

# Obezitede Medikal Tedavi

Mine Adaş\*, Meral Mert\*\*

\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

\*\*S.B. Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

## ÖZET

Fazla kilo (Vücut Kitle İndeksi  $\geq 25$ ) ve obezite (Vücut Kitle İndeksi  $\geq 30$ ) sorunu dünya çapında bir epidemiyi halini almıştır. Beraberinde getirdiği ko-morbiditeler nedeni ile obezite; mortalite, morbiditeye neden olur ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle önemli olan, pekçok kişiyi obeziteden koruyacak önleyici önlemlerin alınmasıdır. Önleyici önlemler yetersiz kalınca tedavi seçeneği gündeme gelir. Halen obezite tedavisinde diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği, ilaç ve cerrahiye içeren değişik tedavi yolları mevcuttur. Bu tedaviler arasında seçim yapılırken kişiye özel yaklaşımla; obezitenin kişiye vereceği zarar ile tedavi sırasında oluşacak riskler arasında denge sağlanmalıdır. Ayrıca medikal tedavide kullanılacak tüm ilaçlar diyet ve egzersizden daha riskli olduğundan, ilaç tedavisi kararı verirken kar yarar oranı dikkate alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** obezite, ilaç, medikal tedavi

Tüm dünya nüfusu içinde fazla kilolu ve obez kişi sayısının hızlı artışı, yeni bir terim olarak “globesity” kavramını geliştirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu durumu tüm dünyayı etkileyen bir epidemiyi olarak yorumlamaktadır. Beraberinde getirdiği sağlık riskleri nedeni ile obezite; mortalite, morbidite ve yaşam kalitesini etkileyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezitede prevalansı artan hastalıkların başında Tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalıklar gelmektedir. Ayrıca vücut kitlesi artışı nedeni ile ortaya çıkan, osteoartrit, obstrüktif uyku apnesi ve stres inkontinansı da oluşabilecek mekanik komplikasyonlardır. Obezitenin ve yol açtığı sağlık sorunlarının tedavisi nedeni ile oluşan direkt medikal maliyet dışında, iş gücü kaybı, iş verimliliğinde azalma, iş yeri kazaları, depresyon, maluliyet gibi durumlar da obezite nedeni ile topluma yüklenen indirekt maliyetlerdir.

Obezite için mevcut tedavi seçenekleri yaşam tarzı

## SUMMARY

### Medical Treatment of Obesity

Overweight (Body Mass Index  $\geq 25$ ) and obesity (Body Mass Index  $\geq 30$ ) are global epidemics. Because of associated co-morbidities, obesity adversely affects mortality, morbidity and quality of life. In this context, it is essential to develop ways of preventing more people from becoming obese. When prevention fails, treatment may be necessary. Several different strategies have been used to treat obesity including diet, exercise, behavior therapy, medications and surgery. Criteria for selecting among these treatments involve evaluating the risks to the individual from obesity and balancing the risks against any possible problems with the treatment. Because all medications inherently have more risks than diet and exercise, the decision to use medications should only be made for people for whom the benefit justifies the risk.

**Key words:** obesity, drug, medical treatment

değişikliği, medikal tedavi ve bariyatrik cerrahiden oluşmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği denilince; azaltılmış kalorili diyet, fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri anlaşılır ve tedavinin temelini oluşturur<sup>(1)</sup>. Bariyatrik cerrahi oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir<sup>(2)</sup>. Ancak bariyatrik cerrahi, morbid obezitesi olan [Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>] veya VKİ $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olup obeziteye bağlı morbiditeleri olan hastalarla sınırlıdır.

İlaç tedavisi; diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak fazla kilolu ve obez hastaların tedavisinde kullanılabilir. Ancak ilaçların etkinliği, güvenilirliği, tedavi sırasında kilo vermenin yavaşlaması ve plato yapması, ilaç kesilince tekrar kilo alınması gibi sorunlar obezitede ilaç tedavisinin kısıtlayıcı noktalarıdır. İlaç tedavisi; VKİ $>30$  kg/m<sup>2</sup> olanlar, VKİ 27-29.9 kg/m<sup>2</sup> olup ilave morbiditesi olanlar ve gastrointestinal bypass cerrahisi planlanan hastalarda yararlı olabilir.

