

# Obezitenin Medikal Tedavisinde Liraglutide Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of the Effectiveness of Liraglutide in the Medical Treatment of Obesity

Mustafa Altınkaynak<sup>1</sup>, Yağmur Göksoy<sup>1</sup>, Naci Şenkal<sup>1</sup>, Yavuz Burak Tor<sup>2</sup>,  
Timur Akpınar<sup>2</sup>, Murat Köse<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Bahçelievler Memorial Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Altınkaynak

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

T: +90 505 658 15 97

E-mail : dr\_mustafa86@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.07.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.07.2023

Çevrimiçi / Online: 30.09.2023

Orcid ve Mail Adresleri

Mustafa Altınkaynak, <https://orcid.org/0000-0002-7768-2746>, dr\_mustafa86@hotmail.com

Yağmur Göksoy, <https://orcid.org/0000-0002-2400-1978>, yagmurgoksoy@gmail.com

Naci Şenkal, <https://orcid.org/0000-0001-7072-8724>, nacisenkal@gmail.com

Yavuz Burak Tor, <https://orcid.org/0000-0002-4080-2804>, yavuzburaktor@gmail.com

Timur Akpınar, <https://orcid.org/0000-0002-9591-4475>, dokortimur@gmail.com

Murat Köse, <https://orcid.org/0000-0001-9858-6246>, drkosemurat@gmail.com

Cite this article/Atıf:

Altınkaynak M, Göksoy Y, Şenkal N, Tor YB, Akpınar T, Köse M. Obezitenin Medikal Tedavisinde Liraglutide Etkinliğinin Araştırılması.

Sakarya Med J 2023;13(3): 334-339 DOI: 10.31832/smj.1320355

## Öz

Amaç	Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) analogu olan liraglutidin diyabetten bağımsız olarak obezite tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Çalışmamızda liraglutidin obezite tedavisinde etkinliğini araştırıldı.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri ortalama yaşı 40,9±10,5 olan 303 hasta (201 kadın) alındı. 2018-2021 yılları arasında Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran fazla kilolu ve obez hastaların dosyaları incelendi. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı ile liraglutide 3 mg/gün en az bir ay alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar liraglutide kullanım sürelerine göre ayrılarak vücut kitle indeksi (VKI), ilaç etkinliği ve yan etkileri her ay değerlendirildi.
Bulgular	Hastaların VKI dağılımına bakıldığında 80 hasta (%26,4) fazla kilolu, 128 hasta (%42,2) evre 1 obezite, 61 hasta (%20,1) evre 2 obezite, 34 hasta (%11,2) ise evre 3 obezite olarak değerlendirildi. Hastalar Liraglutide kullanım süresine göre (233 hasta 1-4 ay, 59 hasta 5-8 ay ve 11 hasta ≥9 ay) 3 gruba ayrıldı. Bu grupların ortalama yaşı sırasıyla 41,2±10,5, 39,8±10,9 ve 40,2±10,4; ortalama VKI'si 34,3±2,4 kg/m <sup>2</sup> , 33,9±4,2 kg/m <sup>2</sup> ve 39,5±5,1 kg/m <sup>2</sup> ; ortalama kilo kaybı ise 6,4 kg, 12,5 kg ve 21 kg saptandı. Her üç grupta da başlangıç kilosuna göre anlamlı kilo kaybı gözlemlendi (p<0,001). Hastaların ilk bir ayda %5 kilo kaybı hedefine ulaşma oranı %46, ilk 2 ayda %86, ilk 3 ayda ise %90 saptandı. En sık görülen yan etki bulantıydı.
Sonuç	Liraglutide fazla kilolu ve obez hastalarda diyet ve egzersizle kombine olarak verildiğinde özellikle 6 ay ve üzeri kullanımda %20'lere varan kilo kaybı sağlamaktadır. Obezite tedavisinde GLP-1 analoglarının kullanımına ait uzun vadeli diğer çalışmalar ile mortalite üzerine etkilerini ortaya koymakta fayda vardır.
Anahtar Kelimeler	Obezite, tedavi, liraglutid, Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1)

