

Çocukluk ve adölesan dönemde kullanılan antiobezitik ilaçların toksikolojik açıdan değerlendirilmesi

Pınar Erkekoğlu¹, Belma Giray², Gönül Şahin³

¹Uzman Ecz., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Dünya genelinde çocuklarda görülen aşırı kilo/obezite çok ciddi boyutlara ulaşmıştır. Elde edilen bilgilere göre dünya çapında çocukların %20-25'i aşırı kilolu veya obezdir. Kız çocuklarda ve adölesanlarda obezite görülme sıklığı erkeklere oranla daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 11 milyon çocuğun aşırı kilolu veya aşırı kilolu olmaya çok yakın olduğu bilinmektedir. Ayrıca, adölesan dönemdeki erkeklerin %23.7'si, kızların %36.4'ü kendini fazla kilolu hissetmektedir [1]. Avustralya'da ise 1985 yılından 1995 yılına kadar aşırı kilolu çocukların sayısı ikiye katlanmış, obez çocuklar ise üç katına çıkmıştır [2].

Çocuk ve adölesanlarda görülen obezitenin büyük bir kısmının ekzojen kaynaklı olduğu; gereksinim duyulandan fazla kalori alınmasının obeziteyi beraberinde getirdiği bilinmektedir. Bu tip obezite "idiyopatik obezite" olarak da adlandırılır. Obezite görülen çocukların %10'undan daha azında endokrin veya genetik bozukluklar görülür. Endojen obezite ise, var olan bir hastalık nedeniyle obezite gelişmesini ifade eden bir terimdir [3,4]. İdiyopatik ve endojen obezite arasındaki farklar Tablo 1'de verilmiştir.

Hayatın ilk bir yılı içinde günlük 50-100 kalori fazla alınması bu süre sonunda 2-5 kg fazlaya neden olabilir. Çocuk harcadığından fazla kalori alıyorsa obezitenin gelişmesi kaçınılmazdır [5].

Obez olan çocukların %50-77'sinde obezitenin erişkinliklerinde de devam ettiği belirtilmektedir. Çocukluk çağı obezitesi oldukça önemlidir, çünkü obezite bu çocuklarda erişkin hayatlarında tip II diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve nonalkolik steatohepatit (NASH) gibi problemler için predispozisyon faktörüdür [2]. Aşırı kilolu veya obez çocuklar için en önemli yardım ailelerinden gelmelidir. Bu çocukların henüz gelişme çağına olduğu düşünülerek uygun bir diyet, aileyle beraber fiziksel aktivite ve durağan yaşamdan uzaklaştırıp daha hareketli hale getirme sorunun çözümünde ilk ve en önemli basamakları oluşturur [2].

Bilindiği gibi gelişme çağına vücut kitle indeksi (VKİ)'nde hızlı değişiklikler görülebilir. Bu değişiklikler yaşamın ilk yıllarında hızlıdır, daha sonra yavaşlar ve adölesan dönemde tekrar hızlanır. Çocuklar için genelde VKİ kullanılmaz. Gerekli durumlarda ise VKİ'ye göre sınıflama şöyledir [6]:

- 1-2 yaş grubunda VKİ 19'un üstü,
- 2-6 yaş grubunda VKİ 18'in üstü,
- 6-10 yaş grubunda VKİ 21'in üstü,

Tablo 1. İdiyopatik ve endojen obezitenin karşılaştırılması [3,4]

İdiyopatik obezite	Endojen obezite
Vakaların > 90'ı	Vakaların < 10'u
Uzun boy (genelde > 50 persentil)	Kısa boy (genelde < 5 persentil)
Genelde ailesel obezite öyküsü	Ailesel obezite öyküsü
Normal mental fonksiyon	az sıklıkta
Normal veya fazla kemik yaşı	Genelde mental retardasyon
Obezite belirtileri dışında normal fiziksel muayene bulguları	Gecikmiş kemik yaşı Fiziksel muayenede anormal bulgular

Tablo 2. Çocuklar için persentil değerlendirmesi

Ağırlık durumu	%
Az kilolu	< 5
Sağlıklı kilolu	5-85
Fazla kilolu olma sınırı	85-95
Kilolu	≥ 95

• 10-18 yaş grubunda VKİ 26'nın üstü, obez olarak tanımlanır.

Çocuklar için VKİ hesapları yerine yaş ve cinsiyet farklılıkları göz önüne alınarak persentil değerlendirilmesi kullanılmaktadır. Bu değerlendirmeye ilişkin bilgiler Tablo 2'de verilmiştir. Erkek ve kız çocuklar için ayrı ayrı persentil çizelgeleri vardır. Bu çizelgeler klinikte çocukların boy ve kilolarının sağlıklı sınırlar içinde olup olmadığını takibinde kullanılır. Çocukların 85 persentilin üzerinde olmaları fazla kiloyu, 95 persentilin üzerinde olmaları ise obeziteyi beraberinde getirir [7].

Çocukluk ve adölesan dönemde obezite birçok hastalığa neden olmaktadır. Bu hastalıklar psikososyal, pulmoner, gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, kas-iskelet, nörolojik, endokrin, dermatolojik ve immüno-lojik kökenli olabilir. Ayrıca bu dönemdeki obezitenin, başta pediatrik onkolojide olmak üzere birçok alanda klinikte görülen sorunların artmasına ve mortalitenin yükselmesine neden olduğu belirtilmektedir [8]. Bu nedenle özellikle başka bir hastalığı olan çocuklarda var olan kilonun korunması ve eğer fazla kilo varsa bunun uygun yöntemlerle verilmesi klinikte başarı sağlanmasına önemli derecede katkıda bulunur.

ÇOCUKLUK ve ADÖLESAN DÖNEMDE OBEZİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Genetik faktörler

Çocukluk ve adölesan çağı obezitesinde genetik faktörlerin çok önemli olduğu bilinmektedir. Obezite

aşırı adipoziteye yatkınlık olarak tanımlanabilen bir polijenik hastalık olduğu için, çocuk obezitesinde bazı genetik mutasyonların önemli olduğu ve hastalığı beraberinde getirdiği gözlenmiştir. Ayrıca etnik kökene bağlı olarak da yine genetik faktörlerin etkisiyle obezite görülme sıklığı da değişebilir. ABD'de beyaz Amerikalılara oranla siyah, yerleşik ve Hispanik Amerikalıların daha kilolu olduğu belirtilmektedir [9].

Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, Beckwith-Wiedemann, Cohen, Sotos', Alstrom, Carpenter, Turner, Weaver, Ruvalcaba, Börjeson-Forsman-Lehmann, Fröhlich, Prohormone Convertase gibi sendromlar, familial lipodistrofi, leptin eksikliği/leptin reseptör mutasyonları, neisidoblastosis, POMC, β3-adrenerjik reseptör mutasyonları, melanokortin-4-reseptör mutasyonları, propiomelanokortin eksikliği sendromlarıyla beraber obezite görülebilir. Ayrıca gastrointestinal bazı hormonlara (PYY, ghrelin, CCK) ve bunların reseptörlerine ait genlerin mutasyonları da obeziteye neden olabilmektedir [5,10-12].

