

# Obezite Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşımlar

## Pharmacological Approaches in Obesity Treatment

Elif Erdoğan Erden, Zeynep Gül Yazıcı, Cansu Kılıç Tatlıcı, Şule Aydın, Fatma Sultan Kılıç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim  
Dalı, Eskişehir, Türkiye

### Özet

Obezite; dünyada ve ülkemizde giderek artış gösteren bir salgın hastalık haline gelmektedir. Tedavi edilmediği durumlarda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Obezite gelişiminde kişisel ve çevresel faktörler rol almaktadır. Nörolojik ve metabolik yollarla kontrol edilen enerji homeostazındaki bozulma obezite ile sonuçlanmaktadır. Obezite gelişimi sonrası tedavi sürecinde ilk basamak hayat tarzı ve diyet değişiklikleridir. Ancak çoğu zaman ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyulur. Bu aşamada obezite patofizyolojisi göz önünde bulundurularak farmakoterapi seçenekleri değerlendirilir. Kişinin genetik altyapısı, enerji homeostazındaki bozulma ve çevresel etkenler obezite oluşumunda rol oynamaktadır. Bu nedenle genetik mutasyonlar sonucu oluşan eksiklikler ve enerji homeostazında etkili yollar hedeflenerek farmakolojik yaklaşımlar kullanılır. Bunlar arasında hali hazırda kullanılan orlistat, cetilistat, liraglutid, lorkaserin, burpropion/naltrekson kombinasyonu, fentermin/topiramet kombinasyonu, metformin gibi seçenekler mevcutken, genetik mutasyonlar sonucu oluşan obezitede etkili metreleptin ve setmellanotid gibi obezite endikasyonu için onay almış ve endikasyon dışı kullanılarak obezitede fayda sağlanmış ajanlar mevcuttur. Obezite tedavisi için farmakolojik yaklaşımlar gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde obezite tedavisinde umut vadeden semaglutid, oksitosin, bromokriptin, resveratrol,  $\beta 3$  adrenerjik reseptör agonistleri ,velneperit, davalintide (AC2307), glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) analogları, beloranib, tesofensin gibi birçok seçenek de mevcuttur. Bunların yanında obezitenin önlenmesine yönelik aşı çalışmaları da sürdürülmektedir. Obezite risk faktörlerini, gelişim sürecini bütüncül olarak ele aldığımızda obezitenin önlenmesi ve tedavisi için seçenekler artmakta olup obeziteye karşı mücadelede elimizi güçlendirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, İlaç tedavisi, Aşı, İlaç

### Abstract

Obesity is becoming an increasing epidemic disease in the world and in our country. Unless it is treated it causes morbidity and mortality. Individual and environmental factors play a role in the development of obesity. The impairment in energy homeostasis, which is controlled by neurological and metabolic pathways, results in obesity. The first step in the treatment process of obesity is lifestyle and diet changes. However, second-line treatments are often needed. At this stage, pharmacotherapy could be an option considering the pathophysiology of obesity. The genetic background of the person, the impairment in energy homeostasis and environmental factors play a role in the formation of obesity. For this reason, pharmacological approaches are used by targeting deficiencies caused by genetic mutations and effective pathways in energy homeostasis. Among these, there are options such as orlistat, cetilistat, liraglutide, lorcaserin, burpropion/naltrexone combination, phentermine/topiramate combination, metformin, which are currently used, while meterleptin and cemellanotide, which are effective in obesity caused by genetic mutations, have been approved for the obesity indication and benefit in obesity by using off-label. agents are available. Pharmacological approaches for the treatment of obesity are increasing day by day. There are also many options being investigated such as semaglutide, oxytocin, bromocriptine, resveratrol,  $\beta 3$  adrenergic receptor agonists, velneperit, davalintide (AC2307), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) analogues, beloranib, and tesofensin. In addition to these, there are also ongoing vaccine studies for prevention of obesity. When we consider the obesity risk factors and the development process holistically, the options for the prevention and treatment of obesity increase and strengthen our hand in the fight against obesity.