## Abstract

Introduction	This study investigated the efficacy and safety of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, in the treatment of obesity.
Materials and Methods	The study enrolled 303 patients over 18 years of age with overweight or obesity (201 female, mean age 40.9 years). The records of patients admitted from the Internal Medicine Outpatient Clinic between 2018 and 2021 were retrospectively reviewed. Patients taking liraglutide (3 mg) daily in combination with diet and physical activity were included. Body mass index (BMI), drug efficacy, and side effects were evaluated once monthly.
Results	Participants' BMI was evaluated; 80 of them were overweight, 128 of them were obese stage 1, 61 of them were obese stage 2, and 34 of them were obese stage 3. Patients were divided into 3 groups according to the duration of liraglutide intake (1-4 months for 233 patients, 5-8 months for 59 patients, and ≥ 9 months for 11 patients). Mean age was 41.2±10.5, 39.8±10.9, and 40.2±10.4; mean BMI was 34.3±2.4 kg/m <sup>2</sup> , 33.9±4.2 kg/m <sup>2</sup> , and 39.5±5.1 kg/m <sup>2</sup> ; and mean weight loss was 6.4 kg, 12.5 kg, and 21 kg, respectively. All groups experienced significant weight loss compared with their baseline weight (p<0.001). The percentage of patients achieving weight loss goal was 46% at month 1, 86% at 2 months, and 90% at 3 months. In addition, the most common side effect was nausea.
Conclusion	In combination with lifestyle modification, liraglutide was well tolerated and resulted in significant weight loss, especially using for more than 6 months.
Keywords	Obese, treatment, liraglutide, glucagon-like peptide-1 (GLP-1)



## GİRİŞ

Obezite vücuttaki yağlı dokunun artmasıyla karakterize olan; kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, birçok malignite türü ve uyku apne sendromu gibi kronik hastalıklara sebep olan ve prevelansının gün geçtikçe artması nedeniyle hızla tedbir alınması gereken bir hastalıktır.<sup>1</sup> Günümüzde yetişkinlerin %40'ı ve her 3 çocuktan biri fazla kilolu veya obez olması nedeniyle risk altındadır.<sup>2</sup> Fiziksel aktivitenin artırılması ve diyet modifikasyonları obezite ile mücadelede anahtar rol oynamaktadır.

Obezite hastalarında günümüzde birçok farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat, santral sinir sistemi etkili Fentermin-topiramet kombinasyonu, opioid antagonisti-antidepresan etkili naltrexone-bupropion, semptomimetik etkili Benzphetamine, Diethylpropion, Phentermine, Phendimetrazine gibi ilaçların kullanımı etkinliğin düşük olması ve yan etkilerin fazla olması nedeniyle kısıtlıdır. Son yıllarda uzun süreli olumlu etkileri de ortaya çıkarılan GLP-1 agonistleri Liraglutide ve Semaglutide obezite tedavisinde ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda diyet modifikasyonu ve fiziksel egzersiz programına alınan fazla kilolu ve obez hastalarımızda liraglutide kullanımının etkinliğini ve bu ilacın kullanımı sırasında oluşan yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Araştırma ve Yayın Etiği

Çalışmamız Memorial Bahçelievler Hastanesi etik kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2023/96 sayı numarası ile etik yönden uygun görülmüştür.

### Araştırma Protokolü

2018-2021 yılları arasında genel dahiliye polikliniğine başvuran, 18 yaş üzeri, fazla kilolu ve obez, diyet modifikasyonu ve fiziksel egzersiz programına dahil edilen, aynı zamanda liraglutide tedavisi alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Her hasta günlük enerji ihtiyacına göre 500 kalori eksik olarak düzenlenmiş diyet listesi,  $\geq 150$  dakika/hafta fiziksel egzersiz programı, liraglutide tedavisini nasıl kullanacağı ve beklenen yan etkiler durumunda ne yapacağı konusunda bilgilendirilmişti. Liraglutide tedavisinin 0,6 mg/gün başlanarak haftada bir 0,6 mg artırılarak 4. hafta sonunda 3 mg/gün doza çıkıldığı gözlemlendi. Bulantı ve kusma nedeniyle tolerasyon problemi olan hastaların ise aynı dozda bir hafta daha devam edilerek kusmanın olmaması ve bulantının gerilemesi halinde ilaç doz artırımı yapılarak 3 mg/gün doza ulaşıldığı görüldü.