**Alındığı Tarih:** 15.05.2014

**Kabul Tarihi:** 10.06.2014

**Yazışma adresi:** Dr. Mine Adaş, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Şişli - İstanbul

**e-posta:** mineadas@yahoo.com

Tedavi başarısında konulan hedeflerin akılcı olmasının önemi büyüktür. İdeal olan normal vücut ağırlığının hedeflenmesi, gerçekçi bir yaklaşım değildir. Kilo verme programındaki hastaların, hayal ettikleri kilo ile verdikleri kilo kıyaslanınca, hiçbir hastanın ideallerindeki kiloya erişemediği ve verdikleri kilolardan mutlu olmadıkları gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle hekim ve hastalar kilo verme tedavisinde başlangıçta gerçekçi yaklaşımlar sergilemelidirler.

Tedavideki başarı verilen kilo miktarı ve mevcut risk faktörlerinde iyileşme ile ölçülür. İlaç tedavisinin ilk ayında kilo kaybının 2 kg'ı geçmesi, 3-6. aylarda bazal kilonun % 5'ini vermek ve bu seviyede kalabilmek etkili bir tedavi olarak nitelendirilebilir. Kilodaki % 5-10 kayıp diyabet ve kardiovasküler hastalıklar için oluşan riski belirgin olarak azaltır<sup>(4,5)</sup>.

İlaç tedavisi ile obezitede küratif bir sonuç sağlanamaz. Tedavi sırasında maksimal tedavi yanıtı sağlandıktan sonra kilo verme durur. İlaç tedavisi kesildikten sonra tekrar kilo alımı ortaya çıkabilir.

Beraberinde diyabet, depresyon, kardiovasküler hastalıkları olan obez hastalara; mevcut bu rahatsızlıkları için ilaç tedavisi planlanırken, kilo alımından çok kilo verdirici etkisi olan tedavilerin seçilmesi önerilmelidir.

Günümüzde, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından obezite tedavisinde onayı olan ilaçlar; fentermin, dietilpropion, fendimetrazin, benzfetamin, orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramet-Extended Release (ER) kombinasyondur. Bu ilaçlardan yalnızca orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramet-ER, FDA tarafından uzun süreli kullanım için onaylıdır. Diğerlerinin yalnızca kısa süreli (birkaç hafta) kullanım için onayı bulunmaktadır<sup>(6)</sup>. Tüm ilaçların, VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar için kullanım onayı bulunmaktadır. Benzfetamin ve dietilpropion, VKİ  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olup obeziteye bağlı ilave bir komorbiditesi (hipertansiyon, diyabet) olan hastalarda da kullanılabilir.

### Sempatomimetik İlaçlar

Fentermin, dietilpropion, fendimetrazin, benzfetamin; santral olarak noradrenerjik etki gösteren ve FDA tarafından kısa süreli ( $\leq 12$  hafta) kullanım için onayı olan dört ilaçtır. Adrenerjik ve dopaminerjik

reseptörleri aktive ederek iştahı azaltırlar<sup>(7)</sup>. Kilo verme amaçlı kullanılan ilaçlardan fenterminin, tüm dünyada sıklıkla reçete edilen bir ilaç olmasına rağmen, semptomimetik ilaçlar yan etkileri, bağımlılık yapıcı etkileri ve kısıtlı kullanım süreleri nedeni ile dikkatli kullanım gerektirirler.

Fentermin, uzun süredir kullanımda olmasına rağmen, monoterapide 6 ay veya daha uzun süreli kontrollü çalışması az sayıdadır. Plasebo kontrollü en uzun süreli çalışma 108 obez hastada yapılan 36 haftalık bir çalışmadır<sup>(8)</sup>. Bu çalışmada fentermin 30 mg/gün devamlı veya aralıklı (alterne eden aylık tedaviler) olarak verilmiş ve plasebo grubunda 4.8 kg kilo kaybına karşılık; fentermin grubunda devamlı kullananlarda 12.2 kg, aralıklı kullananlarda 13 kg kayıp gözlenmiştir<sup>(8)</sup>. İki ile 24 hafta arasında değişen 6 çalışmayı içeren bir meta-analizde, günde 15-30 mg fentermin kullanan hastalar, plaseboya ilaveten 3.6 kg, totalde 6.3 kg kayıp göstermiştir<sup>(9)</sup>.

