

Review of Current Anti-Obesity Drugs in Obese Adults

Neda Nozari¹, Akram Pourshams², Marjan Mokhtare³

¹ Researcher, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Colorectal Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background :

Obesity was a dangerous chronic disease. Physicians recommended drug therapy just in a few of obese patients in spite of many health risks. Weight control can be improved comorbidities of obesity like hyperlipidemia, hyperinsulinoma, acanthosis nigricans and hypertension.

Materials and Methods:

This article reviewed the available original and review literatures which had been published in English in websites of Google scholar and Pub Med with keywords drug, obesity and adults during 2002 - 2014.

Results:

Drug therapy could improve obesity treatment after an unsuccessful combination of diet, exercise, and behaviour modification. Choice of treatment was based on multiple factors including the degree of obesity and patient preference. Drug therapy should be selected for a BMI) Body Mass Index (greater than 30 kg/m², or a BMI of 27 kg/m² with comorbid conditions including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia and heart disease. Prescription of anti-obesity drugs should be monitored carefully. Orlistat was the only drug for the long-term treatment of obesity. The efficacy of lorcaserin appears more than orlistat. Phentermine and diethylpropion are only approved for the short term treatment of obesity. Some antidepressant, antiepileptic, and antidiabetic drugs could be caused weight loss. New generation of anti-obesity drugs were under developing and more focus on the safety and efficacy combination treatments. Weight loss > 12kg reported in few investigational drugs. Some of them were discussed in this article.

Conclusion:

Obesity treatment is selected based on the side effects risks. Mostly of the available drugs have few side effects which decrease with treatment. There isn't a cure drug treatment for obesity now.

Keywords: Obesity; Drugs; Adults

please cite this paper as:

Nozari N, Pourshams A, Mokhtare M . Review of Current Anti-Obesity Drugs in Obese Adults. *Govaresh* 2015;20:18-26.

Corresponding author:

Neda Nozari, MD

Digestive Disease Research Institute, Shariati

Hospital, N Kargar St. Tehran 14117, Iran

Tel: +98 21 82415000

Fax: +98 21 82415400

E-mail: nozari_neda@yahoo.com

Received: 14 Dec. 2014

Edited: 08 Mar. 2015

Accepted: 09 Mar. 2015

مروری بر درمان های دارویی رایج در چاقی بالغین

ندا نوذری^۱، اکرم پورشمس^۲، مرجان مخترع^۳

^۱ فوق تخصص گوارش، پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ دانشیار، پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ استادیار، مرکز تحقیقات کلورکتال، بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

چاقی یک بیماری مزمن خطرناک است. علیرغم خطر تهدید سلامتی، پزشکان درمان دارویی را فقط در تعداد محدودی فرد چاق توصیه می نمایند. با کنترل وزن می توان باعث بهبودی در اختلالات همراه چاقی همچون هیپرلیپیدمی، هیپرانسولینمی، آکانتوزیس نیگریکانس و پرفشاری خون گردید.

روش بررسی:

این مقاله با مرور مطالعات انگلیسی در دسترس و منتشر شده در قالب مقالات مروری و اصلی در وب سایت های گوگل اسکولار و پاپ مد با کلمات کلیدی دارو، چاقی و بالغین از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۴ نگاشته شده است.

یافته ها:

درمان دارویی باعث بهبود درمان چاقی، پس از یک درمان ترکیبی ناموفق رژیم غذایی، افزایش فعالیت فیزیکی و تغییر شیوه زندگی می شود. انتخاب درمان براساس میزان چاقی و ترجیح بیمار خواهد بود. درمان دارویی بایستی برای $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ یا $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ Body Mass Index همراه با عوامل خطر شامل دیابت، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و بیماری قلبی شروع گردد. داروهای ضد چاقی بایستی حین مصرف به دقت پایش شوند. اریستات تنها داروی درمان طولانی مدت چاقی است. اثر کاهش وزن لورکاسرین بیشتر از اریستات است. فن ترمین و دی اتیل پروپیون تنها برای درمان کوتاه مدت چاقی تایید شده اند. برخی داروهای ضد افسردگی، ضد تشنج و ضد دیابت می توانند باعث کاهش وزن شوند. در تولید داروهای جدید چاقی تمرکز بیشتری روی درمان های ترکیبی و ایمن می باشد. کاهش وزن بیشتر از ۱۲ کیلوگرم در تعداد محدودی داروهای جدید در حال بررسی گزارش شده است. این مقاله به معرفی برخی از آنها پرداخته است.

نتیجه گیری:

درمان های چاقی براساس خطر عوارض درمان دارویی انتخاب می شوند. اکثر داروهای در دسترس عوارض جانبی کمی دارند که با ادامه درمان هم کاهش خواهد یافت. فعلا بیماری چاقی قابل درمان دارویی دایمی نیست.

کلید واژه: چاقی، دارو، بالغین

گوارش/ دوره ۲۰، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۴/ ۱۸-۲۶

زمینه و هدف:

چاقی شایع ترین مشکل تغذیه ای جهان در ۲۰ سال گذشته می باشد.
 (۱) پیش بینی می شود تقریباً نصف افراد بالغ در سال ۲۰۳۰ در آمریکا،

نویسنده مسئول: ندا نوذری

پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۰۰۰

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: nozari_neda@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۹/۲۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۳/۱۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۱۸

چاقی باشند. (۲) شیوع چاقی در گروه های سنی مختلف در مطالعات متعددی که در ایران انجام گرفته، متفاوت و تقریباً ۲۱/۵٪ در سن بالای ۱۸ سال می باشد. (۳ و ۴) چاقی در حال افزایش در همه گروه های سنی و حتی در افراد مسن بالای ۶۵ سال می باشد. (۵) شیوع چاقی در خانم ها بیشتر از آقایان است (۳ و ۴ و ۶ و ۷) و با افزایش سن این تفاوت بارزتر می گردد. (۳) چربی بدن خانم ها ۱۰٪، در مقایسه با آقایان بیشتر است. زیرا در بدن خانم ها چربی اضافه به شکل زیر جلدی و محیطی (باسن، رانها و پستان ها) انباشته می شود. در حالی که در آقایان چربی اضافه به شکل زیر جلدی و در حفره شکم انباشته می شود. (۸) چاقی احشایی باعث افزایش موربیدیتی در بالغین می شود. (۹) دور کمر بیشتر یا مساوی ۹۰ cm در ایران، در هر دو جنس به عنوان کات آف برای تهدید بیماری قلبی عروقی مطرح شده است. (۱۰) چاقی می تواند باعث