2. Çevresel faktörler

a. Hareketsiz yaşam tarzı: Hem çocukluk hem de erişkin çağı obezitesinde fiziksel aktivite eksikliğinin önemi büyüktür. Özellikle aşırı televizyon izleme ve karşısında atıştırma ve kalorisi yüksek sıvı gıdaları tüketme çocuk ve adölesanlarda kilo artışının en önemli nedenlerinden biridir. Obezite sıklığı dört saatten daha fazla televizyon izleyen çocuklarda bir ya da bir saatten daha az televizyon izleyen çocuklara göre daha yüksek olarak saptanmıştır [2,10,13].

b. Diyet: Özellikle çocukluk çağına yüksek yağ içeren diyet alımı ve yüksek kalorili ve tatlandırılmış sıvı gıdaların tüketimi obezitenin en önemli etkenlerinden biridir. Ayrıca atıştırma ve hazır gıdaları tüketme de hızlı kilo almanın en önemli etkenleri olarak bildirilmektedir [2,5].

c. Sosyoekonomik düzey: Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzeyi iyi olmayan ailelerin çocukları, gelişmekte olan veya fakir ülkelerde ise sosyoekonomik düzeyi iyi olan ailelerin çocuklarının daha kilolu olduğu bilinmektedir [2]. ABD'de yapılan araştırmalarda özellikle küçük yerleşim bölgelerinde yaşamak, aile fertlerinin sayısının az olması (< 5 kişi), tek ebeveynli veya yaşlı ebeveynli olma, ebeveynlerin yaşlı olması, Afrika-Amerikalı veya Hispanik kökenli olmak çocukluk ve adölesan çağı obezitesini etkileyen önemli çevresel ve etnografik risk faktörleri olarak belirlenmiştir [14].

d. Hastalıklar: Çocuklarda görülen hipotiroidizm (hipotalamik, hipofiz veya tiroid kökenli olabilir), hi-

perkortizolizm (Cushing sendromu; aydede surat, santral obezite, glikoz intoleransı, kısa boy ile karakterizedir), primer hiperinsülimizm, psödohipoparatiroidizm, büyüme hormonu eksikliği (kısa boy, obezite, artmış kolesterol, yağ distribüsyon değişimleriyle karakterizedir) ve hipotalamik hasar (adiposit hipotrofisi, baş ağrısı, görme bozuklukları, hiperfaji, hipodipsi, aşırı uyuma, konvülsiyonlar, santral hipogonadizm-hipotiroidizm, hipoadrenalizm, diabetes insipidus, hiperprolaktinemi, hiperinsülinizm ve tip IV hiperlipidemiyeye karakterize olarak gelişebilir) obezitenin önemli nedenlerindedir. Ayrıca hipotalamik tümörler, infeksiyonlar, travmalar, vasküler lezyonlar ve sendromlar obeziteye neden olabilir [5,10-12].

e. İlaçlar: Bazı antipsikotik ilaçlar (örn. risperidon, trisiklik antidepresanlar), bazı antiepileptik ilaçlar (sodyum valproat), sülfanilüre grubu ilaçlar ve glikokortikoidlerin kilo alınmasına neden olabileceği bildirilmektedir [5,15].

3. Psikolojik faktörler

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Çocukluk veya adölesan çağında gelişen depresyon ve beraberinde yeme problemleri (aşırı yeme, geceleri yeme) obeziteye neden olabilir. Ayrıca, anne-baba çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir [2,5].

4. Nörolojik faktörler

Beyin hasarı, beyin tümörleri, kraniyal radyasyona maruz kalma gibi nedenlerle obezite gelişebilir [2].

5. Diğer etkenler

Yapılan araştırmalarda çocuğun uzun süre ve özel olarak anne sütüyle beslenmesinin çocukluk ve ileri yaşlarda obezite riskini azalttığı, kan kolesterolü ve kan basıncını düşürdüğü ve tip II diyabet gelişme riskini azalttığı belirlenmiştir [16,17]. Ancak diyabetik annelerin sütleriyle beslenmenin obeziteyi önlemekten çok obezitenin bir nedeni olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [18]. Diğer taraftan, düşük kiloyla dünyaya gelme ve kilo problemleri arasında bağlantı kuran bazı çalışmalar vardır. 2000 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmaya göre anne rahminin küçüklüğünden dolayı gelişememe gibi nedenlerle düşük kiloyla doğan çocuklarda bebeklikle bir-iki yaş arasında doğal bir hızlı büyüme ve kilo artışı söz konusu olmaktadır [2]. Ayrıca, bebeğin genetik olarak yatkınlığının olduğu durumlarda intrauterin olarak diyabetik ortama maruzi-

yeti bebekte de tip II diyabet ve obezite gelişimi riski yaratmaktadır [19-21]. Tüm bu faktörlerin dışında, prenatal hayatta sigaraya maruziyet fetusta büyüme geriliğine ve düşük kiloya neden olmakta ve çocukluk çağında fazla kilo veya obezite sorununu beraberinde getirmektedir [22].

ÇOCUKLUK ve ADÖLESAN OBEZİTESİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Çocukluk ve adölesan dönemde görülen obezite sorununun çözümünde konvansiyonel yöntemler ve konvansiyonel olmayan yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Konvansiyonel yöntemler:

- Diyet değişimi [5,23],
- Fiziksel aktivitenin artırılması/hareketsiz hayat tarzının ortadan kaldırılması [2,13,24],
- Davranış tedavisi ve kilo kontrol programlarının uygulanması [25,26].

2. Konvansiyonel olmayan yöntemler:

- Çok düşük kalorili diyetler [2],
- İlaç tedavisi,
- Bariyatrik ameliyatlara [5,26],
- Diğer yöntemler (yoga, meditasyon, spiritüel yaklaşım, bilinç kontrolü, klinik hipnoz, visualizasyon, akupunktur ve herbal preparat ve gıda suplemmanı uygulanması) [27].

ÇOCUKLUK ve ADÖLESAN OBEZİTESİNDE İLAÇ TEDAVİSİ

Çocuklarda/adölesanlarda farmakoterapi uygulanmasının en önemli sebebi komorbiditeyi önlemek veya düzeltmek, kardiyovasküler risk ve malignite gibi komplikasyonların önüne geçebilmek ve çocukların/adölesanların psikososyal durumlarını ve hayat kalitelerini acilen düzeltebilmektir. Çocuklarda/adölesanlarda ortaya çıkan metabolik komplikasyonlar, NASH, abdominal adiposite ve/veya hiperandrojenizm/PCOS gibi glikoz intoleransı faktörlerinin varlığı obezitenin ciddiyeti ve insülin direnci ile koreleler ve ilaç tedavisini düşündüren unsurlardır. Ayrıca, annede gelişen gestasyonel diyabet ve obeziteye ait aile öyküsü de ilaç tedavisine başlanmasını düşündürür [2].

Çocuklarda/adölesanlarda farmakoterapiye başlanması ve devamıyla ilgili belirli protokoller yoktur. İlaç tedavisine başlanmanın belirlenmesi, kullanılacak ilacın seçimi ve tedavi rejimi çocuğun/adölesanın metabolik durumu, aile öyküsü ve hayat tarzı dikkate alınarak belirlenmelidir. Hayat tarzı değişimlerine (diyet, egzersiz,

davranış değişiklikleri) tedaviden önce başlanmalı ve tedavi esnasında da devam edilmelidir [28].

Kullanılacak ilacın belirlenmesi farmakoterapinin başarısı açısından en önemli unsurdur. İlacın potansiyel yan etkileri ve çocuğun/adölesanın aile öyküsü dikkate alınarak çok titiz bir seçim yapılmalıdır. Örneğin; metformin tip II diyabet için yüksek risk grubu olan obez erişkinlerde olduğu gibi PCOS'u ve/veya insülin direnci veya azalmış glikoz toleransı olan obez erişkinlerde de iyi bir seçenektir ve metformin aynı problemleri olan çocuklar/adölesanlar için de iyi bir seçenek olabilir. Orlistat erişkinlerde diyabetin erken ortaya çıkışını önler ve glikoz intoleransı olan çocuklar için iyi bir tercih olabilir. Ayrıca NASH'si olan çocuklarda orlistat veya metformin tercih edilebilir. Sibutramin kısa dönemde en fazla kilo verilmesini sağlayan ajandır. Yalnız sibutraminin adölesanlarda sistolik hipertansiyona neden olabileceği dikkate alınmalıdır [29].

Rimonabantın çocuklarda/adölesanlarda güvenilirliği belli değildir. Rimonabantın erişkinlerde oluşturduğu davranışsal problemler dikkate alınırsa, ilacın özellikle davranış bozukluk problemi olan çocuklarda daha ileri araştırmalar yapılmadan kullanılması uygun değildir [30].

Obezitenin kronik, bazen hayat boyu devam eden bir problem olduğu göz önüne alınırsa, farmakoterapi için kısa dönemlik hedefler koymak ve bu hedeflere ulaşıncaya ilacı azaltarak kesmek en doğrusudur. Farmakoterapinin hedefleri VKİ'nin azaltılması/normalizasyonu, kan basıncının ve plazma lipidlerinin düşürülmesi, hepatik ve renal fonksiyonların normale dönmesi, PCOS hastası olan kız çocuklarda/adölesanlarda hirsutizm skorlarının düzelmesi ve menstrüasyonun normale dönmesi olmalıdır [2].

