diyabetli obez hastalarda yapılan klinik çalışmalarda ise 26 haftalık ilaç kullanımının önemli ölçüde kilo kaybı sağladığı bildirilmiştir.⁶¹ Pramlintid üzerine yapılan bir klinik çalışmada, yeni bir güvenlik kaygısı tanımlanmamıştır. Görülen yan etkiler, tolere edilebilen hafif ve geçici bulantılardır.⁶⁰

EKSENATİD

Eksenatid, Gila canavarı olarak bilinen kertenkenin tükürük bezinden üretilen 39-aminoasitlik peptiddir.²⁰ Ülkemizde Tip-2 diyabet tedavisi için

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

onaylı preparatları mevcuttur.* GLP-1 ile %53 benzer homolojiye sahiptir, fakat yarılanma ömrü çok daha uzundur.²⁰ Eksenatid 2-4 saatlik yarı ömre sahip olup, uygulandıktan 15 dk sonra plazmada görülebilmekte ve subkütan uygulamada 15 saat sonrasında da plazmada görülebilmektedir.⁴

Eksenatid; gastrik boşaltımı yavaşlatmakta, glukagonu baskılamakta, tokluk hissi yaratır ve besinle stimüle olan insülinin sekresyonunu artırmaktadır.⁶² Monoterapi olarak uygulandığında, 24 haftalık eksenatid tedavisinde yaklaşık 3 kg'lık kilo kaybı ve Hb1AC değerlerinde %0,7-0,9 arasında azalma görülmüştür.⁶³ Glisemik kontroldeki iyileşmeler ve kilo kaybının yanı sıra eksenatidin kan basıncını düşürdüğü, vücut yağ oranını azalttığı ve kardiyovasküler biyomarker profilinde iyileşmeler sağladığı gözlemlenmiştir.⁶⁴ Eksenatid ile sağlanan kilo kaybındaki dikkate değer kısım, bu kaybın yaşam tarzı modifikasyonu, diyet veya egzersizden bağımsız olmasıdır.²⁰

Eksenatidin insanlarda görülen advers etkileri baş ağrısı, bulantı ve kusmadır. Bu advers etkilerin görülme sıklığı dozun kademeli artırılmasıyla azalmaktadır.²⁰

FENİLPROPANOLAMİN

Fenilpropanolamin (FPA), yapısal olarak amfetamin ve efedrine benzeyen bir sentetik semptomimetik amindir. FPA alfa adrenerjik reseptörlerde seçici agonisttir ve katekolamin geri alım inhibitörüdür. Beta reseptörlerde ve SSS'de de etki görmektedir. İştahı baskılamadaki etkisinin SSS stimülasyonu sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir.⁷ FPA'nın 1939 yılında iştah azalmasında etkili olduğunun onaylanmasına karşın, 1976 yılına kadar obezite tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır. 1979 yılında ise reçetesiz satışı onaylanmıştır.⁴⁶ 2000 yılında FPA kullanımının hemorajik inme ile ilişkilendirilmesi üzerine FDA tarafından yasaklanmıştır.⁷ Avrupa ülkelerinden bazılarında ise soğuk algınlığı tedavisine yönelik preparatları bulunmaktadır.⁶⁵

FPA kullanımından kaynaklanan advers etkiler; konfüzyon, baş ağrısı, uykusuzluk, aritmidir. Daha yüksek dozlarda şiddetli hipertansiyon, intrakraniyal kanama ve intrakraniyal inme, miyokard infarktüsü, kalp durması ve ölüm riskinde artış görülmektedir. Primer pulmoner hipertansiyon riskinde artış bildirilmiştir. Psikoz bildiren vaka raporları da mevcuttur.⁶⁶

Ülkemizde FPA, soğuk algınlığının semptomatik tedavisi için kullanılmaktadır.⁶ İlaçtan kaynaklanan advers etkiler baş ağrısı, tremor, uykusuzluk, ajitasyon, çok şiddetli çarpıntıya bağlı göğüs ağrısı ve şiddetli hipertansiyondur. FPA kullanımını; ayrıca hemorajik inme, serebral vaskülit ve infarktüs ile ilişkilendirilmiştir.⁷ FDA, 6 Kasım 2000 tarihinde yaptığı bir duyuru (FDA talk paper) ile FPA kullanımının hemorajik strok (beyin kanaması) riski ile ilişkili bulunduğunu bildirmiş ve tüm ilaç üreticisi firmalardan FPA içeren ilaç müstahzarlarının pazarlanmasına son vermelerini istemiştir.*