(۱۶ و ۸/۱) یا ۱-۰/۵ کیلوگرم کاهش وزن در هفته (۲۹ و ۱) ظرف ۶ ماه خواهد بود. (۱۹ و ۱) اگر نتوانستید به هدف کنترل وزن (کاهش وزن ۰/۵ کیلوگرم در هفته) با تغییر شیوه زندگی (۳۰ و ۱)، کنترل رژیم غذایی (کاهش جذب مواد غذایی ۵۰۰-۱۰۰۰ kcal/d) و افزایش فعالیت فیزیکی (فعالیت با شدت متوسط و ۳۰ دقیقه در روز که به تدریج به ۶۰ دقیقه در روز رسانیده می شود) برسید (۱۸ و ۱)، بایستی درمان دارویی را برای BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ همراه با عوامل خطر یا BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ شروع کرد. (۵ و ۱) و ۱۴ و ۱۸ و ۱۹ و ۳۱ جراحی باریاتریک در BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ همراه با عوامل خطر یا BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ در فردی که بقیه شیوه های کنترل وزن ناموفق بوده توصیه می گردد. (۵ و ۱ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۹) برخورد با فرد چاق در الگوریتم ۱ ذکر شده است. البته پزشکان در برخی کشورهای آسیایی مثل هند توصیه می کنند در BMI پایین تری (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) یا BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ همراه با کوموریدیتی) درمان دارویی در کنار تغییر شیوه زندگی و رژیم غذایی شروع گردد. (۳۲)

بهبود شریات آنترپومتری (وزن بدن، دور کمر و BMI) و اطلاعات بیوشیمی (قند ناشتا، کلسترول High-Density Lipoprotein (HDL)، Cholesterol Low-Density Lipoprotein (LDL)، Cholesterol، تری گلیسرید، نسبت کلسترول به HDL) و فشار خون سیستمیک و دیاستولیک فرد چاق را در قدم اول اندازه گیری کنید. تست های اضافه تر (آنزیم های کبدی، مطالعات خواب و...) بسته به شرایط فرد چاق درخواست شوند. اندازه گیری دور کمر و BMI ضمن کمک به پایش کنترل وزن، به شناسایی افراد در معرض بیماری قلبی عروقی و در خطر تهدید سلامت کلی کمک می کنند. بهتر است شریات روانی فرد چاق (افسردگی، اختلالات خلق و خوردن) را نیز در مرحله اول ارزیابی کرد. (۱۴ و ۱) (الگوریتم ۱) افسردگی مازور و سایر اختلالات خلق در افراد چاق شایع می باشند و در ۶۰-۲۰٪ زنان بالای ۴۰ سال با BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ گزارش شده است. (۳۳ و ۱) ۲۴٪ افراد چاق دچار اختلال خوردن هستند. البته در برخی مطالعات نشان داده شده که تفاوتی در میزان کاهش وزن در افراد چاق با و بدون اختلال خوردن در یکسال درمان دیده نمی شود. (۳۴)

درمان های دارویی رایج:

داروهای تغییر دهنده هضم چربی:

مصرف ارلیستات (مهارکننده لیپاز پانکراس) همراه با رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و تغییر شیوه زندگی به میزان ۱۲۰ mg سه بار در روز (۲۹ و ۳۵) برای ۵۲ هفته باعث کاهش معنی دار BMI (متوسط ۸۶/۰)، دور کمر و چربی بدن در مقایسه با پلاسبو می شود. (۲۹ و ۳۶) تجویز دوزهای پایین تر ارلیستات (۶۰ mg) در کاهش وزن موثر نمی باشد. (۲۰) متوسط کاهش وزن ۷/۳ kg در مصرف ارلیستات در مقابل ۳/۵ kg مصرف پلاسبو (۲۳) و در نهایت کاهش وزن خالص ۳ kg در مطالعات با مصرف ارلیستات گزارش شده است. (۲۳ و ۳۶) پس از یکسال مصرف ارلیستات،