Antiobezitik olarak kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların çocuk ve adölesanlarda kullanımına ilişkin değerlendirme aşağıda yer almaktadır.

Sibutramin

1-(4-klorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil)-siklobutanemetanamin yapısındaki sibutramin 1990'lı yılların sonunda ABD'de Meridia®, ülkemiz ve diğer Avrupa ülkelerinde Reductil® olarak kullanıma girmiş antiobezitik bir ajandır. "Food and Drug Administration (FDA)", 24 Kasım 1997 tarihinde sibutraminin kullanımına onay vermiştir. Sibutraminin kimyasal yapısı amfetamine benzemektedir [31-34]. Sibutramin bir nörotansmitter gerialım inhibitörüdür ve serotonin (%54), norepinefrin (%73) ve dopamin (%16) gerialımını inhibe eder [32,33]. Sibutraminin dopamin aktivitesi üze-

rindeki kısıtlı etkisi suiistimal edilmesini kısıtlayan en önemli etkidir. Bu etki hem sıçan hem de daha önce bağımlılık öyküsü olan insanlar üzerinde incelenmiş ve sibutraminin bağımlılık yapma potansiyelinin olmadığı gösterilmiştir [35]. Sibutraminin bağımlılık yapma etkisi oldukça az olmakla birlikte, günümüzde FDA tarafından Liste C-IV olarak sınıflandırılan bir ilaçtır [32,33,36]. Sibutraminin iştahı baskıladığı, tokluk hissi oluşmasını sağladığı, insülin sensitivitesini ve enerji harcanmasını artırdığı bilinmektedir. Sibutramin normalde 10-15 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Kullanım doz aralığı 5-30 mg'dır. Ancak günde 15 mg'ın üzerindeki dozlar önerilmez. Doz titrasyonu ile ilgili kararlar alınırken kan basıncı ve kalp hızındaki değişimler dikkate alınmalıdır [31-34]. Sibutramin yeme alışkanlığı bozukluğu olan (sürekli yemek yiyen, atıştıran, az öğünde çok miktarda yemek yiyen) ve düşük HDL düzeyleri olan kişilerde etkin bir antiobezitik ilaçtır. Doğunluk hissi verir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda termojenезisi stimüle ettiği görülmüştür. İnsanlarda da termojenезisi stimüle ettiği bazı araştırmacılar tarafından gösterilmekle birlikte, bu konudaki verilerin henüz çelişkili olduğu bildirilmektedir. Sibutramin yapılan randomize plasebo-kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre %5-10 kilo kaybı sağlayabilmektedir. Sibutramin, kilo verme ve verilen kilonun korunmasını içeren obezite tedavisi için endikedir ve düşük kalorili bir diyetle birlikte kullanılmalıdır. VKİ > 30 kg/m² olan veya VKİ > 27 kg/m² olan hastalarda, ek risk faktörlerinin varlığında (örn. hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi) önerilmektedir [37-40].

Sibutramin gastrointestinal sistem (GİS)'den iyi derecede (%77) absorbe olur. Daha sonra ilk geçiş etkisine uğrar ve bu biyoyararlanımını azaltır. İlaç pik plazma konsantrasyonuna bir-üç saat (ortalama 1.2 saat) içinde ulaşır. İlacın besinlerle beraber alımı pik düzeylerine ulaşım zamanını azaltır; ama etkinliğini değiştirmez ve bu nedenle yemekle beraber veya yemeklerden sonra kullanılabilir. Sibutraminin yarı ömrü (t_{1/2}) 1-16 saattir (ortalama 1.1 saat). Sitokrom P450 (CYP) gen ailesinden 3A4 ile metabolize edilir ve iki aktif desmetile metabolitine dönüşür: monodesmetil metabolit 1 (M1) ve disdesmetil metabolit 2 (M2). Sibutramin ve M1 ve M2 metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranları oldukça yüksektir ve bu oran sırasıyla %97, %94 ve %94'tür. Sibutramin ve bu metabolitleri hem iştahı baskılar, hem de serotonin ve norepinefrin gerialımını inhibe ettikleri için tokluk hissini indükler. Bu iki metabolit pik plazma konsantrasyonlarına sırasıyla üç ve dört saatte ulaşır ve t_{1/2}'leri sibutramine oranla uzundur. Yarılanma süreleri sırasıyla 14 ve 16 saat olarak bildirilmektedir. Bu iki metabolit daha sonra hidrosile ve

inaktif iki ayrı metabolite dönüşür: metabolit 5 (M5) ve metabolit 6 (M6). M5 ve M6 idrarla itraah edilir [32,33,35,41,42].

Sibutraminin olası yan etkileri şöyle sıralanabilir [32,33,43,44]:

- Psikolojik ve santral sinir sistemi etkileri: Sersemlik, asteni, uyuma güçlüğü, anormal rüyalar/kabus görme, anormal duruş, duygusal dalgalanma, aşırı heyecan, rahatsızlık hissi, konfüzyon, kısa dönemli hafıza kaybı, konuşma güçlüğü, anksiyete, bayılma, depresyon, intihar düşüncesi, sinirlilik, geçici iskemik ataklar, manik reaksiyonlar, tremorlar, Gilles de la Tourette sendromu, baş ağrısı, migren, boyun ağrısı, vazodilatasyon nedeniyle yüzde kızarma.

- Nörolojik etkileri: Epilepsi nöbeti, parestezi, baş dönmesi, kasılmalar, anormal görme, hemipleji.

- Kardiyovasküler sistem etkileri: Kan basıncında yükselme, anjina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, kalp atım hızında azalma, miyokardiyal infarktüs, senkop, vasküler baş ağrısı, ventriküler taşikardi, ventriküler ekstrasistoller, ventriküler fibrilasyon, torsade de pointes.

- Gastrointestinal etkileri: Karaciğer enzimlerinde geri dönüşlü artışlar, bağırsak gazı, bulantı, mide yanması, gastroenterit, var olan hemoroidin şiddetlenmesi, mide ülseri, duodenal ülser, ağızda ülserasyon, gastrointestinal kanama, artmış salivasyon, kolesistit, kolelitiazis.

- Dermatolojik etkileri: Herpes simpleks, akne, ürtiker, alopesi, dermatit, fotosensitivite, prurit.

- Genitoüriner etkileri: İdrar yolu infeksiyonları (akut interstisyel nefrit, mezanjiyokapiller glomerülo-nefrit), anorgazm, ejakülasyonda gecikme, üriner retansiyon, hematemezis, dilde ödem.

- Pulmoner etkileri: Dispne, göğüs ağrısı, nazal konjesyon, solunum bozuklukları, esneme.

- Kas-iskelet sistemine etkileri: Bursit, artroz, artrit, sırt ağrısı, el, ayak, dirsek ve alt bacakta şişme, bacak krampları.

- Hematopoietik sisteme etkileri: Anemi, lökopeni, lenfadenopati, peteşi, trombositopeni, anjiyoödem, anormal kanamalar veya ciltte morarmalar.

- İnfeksiyonlarda artış: Rinit, farenjit, sinüzit, öksürme, larenjit, grip sendromu, boğaz ağrısı, bronşit, ateş.

- Dental etkileri: Diş çürümelere, periodontal hastalık, oral kandidiyaz, ağızda rahatsızlık hissi.

- Diğer etkileri: Ağızda garip tat hissi, iştah artışı, ağız kuruluğu, kulak ağrısı, göz ağrısı, gözlerde şişme, baş ağrısı, migren, boyun ağrısı, eklem/kas ağrısı, üşüme, titreme, terleme, periferik ödem.

Diğer taraftan sibutraminin adölesan dönemde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşmelerine bağlı istenmeyen etkilerin oluşumu söz konusudur ve bu etkileşmeler Tablo 3'te verilmiştir.