Dietilpropion, fentermin ile benzer etki ve yan etki profiline sahip ancak daha az kullanılan bir ilaçtır. Altı ile 52 haftalık süreleri içeren çalışmaların meta-analizinde, günde 75 mg dietilpropion kullanımı ile plaseboya ilaveten 3 kg, totalde 6.5 kg kaybı gözlenmiştir<sup>(9)</sup>.

Benzfetamin ve fendimetrazin daha az kullanılan ilaçlardır.

Uykusuzluk, kalp hızında artış, ağız kuruluğu, tat duygusunda farklılaşma, titreme, baş dönmesi, baş ağrısı, diyare, kabızlık, kusma, anksiyete, huzursuzluk bu ilaçlarda görülebilen yan etkilerdir. Gebelik ve süt vermede, ileri derecede kardiovasküler hastalığı olanlarda, kontrolsüz hipertansiyonda, hipertiroidide, glokomda, ilaç bağımlılık öyküsü olanlarda ve mono amino oksidaz inhibitörleri ile kullanılmamalıdır. Anoreksik etkiye tolerans gelişimi durumunda doz artırılmamalı, ılımlı hipertansiyonda, alkol ve santral sinir sistemini uyaran ilaçları kullananlarda dikkatli olunmalıdır<sup>(6)</sup>.

### Gastrointestinal Lipaz İnhibitörü Olan İlaçlar

Orlistat bir gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. Günde 3 kez 120 mg olarak kullanımında, alınan yağın % 30'undan fazlasının atılımına neden olur<sup>(6)</sup>. Orlistatin

% 1'inden azı emilir ve bu da iki major metabolite dönüşür. Digoksin, fenitoin, warfarin, oral kontraseptifler, alkol, furosemid, kaptopril, nifedipin ve atenololün farmokokinetiğini etkilemezken yağda eriyen vitaminlerin emilimini azaltabilir. Warfarin kullanan hastalarda, K vitaminindeki azalmaya bağlı olarak warfarin dozunda azaltma gerekebilir <sup>(10)</sup>. Oniki çalışmayı içeren bir meta-analizde orlistat ve yaşam tarzı değişikliği ile 5- 10 kg (bazal kilonun % 8'i) kaybedilirken; plasebo ile yaşam tarzı değişikliği olan grupta 3-6 kg kayıp gözlenmiştir <sup>(11)</sup>. En uzun çalışmalardan biri olan 3304 hastalık çift kör 4 yıllık çalışmada, ilk yılda kilo kaybı orlistat grubunda % 11, plaseboda % 6 olarak bulunmuştur. Sonraki 3 yıl boyunca kiloda hafif bir artış olmakla birlikte 4. yılın sonunda bazale göre orlistat grubunda % 6.9, plaseboda % 4.1 kayıp olmuştur. Bozulmuş glukoz toleransı olan % 21 hastadan orlistat grubunda olanlarda, diyabet gelişme riskinde % 37 azalma gözlenmiştir <sup>(12)</sup>. Kilo vermeye bağlı ve kilo vermeden bağımsız etkileri ile orlistat tedavisi 1 yıl sonunda, kardiovasküler risk faktörlerinde, total ve LDL kolesterol düzeyi, açlık glukozu, sistolik ve diastolik kan basıncında azalmayı sağlamıştır <sup>(13,14)</sup>. Orlistat tedavisinin yan etkileri öncelikle gastrointestinal sistemde ortaya çıkar. İntestinal kramplar, gaz çıkarma, yağlı dışkılama, fekal inkontinans görülebilir <sup>(15)</sup>. Dokuz çalışmayı içeren bir meta-analizde bu yan etkilerin % 15-30 oranında görüldüğü, genellikle erken dönemde ortaya çıktığı ve hastaların bu sorunlarla baş etmeyi öğrendikçe (fazla yağlı besin tüketimini azaltarak) azaldığı bildirilmektedir <sup>(16)</sup>. Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) ve beta-karotenin seviyesinde orlistat tedavisine bağlı olarak düşme gözlenebilir <sup>(16)</sup>. Bu nedenle hastalara orlistat tedavisi sırasında vitamin desteği yapılması önerilebilir. Orlistat, siklosporin dışında diğer ilaçların emilimini etkilemez <sup>(10)</sup>. Orlistat kullanımı sırasında ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Ayrıca, orlistat kullanımı sırasında oksalata bağlı akut böbrek yetmezliği olguları da bildirilmiştir <sup>(17-19)</sup>.