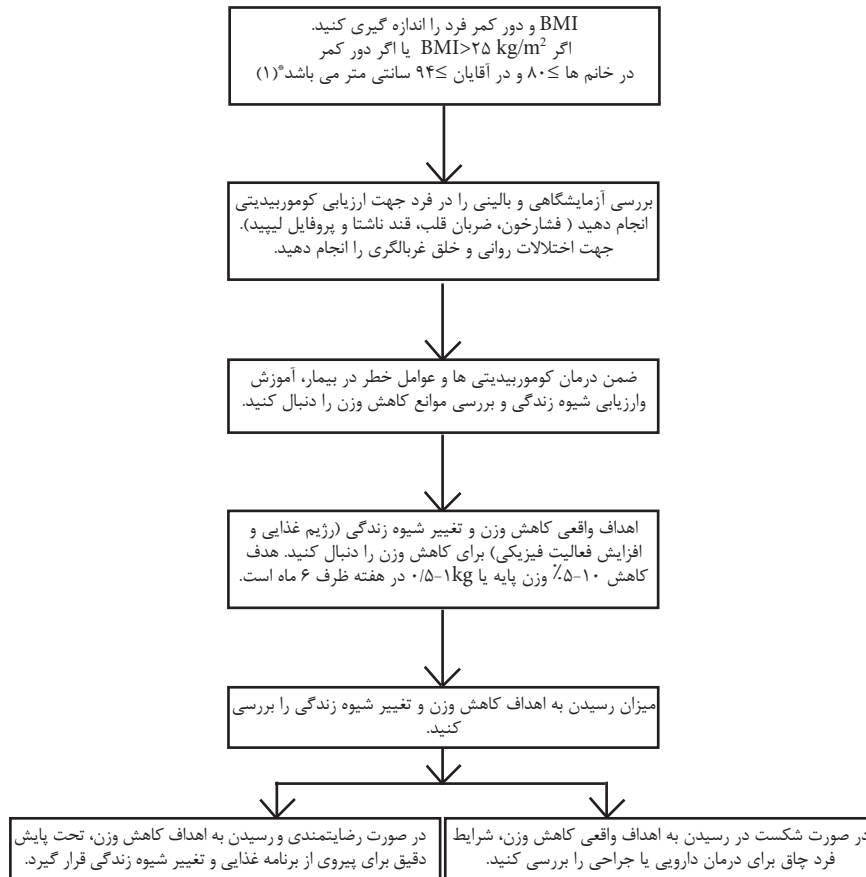
افزایش بروز خطرات تهدید کننده سلامت چون دیابت نوع ۲، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی، بیماری کرونر قلب، سکتة مغزی (۵ و ۱ و ۸ و ۱۶-۱۱)، آرتروز (۵ و ۱ و ۱۱ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۶) و انواعی از سرطان ها (سرطان پستان، اندومتر، سرویکس، پروستات (۵ و ۱ و ۸ و ۱۴ و ۱۱)، کلیه، لوسمی، لنفوم و سیستم گوارش) شود. (۱۴) خانم های چاق با خطر بالاتر عوارض زایمان و افزایش احتمال زایمان سزارین روبرو هستند. اخیرا نقایص لوله عصبی جنین به خصوص اسپینا بیفیدا در خانم های با BMI (Body Mass Index) بالاتر از ۲۹ kg/m² گزارش شده است. (۸) تجربیات بالینی مراکز ارجاعی ثالثیه نشان می دهد که کمتر از یک درصد افراد چاق دارای اختلالات و سندرم های اندوکراین مشخص می باشند. (۹)

با کنترل وزن می توان باعث بهبودی در اختلالات همراه چاقی همچون هیپرلیپیدمی، هیپرانسولینمی، آکانتوزیس نیگریکانس و پرفشاری خون گردید. (۱۹ و ۱۷) تغییر شیوه زندگی مهم ترین عامل درمان چاقی است اما تمایل به ادامه اجرای آن توسط افراد چاق ناموفق است. (۱ و ۲۲-۲۰) مکانیسم های محافظتی متعددی در بدن فرد چاق علیه گرسنگی و کاهش مصرف انرژی فعال می شوند که حفظ کاهش وزن را مشکل می سازند. (۱۲ و ۲۰) تحقیقات نشان داده تنها ۲۰٪ افراد چاق در کاهش ۱۰٪ وزن و حفظ آن برای حداقل یکسال موفق هستند. (۲۳) درمان دارویی و جراحی باریاتریک باعث بهبود کنترل وزن می شوند اما این درمان ها به صورت گسترده استفاده نمی شوند. (۱ و ۶ و ۸ و ۲۵-۲۳) اثر درمانی متوسط و عوارض جانبی داروها از یک طرف و اثر مفید دارو فقط در هنگام مصرف از طرف دیگر باعث محدودیت مصرف داروهای ضد چاقی گردیده است. (۲۶ و ۲۰)

FDA (US Food and Drug Administration) تنها داروهایی را تایید می کند که در مقایسه با پلاسبو، بتوانند کاهش وزن بیشتر از ۵٪ وزن پایه ظرف مدت یکسال ایجاد کنند یا بیش از ۳۵٪ بیماران به کاهش وزن بیش از ۵٪ وزن پایه (حداقل دو برابر پلاسبو) با درمان برسند. (۲۳) این مقاله با مرور مطالعات انگلیسی در دسترس و منتشر شده در قالب مقالات مروری و اصلی در وب سایت های گوگل اسکولار و پاپ مد با کلمات کلیدی دارو، درمان چاقی و بالغین از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۴ نگاشته شده است. ضمن معرفی و مرور اثر داروهای رایج در درمان چاقی، تعدادی از داروهای جدید در حال بررسی نیز معرفی شدند. داروهای متعددی به دلیل عوارض جانبی از بازار دارویی درمان چاقی در سال های اخیر خارج شدند مثل آمینورکس (هیپرتنشن ریوی)، فن فلورامین و دکس فن فلورامین (اختلال دریچه های قلب)، فنیل پروپانول آمین (سکتة مغزی)، ریمونانت (اختلال رفتاری و خودکشی) و در آخر سیموترامین (سکتة قلبی و مغزی). (۲۳ و ۲۵ و ۲۷ و ۲۸)

بحث بالینی:

هدف کنترل وزن در فرد چاق، رسیدن به ۱۰-۵٪ کاهش وزن



الگوریتم ۱: برخورد با فرد چاق

*به دلیل اینکه مطالعات و داده های کافی برای بخشی از آسیا- ایران در دسترس نیست. توصیه شده است که فعلاً از استاندارد اروپا برای دور کمر در این منطقه جغرافیایی استفاده شود. (۱)

تنها ۳۰-۱۵٪ بیماران به کاهش وزن بیش از ۵٪ می رسند. (۲۳) در ۶/۹٪ بیماران (در مقایسه با ۴/۱٪ پلاسبو)، در سال های بعد از قطع مصرف ارلیستات وزن زیر حد پایه باقی می ماند. (۲۰) شایع ترین عوارض ارلیستات گوارشی (۱۸ و ۲۲ و ۲۸ و ۵۰٪) (۲۲) و شامل نفخ، اسهال چرب، افزایش دفع و بی اختیاری مدفوع می باشند. (۳۱ و ۳۷) بقیه عوارض آن (سردرد، علائم تنفسی، درد مفصلی و...) مشابه میزان وقوع در گروه پلاسبو می باشند. (۲۹) تجویز ارلیستات حتی برای افراد چاق بالای ۶۵ سال مناسب است. (۵) کنترانیدیکاسیون تجویز ارلیستات شامل سندرم سوجذب مزمن و کلسستاز است. (۲۶) به دلیل کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی و بتا کاروتن، مصرف همزمان مولتی ویتامین با ارلیستات توصیه می گردد. (۲۶ و ۲۰)