TESOFENSİN

Alzheimer tedavisinde kullanılan tesofensin, norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Faz-II çalışmaları sırasında, ilacı kullanan obez ve diyabetik olmayan kilolu hastalarda önemli ölçüde kilo kaybı sağladığı rapor edilmiştir.⁵²

On dört haftalık bir çalışmada, yaşamsal modifikasyonlar olmadan tesofensin kullanan bireylerin vücut ağırlığında %4'lük azalma gözlemlenmiştir. Yirmi dört haftalık bir çalışmada ise kalori kısıtlaması ve egzersize ilave olarak 0,25, 0,5 ve 1 mg'lık tesofensin dozlarının plaseboya göre anlamlı kilo kaybı sağladığı bildirilmiştir. Advers etki olarak tüm dozlarda baş ağrısı görülme sıklığında artış, ağız kuruluğu ve 1 mg'lık dozda ruh hâli değişikliklerinde artış görülmüştür.⁴⁶ Tesofensin, sibutramin ile benzer farmakolojik özelliklere sahip olduğundan, kalp atış hızını ve kan basıncını artırma potansiyeline sahiptir.⁵¹ Faz-II çalışmalarında da tesofensin kullanımı, doza bağlı kalp atış hızında ve kan basıncında artışa sebep olmaktadır.⁶⁵

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

Uykusuzluk, uyku bozukluğu ve baş dönmesi de görülen diğer advers etkilerdendir. Obezite tedavisinde kullanımı için Faz-III çalışmaları devam etmektedir.⁴⁶

FLUOKSETİN

Spesifik bir serotonin geri alım inhibitörü olup fluoksetin, depresyon tedavisinde kullanılmaktadır.⁶⁷ Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin klinik çalışma kayıtlarına göre, fluoksetinin obezite tedavisinde kullanımına yönelik biri tamamlanmış toplam 4 adet klinik araştırma mevcuttur. Ülkemizde ise fluoksetin, obsesif kompulsif hastalık, bulimiya, depresyon ve panik bozukluk tedavisinde endike olup, obezite tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır.*

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kısa süreli kullanımının besin alımını azaltarak kilo kaybı sağladığı belirtilmektedir. Sekiz hafta gibi kısa süreli fluoksetin tedavisinin, önemli ölçüde kilo kaybı sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda, ilaç kullanımının bırakılmasından sonra yapılan 1 aylık takipte, söz konusu kilo kaybının kalıcı olduğu rapor edilmiştir.⁶⁷ Literatürde yapılan bazı klinik çalışmalar ise obez hastalarda fluoksetin kullanımının, kilo kaybında önemli bir rolü olmadığını öne sürmektedir. 1996 yılında diyabetik ve kilolu gönüllülerle yapılan bir çalışmada, bir ay boyunca fluoksetin kullanımına bağlı bir kilo kaybı oluşmadığı rapor edilmiş ve fluoksetin alan hastaların insülin duyarlılıklarının yaklaşık üç kat arttığı bildirilmiştir.⁶⁸

Obez bireylerde fluoksetinin besin alımı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, 60 mg'lık fluoksetinin genellikle iyi tolere edildiği; ancak bazı gönüllülerde bulantı, kusma, uykusuzluk ve anorgazmi gibi advers etkiler görüldüğü rapor edilmiştir.⁶⁹ Genel olarak obezite tedavisinde iyi tolere edilse de fluoksetin kullanımına bağlı baş ağrısı, bulantı, uyuklama, ishal, uykusuzluk, sinirlilik, terleme ve titreme gibi ad-

vers etkilere ek olarak, hastaların %30-70'inde sıklıkla tedaviye uyumsuzluk ile sonuçlanan, erektil disfonksiyon ve libido azalması gibi cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili advers etkiler görüldüğü bildirilmiştir.⁷⁰