### Serotonin Agonistleri

Serotoninin gıda alımını azaltıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin reseptör agonistleri bu konuda yararlı ilaçlar olabilirler. Lorcaserin, selektif serotonin 2C (5HT2C) reseptör agonistidir. Fenfluraminin istenmeyen kardiyak etkileri olmadan, kilo verdirici etkisinden yararlanmak üzere geliştirilmiştir <sup>(20)</sup>. Nonselektif

serotonin reseptör agonisti olan fenfluramin ve deksfenfluraminin de kilo verdirici etkileri vardır. Ancak bu ilaçlar serotonin 2B reseptörlerine bağlı olarak oluşan, serotonine bağlı kalp kapak hastalığına neden olurlar. Lorcaserinin selektif olarak serotonin 2C reseptörlerini uyarması nedeni ile teorik olarak bu yan etkisinin olmayacağı düşünülmektedir. Lorcaserin, günde 2 kez 10 mg olarak, diyabetik olmayanlarda yapılmış olan 2 büyük randomize, plasebo kontrollü çalışma (BLOOM, BLOSSOM) ve tip 2 diyabetiklerde yapılmış olan daha küçük bir çalışma (BLOOM-DM) ile 2012 yılında FDA onayı almıştır <sup>(21-23)</sup>. Lorcaserin ile yapılan 2 yıllık çalışmada, ortalama kilo kaybı lorcaserin grubunda 5.6 kg iken, plaseboda 2.4 kg olarak bulunmuştur <sup>(21)</sup>. Ayrıca lorcaserin kullanımı ile kan basıncı, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid seviyesinde de düşme gözlenmiştir. Diyabetik hastalarda lorcaserin tedavisi ile kilo kaybı dışında, HbA1c seviyelerinde de iyileşme gözlenmiştir <sup>(23)</sup>. Lorcaserine bağlı yan etkiler; baş ağrısı, üst solunum yolu infeksiyonu, nasofarenjit, baş dönmesi, bulantı, sırt ağrısıdır <sup>(21)</sup>. Oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabet hastalarında, lorcaserine bağlı kilo kaybı semptomatik hipoglisemi riskini arttırabileceği için oral antidiyabetik dozlarında azaltma ihtiyacı gerekebilir <sup>(23)</sup>. Yapılan iki çalışmada, 52 hafta sonunda ekokardiyografi ile saptanan serotonine bağlı valvülopati insidansında artış tespit edilmemiştir <sup>(21,22)</sup>. Tip 2 diyabetiklerde yapılan daha küçük bir çalışmada ise 52 hafta sonunda valvülopati riski lorcaserin grubunda % 2.9 iken plaseboda % 0.5 bulunmuştur <sup>(23)</sup>.

Lorcaserinin önerilen dozu günde 2 kere 10 mg'dır. Tedaviye yanıt 12. haftada değerlendirilmeli ve bazale göre % 5 kilo kaybı olmayanlarda tedavi sonlandırılmalıdır. Kreatinin klirensi 50-80 mL/dk. olan hafif böbrek yetmezliğinde veya hafif-orta derece hepatik yetmezlikte (Child-Pugh skoru 5-6 ve 7-9) doz ayarı gerekmez. Kreatinin klirensi <30 mL/dk. olanlarda lorcaserin kullanılmamalıdır. Gebelerde kontrendikedir. Diğer serotoninergic ilaçlarla (selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, selektif serotonin-norepinefrin re-uptake inhibitörleri, bupropion, trisiklik antidepresanlar, ve monoamino oksidaz inhibitörleri) kullanımında oluşabilecek serotonin sendromu nedeni ile bu ilaçlarla kullanımı da sakıncalıdır. Lorcaserin CYP 2D6'ya bağlı metabolizmayı inhibe ettiğinden bu yolla metabolize olan ilaçların kan düzeyi artabilir (dekstrometorfan gibi) <sup>(10)</sup>.