Hastaların ilk bir ay her hafta, sonrasında ayda bir defa kontrole geldiği görüldü. Hastaların kayıtları incelenerek bu izlemlerdeki diyet modifikasyonlarına uyum, fiziksel egzersiz programlarına uyum, ilaç yan etkileri ve beden kitle indeksleri kaydedildi. Bir aydan daha kısa süre takibe gelen, yan etkileri nedeniyle ilacı kullanmaya devam edemeyen, düzenli kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ilaç kullanım sürelerine göre 3 ana gruba ayrıldı: (i) 1-4 ay süre ilaç kullanan hastalar (ii) 5-8 ay süre ilaç kullanan hastalar (iii)  $\geq 9$  ay süre ile ilaç kullanımına devam eden hastalar. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde 2019 obezite tanı tedavi kılavuzuna göre kilo kaybı en az %5 olan hastalar başarılı olarak değerlendirildi.<sup>3</sup>

## İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistiklerde veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı/yüzde değerleriyle birlikte verilmiştir. Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında sürekli veriler için normal dağılıma uygunluk kolmogorov-smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı gruplarda öncesi sonrası ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t-testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05 in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS v 21.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza 201'i kadın ortalama 40,9±10,5 yaş 303 hasta alındı. Hastaların çalışma başında ortalama kilosu 95,8±18,3 kg; VKİ ise 33,5±4,7 kg/m<sup>2</sup> saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 96'sı (%32) prediyabetik, 185'i (%61) normoglisemik, 22'si (%7) diyabetik hastaydı. Vücut kitle indekslerine göre hastaların dağılımına bakıldığında 80 hasta (%26) fazla kilolu, 128 hasta (%42) evre 1 obezite, 61 hasta (%20) evre 2 obezite, 34 hasta (%11) ise evre 3 obezite olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Yaş (yıl ± SD)	<b>40,9±10,5</b>
Kadın (n,%)	201 (66,3)
Erkek (n,%)	102 (33,6)
<b>VKİ kategorileri (n,%)</b>	
27-29,9: Fazla kilolu	80 (26,4)
30-34,9: Evre I obezite	128 (42,2)
35-39,9: Evre II obezite	61 (20,1)
≥ 40: Evre III obezite	34 (11,2)
<b>Diyabet durumu</b>	
Normoglisemi (n,%)	185 (61)
Prediyabet (n,%)	96 (31,6)
Diyabet (n,%)	22 (7,2)

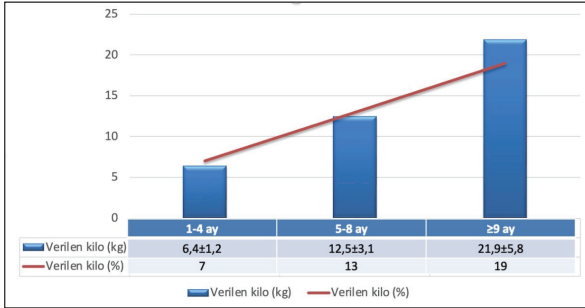
Çalışmaya alınan hastaların hepsi liraglutide 3 mg/gün dozunda kullanım hedefine ulaştı ve takibe alındı. Hastalar liraglutide kullanım sürelerine göre değerlendirildiğinde 233 hastanın (153 kadın, 80 erkek) 1-4 ay, 59 hastanın (39 kadın, 20 erkek) 5-8 ay ve 11 hastanın (9 kadın, 2 erkek) ise ≥9 ay süre ile ilaç kullanımına devam ettiği gözlemlendi. (i) 1-4 ay liraglutide kullanan hastaların ortalama yaşı 41,2±10,5, VKİ'si 34,3±2,4 kg/m<sup>2</sup>; (ii) 5-8 ay liraglutide kullanan hastaların ortalama yaşı 39,8±10,9, VKİ'si 33,9±4,2 kg/m<sup>2</sup>; (iii) ≥9 ay liraglutide kullanan hastaların ortalama yaşı 40,2±10,4, VKİ'si 39,5±5,1 kg/m<sup>2</sup> saptandı.