**Keywords:** Obesity, Pharmacotherapy, Vaccine, Drug

### Correspondence:

Elif ERDOĞAN ERDEN  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji  
Anabilim Dalı , Eskişehir, Türkiye  
e-mail: eliferdoganerden@gmail.com

Received 29.03.2022 Accepted 16.06.2022 Online published 20.06.2022

Erdogan Erden E, Yazici ZG, Kiliç Tatlıcı C, Aydın S, Kiliç FS, Pharmacological Approaches in Obesity Treatment,  
Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(1): 142-150 Doi: 10.20515/otd.1093390

## 1. Giriş

Obez hastaların kilo verme sürecinde öncelikle yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri yapılır, fakat bunlar çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Bu nedenle uzun süredir obezite için medikal tedavi seçenekleri üzerine çalışılmaktadır (1). Obezite tedavisinde etkili olabilmek için enerji alımını, metabolizmasını ve tüketimini sistematik olarak değerlendirmek gerekmektedir (2). Vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 27$  olup diyabet ve hipertansiyon gibi obezite ile ilişkili ko-morbiditesi olan,  $VKİ \geq 30$  olup yaşam tarzı değişikliklerinden fayda sağlanamamış hastalara farmakoterapi önerilmektedir (3).

Obezitenin medikal tedavi sürecinde uzun yıllar boyunca Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) amfetamin ve orlistat, Avrupa'da ise yalnızca orlistat kullanılmıştır (4). Ancak tedavi seçeneklerinde yıllar içinde değişiklikler olmuştur (5).

Amfetamin; 1887 yılında sentezlenmiş olup enerji sağlama ve uyanıklık artırma, öfori gibi etkileri bulunan bir moleküldür. Depresyon ve narkolepsi tedavisi için kullanıldığı dönemde kilo verdirici etkisi gözlemlenmiştir. Amfetamin, dopaminerjik sinyalleri artırır ve ödül sistemini etkileyerek, kötüye kullanım ve bağımlılığa sebep olur (6).

Aminoreks, feniletilamin yapısına sahiptir. Santral sinir sisteminde (SSS) noradrenalin (NA) salınımını artırarak iştahta azalma sağlar. 1965 senesinde Avustralya, İsviçre ve Almanya'da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1968'de primer pulmoner hipertansiyon insidansında artışa neden olmasından dolayı piyasadan çekilmiştir (6).

Sibutramin ise serotonin ve NA geri-alım inhibitörüdür. Gıda alımını azaltarak etkinlik gösterir. 1997'de obezitenin uzun dönem tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. NA reseptör agonistlerinin tipik yan etkilerinden olan ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, baş ağrısı gibi etkileri vardır. Kardiyovasküler güvenilirlik değerlendirmesi için yapılan SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) çalışması sonucu kalp krizi, inme ve ölüm oranlarında %16 artış görülmesi

sonucu Avrupa'da kullanımı sonlanmıştır. 2010'da ABD'de piyasadan çekilmiştir (6).

Kannabinoid reseptörü tip 1(CB1R) antagonisti olan rimonabant Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) tarafından kullanım onayı almış ancak Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmamıştır. İntihar düşüncesi riskini artırması nedeniyle 2009 yılında piyasadan çekilmiştir (5).

Amfetaminin yüksek bağımlılık yapıcı etkisi, aminoreksin ve sibutraminin ciddi kardiyopulmoner yan etkisi, rimonabantın ciddi psikiyatrik yan etkisinin olması obezite tedavisini yan etki profili daha güvenilir ilaçlara yönlendirmiştir. Bu arayış sonucunda liraglutid, lorkaserin, bupropion/naltrekson kombinasyonu ve fentermin/topiramet kombinasyonu olmak üzere 4 yeni ilaçla birlikte obeziteye karşı farmakolojik tedavi yaklaşımları artmıştır. ABD'de hepsi kullanılmaktayken, Avrupa'da ise EMA tarafından onaylanmış olan liraglutid ve bupropion/naltrekson kombinasyonu kullanılmaktadır (4).

Bu derlemenin amacı günümüzde gittikçe artarak çocukluk dönemi dahil olmak üzere tüm yaş gruplarını etkileyerek birçok hastalık ile neden-sonuç ilişkisine sahip olan obezitenin tedavi seçenekleri hakkında genel bir bilgi sağlamaktır. Bu konuyla ilgilenen kişilere çizecekleri yol haritası için yardımcı olmaktadır.