داروهای سمپاتومیمتیک:

سیبوترامین در دوز ۱۰ mg روزانه و هنگام صبح تجویز می شد و از طریق افزایش سیری باعث کاهش وزن می گردید. (۲۰) عارضه افزایش ضربان قلب سیبوترامین (۳۶ و ۲۰) با هیچکدام از داروهای ضد پرفشاری خون حتی بتا بلوکرها قابل کنترل نیست. (۲۰) به دلیل عارضه سکت قلبی و مغزی جدیداً از بازار دارویی کنار گذاشته شد. (۲۷ و ۲۸)

فنترمین در دوزهای ۱۵ mg، ۳۰ و ۳۷/۵ و یکبار در روز تجویز می شود. (۲۰ و ۳۱) می توان آن را در دو دوز منقسم تجویز نمود. بهتر است از دادن دوز آخر شب اجتناب شود. (۲۰) مطالعات نشان داده وقتی فنترمین به

نتایج کاهش وزن ستیلیزات (Cetilistat)، مهار کننده لیپاز و کاهش جذب چربی، در مطالعات مشابه ارلیستات ولی با عوارض جانبی کمتر بوده است. به نظر می رسد که این دارو بتواند جایگزین مناسبی در استفاده

۲/۸ مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۴/۴ kg در مطالعات با مصرف لیراگلوتید گزارش شده است. (۲۳) اگزاتید نایستی در نارسایی کلیه شدید (کلیرانس کراتینین زیر ۳۰ ml/min) یا در مرحله نهایی نارسایی کلیه تجویز شود. در برخی موارد پانکراتیت نکروزان یا هموراژیک در مصرف اگزاتید گزارش شده است اما به نظر می رسد مشابه بروز این عارضه در بیماران دیابتی باشد. (۲۰) در مطالعه ای، مصرف لیراگلوتید در بیماران دیابتی باعث بهبود کاهش وزن همراه با کاهش BMI HbA1C (glycated hemoglobin levels) و آنزیم های کبدی و بهبود پروفایل لیپید پس از ۲ سال گردیده است. (۴۱) پیشنهاد گردیده است که تجویز لیراگلوتید در بیماران چاق دیابتی به جای درمان انسولین می تواند بسیار مفید باشد. (۴۱ و ۲۸)

داروهای ضد تشنج:

توپیرامات و زونیزامید (Zonisamide) جز داروهای ضد تشنج هستند که مدتی برای کاهش وزن در مطالعات بالینی استفاده گردیدند اما به دلیل عوارض جانبی کنار گذاشته شدند. (۳۸ و ۲۰) توپیرامات با تعدیل کاتکول آمین ها در مرکز سیری مغز کاهش اشتها می دهد. (۳۷) متوسط کاهش وزن ۴/۵ kg در مصرف توپیرامات در مقابل ۱/۷ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۲/۸ kg در مطالعات با مصرف توپیرامات گزارش شده است. (۲۳)

داروهای ضد افسردگی:

بوپروپیون و فلوکستین که داروهای ضد افسردگی می باشند، مدتی در مطالعات بالینی برای کاهش وزن استفاده گردیدند اما به دلیل داده های کمی که در مورد تاثیر آنها وجود دارد چندان مورد استفاده نمی باشند. (۳۸ و ۲۰) متوسط کاهش وزن ۶ kg در مصرف بوپروپیون در مقابل ۲/۸ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۳/۲ kg در مطالعات با مصرف بوپروپیون گزارش شده است. (۲۳) متوسط کاهش وزن ۳/۴ kg در هفته ۱۶-۸، ۵/۱ kg در هفته ۳۰-۲۴ و ۵/۸ kg در هفته ۵۲ با مصرف فلوکستین گزارش شده است. شایعترین عوارض مصرف فلوکستین بی خوابی، ترمور و تعریق می باشند. (۳۶)

داروهای آگونیست سروتونین:

لورکاسرین (Lorcaserin) با دوز ۱۰ mg دوبار در روز، یک آگونیست گیرنده 5-HT (5-hydroxytryptamine) می باشد که عوارض کمتری نسبت به داروهای مشابه قبلی دارد. (۲۳ و ۳۱) عوارض درگیری دریچه های قلبی و هیپرتنشن ریوی اولیه با داروی فن فلورامین دیده می شدند ولی با مصرف لورکاسرین در مقایسه با پلاسبو تفاوتی در بروز این عوارض مشاهده نگردید. متوسط کاهش وزن ۸/۲ kg در مصرف لورکاسرین در مقابل ۳/۴ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۴/۸ kg در مطالعات

تنهایی مصرف می شود، می تواند ۱۰-۸٪ کاهش وزن ایجاد کند که ظرف مدت ۶-۳ ماه به پلاتو می رسد. متوسط کاهش وزن ۶/۸ kg در مصرف فنترمین در مقابل ۲/۸ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۴ kg در مطالعات با مصرف فنترمین بوده است. (۲۳) فنترمین و دی اتیل پروپیون جز گروه IV آژانس دارویی آمریکا هستند یعنی پتانسیل بسیار کمی برای سوءاستفاده دارند. اما بنزفتامین و فن دیمترالین جز گروه III دارویی هستند یعنی پتانسیل کمی برای سوءاستفاده دارند (۲۶ و ۲۰) فنترمین و دی اتیل پروپیون (۲۵ و ۷۵ mg) برای دوره کوتاه مدت کاهش وزن کمتر از ۱۲ هفته تجویز می شوند. (۲۵) عوارض جانبی فنترمین و دی اتیل پروپیون شامل بی خوابی، افزایش ضربان قلب، خشکی دهان، تغییر چشایی، ترمور، سردرد، اسهال، یبوست، استفراغ و اضطراب می باشند. (۳۷ و ۳۱) عارضه افزایش فشار خون و ضربان قلب باعث محدودیت استفاده آنها می گردد. (۲۳) تجویز آنها در پر فشاری خون، بیماری قلبی عروقی، هیپرتیروئیدی و گلوکوم ممنوع است. (۲۶)