## Kombine İlaçlar

Fentermin/topiramamat ER kombinasyonu FDA tarafından obezite tedavisinde onaylı ilk kombine ilaç formülasyonudur. Düşük doz fentermin ile bir anti-epileptik olan topiramamat kombinasyonudur. Günde bir kez olmak üzere 4 sabit doz kombinasyonu mevcuttur: 3.75 mg fentermin/23 mg topiramamat (başlangıç dozu); 7.5 mg fentermin/46 mg topiramamat (önerilen doz); 11.25 mg fentermin/69 mg topiramamat (titrasyon dozu); ve 15 mg fentermin/92 mg topiramamat (en yüksek doz) <sup>(6)</sup>. Başlangıç dozu 14 gün kullanıldıktan sonra idame dozuna geçilir. 12 hafta sonra bazal kilonun % 3 kadarı verilmemişse, doz 11.25/69 mg'a çıkılıp 14 gün sonra 15/92 mg ile devam edilir. En yüksek dozda 12 hafta sonra vücut ağırlığının % 5 kaybı gözlenmezse kademeli olarak ilaç kesilir. Topiramamatın ani kesilmesi nöbet geçirilmesine neden olabilir <sup>(10)</sup>. En sık yan etkiler ağız kuruluğu, konstipasyon, parastezi, uykusuzluk, tat alma duyusunda bozulma, kalp hızında artış, psikiyatrik bozukluklar ve kognitif değişikliklerdir <sup>(24,25)</sup>. İlaç gebelikte kontrendikedir. Gebeliğin ilk trimestirinde ilaca maruz kalanlarda orofasial yarık görülme riski artar. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlara ilaç başlanmadan önce gebelik testi yapılmalı ve bu aylık olarak tekrar edilmelidir <sup>(10)</sup>. Gebelik dışında glokom, hipertiroidi ve son 14 gün içinde monoamino oksidaz kullanımı olanlar da kontrendikedir. Topiramamat böbrek taşı oluşumuna neden olabileceğinden, böbrek taşı öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır <sup>(6)</sup>. Tüm bu nedenlerden dolayı fentermin-topiramamat kombinasyonunun, orlistat ve lorcaserini tolere edemeyen, obez postmenopozal kadınlarda ve kardiovasküler hastalığı olmayan erkeklerde kullanımı düşünülmelidir.

## Diğer İlaçlar

Yukarıda anlatılan ilaçlar FDA tarafından obezitede kullanım onayı olan ilaçlardır. Bunların dışında obezite dışı hastalıklar için kullanım onayı olan bazı ilaçların kilo verdirici etkilerinin gözlemlenmiş olması bu ilaçların da obezite tedavisinde kullanılabileceği fikrini doğurmuştur.

Bupropion bir noepinefrin dopamin re-uptake inhibitörüdür. Depresyon tedavisinde ve sigara bırakma sırasında kilo alımını engellemek amaçlı kullanımı vardır <sup>(26)</sup>. Obezite tedavisinde onaylı olan dietilpro-

pion benzeri bir ilaçtır.

Metformin diyabet tedavisinde kullanım onayı olan bir biguaniddir. Metabolik sendrom ve obezitesi olup metformin kullananlarda plaseboya göre daha fazla (1-2 kg) kilo kaybı gözlenmiştir <sup>(27)</sup>. Diyabet Önleme Programı dahilinde bozulmuş glukoz toleransı olan hastalardan metformin kullananlarda 2.8 yıl sonunda 2.1 kg kayıp gözlenirken, plaseboda 0.1 kg, yaşam tarzı değişikliği grubunda 5.6 kg kaybı gözlenmiştir <sup>(28)</sup>. Metformin bir kilo verdirici ilaç olarak yeterli kilo kaybı sağlamsa da (% 5) diyabet riski olan fazla kilolularda oldukça yararlı bir seçenektir. İnsülin duyarlılığını artırır, iyi bir güvenilirlik profili vardır ve uzun dönem klinik deneyime sahiptir.