## A-Obezite Endikasyonu İle Kullanılan İlaçlar

### 1-Orlistat

Orlistat santral olarak etkili olmayan, gastrointestinal sistemde lokal olarak etki eden bir ajandır. Gastrik ve pankreatik lipaza bağlanarak inaktive eder ve intestinal mukozada trigliseritlerin hidrolizini ve uzun zincirli yağ asitlerinin emilimini azaltır. Bunun sonucunda, yiyeceklerle tüketilen yağ asidinin yaklaşık üçte birinin emilimini

engeller. Yani iştah etkilenmeden kalori alımı azalır, (1, 7, 8).

Çoğunlukla yağda çözünür vitamin (A,D,E,K vitaminleri) düzeylerinde düşüklük, yağlı dışkılama, karın ağrısı, fekal inkontinans ve gaz gibi gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanır. Ancak bu yan etkiler lifli beslenme ile azalabilir. Uzun dönemli kullanıldığında uygun vitamin takviyesi yapılması gerekebilir. Kronik malabsorbsiyon, kolestaz ve gebelikte kullanımı kontrendikedir (9).

Tedavi sürecinin 3 aylık döneminde başlangıç vücut ağırlığının %5'i, 6 aylık dönemde ise %10'unun kaybedilmesi beklenmektedir. Genellikle tedavi süreci 12 ayı aşmazken, 24 aydan daha fazla kullanılması önerilmemektedir (7).

### **2-Cetilistat**

Orlistat gibi gastrik ve pankreatik lipazı inhibe ederek etki gösterir. Randomize, plasebo kontrollü, çift-kör klinik bir çalışmada cetilistat ile 12 hafta boyunca tedavi edilen obez hastalarda sağlanan  $\geq 5\%$  kilo kaybı, bel çevresinde azalma, HbA<sub>1C</sub> seviyesinde azalma kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Orlistatin diyare, gaz ve yağlı dışkılama gibi yan etkileri cetilistat ile belirgin şekilde daha az görülmektedir (10).

### **3-Liraglutid**

Liraglutid, insanlarda endojen olarak üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'den yapısal olarak farklı bir türevidir. Modifiye yapısından dolayı, liraglutid plazmadaki GLP-1'den daha kararlıdır ve plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Liraglutid, G proteini ile kenetli GLP - 1 reseptörlerine (GLP-1R) bağlanarak etki gösterir. Santralde ventral tegmental bölge (VTA) ve nükleus akkumbens (NAc)-' gibi santral ödül yolağında önemli merkezlerde GLP-1R eksprese edildiği için gıda alımında etkili olur (4).

Periferde ise liraglutid, gastrik vagal afferentleri uyararak gastik boşalmayı yavaşlatır ve erken dönemde doyunluk hissi sağlayıp tokluk süresini uzatarak

anoreksijenik etki gösterir (4). Liraglutid kilo kaybını enerji tüketimindeki artış ile değil, enerji alımındaki azalmayla sağlar (5). Liraglutid farklı seviyelerde glukoz homeostazını, pankreas  $\beta$  hücrelerinin yaşam süresini, insülin sekresyonunu ve beslenme davranışını da etkiler (4). Visceral yağ miktarını azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Aynı zamanda liraglutidin diyabetik sıçanların subkutan yağ dokusunda kahverengi yağ dokusu(BAT) marker genlerinin ekspresyonunu artırarak yağ dokunun kahverengileşmesini çoğalttığı ve metabolik anormallikleri düzelttiği görülmüştür (11).

GLP-1R aganositleri ve analoglarının en sık görülen yan etkisi çoğunlukla tedavinin erken döneminde görülen bulantıdır. Bunun yanında kabızlık, diyare ve kusma gibi diğer gastrointestinal etkilere de sebep olabilirler, ancak daha nadirdir (12). Kendisinde veya ailesinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN) hikayesi olanlarda kullanımı kontraendikedir (9).