Erişkinler üzerinde yapılan klinik araştırmalar sibutraminin plaseboya göre 2.2-5.5 kg daha fazla kilo verilmesini sağladığını göstermiştir [48-52]. Sibutraminin yüksek etkinliği ilacın adölesanlarda da kilo verilmesini sağlamada bir seçenek olabileceğini düşündürmüştür ve 2003 yılından itibaren sibutramin ile kilolu adölesanlar üzerinde klinik çalışmalar yapılmaktadır [53-56]. Bu çalışmalarda ilacın güvenilirliği de sorgulanmakta ve hastalarda nabız ve kan basıncıyla ilgili bilgiler alınmaktadır. Sibutramin ile çocuklar/adölesanlar üzerinde yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuda Borkowitz ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı ilk rando-mize çift-kör bir çalışmada ortalama yaşları 14.1 ± 1.2, ortalama kiloları 103.6 ± 15.4 ve ortalama VKİ'leri 37.8 ± 3.8 olan 82 obez adölesan üzerinde yapılan bir çalışmada grubun %36'sına sadece davranış değişikliği terapisi, %63'üne ise davranış değişikliği terapisiyle beraber sibutramin verilmiştir. Çalışmanın devam ettiği bir-altıncı ay arası davranış değişikliği terapisiyle beraber si-

Tablo 3. Adölesan dönemde sıklıkla kullanılan ilaçlar ve sibutraminin etkileşmesi [45-47]

Etkileşme	Sonuç
Sibutramin-SSRI/SNRI'lar (venlafaksin, duloksetin, sitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin)	Serotonin sendromu
Sibutramin-TSA'lar (amitriptilin, amoksapin, klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, protriptilin, trimipramin)	Serotonin sendromu
Sibutramin-efedrin/psödoefedrin	Sibutramin efedrin/psödoefedrin gibi soğuk algınlığı, dekonjesyon ve öksürük için kullanılan ilaçlarla bir arada alındığında hastanın kan basıncı ve kalp atım hızı yükseleceği için bu ilaçlar bir arada kullanılmamalıdır.

butramin uygulanan adölesanların VKİ'si sadece davranış değişikliği uygulananlara göre %5 veya daha fazla azalmıştır. Ancak çalışmaya katılanların 23'ü daha düşük doz ilaca gereksinim duyarken, 10'u tedaviyi hipertansiyon nedeniyle bırakmak zorunda kalmıştır [53]. Borkowitz ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ise ortalama yaşı 13.7 ± 1.3 ve ortalama kilosu 97.9 ± 14.7 olan 368 adölesana sibutramin ve davranış değişikliği terapisi, ortalama yaşı 13.6 ± 1.3 ve ortalama kilosu 97.8 ± 14.6 olan 130 adölesana da plasebo ve davranış değişikliği terapisi bir yıl süreyle uygulanmış; çalışmaya katılanlardan sibutramin grubunda devam oranı %76 iken, plasebo grubunda %62 olmuştur. Çalışma sonunda sibutramin grubunda VKİ 9.4 ± 0.51 azalırken, bu oran plasebo grubunda 1.2 ± 0.90 olmuştur. Sibutramin grubunda vücut ağırlığı $\%6.7 \pm 0.53$ azalırken, plasebo grubunda $\%1.84 \pm 0.94$ artış gözlenmiştir. Sibutramin grubunda 327 (%89) kişide ilacın ters etkilerinden en az biri görülürken, plasebo grubunda 111 (%85) kişide bazı ters etkiler ortaya çıkmıştır. Sibutramin grubunda en sık ortaya çıkan ters etkiler enfeksiyonlara açıklık, baş ağrısı, farenjit ve taşikardi olarak belirtilmiş; plasebo grubunda ise enfeksiyonlar, baş ağrısı, farenjit ve dismenore gözlemlendiği belirlenmiştir [57]. Aynı çalışma grubu devamında sibutraminin obez adölesanlardaki kardiyovasküler etkilerini değerlendirmiş, her iki grupta da kilo verme ile hem diyastolik (0.1 mmHg sibutramin grubunda, 1.1 mmHg plasebo grubunda) hem de sistolik kan basıncında (her iki grupta da 2.1 mmHg azalma) ve nabızda düşüşler (dakikada 0.2 atım sibutramin grubunda, dakikada 1.8 atım plasebo grubunda) gözlenmiştir. VKİ'de 5 birim veya daha fazla düşüş gözlenen hastalarda, VKİ'de 5 birimden az düşüş gözlenen hastalara göre diyastolik ve sistolik kan basınçları ve nabızda daha belirgin düşüşler kaydedilmiştir [58].

2005 yılında Brezilya'da yapılan randomize, çift-kör, kontrollü bir çalışmada, kız ve erkek adölesanlara altı ay süreyle sibutramin uygulanmış (kız grubu; n= 25 sibutramin, ortalama yaş: 15.9 ± 1.1 , n= 24 plasebo, ortalama yaş: 16.3 ± 1.16 , erkek grubu; n= 5 sibutramin, ortalama yaş: 16.7 ± 0.6 , n= 6 plasebo, ortalama yaş: 16.7 ± 0.6); sibutraminin obez adölesanlarda ortalama 10.3 ± 6.6 kg verme sağladığı, VKİ'yi 3.6 azalttığı, bel çevresinin 7.2 ± 5.5 , kalça çevresinin 7.2 ± 5.5 cm azalmasını sağladığı, kan glikozunu etkilemediği, insülini 0-7 mg/mL azalttığı ve trigliseridleri 0-2.5 mg/dL, HDL'yi 0-3.1 mg/dL düşürdüğü görülmüştür. İlacın bırakılmasıyla kilo alma oranının %24-43 olduğu belirtilmiştir [54].

Hollanda'da 2006 yılında obez adölesanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, sibutraminin vücut kompozisyonu ve enerji harcama üzerindeki etkileri 12 hafta süreyle değerlendirilmiştir. Sibutramin ve plasebo gruplarında 12 hasta kullanılmış, sibutramin grubunun ortalama yaşı 14.1 ± 1.0 , plasebo grubunun ortalama yaşı 13.8 ± 1.5 olarak verilmiştir. Çalışma sonucunda sibutraminin VKİ'yi azaltmadığı bulunmuştur; ancak sibutraminin kilo verme esnasında ortaya çıkan bazal metabolizma hızındaki düşüşü azalttığı yönünde bir sonuç bildirilmektedir. Çalışma esnasında sibutramin grubunda görülen yan etkilerin plasebo grubundan fazla olduğu gözlenmiştir ve bu yan etkilerin başında abdominal ağrılar, grip benzeri sendrom, iştah artışı ve santral sinir sistemi problemleri gelmiştir [59].

Violate-Ortiz ve arkadaşları tarafından 105 Hispanik adölesan (12-16 yaş arasında) üzerinde yapılan nonrandomize bir çalışmada ise, VKİ'leri %85'in üzerinde olan hastalara 10 mg/gün dozda sibutramin verilmiş, vücut ağırlıklarında 16.3 kg, VKİ'lerinde ise 5.6 kg/m^2 azalma kaydedilmiştir. Ancak çalışmaya ilk olarak dahil edilen hastalardan ancak 17'si çalışmayı tamamlamıştır. Bunun ana nedeni ilk iki haftada kilo verilmemesinden dolayı hastaların çalışmayı bırakması olarak gösterilmiştir [55]. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların hasta devamsızlığı ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle sorgulanabilir olduğu belirtilmektedir [60].

2006 yılında obez Meksikalı adölesanlar üzerinde yapılan ve altı ay süren randomize çift-kör, plasebo-kontrollü paralel grup çalışmasında, 14-18 yaşları arasında, VKİ $> \%95$ 'in üzerinde olan 46 hastaya 10 mg/gün dozda sibutramin uygulanmış, uygulama sonunda sibutramin grubunun VKİ'lerinde ortalama %9.6 ve vücut ağırlığında %5-10 azalma görülmüştür. İlaç tedavi boyunca bırakan olmamıştır; ancak hastalarda ST segmentinin hem plasebo, hem de sibutramin gruplarında anlamlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir [56].