تسوفنیزین (Tosofensine) (۰/۲۵-۰/۵ mg/day)، یک مهار کننده جذب سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین می باشد که بر روی کاهش وزن موثر است. این دارو با گیرنده های منوآمین و اکنتشی ندارد. به دلیل مشاهده افزایش ضربان قلب با دوزهای بالای آن (۱ mg)، با دوزهای پایین تر در حال مطالعات بالینی میباشد و هنوز تایید FDA را ندارد. متوسط کاهش وزن ۱۱/۲ kg در مصرف تسوفنیزین در مقابل ۲ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۹/۲ kg در مطالعات با مصرف تسوفنیزین گزارش شده است. (۲۳)

داروهای ضد دیابت:

متفورمین در دوزهای ۵۰۰، ۸۵۰ یا ۱۰۰۰ در بازار عرضه می شود. به طور کلی پاسخ های مطلوبی با دوزهای کمتر از ۱۵۰۰ میلی گرم متفورمین در کاهش وزن دیده نمی شود. افزایش تدریجی دوز جهت کاهش علائم گوارشی توصیه می شود. فرم پیوسته رهش آن نیز موجود می باشد. شایع ترین عوارض آن علائم گوارشی شامل مزه فلزی دهان، بی اشتها، دل درد و اسهال می باشد. اسیدوز لاکتیک عارضه ناشیایی در مصرف متفورمین است اما میزان مورتالیتی این عارضه بالاست. بنابراین در شرایط پیش زمینه گسترش اسیدوز لاکتیک مثل نارسایی کلیه تجویز نمی شود. (۲۰) متفورمین در کوتاه مدت می تواند باعث کاهش BMI و مقاومت به انسولین در افراد چاق شود. (۳۹ و ۳۸ و ۳۳) اما استفاده بالینی آن برای درمان چاقی در بیماران غیر دیابتی توصیه نشده است.

آگونیست های Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) اگزاتید و لیراگلوتید (Liraglutide) تزریقی نیز برای کاهش وزن تجویز می شوند. (۲۰ و ۳۵ و ۴۰) لیراگلوتید (۳ mg) در روز در مطالعات کاهش وزن موثر و ایمن بوده است و به نظر می رسد کاندید مناسبی برای استفاده بالینی باشد. (۲۳ و ۲۵) متوسط کاهش وزن ۷/۲ kg در مصرف لیراگلوتید در مقابل ۴/۸ kg

کنتراو (Contrave) داروی ترکیبی شامل بوپروپیون (۴۰۰ و ۳۶۰ mg) و آنتاگونیست اپیوئید نالتروکسان (۴۸ و ۳۲ و ۱۶ mg) می باشد. (۲۳ و ۲۸ و ۳۷) با ترکیب داروها، اثر پلاتو زودرس بوپروپیون در کاهش وزن با نالتروکسان پوشش داده می شود. متوسط کاهش وزن ۸/۲ kg در مصرف کنتراو در مقابل ۱/۹ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۶/۲ kg در مطالعات با مصرف کنتراو گزارش شده است. (۲۳) علیرغم ایمنی دارو، FDA بررسی طولانی تری برای عوارض قلبی عروقی دارو (عارضه افزایش ضربان قلب) را لازم دانسته است. (۲۳ و ۴۰)

امپاتیک (Empatic) داروی ترکیبی شامل بوپروپیون (۳۶۰ mg) و زونیزامید (۱۲۰ و ۳۶۰ mg) می باشد. (۲۳ و ۲۸) با ترکیب دارو، اثر تعدیلی کانال سدیم روی بارز شدن نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین تقویت شده و باعث کاهش وزن می شود. در ۴۴٪ موارد بیماران چاق زونیزامید را به دلیل عدم تحمل، خستگی و اشکال در صحبت کردن کنار می گذارند. در حالی که در فرم ترکیبی بهتر تحمل می شود و تنها در ۲۲٪ موارد کنار گذاشته می شود. متوسط کاهش وزن ۷/۲ kg در مصرف امپاتیک در مقابل ۲/۹ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۴/۳ kg در مطالعات با مصرف امپاتیک گزارش شده است. این دارو هنوز در حال گذراندن مطالعات بالینی بیشتر می باشد. (۲۳)

داروی ترکیبی Pramlintide/metreleptin شامل فرم سنتتیک آمیلین، پرام لینتید (۳۶۰ و ۱۸۰ زیرجلدی هر ۱۲ ساعت) و مترلپتین (۵ mg زیرجلدی هر ۱۲ ساعت) می باشد. (۲۳) در مطالعات اولیه در کاهش وزن موثر بود ولی به دلیل تولید آنتی بادی با مصرف دارو در سال ۲۰۱۱ مطالعات آن متوقف گردید. (۴۰)

در یک مطالعه دادن همزمان داروی متفورمین (۵۰۰ mg سه بار در روز) و فلوکستین (۲۰ mg روزانه) باعث کاهش وزن $7/89 \pm 4/83$ kg و کاهش BMI به میزان $1/95 \pm 3/43$ در خانم های چاق در مدت مصرف حداقل ۶ ماه گردیده است. البته نیاز به مطالعات بیشتر و طولانی تر در آینده برای تعمیم نتایج می باشد. (۱۶)

داروهای جدید در حال بررسی در مطالعات اولیه:

با غلبه بر مقاومت به لیتین می توان به کاهش وزن رسید. (۲۰ و ۳۸ و ۴۰) مطالعات روی داروهای تاثیرگذار با ترکیب فوق مثل مترلپتین در دست بررسی است. (۳۷)

مهار جذب چربی با داروی پپتیمون GT۳۸۹-۲۵۵ که فرم کونژوگه مهارکننده لیپاز پانکراس است، در کاهش وزن موثر می باشد. اضافه شدن پلیمر باندشونده این دارو به چربی برای پیشگیری از تشکیل ذخایر چربی مفید است. این دارو در افراد سالم داوطلب به خوبی تحمل شده است و در حال مطالعات بالینی در افراد چاق می باشد. (۲۴)

ولن اپریست (Velneprit)، نوروپپتید Y (NPY)، با تجویز یکبار در روز برای کاهش وزن موثر می باشد و در حال مطالعات تکمیلی می باشد.