İlaç kullanım süresine göre (i) 1-4 ay liraglutide kullanan hastaların ilk ve son VKİ ortalaması 34,3/30,7 kg/m<sup>2</sup>, ilk ve son kilo ortalaması 92,9/86,5 kg; (ii) 5-8 ay liraglutide kullanan ilk ve son VKİ ortalaması 33,9/29,5 kg/m<sup>2</sup>, ilk ve son kilo ortalaması 95,9/83,3 kg, ortalama kilo kaybı 12,5 kg; (iii) ≥9 ay liraglutide kullanan hastaların ilk ve son VKİ ortalaması 39,5/31,9 kg/m<sup>2</sup>, ilk ve son kilo ortalaması 108,8/87,8 kg, ortalama kilo kaybı 21 kg saptandı. Her üç grupta da başlangıç kilosuna göre anlamlı kilo kaybı gözlemlendi (p<0,001) (Tablo 2).

	Cinsiyet K/E (n)	Yaş (yıl±SD)	VKİ (ilk/son)	Kullanım süresi (ay±SD)	Kilo (ilk/son)	Kilo kaybı (Ort)	P
<b>1-4 Ay Kullanan Grup 1 (n= 233)</b>	153/80	41,2±10,5	34,3/30,7	2,2±0,9	92,9/86,5	6,4	<0,001*
<b>5-8 Ay Kullanan Grup 2 (n= 59)</b>	39/20	39,8±10,9	33,9/29,5	6,1±1	95,9/83,3	12,5	<0,001*
<b>≥ 9 Ay Kullanan Grup 3 (n=11)</b>	9/2	40,2±10,4	39,5/31,9	10,6±1,1	108,8/87,8	21,9	<0,001*

P: istatistiksel anlamlılık değeri, K: kadın, E: erkek. P değeri ile her üç grupta başlangıç kilosuna göre kilo kaybı kıyaslandı. Bağımlı gruplarda öncesi sonrası ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. \*: P<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ortalama kilo kayıplarına göre değerlendirildiğinde (i) 1-4 ay liraglutide kullanan hastaların ortalama kilo kaybı 6,4 kg; (ii) 5-8 ay liraglutide kullanan hastaların ortalama kilo kaybı 12,5 kg; (iii)  $\geq 9$  ay liraglutide kullanan hastaların ortalama kilo kaybı 21 kg saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Liraglutide kullanım süresine göre kilo kaybı

Hastaların ilk bir ayda %5 kilo kaybı hedefine ulaşma oranı %46, ilk 2 ayda %86, ilk 3 ayda ise %90 saptandı.

Yan etkiler değerlendirildiğinde hastaların %60'ında bulantı (semptomatik tedavi ile geriledi), %10'unda konstipasyon, %8'inde diyare (1-2 defa, kansız, mukussuz), %5'inde migren (1 hastada tedavi erken sonlandırıldı), %5'inde gastro-özofageal reflü hastalığı, %2'sinde konsantrasyon güçlüğü (ilaç doz azaltımı yapılarak tedaviye devam edildi), %1'inde pankreatit görüldü.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda fazla kilolu ve obez hastalarda liraglutide tedavisinin klinik pratikte kullanımının kilo vermede etkinliği ve yan etki profili değerlendirildi.