Tüm çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde sibutraminin adölesanlarda kilo verilmesine yardımcı olduğu ve hastaların metabolik biyokimyasal profillerinin düzelmesini sağladığı söylenebilir; ancak bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Orlistat

Orlistat [Xenical®; tetrahidrolipstatin, 1-(3-heksil-4-okzo-oksetan-2-il)] tridekan-2-il-2-formilamino-4-metil-pentanoat] son yıllarda piyasaya çıkmış antiobezitlik bir ilaçtır. FDA tarafından adölesanlarda uzun süreli obezite tedavisi için onay almış ikinci reçeteli ilaçtır [5]. Obez veya aşırı kilolu ve buna bağlı başka hastalıkları

da olan hastaların tedavisinde hafif düşük kalorili bir diyetle birlikte endikedir. Diyetle beraber alınan yağların absorpsiyonunu önler ve böylece kalori alımını kısıtlanmasını sağlar. Gastrik lipazı ve bağırsakta trigliseridlerin yıkımından sorumlu olan pankreatik lipazı inhibe ederek etki gösterir. İntestinal hidrolazlar, tripsin, pankreatik fosfolipaz A2, fosfoinositol spesifik fosfolipaz C, asetilkolin esteraz ve nonspesifik karaciğer karboksiesterazı inhibe etmez. Çok düşük miktarda absorbe olduğu için sistemik lipazları etkilemez. Lipaz inhibe olunca yağlar absorbe olabilen serbest yağ asitlerine dönüşemez ve sindirilmeden atılır. Orlistatin yapısındaki β -lakton halkası etkinliği için gereklidir. Bu halkanın açılması etkinliğini ortadan kaldırır [61-63]. İlaç yemeklerden önce 120 mg dozda günde üç kez kullanılır. Daha yüksek doz kullanım daha potent etki göstermez.

Orlistat yemeklerle beraber alınan yağın %30'unun emilimini önler. Orlistata başlandığı ilk hafta fekal yağ atılımı oldukça yüksek hale gelir; ilaç bırakıldıktan sonra kontrol düzeylerine geriler. Hasta ilacın etkisiyle gelişen fazla miktarda ve yağlı dışkılamadan rahatsız olacağı için, diyetle aldığı yağ oranını da azaltır ki bu da kilo vermeye yardımcı olur [64-66]. Orlistat kullanımı ile vücut ağırlığındaki azalma kişiden kişiye göre değişir. Kullanan kişilerin %54.8'inin vücut ağırlığı %5'ten fazla azalmıştır; fakat verilen tüm kilo vücut yağından değildir. Kullananların %16.4-24.8'inde vücut ağırlığının %10'undan fazla bir azalma olmuştur. İlacın kullanımı bırakılınca, verilen ağırlığın yaklaşık %35'i geri alınabilir. Vücut ağırlığındaki bu düşük azalmaya rağmen, tip II diyabet riski %37 azalır. Tip II diyabet hastalarında, orlistat ile sağlanan kilo kaybı, metabolik kontrolde de düzelmeye eşlik eder. Bu durum oral hipoglisemik ilaçların dozunu azaltmaya olanak sağlayabilir ya da azaltılmasını gerektirebilir. Alınan günlük yağ üç ana öğüne bölünmelidir [63]. Orlistatin yan etkileri genelde gastrointestinal kökenlidir. Yan etkiler ilaca ilk başlandığında oldukça şiddetlidir; tedavinin devamında azalır. Orlistat çok fazla yağ içeren bir öğünle birlikte alındığında, gastrointestinal yan etkiler artabilir. Klinik araştırmalarda yan etkilerin yarısından fazlasının bir haftadan kısa sürede geçtiği bulunmuştur, fakat bazı yan etkiler altı aydan fazla bir süre bile kalıcı olabilir. Orlistatin yan etkileri şöyle sıralanabilir [67-71]:

- Gastrointestinal etkiler [steatorhea (yağlı ve cıvık dışkılama), artmış dışkılama, ishal, abdominal ağrılar/kramplar, yağlı lekelenme, bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testleri anomalileri],
- Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) malabsorpsiyonu (bu nedenle A, D, E, K içeren multivitamin tabletlerinin ilaç kullanımından iki saat önce alınması önerilir),

- Psikolojik ve santral sinir sistemi etkileri (anormal rüyalar, halüsinasyonlar, amnezi, baş dönmesi, baş ağrısı, migren, tremor),
- Nörolojik etkileri (epilepsi nöbeti, parestezi, baş dönmesi, kasılmalar, anormal görme, hemipleji),
- Kardiyovasküler sistem etkileri (derin ven trombozu, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, ödem, çarpıntı),
- Dermatolojik etkileri (eritema, eritema nodozum, liken planus, prurit, kızarıklık, ürtiker),
- Genitoüriner etkileri (vajinit/vulvit, premenopozal kadınlarda ani vajinal kanamalar),
- Kas-iskelet sistemine etkileri (malazi, osteoartrit, eklemlerde ağrı, dirseklerde şişme),
- Hematopoietik sisteme etkileri (spontan hematoma),
- İnfeksiyonlarda artış (rinit, farenjit, sinüzit, öksürme, larenjit, grip sendromu, boğaz ağrısı, bronşit, ateş),
- Göze etkileri (vitroz hemoraji, hemianopi, retinal ven trombozu),
- Kulağa etkileri (labirintit).

Orlistat ile ilgili yapılan klinik çalışmalar, ilacın plaseboya oranla 1.31-3.37 kg daha fazla kilo verilmesini sağladığını göstermiştir [72-77]. Orlistatin nonsistemik etki mekanizması ilacın adolesanlarda güvenli kullanılabileceğini göstermektedir ve pediatrik popülasyon üzerinde yapılan klinik çalışmalar sonucu 2003 yılında kilolu adolesanlarda (12-16 yaş arası) FDA tarafından kullanılmasına onaylanmıştır [78]. Orlistat ile yapılan kısa dönemli çalışmalar adolesanların orlistatı iyi tolere ettiklerini ve kilo kaybı sağlandığını göstermektedir. Orlistatin yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunu önlediği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle orlistat kullanımı durumunda çocuk ve adolesanlardaki vitamin D ihtiyacı iyi belirlenmelidir. Nitekim McDuffie ve arkadaşlarının 20 adolesan üzerinde yaptığı pilot bir çalışmada, üç adolesanın vitamin D takviyesine gereksinim duydukları belirlenmiştir [79]. 2007 yılında orlistatin 60 mg'lık kapsüllerinin reçetesiz olarak satılmasını FDA onaylamıştır; ancak bu onay sadece 18 yaşından büyük olan erişkinler için verilmiştir [80].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ciddi obezitesi olan ve ortalama yaşları 12.9 ± 2.4 olan 22 adolesana uygulanan konvansiyonel tedaviye orlistat eklenmesiyle kontrol grubuna göre VKİ'lerinde anlamlı ve $4.09 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ 'lik bir azalma bildirilmiştir. Orlistatin bu hastaların %30 (7/22)'unda ciddi yan etkiler ortaya çıktığı ve bu hastaların tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Bu yan etkiler arasında gastrointestinal kramplar, kas krampları ve bir hastada ciddi difüz saç dökülmesi ol-

duğu belirtilmektedir. Kas kramplarının nedeninin hipokalsemi olmadığı ve bu krampların tedavi bırakılınca geçtiği belirtilmektedir. Bu çalışmada vitamin D düzeylerinin ölçülmediği bildirilmiştir [81].

Norgren ve arkadaşlarının 11 prepubertal çocukta yaptığı pilot bir çalışmada ise orlistatin kilo kaybı sağladığı ve çocukların orlistatin yan etkilerini düşünerek yemeklerinin yağ içeriğini azaltabildikleri gösterilmiştir [82]. Orlistatin 12-16 yaş arasında olan 539 adolesan üzerinde uygulandığı randomize çift-kör bir çalışmada ise, hastaların 357'sine 120 mg dozda orlistat, 182'sine ise plasebo uygulaması yapılmış, çalışmada ayrıca hipokalik diyet, davranış değişikliği ve egzersiz uygulamaları da gerçekleştirilmiş ve bir yıl sonunda orlistat grubunda VKİ 0.55 kg/m² azalırken, plasebo grubunda ise VKİ 0.31 kg/m² artmıştır. Orlistat grubunun %26.5'inde %5 ve üzeri VKİ azalması, %15.7'sinde ise %10 ve üzeri VKİ azalması görülmüştür. Orlistat grubunda görülen en belirgin yan etki yağlı ve cıvık dışkılamadır ve hastaların %50.3 (177 kişide)'ünde bu etki gözlenmiştir. Ayrıca hastaların %29 (102 kişi)'unda yağlı lekelenme görülmüştür. Diğer yan etkiler ise yağlı evakuasyon (%23.3), abdominal ağrı (%21.9) ve acil dışkılama ihtiyacı olarak (%20.7) belirlenmiştir [83].