5-HİDROKSİTRİPTOFAN

Serotonerjik ilaçların doygunluk hissini oluşturmunu hızlandırarak, bazal metabolizma hızını artırarak ve "karbonhidrata duyulan isteği" azaltarak kilo kaybını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle, aşırı kilolu birçok insanda görülen aşırı yeme davranışının aslında bir "serotonin açlığı" kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.⁷¹ Serotonin öncüllerinin kilo kaybında kullanımına yönelik klinik araştırmalar hâlâ devam etmekle birlikte, şu an ülkemizde bu ilaçların obezite tedavisinde onaylı bir endikasyonu bulunmamaktadır. Ülkemizde depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylı preparatları mevcuttur.*

Monoamin nörotransmitter, serotonin (5-HT, 5-hidroksitriptamin), literatürde ilk olarak gıda alımı ve beslenme davranışının kontrolü ile ilişkilendirilmiştir. Triptofan ve 5-hidroksitriptofan (5-HTP) gibi 5-HT prekürsörleriyle SSS 5-HT düzeylerinin artırılmasının, gıda alımında önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir.⁷² Yapılan uzun ve kısa süreli klinik araştırmalarda, obez bireylerde 5-HTP (900 mg/gün) kullanımının santral sistem aracılı serotonin yolağı üzerinden etki göstererek bireysel kalori alımında azalmaya yardımcı olduğu, hiperfajik durumu azalttığı belirtilmiştir.⁷³ Obez kadın hastalar üzerinde yapılan bir başka klinik çalışmada ise 5 hafta boyunca 5-HTP (8 mg/kg/gün) uygulanması, duygudurumda hiçbir değişikliğe neden olmaz iken, tipik anoreksi ile ilgili semptomları, gıda alımını ve kilo kaybını azaltmıştır.⁷⁴ 5-HTP'nin karbidopa ile kombinasyonun incelendiği bir klinik çalışmada ise 4 haftalık kullanımda %5, 6 aylık kullanımda ise %18'e varan bir kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların genelinde serotonine bağlı olarak sıklıkla görülen mide bulantısı rapor edilmiştir.¹

* RxMedia Pharma İnteaktif İlaç Bilgi Kaynağı; 2018.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşam tarzı düzenlemeleriyle paralel uygulanması gereken obezite farmakoterapisiyle, obezite insidansının ve obezite kaynaklı sağlık problemlerinin azalması hedeflenmektedir. Fakat 1983-2009 yılları arasında, kardiyotoksisite, hepatotoksisite ve suistimal sebebiyle piyasadan birçok antiobezite ilacının geri çekildiği rapor edilmiştir.⁷⁵ Bu ilaçlardan en çok mortalite ve morbiditeye yol açanlar ise enerji tüketimini artıran ilaçlardır.⁶ Bu nedenle kilo kaybı hedefleyen ilaçlar hakkında kardiyovasküler riskler gibi ciddi güvenlik endişeleri hâlâ mevcuttur. Günümüzde, özellikle internet aracılığıyla bitkisel preparat adı altında satılan bir çok onaysız ve kontrole tabi olmayan ürünün içeriğinde, piyasadan kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle geri çekilen etken maddelere rastlanmaktadır. Özellikle gençlerde endikasyon dışı kullanım, hızlı kilo kaybı amacıyla suistimal edilmektedir. Bu nedenle bu ürünlerin takibi yapılmalıdır. Günümüzde hedefe yönelik sentetik ve doğal kaynaklı antiobezite ilaç araştırmaları hâlâ devam etmektedir. Fakat bu ilaç-

ların özellikle de uzun süreli kullanımlarına yönelik klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hande Sipahi; **Tasarım:** Hande Sipahi; **Denetleme/Danışmanlık:** Hande Sipahi, Rengin Reis; **Analiz ve/veya Yorum:** Hande Sipahi; **Kaynak Taraması:** Hande Sipahi, Rengin Reis, Cemre Şahin Şenyüz; **Makalenin Yazımı:** Hande Sipahi, Rengin Reis, Cemre Şahin Şenyüz; **Eleştirel İnceleme:** Hande Sipahi.