İncretin peptit olan GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptit (GİP) glikoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır. GLP-1 analogları insülin sekresyonunu artırır, glukagon salgılanmasını baskılar, mide boşalmasını yavaşlatır ve iştahı azaltır.<sup>4</sup> Yarılanma ömrü 2 dakika olan GLP-1, dipeptidil peptidaz ve nötral endopeptidaz tarafından parçalanmaktadır.<sup>5</sup> GLP-1 analogu olan liraglutidin yapısındaki aminoasit revizyonları ile yarı ömrü 13 saate çıkarılarak etkinliği süresi artırılmıştır.<sup>6</sup> Tip-2 diyabetes mellitus hastalığının

tedavisinde diyet ve egzersize ek olarak GLP-1 analogunun kullanılması 2010 yılında onaylandı.<sup>7</sup>

Liraglutidin obezite tedavisindeki etkinliğini araştıran SCALE çalışmasında  $VKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan veya  $VKİ \geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ve dislipidemi veya hipertansiyonu olan hastalarda 56 hafta izlem sonunda hedef HbA1c ve % 5 kilo kaybı plaseboya göre anlamlı derecede yüksek saptandı.<sup>8</sup> 2022 yılında yayınlanan glarjin, glimepirid, GLP-1 ve DPP-4 inhibitörlerinin HbA1c'yi düşürme oranlarının karşılaştırıldığı çalışmada hepsinin etkin olduğu gözlenmiş olup hedef HbA1c oranlarına ulaşmada ve sürdürmede glarjin ve GLP-1 analoglarının anlamlı ölçüde olmasa da daha etkin oldukları gözlemlendi.<sup>9</sup>

Liraglutide kullanan hastalarda iştahta azalma ve gastrointestinal intoleransın da etkisiyle, diyabet regülasyonunun yanında belirgin kilo kayıpları dikkati çekmiş; bu etkinin 3 mg/gün doza çıkıldığında maksimuma ulaştığı gözlenmiştir.<sup>10</sup> Diyabetik obez hastaların yanında, diyabetik fazla kilolu hastalarda da liraglutide dozu 3 mg/güne çıkıldığında kilo kaybının arttığı gözlemlendi.<sup>8</sup> Sonrasında liraglutidin diyabetik olmayan ama fazla kilolu veya obez hastalardaki etkinliği araştırılmış; yine SCALE çalışmasında, liraglutid 3 mg/gün dozunda kullanan,  $VKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan veya  $VKİ \geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ve dislipidemi veya hipertansiyonu olan hastalarda 56 hafta izlem sonunda hem kilo kaybı hem de metabolik kontrol liraglutide kullananlarda plaseboya göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.<sup>11</sup> Kanadada yapılan bir çalışmada ise liraglutidin etkinliği obezite derecesine göre araştırılmış ve evre 1, evre 2 ve evre 3 obezlerde etkinlikte fark saptanmamıştır.<sup>12</sup> Çalışmamızda fazla kilolu, evre 1, 2 ve 3 obez hastaların hepsinde liraglutide 3 mg/gün doz kullanımında etkin kilo kayıpları gözlemlendi fakat özellikle maliyet nedeniyle hastaların %69'unun kullanım süresi 1-4 ay ile kısıtlı kaldı. Yine çalışmamızda liraglutidin kullanım süresi arttıkça kilo verme oranının da %20'lere ulaştığı gözlemlendi. Çalışmamızda liraglutid tedavisini daha uzun süre alan hasta grubunun vücut kitle indeksi daha yüksek saptandı. Bu da tedavi sırasında hastaların tedaviyi

sürdürme isteğinin önemine işaret edebilir. Sağlık sigortalarının GLP-1 analoglarını ödeme kapsamına alınması, ileride obezite ile mücadelede ciddi yarar sağlayacaktır.