Amilin (islet amiloid polipeptid), gıda uyarısı ile pankreas beta hücrelerinden insülin ile salgılanan bir peptid hormondur. Pramlintid, gastrik boşalmayı geciktiren, kan şekeriindeki postprandial yükselmeyi düşüren, tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde HbA1c düzeylerini düzeltten sentetik bir insan amilin analogudur. Subkutan yolla uygulanır. Tip 1 diyabetiklerde insülin tedavisine ilave olarak verilen pramlintid 0.4 kg kayıba neden olurken, plasebo grubunda 0.8 kg artış gözlenmiştir <sup>(29)</sup>. Sekiz çalışmayı içeren bir meta-analizde tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayan obezlerde 2.2 kg kayıp gözlenmiştir <sup>(30)</sup>.

Zonisamid, serotoninerjik ve dopaminerjik aktivitesi olan, ayrıca sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden bir anti-epileptiktir. Bir yıllık, 225 obez hastanın katıldığı bir çalışmada; 200-400 mg zonisamid kullanımında yüksek doz grubunda 7.3 kg, düşük doz grubunda 4.4 kg, plasebo grubunda 4 kg kayıp gözlenmiştir <sup>(31)</sup>. Gastrointestinal, santral sinir sistemi ve psikiyatrik yan etkileri ilacın kullanımında kısıtlayıcı rol oynar.

## Son Dönem Klinik Çalışmaları Yapılan İlaçlar

Naltrekson-SR 32 mg/ bupropion-SR 360 mg, Aralık 2010'da FDA'e anti obezite ilacı olarak onay almak için sunulmuştur. Halen kardiovasküler etkileri için son dönem klinik çalışmaları devam etmektedir. Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), tip 2 diyabet tedavisinde onayı olan injektabl inkretinlerdir. Kilo verdirici etkileri bilinmektedir. Hem liraglutid hem de eksenatidin obezite tedavisindeki son dönem klinik çalışmaları devam etmektedir <sup>(6)</sup>.

## DeneySEL İlaçlar

Leptin, Peptid YY, oksintomodulin, melanokortin-4 reseptör agonistleri gibi peptidler ve tesofensin gibi semptomimetikler deneysel aşamada olan FDA onayı olmayan ilaçlardır.

## KAYNAKLAR

- National Heart, Lung and Blood Institute. The Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. National Institute of Health, Bethesda, 1998; NIH Publication No.98-4083
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307(1):56-65.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1914>
- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:79.  
<http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.65.1.79>
- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1153-1167.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802982>
- Yanovski ZS, Yanovski AJ. Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281361>
- Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005;65(10):1391-1418.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200565100-00006>
- Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncon LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1(5588):352-354.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5588.352>
- Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2):262-273.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801889>
- Bray GA. Drug therapy of obesity. 2014; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:434-447.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006>
- Torgerson JS, Hauptman J, Brown MN, Sjöström 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* 2004; 27:155-161.  
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>
- Johansson K, Sundstrom J, Neovius K, Rossner S, Neovius M. Long term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 2010;11(11):777-791.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00693.x>
- Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(6):e39062.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039062>
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1 year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-1294.  
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.8.1288>
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004094
- Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:621-623.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl684>
- Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007;49:153-157.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.10.004>
- Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011;171:703-704.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.103>
- Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337(9):581-588.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708283370901>
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multi-center, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363(3):245-256.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909809>
- Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: The BLOSSOM Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3067-3077.  
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1256>
- O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1426-1436.  
<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.66>
- 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 (CONQOER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5)
- Allison GB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-342.  
<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.330>

26. Gaddde KM, Parker CB, Maner LG, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001;9:544-551.  
<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2001.71>
27. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:92-926.  
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.19.9.920>
28. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
29. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:1204-1212.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01319.x>
30. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycaemic 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(2):169-180.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01337.x>
31. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, et al. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1557-1564.  
<http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.99>