KAYNAKLAR

- Halpern B, Oliveira ES, Faria AM, Halpern A, Melo ME, Cercato C, et al. Combinations of drugs in the treatment of obesity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(8):2398-415. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Karakaya K, Baran E, Tüzün H, Göçmen L, Erata M, Arıkan İ, et al. [Research on perception of body weight in Turkey]. Akdağ R, editör. *Türkiye Beden Ağırlığı Algısı Araştırması*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 894. T.C. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. Ankara: Anıl Matbaacılık Ltd Şti; 2012. p.16-8.
- World Health Organisation (WHO). Obesity and Overweight. WHO Official Website; 2018.
- Khan A, Raza S, Khan Y, Aksoy T, Khan M, Weinberger Y, et al. Current updates in the medical management of obesity. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(2):117-28. [Crossref] [PubMed]
- World Health Organisation (WHO). Division of Noncommunicable Diseases Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation On Obesity. Geneva: WHO; 1997. p.79.
- Bray GA. A concise review on the therapeutics of obesity. *Nutrition*. 2000;16(10):953-60. [Crossref]
- Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):145-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tanakol R. [Orlistat in obesity treatment]. *Turk J Endocrinol Metab*. 2003;(Suppl 2):87-97.
- Jain SS, Ramanand SJ, Ramanand JB, Akat PB, Patwardhan MH, Joshi SR. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(2):99-104. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstöm L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2003;27(1):155-61. [Crossref]
- Kujawska-Luczak M, Musialik K, Szulińska M, Swora-Cwynar E, Kargulewicz A, Grzymisławska M, et al. The effect of orlistat versus metformin on body composition and insulin resistance in obese premenopausal women: 3-month randomized prospective open-label study. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):725-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Koca SS, Özkan Y, Akbulut H, Günay İ, Dönder E. [Decreased adinopectin level and effect of orlistat treatment in obesity]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;26(2):126-31.
- Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obesity (Lond)*. 2006;30(11):1645-52. [Crossref] [PubMed]
- Xiao D, Shi D, Yang D, Barthel B, Koch TH, Yan B. Carboxylesterase-2 is a highly sensitive target of the antiobesity agent orlistat with profound implications in the activation of anticancer prodrugs. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(3):439-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2011;20(2):330-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wadden TA, Berkowitz RI, Silvestry F, Vogt RA, St John Sutton MG, Stunkard AJ, et al. The fen-phen finale: a study of weight loss and valvular heart disease. *Obes Res*. 1998;6(4):278-84. [Crossref] [PubMed]