Obezite tedavisinde farklı etki mekanizmaları ile birçok ilaç kullanılabilir. Pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistatin ciddi gastrointestinal yan etkileri mevcuttur, tolere edilmesi zordur ve Avrupa'da yapılan bir çalışmada GLP-1 analoglarının orlistat ve glimepiride göre kilo vermede daha etkin olduğu gözlenmiştir.<sup>13</sup> Santral sinir sistemi etkili Fentermin-topiramate kombinasyonu kardiyovasküler hastalığı olanlara, böbrek taşı olanlara verilemez, kontrolsüz hipertansiyonu olanlarda ve gebelikte kontrendikedir, GLP-1 agonistlerinin kullanılmadığı hastalarda tercih edilebilir. Opioid antagonisti-antidepresan etkili Naltrexone-bupropion, sempatomimetik etkili Phentermine+ topiramate ve pramlintide de kilo vermede liraglutide kadar etkin saptanmakla birlikte yan etkiler nedeniyle liraglutide kullanımı daha ön plana çıkmaktadır.<sup>14</sup>

Liraglutide tedavisinin kilo vermedeki etkinliği doz bağımlıdır ve 2,4-3,0 mg/gün dozuna çıkıldığında anlamlı derecede artmaktadır.<sup>15</sup> Yan etkileri değerlendirildiğinde en sık bulantı ve kusma görülmekle birlikte ishal, anoreksiya, mesane disfonksiyonu, pankreatit ve böbrek yetersizliği saptanan vakalar bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda doz artırımı sırasında özellikle 1,2-1,8 mg/gün geçişi sırasında bulantıları olmuş, birçoğuna semptomatik tedavi verilmekten tedavi süreci yönetilmiştir. Ayrıca 1 hastada tedavi bitimi sonrası biliyer pankreatit tespit edilmiştir. Gebelerde, ailede pankreatit hikayesi olanlarda ve ailede multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A ve 2B hikayesi olan hastalarda liraglutide kullanımı önerilmez.

Liraglutide obezite tedavisinde etkin bir tedavidir. Fakat burada unutulmaması gereken esas husus obezite için kullanılan medikal tedavilerin hastanın tıbbi beslenme tedavisini ve fiziksel aktivitesini düzenlemesi için zaman kazandırmasıdır. Yaşam tarzı değişikliklerini başaramamış ve devam ettiremeyen hastaların obezite tedavisinden

Fayda görme şansı azalacaktır. Tedavi sırasında hastaların sık aralıklı takibi motivasyonlarını sağlamada ve idame ettirmede oldukça önemlidir. İlerleyen yıllarda obezite tedavisinde kullanılan güncel ilaçların daha fazla yarar sağlayacağı, tedavide tıbbi beslenme tedavisinin ve fiziksel aktivitenin ana belirleyici olacağı aşikardır.

#### **Finansal Destek**

Çalışma için herhangi bir kurumdan maddi destek alınmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Araştırmamızda fikir ve tasarım**

MA, TA, MK, Denetleme; YG, NŞ, YBT, TA, Malzeme, Veri toplanması ve İşleme; MA, YG, NŞ, YBT, Analiz ve Verilerin Yorumlanması; MA, YG, NŞ, YBT, TA, MK, Makale bölümleri; MA, TA, MK, tarafından yapılmıştır. Bütün yazarlar çalışmanın doğruluğu ve bütünlüğünden sorumlu olmayı kabul etmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13–27.
2. Noncommunicable diseases: risk factors. In: Global Health Observatory [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/non-communicable-diseases-risk-factors>).
3. Obezite, T. E. M. D., and Hipertansiyon Çalışma Grubu. "Obezite tanı ve tedavi kılavuzu 2019, 8. baskı." Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019: 59-62.
4. Kreyman B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987;2(8571):1300-1304.
5. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):491-499.
6. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics* 2009; 31: 2472-2488.
7. Nordisk N. Victoza package insert. Princeton, NJ, Novo Nordisk 2013.
8. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 687–699
9. GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *The New England journal of medicine* 2022; 387: 1063–1074.
10. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443–1451.
11. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22
12. Wharton S, Haase CL, Kamran E, Mancini J, Neish D, Pakseresht A, et al. Weight loss and persistence with liraglutide 3.0 mg by obesity class in the real-world effectiveness study in Canada. *Obes Sci Pract* 2020; 6: 439-444.
13. Astrup A, Carraro R, Finer N, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843.
14. Salari N, Jafari S, Darvishi N, Valipour E, Mohammadi M, Mansouri K, et al. The best drug supplement for obesity treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2021; 13: 1-12
15. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606.
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11.