با مصرف لورکاسرین گزارش شده است. در مطالعات، لورکاسرین تقریباً نسبت به پلاسبو به میزان دو برابر باعث کاهش وزن بیشتر می گردید. (۲۳) این دارو باعث کنترل پرفشاری خون، کاهش سطح کلسترول و دور کمر، بهبود دیابت و کاهش HbA1C می گردد. (۲۷) عوارض دارو شامل سردرد، تهوع، خستگی، سرفه، یبوست و خشکی دهان می باشند. (۲۳ و ۳۱ و ۳۷) FDA توصیه می کند اگر پس از ۱۲ هفته درمان با لورکاسرین، به کاهش وزن حداقل ۵٪ وزن پایه نرسیدید، دارو بایستی قطع شود. (۲۷) هر چند این دارو مورد تایید FDA برای درمان ضد چاقی می باشد اما پایش طولانی مدت آن برای بررسی احتمال بروز عارضه سرطان سینه در انسان با توجه به بروز آن در مطالعات موشی توصیه گردیده است. (۳۷)

آنتاگونیست های گیرنده کانابینوئید یک:

به دلیل شیوع بالای عارضه تغییرات خلق از داروهای رایج کاهش وزن کنار گذاشته شدند. (۱۲)

داروهای ترکیبی:

کنگزا (Qnexa) داروی ترکیبی جدیدی شامل دوزهای پایینی از توپیرامات (۴۶ و ۹۲ mg) و فنترمین (۵ و ۷ و ۱۵ mg) می باشد. (۲۳ و ۲۷ و ۲۸) با ترکیب این دو دارو علاوه بر کاهش دوز داروها و عوارض جانبی آنها، به ایمنی مصرف دارو بیشتر از تجویز این داروها به تنهایی رسیدند. متوسط کاهش وزن ۱۴/۷ kg در مصرف کنگزا در مقابل ۲/۵ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۱۲/۲ kg در مطالعات با مصرف کنگزا گزارش شده است. ۹/۲٪ بیماران با مصرف کنگزا با دوز کامل (توپیرامات ۹۲ mg) و فنترمین (۱۵ mg) در مقایسه با ۱/۷٪ پلاسبو دچار کاهش وزن شدند. دارو به خوبی تحمل می شود و عوارض جانبی شایع شامل یبوست، خشکی دهان، یبوست، تغییر چشایی، (۲۳ و ۳۱ و ۳۷) سرگیجه، بی خوابی، افزایش ضربان قلب و تغییرات حافظه و شناخت می باشند. (۳۱ و ۳۷) کنگزا حتی در بیماران بدون دیابت باعث کاهش معنی دار HbA1C می گردد. دارو باعث کاهش معنی دار فشارخون، تری گلیسرید و بهبود آپنه خواب نیز می گردد. (۲۳) این دارو توسط FDA در سال ۲۰۱۲ تایید گردید. (۳۱ و ۳۷) اثر مفید سایکولوژیک دارو با مکانیسم نورواندوکرین همزمان باعث تسریع کاهش وزن خواهد گردید. این خاصیت سایکولوژیک دارو برای کمک به درمان اختلال خوردن زمینه ای در فرد، آن را در بین درمان های ضد چاقی منحصر به فرد ساخته است. (۳۷) البته FDA کنترل منظم ضربان قلب را توصیه نموده و بایستی از مصرف دارو در افراد با بیماری قلبی عروقی اجتناب شود. FDA توصیه می کند اگر پس از ۱۲ هفته مصرف دارو (فنترمین ۷/۵ mg - توپیرامات ۴۶ mg) به کاهش وزن حداقل ۳٪ وزن پایه نرسیدید، دارو را قطع کنید یا دوز آن را افزایش دهید. اگر پس از افزایش دوز، به کاهش وزن حداقل ۵٪ وزن پایه پس از ۱۲ هفته درمان نرسیدید، دارو بایستی قطع شود. (۲۷)

جدول ۱: لیست برخی از داروهای درمان چاقی در حال مطالعات تکمیلی (۳۷)

هدف دارو	دارو	مکانیسم فعالیت دارو
سیگنال های نوروپپتید مرکزی	MK-0493	آگونیست انتخابی MC4R، افزایش
	RM-493	سیگنال MC3R/4R
NPY	MK-0557	آنتاگونیست گیرنده Y5، بلوکر NPY
OXM	Oxyntomodulin(OXM)	آگونیست GLP-1R، مقلد OXM
سیگنال هورمون پانکراس	Davalintide	مقلد آمیلین