Orlistat ile yapılan bir diğer randomize çift-kör bir çalışmada (ortalama VKİ 40), 6 ay 120 x 3 mg dozda orlistat uygulaması ile, VKİ'de plaseboya karşı anlamlı bir azalma elde edilememiştir (p= 0.39); ancak orlistat grubunun kendi içinde (p= 0.04) ve plasebo grubunun kendi içinde (p= 0.02) anlamlı bir VKİ azalması gösterdiği belirtilmiştir [84].

Metformin

Metformin (N,N-dimetilimidodikarbonimidik damid, Glucophage®, Riomet®, Fortamet®, Glumetza®, Diabex®, Diaformin®) biguanid yapısında antidiyabetik olarak kullanılan bir antihiperglisemik ilaçtır. Diğer biguanid yapısındaki fenformin ve buformin yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir. Metformin ABD'de en çok reçetelenen antidiyabetiktir ve dünyada en çok reçetelenen ilaçlardan biridir. 2006 yılında yaklaşık 35 milyon kez reçetelenmiştir. Biguanidler karaciğerde depolanan glikozun salınımını azaltır. Ayrıca aminoasit ve yağlardan glikoz üretimini azaltırlar ve glikozun vücutta kullanımını artırırlar. Etkili olabilmesi için pankreasta Langerhans adacık hücrelerinin az da olsa etkin olması gerekmektedir. Piyasadaki tek formu "Metformin" etken maddeli ilaçlardır [85-87].

Aç karnına alınan metforminin biyoyararlanımı %50-60'tır. Tek oral doz metformin alımıyla (500 ve 1500 mg, 850 ve 2550 mg) artan doz-etki arası doğrusal

bir ilişki bulunmamaktadır. Bunun nedeni itrahdaki değişimden çok absorpsiyondaki azalmadır. Metforminin besinlerle birlikte alımı absorpsiyonunu hem azaltır, hem de az miktarda geciktirir. Plazma proteinlerine çok az miktarda bağlanır ve zamanla eritrositlerde birikir. Hepatik biyotransformasyona uğramaz, bugüne kadar herhangi bir metaboliti bulunmamıştır. Safraya atılmaz. Renal klerensi kreatinin klerensinin 3.5 katıdır ve bu tübül salınımla atıldığı bir göstergesidir. Oral alımı takiben ilacın %90'ı 24 saat içinde böbreklerle atılır ve plazma t_{1/2}'si 6.2 saattir. Kanda eliminasyon t_{1/2}'si 17.6 saattir ve bu da eritrositlerin dağılımlarında önemli bir kompartıman olduğunun bir göstergesidir. Metformin ile yapılan kontrollü farmakokinetik çalışmalarda yaşlılarda genç hastalara oranla ilacın t_{1/2}'sinin uzadığı, plazma total klerensinin azaldığı, C_{maks}'ın arttığı bildirilmiştir [88,89].

Metforminin yan etkileri şöyle sıralanabilir:

- Gastrointestinal etkiler (ağızda madeni tat, bulantı, kusma, ishal, midede rahatsızlık hissi),
- Dermatolojik etkiler (ürtiker),
- Diğer [halsizlik, kilo kaybı, laktik asidoz (zayıflık, yorgunluk, rahatsızlık hissi, kas ağrısı, nefes almada güçlük, midede beklenmedik bir rahatsızlık hissi, üşüme, sersemlik, kalp atışlarında ani azalma veya bozulma), hipoglisemi].

Metforminle yapılan ufak çaplı kontrollü çalışmalar hiperinsülinemisi olan ancak diyabeti olmayan adolesanlarda metformin grubunda hiperinsülineminin azaldığını ve kontrol grubuna oranla bir kilo azalmasının sağlandığını göstermiştir. "National Health and Medical Research Council (NHMRC)" metforminin belirgin hiperinsülinemisi olan ve ailesinde diyabet öyküsü olan obez adolesanlarda tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir [90]. Metforminin doğrudan etki mekanizması bilinmemektedir. İlacın protein kinaz-AMP'yi aktive ederek hem açlık, hem de postprandiyal insülin konsantrasyonlarını azalttığı düşünülmektedir [91]. Metformin hepatik glikoneogenezi, gastrointestinal kandan glikoz absorpsiyonunu ve vücuttaki ikinci büyük glikoz kaynağı olan hepatik glikoz miktarını azaltır. Ayrıca, metformin insüline hassasiyeti artırır; periferel glikoz alımını ve yararlanımını yükseltir. Yağ ve glikoz metabolizmasında önemli bir rolü olan hepatik AMP-aktive protein kinaz aktivitesini stimüle ettiği belirtilmiştir. Moleküler hedefi henüz bilinmemektedir [92].

Metforminin tip II diyabeti olan erişkinlerde hiperinsülinemiyi ve hiperglisemiyi önlediği ve kilo verilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir [93]. Aynı yararları diyabetik olmayan erişkinlerde ve diyabete açık

olan azalmış glikoz toleransı olan erişkinlerde de gösterilmiştir [94,95]. Aynı etkilerin adolesanlarda da olup olmadığını belirlemek üzere yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kay ve arkadaşları tarafından 2001 yılında VKI > 30 kg/m² olan, 13-17 yaş arası 24 hiperinsülinemik, nondiyabetik obez adolesanda yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü sekiz haftalık bir çalışmada, düşük kalorili diyet uygulaması (kız çocuklarda 1500 kcal/gün, erkek çocuklarda 1800 kcal/gün) ile beraber metformin uygulanmış, metforminin plasebo grubuna göre daha fazla kilo verilmesini sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca metforminin insülin sensitivitesini artırdığı ve plazma leptin, kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asidi düzeylerinde belirgin bir azalma sağladığı belirtilmektedir [96]. Freemark ve arkadaşlarının 29 adolesanda yaptığı bir diğer çalışmada 12-19 yaş arası VKI > 30 kg/m² olan hiperinsülinemik nondiyabetik siyah ve beyaz ırk obez hastalar kullanılmış, plasebo grubu için yaş ortalaması 15.4 ± 0.5, metformin grubu için 14.4 ± 0.6 olarak verilmiştir. Çalışma altı ay devam etmiştir. Hastaların çalışmaya girebilmeleri için gerekli olan kriterler açlık insülin düzeylerinin 15 µU/mL olması ve birinci ve ikinci derecede akrabalarından en az birinde tip II diyabet bulunması olarak belirlenmiştir. Bu adolesanlarda da plasebo grubuna göre anlamlı bir kilo azalması (VKI'de 1.3 kg/m² düşüş) saptanmıştır [97]. Metformin ile adolesanlarda yapılan çalışmaların ortalama sonuçları değerlendirilirse, metforminin obez adolesanlarda ortalama 2.6-3.15 kg kilo kaybı sağladığı, VKI'yi 1.38 azalttığı, kan glikozunu 3.9 mg/dL düşürdüğü söylenebilir. İlacın bırakılmasıyla kilo alma oranı %6-7'dir. Bununla birlikte, metforminin çocuk ve adolesanlarda etkinliğinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir [96-98].

Rimonabant

Obez bireylerde vücut ağırlığının ve obeziteye bağlı semptomların azalmasını sağlayan bir kannabinoid-1 reseptör antagonistidir. Endokannabinoid sistem (EC) kannabinoid reseptörleri (CB₁ reseptörleri), endokannabinoidler ve bunların sentezinde ve degradasyonunda görev alan enzimlerden oluşan bir sistemdir. Endokannabinoidler nucleus accumbens'te dopamin salımını artırarak yeme güdüsünü harekete geçirir. CB₁ reseptörlerinin bitkisel veya endojen kannabinoidlerle farmakolojik stimülasyonu tok hayvanlarda bile yemek yemeyi stimüle etmektedir [99]. İlk selektif CB₁ reseptör antagonistinin uygulaması yiyecek tüketimi ve tabağa alınan yiyeceğin tüketilmesinde önemli azalma sağlamıştır. Daha sonra rimonabant sentezlenmiştir. Rimonabantın yedi gün süreyle kullanımı obez ve fazla

kilolu erkeklerde açlık hissini, yiyecek tüketimini ve kiloyu azaltmıştır [99,100]. Rimonabant FDA'dan henüz onay almamıştır. 2006 yılında Avrupa Komisyonu, Avrupa Birliği'ne üye 25 ülkede rimonabantın satışına izin vermiştir. İlaç henüz ülkemizde satılmamaktadır. Üretici firma ilacın sigara içmenin bırakılması, madde bağımlılığının önlenmesi ve hafızayı kuvvetlendirme için de kullanılabileceğini bildirmektedir. Ancak bu etkiler FDA tarafından reddedilmiş, Avrupa Komisyonu ise ilacın kullanımı için verilen izinde sadece obez bireylerde kilo vermek için kullanılabileceğini belirtmiştir [101-103].