17. Kang JG, Park CY, Kang JH, Park YW, Park SW. Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(10):876-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Kim HO, Lee JA, Suh HW, Kim YS, Kim BS, Ahn ES, et al. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of phentermine in patients with obesity. *Korean J Fam Med*. 2013;34(6):298-306. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Stahl KA, Imperiale TF. An overview of the efficacy and safety of fenfluramine and mazindol in the treatment of obesity. *Arch Fam Med*. 1993;2(10):1033-8. [[Crossref](#)]
20. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Catoira NP, Viale L, Di Girolamo G, Gonzalez C. New centrally acting agents for appetite control: from biological mechanisms to clinical efficacy. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):961-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Scientific conclusions and grounds for refusal presented by the European Medicines Agency: Overall summary of the scientific evaluation of Qsiva; 2013. p.10.
23. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Reference ID: 3160379. Summary Review for Regulatory Action Qsymia; 2013. p.18.
24. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes*. 2011;2011:179674. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Cheung BM, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):171-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):994-1003. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Türk Eczacılar Birliği (TEB). Sibutramin İçeren Ürünlerin Satışının Durdurulması ve Toplatılmasına Yönelik Geri Çekme Duyurusu. Sayı: 006064. Ankara: 2010.
28. Ali O. Sibutramine: a safety profile. *Br J Cardiol*. 2003;10:137-40.
29. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev*. 2000;1(2):127-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J*. 2012;36(1):13-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Kocaçaya MH, Şahpolat M, Kurhan F. [First manic episode induced by over the counter slimming drug that contains sibutramine]. *J Mood Disorders*. 2014;4(3):126-9. [[Crossref](#)]
32. Kayar H, Utku S. [Disease of our time: obesity and its treatment]. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2013;6(2):1-8.
33. Aronne LJ, Tonstad S, Moreno M, Gantz I, Erondü N, Suryawanshi S, et al. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):919-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Hurren KM, Berlie HD. Lorcaserin: an investigational serotonin 2C agonist for weight loss. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(21):2029-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. European Medicine Agency (EMA). Withdrawal of the Marketing Authorisation Application for Belviq (Lorcaserin). EMA; 2013. Document Number: EMA/309180/2013.
36. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;95(1):53-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multi-center, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363(3):245-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(3):135-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: focus on adipose tissue. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2637418. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Hendricks EJ. Off-label drugs for weight management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;1:223-34.
41. Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in the management of obesity. *Drugs*. 2015;75(8):899-910. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Mancini MC, de Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol Metabol Syndr*. 2017;9:44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-16. [[Crossref](#)]
44. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther*. 2015;1867-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of liraglutide. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(5):740-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally acting agents for obesity: past, present, and future. *Drugs*. 2018;78(11):1113-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? *CNS Drugs*. 2004;18(10):629-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*. 2009;23(2):139-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. McElroy SL, Keck PE Jr. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):650-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(14):1820-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):147-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Wharton S, Serodio KJ. Next generation of weight management medications: implications for diabetes and CVD risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(5):35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Hollander P. Anti-diabetes and anti-obesity medications: effects on weight in people with diabetes. *Diabetes Spectr*. 2007;20(3):159-65. [[Crossref](#)]
54. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):451-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Erkekoğlu P, Baydar T, Şahin G. [Evaluation of obesity treatment approaches in geriatric group from atoxicological aspect-II: antiobesity drugs]. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2009;12(4):202-16.
57. Igel LI, Sinha A, Saunders KH, Apovian CM, Vojta D, Aronne LJ. Metformin: an old therapy that deserves a new indication for the treatment of obesity. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(4):16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulfélé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

59. Dunican KC, Adams NM, Desilets AR. The role of pramlintide for weight loss. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):538-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, Kesty NC, Halseth AE, Weyer C. Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1816-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Ryan G, Briscoe TA, Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2008;2:203-14. [[Crossref](#)]
62. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care.* 2006;29(2):435-49. [[Crossref](#)]
63. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup study. *Clin Ther.* 2008;30(8):1448-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1734-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Anti-obesity pharmacotherapy: the intercontinental regulatory divide. *Drugs.* 2015;75(9):931-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf.* 2006;29(4):277-302. [[Crossref](#)]
67. Afkhami-Ardekani M, Sedghi H. Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian J Clin Biochem.* 2005;20(1):135-8. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
68. Maheux P, Ducros F, Bourque J, Garon J, Chiasson JL. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(2):97-102. [[Crossref](#)]
69. Ricca V, Mannucci E, Mezzani B, Moretti S, Di Bernardo M, Bertelli M, et al. Fluoxetine and fluvoxamine combined with individual cognitive-behaviour therapy in binge eating disorder: a one-year follow-up study. *Psychother Psychosom.* 2001;70(6):298-306. [[Crossref](#)]
70. Melendez G, Serralde-Zúñiga AE, Garay AGG, Rodríguez-Carmona Y, Galicia CS. Fluoxetine for adult overweight or obese people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5. [[Crossref](#)]
71. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res.* 1995;3 Suppl 4:477S-480S. [[Crossref](#)]
72. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets.* 2005;6(2):201-13. [[Crossref](#)]
73. Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, Preziosa I, Angelico F, Cascino A, et al. Effects of oral 5-hydroxy-tryptophan on energy intake and macronutrient selection in non-insulin dependent diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1988;22(7):648-54. [[Crossref](#)]
74. Ceci F, Cangiano C, Cairella M, Cascino A, Del Ben M, Muscaritoli M, et al. The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding behavior in obese adult female subjects. *J Neural Transm.* 1989;76(2):109-17. [[Crossref](#)]
75. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med.* 2016;14(1):191. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]