فیزیکی و علل فرهنگی اجتماعی باعث چاقی می شوند. (۲۷ و ۸) چاقی یک فاکتور خطر برای پیشرفت به سمت سندرم متابولیک و عوارض مرتبط با آن است. (۲۲-۴۴) پزشکان بایستی چاقی را به عنوان یک بیماری مزمن در نظر بگیرند و در درمان آن جدی باشند. (۴ و ۳۷ و ۴۴) بهتر است پزشکان، درمان دارویی را در افراد واجد شرایط پیشنهاد دهند. نوع درمان دارویی بایستی براساس تحمل بیمار و ایمنی دارو انتخاب گردد. (۲۸) انتخاب داروی خاص می تواند تحت الشعاع عوامل دموگرافیک مثل سن و جنس، داروهای همزمان و بیماریهای همراه، اثر دارو، پاسخ به درمان، عوارض جانبی، دردسترس بودن و هزینه داروی ضد چاقی باشد. به طور مثال برای خانم در سن باروری کاهش وزن $\leq 10\%$ ، وزن پایه همراه با بهبود شرایط کوموربید همراه بایستی در مقابل عوارض تراتوژن محتوای توپیرامات (درمان ترکیبی توپیرامات-فنترمن) و نیاز به تست حاملگی ماهیانه در درمان دارویی چاقی انتخابی سنجیده شود یا احتیاط در مصرف لورکاسرین به دلیل احتمال بروز سندرم سروتونین توصیه می گردد. (۳۱) بهتر است نوع درمان چاقی براساس شرایط بیمار، از بین راهنماهای درمانی کشوری انتخاب گردد و بیمار در فواصل منظم تحت پیگیری و کنترل های پزشکی قرار گیرد. اهداف درمان چاقی به صورت واقعی و براساس مطالعات انجام گرفته برای بیماران تعیین شود. بیمار بایستی به صورت مادام العمر نه مقطعی، تحت مراقبت بهداشتی براساس راهنماهای درمانی سیستم بهداشتی کشور قرار گیرد. (۴ و ۱۴) اگر پس از ۱۲ هفته درمان با داروی ضد چاقی، به کاهش وزن حداقل ۵٪ وزن پایه نرسیدید (پس از بررسی مصرف صحیح دارو و دریافت دوز کافی)، دارو بایستی قطع شود و درمانهای آلترناتیو دیگر (انتخاب دارویی با مکانیسم دیگر یا جراحی باریاتریک) مورد بررسی قرار گیرند. (۳۱) جهت رسیدن به نتایج بهتر درمان دارویی چاقی، تمایل به داروهای با فرم ترکیبی و مکانیسم اثر متعدد می باشد. (۱۲ و ۲۳ و ۲۴ و ۲۷ و ۴۰) داروی ارلیستات (مهارکننده لیپاز) (۹ و ۲۰ و ۲۵ و ۲۷ و ۲۹ و ۳۳) برای بالای ۱۲ سال استفاده می شود (۳۳ و ۹) و توسط FDA برای درمان چاقی تایید گردیده است. (۳۷) (جدول ۲) ولی اثر کاهش وزن متوسط این دارو و عوارض جانبی گوارشی آن، مصرفش را محدود کرده است. (۳۱) بایستی دقت داشت که طولانی ترین زمان برای استفاده از داروی ارلیستات در مطالعات بالینی ۴ سال بوده است.

شایعترین عوارض آن شامل عوارض تنفسی و سردرد می باشند. (۲۳ و ۳۷) متوسط کاهش وزن ۷/۱ kg در مصرف ولن اپریت در مقابل ۴/۳ kg مصرف پلاسبو و در نهایت کاهش وزن خالص ۲/۸ kg در مطالعات با مصرف ولن اپریت گزارش شده است. (۲۳)

داروی TTP435 یک مهارکننده انتخابی Agouti-related protein (نوروپپتید مترشح از هیپوتالاموس) (AgRP) است. فرم خوراکی آن در دسترس است. در مطالعات باعث کاهش جذب غذا، کاهش وزن، کاهش چربی بدن و کاهش سطح انسولین گردیده است و در حال مطالعات تکمیلی می باشد. (۲۳)

داروی ZGN-433 که یک مهارکننده آمینوپپتیداز ۲ متیونین می باشد. در مطالعات باعث کاهش وزن یک کیلوگرم در هفته همراه با کاهش سطوح تری گلیسرید و کلسترول گردید و در حال مطالعات تکمیلی می باشد. (۲۳) داروی PP 1420، یک آنالوگ پلی پپتید پانکراسی است و باعث افزایش سیری می گردد. در مطالعات اولیه با تزریق دارو، کاهش اشتها و جذب غذا رخ داد. مطالعات بیشتر در حال انجام است. (۲۳ و ۳۷)

داروی GSK 598809، آنتاگونیست D3، دوپامین را بلوک می کند و باعث کاهش جذب غذا می گردد. مطالعات روی اثر کاهش وزن این دارو در حال انجام است. (۲۳)

آگونیست های گیرنده هورمون تیروئید تحت بررسی برای کاهش وزن می باشند. این هورمون باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش سطوح سرمی کلسترول و تری گلیسرید می شود. (۱۲ و ۲۳)

ازلویپیتانت (Ezlopitant)، آنتاگونیست گیرنده ۱ نوروکلینین می باشد که باعث کاهش اشتها به خصوص کاهش مصرف غذاها و نوشیدنی های شیرین می شود. مطالعات روی این دارو برای کاهش وزن در حال انجام است. (۲۳) لیست اسامی داروهای دیگر در حال بررسی را در جدول ۱ ملاحظه فرمایید.

نتیجه گیری:

چاقی تنها یک بیماری منفرد نیست بلکه شامل گروه هتروژنی از شرایط متعدد است که به شکل چاقی خود را نشان می دهند. عوامل ژنتیک، متابولیک و عصبی از یک سو و از سوی دیگر شیوه زندگی، تغذیه، فعالیت

جدول ۲: داروهای مورد تایید FDA

دارو	مکانیسم فعالیت دارو
ارلیستات	مهارکننده لیپاز
کنگزا (توپیرامات- فنترمین)	توپیرامات با تعدیل کانتکول آمین ها در مرکز سیری مغز کاهش اشتها می دهد. فنترمین سمپاتومیمتیک است.
لورکاسرین	آگونیست گیرنده 5-HT

دست نیست. (۱) بایستی توجه داشت که با اطلاعات حال حاضر، چاقی قابل درمان دایمی نیست و با توجه به پاتوفیزیولوژی آن، یک فرایند درمانی مادام العمر را می طلبد. بایستی دیدگاه پزشکان از درمان بیماری به پیشگیری از بیماری با ارتقا سلامت فردی تغییر داده شود. (۴۴) به طور کلی، هدف از درمان چاقی صرفا کاهش وزن نیست، با اصلاح شیوه زندگی حتی در صورت عدم رسیدن به وزن ایده آل، باعث کاهش عوامل خطر و تهدید کننده چاقی خواهید شد.