Rimonabant yüksek in vitro permeabilite gösterir. Aç karnına 20 mg dozda rimonabant kullanımıyla iki saatte maksimum plazma konsantrasyon elde edilir ve sabit durum plazma konsantrasyonuna ulaşması 13 gün alır. Popülasyon farmakokinetik analizlerinin sonuçlarına göre kilo artışı rimonabantın sabit durum eğri altında kalan alanını (AUC) etkilemez. Ayrıca, sigara içimi ilacın farmakokinetiğini etkilememektedir. Kilo arttıkça ilacın C_{maks}'ının azaldığı belirlenmiştir. İlacın aç karnına veya çok yağlı bir yemekle birlikte alımı ilacın C_{maks} ve AUC'lerini sırasıyla %67 ve %48 oranında artırır. Rimonabant yüksek oranda (> %99.9) plazma proteinlerine bağlanır. İlacın periferel dağılım hacmi kullanan bireyin kilosuyla ilgilidir. Obez bireylerde dağılım hacmi normal kiloda olanlara oranla daha yüksektir. İlacın in vitro olarak CYP3A4 ve amidohidrolazla biyotransformasyona uğradığı gösterilmiştir. İlacın sirküle olan metabolitlerinin herhangi bir farmakolojik aktivitesi yoktur ve metabolitler safıyla atılır. Rimonabantın ancak %3'ü idrarla atılır; alınan dozun %86'sı değişmemiş ilaç ve metabolitleri olarak dışkıyla atılır. Obez kişilerde ilacın t_{1/2}'si obez olmayanlara göre daha uzundur. Obezlerde t_{1/2} 16 gün iken, normal kilolu bireylerde dokuz gündür [104].

Rimonabantın yan etkileri şöyle sıralanabilir [104,105]:

- Santral sinir sistemi etkileri (depresyon, ruh hali değişiklikleri, anksiyete irritabilite, sinirlilik, uyku bozuklukları, uykusuzluk, parasomnia, panik semptomları, öfkelenme, intihar düşüncesi, agresivite, agresif davranışlar, halüsinasyonlar, hafıza kaybı, baş dönmesi, letarji, hipoastezi),
- Gastrointestinal etkileri (bulantı, kusma, ishal),
- Vasküler etkileri (ateş basması),
- Dermatolojik etkileri (prurit, hiperhidroz, gece terlemeleri),
- Pulmoner etkileri (hıçkırık),

- Kas-iskelet sistemine etkileri (tendonit, kas kramp-ları, kas spazmları),
- İnfeksiyonlarda artış (üst solunum yolu infeksiyonlarında artma, gastroenterit, grip).

Rimonabantın CB₁ reseptörleri üzerindeki antagonist etkisinin özellikle hassas bireylerde santral sinir sisteminde multipl skleroz, Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olabileceği belirtilmektedir [106].

Rimonabant ile yapılan dört klinik çalışma [Rimonabant in Obesity (RIO)] devam etmektedir: RIO-Kuzey Amerika, RIO-Avrupa, RIO-Lipids, RIO-Diyabetes. On sekiz yaş üzeri fazla kilolu veya obez toplam 6000 kişiyi kapsayan bu çalışmalarda rimonabant 20 mg dozda kullanılmaktadır ve plaseboya göre ortalama 5 kg azalma olduğu belirlenmiştir. Majör bir yan etki saptanmamıştır; fakat CB₁ reseptörlerinin vücuttaki yaygın dağılımı göz önüne alınırsa yeme eylemi dışındaki birçok diğer sistem üzerine olası etkileri bulunabilir [99,100]. Çocuk ve adölesan grupta rimonabant kullanımına ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır

Rimonabant özellikle CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlarla, CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, telitromisin, klaritromisin, nefazodon) ve CYP3A4 indükleyicileriyle (rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, St John's Wort) bir arada alınmamalıdır. CYP3A4 inhibitörleri ilacın AUC'sini ortalama %104 (%40-197) artırırken, CYP3A4 indükleyicileri ilacın plazma konsantrasyonunu azaltarak etkinliğini düşürür. Rimonabantın in vitro olarak hafif CYP2C8 inhibisyonu yaptığı belirtilmektedir. Bu nedenle CYP2C8 ile metabolize olan ilaçlarla (ibuprofen, paklitaksel, torasemid, repaglinid) bir arada alınmamalıdır [104,107].

Büyüme hormonu uygulaması

Büyüme hormon aksında bir bozukluk olan çocuklarda büyüme hormon tedavisiyle kilo kaybı nadir uygulanan bir yöntemdir. Kamel ve arkadaşlarının ciddi obezite gözlenen 10-12 yaş arası yedi çocukta yaptığı bir çalışmada altı ay süreyle diyet kısıtlaması ve egzersiz olmadan büyüme hormonu uygulanmış ve vücut yağ oranı %51.3'ten %46.1'e düşürülmüştür. Ayrıca, bu çocuklarda glikoz homeostazında herhangi bir bozulma görülmemiştir [108].

Sonuç olarak, çocuk/adölesan obezitesi ileri hayatı da etkileyen çok önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorunu çözmek ilk önce sorunun varlığının belirlenmesiyle başlar. Çocuk/adölesan ve ailesi bu konuyu çözmek için girişimde bulunmalı, istekli olmalı ve mutlaka bu ko-

nuda deneyimli hekimlerden yardım alınmalıdır. Hekim, diyetisyen, aile ve çocuk sorunu birlikte çözmeye çalışmalıdır. Bilindiği gibi kilo vermek zaman alan bir süreçtir ve bu konuda sabırlı ve kararlı olmak sorunu çözenin ilk ve önemli basamaklarını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. State of Arkansas. The Impact of Obesity: Economics, Health, Prevention & Treatment. Presented by Obesity Task force, 2000. Available online at: http://www.brfss.arkansas.gov/pdf/obesity_report.pdf.
2. Batch JA, Baur LA. 3. Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. Med J Aust 2005; 182:130-5.
3. Moran R. Evaluation and treatment of childhood obesity. Am Fam Physician 1999; 861-8, 871-73.
4. Williams CL, Campanaro LA, Squillace M, Bollella M. Management of childhood obesity in pediatric practice. Ann N Y Acad Sci 1997; 817:225-40.
5. Singhal V, Schwenk WF, Kumar S. Evaluation and management of childhood and adolescent obesity. Mayo Clin Proc 2007; 82:1258-64.
6. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Table for Calculated Body Mass Index Values for Selected Heights and Weights for Ages 2 to 20 Years. June 2000. Available online at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/00binaries/bmi-tables.pdf>.
7. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. About BMI for Children and Teens. Available online at: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.htm. Page Last Updated: May 22, 2007.
8. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 2005; 45:881-91.
9. Laron Z. Increasing incidence of childhood obesity. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 1(Suppl 3):443-7.
10. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005; 111:1999-2012.
11. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. Obes Rev 2001; 2:29-36.
12. Leibel R, Chua S, Rosenbaum M. Chapter 157. Obesity. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. Volume III. New York: McGraw-Hill, 2001: 3965-4028.
13. Caballero B. Obesity prevention in children: opportunities and challenges. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28 (Suppl 3):90-5.
14. Rosenbaum M. Chapter 16. Special Considerations Relative to Pediatric Obesity. Available online at: <http://www.endotext.org/obesity/obesity16/obesityframe16.htm>.
15. Vieweg WV, Kuhnley LJ, Kuhnley EJ, et al. Body mass index (BMI) in newly admitted child and adolescent psychiatric inpatients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29:511-5.
16. Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding, early growth and later obesity. Obes Rev 2007; 8(Suppl 1):51-4.