(۲۰) استفاده طولانی تر از ۲ سال این دارو براساس تمایل بیمار و موافقت پزشک می باشد. (۲۶ و ۲۰) در سال های اخیر، داروی ترکیبی توپیرامات- فن ترمین و داروی لورکاسرین نیز توسط FDA برای درمان چاقی تایید گردیده اند. (۳۷ و ۲۷) (جدول ۲) متا آنالیز ۲۰ مطالعه نشان داده است که داروهای ضد چاقی می توانند در حفظ (maintenance) کاهش وزن نیز در بیماران چاق موثر باشند. (۲۱) شواهد کافی برای استفاده از داروهای گیاهی، مکمل های غذایی (۲۱ و ۱) یا هورمون تراپی برای کاهش وزن در

REFERENCES

- Lau D, Douketis J, Morrison K, Hramiak I, Sharma A, Ur E, et al. 2006 canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007;176:S1-13.
- Colbert J, Jangi S. Training physicians to manage obesity-back to the drawing board. *N Engl Med* 2013;369:1389-91.
- Mirzazadeh B, Sadeghirad B, Haghdoost AA, Bahrein F, Rezazadeh Kermani M. The prevalence of obesity in Iran in recent decade; a systematic review and meta-analysis study. *Iranian J Publ Health* 2009;38:1-11.
- Malekzadeh R, Mohammadnejad M, Merat S, Pourshams A, Etemadi A. Obesity pandemic: an Iranian perspective. *Arch Iran Med* 2005;8:1-7.
- Villareal D, Apovian C, Kushner R, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American society for nutrition and NAASO, the obesity society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-34.
- Mirzaagha F, Pourshams A. Systematic Review of Endoscopic Treatments for Obesity: Their Safety and Efficacy in Weight Reduction. *Govaresh* 2013;18:71-9.
- Bahrami H, Sadatsafavi M, Pourshams A, kamangar F, Nouraei M, Semnani S, et al. Obesity and hypertension in an Iranian cohort study; Iranian women experience higher rates of obesity and hypertension than American women. *BMC Public Health* 2006; 6:158.
- Nammi S, Koka S, Chinnala K, Boini K. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J* 2004;3:1-8.
- Dietz W, Robinson T. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352: 2100-9.
- Azizi F, Hadaegh F, Khalili D, Esteghamati A, Hosseiniapanah F, Delavari A, et al. Appropriate definition of metabolic syndrome among Iranian adults: report of the Iranian national committee of obesity. *Arch Iran Med* 2010;13:426-8.
- Kushner R. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation* 2012;126:2870-7.
- Zanella M, Filho FF. Emerging drugs for obesity therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:271-80.
- Lawlor D, Chaturvedi N. Treatment and prevention of obesity-are there critical periods for intervention? *Int J Epidemiol* 2006;35:3-9.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Vlieghe E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity Facts* 2008;1:106-16.
- Ahima R. Digging deeper into obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2076-9.
- Dastjerdi MS, Kazemi F, Najafian A, Mohammady M, Aminorroaya A, Amini M. An open-label pilot study of the combination therapy of metformin and fluoxetine for weight reduction. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:713-7.
- Wadden T, Berkowitz R, Womble L, Sarwer D, Phelan S, Cato R, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.
- Fabricator A, Wadden T. Treatment of obesity: an overview. *Clin Diabetes* 2003;21:67-72.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
- Glandt M, Raz I. Present and future: Pharmacologic treatment of obesity. *J Obes* 2011;2011:636181.

21. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of antiobesity drugs, diet, and exercise on weight loss maintenance after a very low calorie diet or low calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:14-23.
22. Lupton D. How do you Measure up? Assumptions About "Obesity" and Health-Related Behaviors and Beliefs in two Australian "Obesity" Prevention Campaigns, *Fat Studies: Interdisciplinary J Body Weight Society* 2014;1:32-44.
23. powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. New drug targets for the treatment of obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:40-51.
24. Melnikova I, Wages D. Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:369-70.
25. Carter R, Mouralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clinical Med* 2012;12:456-60.
26. Wood A. Drug therapy. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
27. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012;367:1577-9.
28. Heal DJ, Gosden J, Smith SL. A review of late-stage CNS drug candidates for the treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:107-17.
29. Chanonine J, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. *JAMA* 2005;293:2873-83.
30. Xanthopoulos M, Moore R, Wadden T, Bishop-Gilyard C, Gehrman C, Berkowitz R. The association between weight loss in caregivers and adolescents in a treatment trial of adolescents with obesity. *J Pediatr Psychol* 2013;38:766-74.
31. Yanovski S, Yanovski J. Long term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86.
32. Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, et al. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. *J Assoc Physicians India* 2009;57:163-70.
33. Salem Z, Rezaeian M. Drug therapy in obese adolescents. *Zahedan J Research Med Sci* 2013;15:1-6.
34. Bishop-Gilyard C, Berkowitz R, Wadden T, Gehrman C, Cronquist J, Moore R. Weight reduction in obese adolescents with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19: 982-7.
35. Bavec A. Pharmacological drug target in the GLP-1 based therapy of obesity and diabetes mellitus type 2. *Acta Chim Slov* 2013;60:237-42.
36. Norris S, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid C, Kim C, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:1395-1404.
37. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:53-66.
38. Bays H. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obesity research* 2004;12:1197-211.
39. Park M, Kinra S, Ward K, White B, Viner R. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review. *Diabetes Care* 2009; 32:1743-5.
40. Rodgers R, Tschop M, Wilding J. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5:621-6.
41. Inoue K, Maeda N, Fujishima Y, Fukuda SH, Nagao H, Yamaoka M, et al. Long-term impact of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight and glycemic control in Japanese type 2 diabetes: an observational study. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:95.
42. Jessup A, Harrell J. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, Too. *Clin Diabetes* 2005;23:26-32.
43. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
44. Nozari N. Screening and management of metabolic syndrome. *SEMJ* 2011;12:144-9.