17. Plagemann A, Harder T. Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metab Syndr Relat Disord* 2005; 3:222-32.
18. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, et al. Impact of early neonatal breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005; 28:573-8.
19. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18:611-7.
20. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208-11.
21. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:1085-91.
22. Huang JS, Lee TA, Lu MC. Prenatal programming of childhood overweight and obesity. *Matern Child Health J* 2007; 11:461-73.
23. Schwimmer JB. Managing overweight in older children and adolescents. *Pediatr Ann* 2004; 33:39-44.
24. Isganaitis E, Levitsky LL. Preventing childhood obesity: can we do it? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:1-8.
25. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:455-69.
26. Durant N, Cox J. Current treatment approaches to overweight in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:454-9.
27. McClafferty HH. Integrative approach to obesity. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54:969-81.
28. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007; 30:395-402.
29. Leung WY, Thomas GN, Chan JC, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003; 25:58-80.
30. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8:585-9.
31. Ballantyne CM. Increasing prevalence of obesity and clustered cardiometabolic risk: can treatment of the underlying cause reverse the trends? *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6:41-5.
32. Royal College of Physicians of London. Anti-obesity drugs. Guidance on appropriate scribing and management. A report of the Nutrition Committee of the Royal College of Physicians of London. Printed in Great Britain by Sarum ColourView Group, Salisbury, Wiltshire. April 2003: 18-9.
33. Meridia® (Sibutramine hydrochloride capsules). Available online at: <http://www.rxabbott.com/pdf/meridia.pdf>.
34. Uwaifo GI, Arioglu E. Obesity. Available online at: <http://www.emedicine.com/med/topic1653.com>. Last Updated: Jun 19, 2006.
35. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, Mendel CM. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 147:339-46.
36. Dunham DB, Savaske SA. Obesity: An Update. *Pharmacother Pers (J Pharma Society Wisconsin)* 1999; Nov/Dec:17-23. Available online at: <http://www.pswi.org/professional/pharmacology/obesity.pdf>.
37. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2:403-18.
38. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33:968-78.
39. Weiss D. How to help your patients lose weight: current therapy for obesity. *Cleve Clin J Med* 2000; 67:739, 743-6, 749-54.
40. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:457-468.
41. Hind ID, Mangham JE, Ghani SP, Haddock RE, Garratt CJ, Jones RW. Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:847-9.
42. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56:1093-124.
43. Information for Health Specialists. Reductil (Sibutramine Hydrochloride) capsules Data Sheet. Medsafe New Zealand Medicines and Medical Services Safety Authority. Available online at: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/r/Reductilcap.htm>.
44. Meridia Side Effects and Drug Interactions. RxList. The Internet Drug Index. Last updated: 2008. Available online at: http://www.rxlist.com/cgi/generic/sibutramine_ad.htm
45. Trakas K, Shear NH. Serotonin syndrome risk with antiobesity drug. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7:216.
46. Kaplan LM. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:91-104.
47. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 1):25-9.
48. Smith IG, Goulder MA; Sibutramine Clinical Study 1047 Team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *Fam Pract* 2001; 50:505-12.
49. Porter JA, Raebel MA, Conner DA, et al. The Long-term Outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight (LOSE Weight) study: evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. *Am J Manag Care* 2004; 10:369-76.
50. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353:2111-20.
51. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1331-9.
52. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J* 2005; 7(Suppl 7):44-48.
53. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:1805-12.
54. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1460-5.
55. Violante-Ortiz R, Del-Rio-Navarro BE, Lara-Esqueda A, et al. Use of sibutramine in obese Hispanic adolescents. *Adv Ther* 2005; 22:642-9.

56. García-Morales LM, Berber A, Macias-Lara CC, Lucio-Ortiz C, Del-Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvárez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2006; 28:770-82.
57. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:81-90.
58. Daniels SR, Long B, Crow S, et al; Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2007; 120:1471-57.
59. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1409-1414.
60. Dunican KC, Desilets AR, Montalbano JK. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1445-55.
61. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20:805-75.
62. Drent ML, van der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:241-4.
63. Xenical Clinical Pharmacology. RxList. The Internet Drug Index. Last updated: 2008. Available online at: http://www.rxlist.com/cgi/generic/orlistat_cp.htm.
64. Xenical®. Physicians' Desk Reference (PDR). Thomson PDR, 2006.
65. Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:1645-52.
66. Heck AM, Calis KA, McDuffie JR, Carobene SE, Yanovski JA. Additive gastrointestinal effects with concomitant use of olestra and orlistat. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1003-5.
67. Xenical (Orlistat Capsules). Available online at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/20766lbl.pdf>.
68. Rubio MA, Gargallo M, Isabel Millán A, Moreno B. Drugs in the treatment of obesity: sibutramine, orlistat and rimona-bant. *Public Health Nutr* 2007; 10:1200-5.
69. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:1194-9.
70. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Safety* 2006; 29:277-302.
71. Sachs HC. One Year Post Exclusivity Adverse Event Review: Orlistat. Center for drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. Available online at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089S1_03_Orlistat.pdf.
72. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8:49-61.
73. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multi-centre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352:167-72.
74. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-42.
75. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:306-13.
76. Hauptman J. Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can affect long-term body weight. *Endocrine* 2000; 13:201-6.
77. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin 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; 27:155-61.
78. FDA CDER Division of Metabolic and Endocrine Drug Products (HFD - 510). Clinical review for NDA 20-766/S018. www.fda.gov/cder/foi/esum/2003/20766se5-018_Orlistat_BPCA_CLINICAL_ltr.pdf; accessed 2007 Jan 8.
79. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:307-19.
80. FDA approves orlistat for over-the-counter use. Available online at: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01557.html.
81. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 2004; 163:738-41.
82. Norgren S, Danielsson P, Jurold R, Lötbörn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. *Acta Paediatr* 2003; 92:666-70.
83. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873-83.
84. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12:18-28.
85. Clinical Guidelines Task Force, International Diabetes Federation. In: Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 35-8, 2005.
86. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: University of Sheffield 2001:62-5.
87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2007. *Diabetes Care* 2007; 30:4-41.
88. Glucophage®/Glucophage RXR®. Metformin hydrochloride tablets. Available online at: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21202scf008_glucophage_lbl.pdf.
89. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, Hu SY, Hu WH, Yang DY. Metformin-associated lactic acidosis and acute renal failure in a type 2 diabetic patient. *Chin Med Assoc* 2003; 66:505-8.

90. Australasian Paediatric endocrine Group. Clinical Practice Guidelines: Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. March 2005. available online at: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp102.pdf.
91. De Silva NK, Helmrath MA, Klish WJ. Obesity in the adolescent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:207-13.
92. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167-74.
93. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Int Med* 1998; 128:165-75.
94. Charles MA. Antidiabetic drugs and the vascular system. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2:273-4.
95. 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; 19:920-6.
96. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Hols-houser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50:1457-61.
97. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107:55.
98. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2074-80.
99. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD006162.
100. Rowland NE, Mukherjee M, Robertson K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 159:111-6.
101. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005353.
102. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006; 29:225-32.
103. Deadwyler SA, Goonawardena AV, Hampson RE. Short-term memory is modulated by the spontaneous release of endocannabinoids: evidence from hippocampal population codes. *Behav Pharmacol* 2007; 18:571-80.
104. Acomplia Annex 1. Summary of Product Characteristics. Available online at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-PI-en.pdf>.
105. European Medicines Agency Acomplia must not be used in patients on antidepressants or major depression. European Medicines Agency. Press Release. London 19, July 2007. Available online at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/32982607en.pdf>.
106. Kim AH, Kerchner GA, Choi DW. Blocking excitotoxicity. In: Marcoux FW, Choi DW (eds). Chapter 1 in *CNS Neuroprotection*. New York: Springer, 2002: 3-36.
107. Klaassen C. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 6th ed. USA: McGraw-Hill Companies Inc, 2001: 133-224.
108. Kamel A, Norgren S, Elimam A, Danielsson P, Marcus C. Effects of growth hormone treatment in obese prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1412-9.