### **4-Lorkaserin**

Lorkaserin, selektif 5-hidroksitriptamin<sub>2C</sub> (5-HT<sub>2C</sub>) reseptör agonistidir, serotonerjik nörotransmisyonu seçici olarak artırır. 2012'de her 2 cinsin de dahil edildiği 3 randomize klinik çalışma sonucunda onaylanmıştır (4). 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri serotoninin anorektik etkisinden sorumludur ve kilo vermede etkilidir (6). Bu reseptörlerin aktive edilmesiyle proopiomelanokortin (POMC) nöronlarından  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) salgınır.  $\alpha$ -MSH, melanokortin 4 reseptörü (MC4R) agonizmasıyla iştahı azaltır (1).

Lorkaserin ve diyet bir arada iştah artışında önemli derecede azalma sağlar. Lorkaserinin beyinde ödül sistemi aktivitesinde azalma sağladığı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile desteklenmiştir. Prediyabetten diyabete ilerleyişi yavaşlatırken, prediyabetten öglisemik duruma geçişi de artırır. Bu durumda diyabete karşı koruyucu bir etki oluşturur (6). Ancak 5-HT reseptör agonistlerinin neden olduğu kapak fibrozisi ve mitral yetersizlik lorkaserin kullanımından

sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle lorkaserin kullanılması planlandığında kar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır (13).

### 5-Bupropion/Naltrekson Kombinasyonu

Bupropion/naltrekson, iştah baskılamada ve kilo kaybındaki farmakolojik sinerjistik etkilerinden yararlanılarak kombinasyon olarak pazarlanmaktadır (4).

Bupropion indirekt sempatik agonist dietilpropion ile yapısal olarak benzeyen, dopamin (DA) ve NA için presinaptik taşıyıcıları bloke ederek etki gösteren monoamin geri-alım inhibitörü bir antidepressandır. Hipotalamusta sinaptik aralıkta bu transmitterlerin konsantrasyonlarındaki artış, bupropionun anorektik etkisinden sorumludur. Arkuat ve paraventriküler çekirdeklerde yer alan dopaminerjik ve noradrenerjik terminaler açık ve tokluğu kontrol eder. Bupropionla, dopaminerjik nörotransmisyonun artışıyla anoreksik etki ortaya çıkabilir (4). Aynı zamanda hipotalamik POMC ( Proopiyo melano kortin) nöronlarını uyararak iştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır (6).

Naltrekson ise opioid ve alkol bağımlılığının tedavisi için onaylanan, oral olarak kullanılan aktif bir  $\mu$ -,  $\kappa$ - ve  $\delta$  - opioid reseptör antagonistidir. Kemirgen obezite modellerinde endojen opioid sistemi beslenme davranışını kontrol ederek kilo vermede etkili olsa da insanlarda naltreksonun zayıf anorektik etkisi tek başına kilo vermede yeterli değildir. Ancak bupropion ile birlikte sinerjistik etki göstererek kilo kaybı sağlar. Naltrekson, bupropionun POMC nöronları üzerindeki etkisini artırarak etkili olur. Aynı zamanda opioid reseptörlerinin naltrekson ile kronik olarak bloke edilmesi de hipotalamusta POMC gen ekspresyonunda artış oluşturur (4, 5). Naltrekson  $\beta$ -endorfinin oreksijenik etkilerini de engellemektedir (6).

Bupropion irritabilite, baş dönmesi, uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı-kusma, iştah azalması, anksiyete, yorgunluk ve tremor gibi yan etkiler oluşturabiliyorken, naltrekson ise bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve uykusuzluk gibi yan etkilere neden olabilir (8).

### 6- Fentermin/Topiramamat Kombinasyonu

Fentermin, amfetamin türevi bir moleküldür; bu nedenle, NA ve DA geri-alımının inhibisyonu ve presinaptik salıverilmelerini arttırarak adrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu güçlendirir. Fentermin anorektik etkiyi, katekolaminerjik hipotalamik nörotransmisyonu arttırarak oluşturur. Periferdeki lipolitik etkisi de kilo vermeye katkı sağlar. Diğer amfetamin türevlerine göre bağımlılık yapıcı etkisi daha azdır. 1959 yılında obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Avrupa ülkelerinde kardiyotoksik etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kullanılmamaktadır (4).

Fenterminin bağımlılık açısından oldukça güçlü etkili grupta (Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi/Drug Enforcement Administration Sınıflandırmasına göre) olmasından dolayı kısa dönem kullanımı önerilir (5). İrritabilite, uykusuzluk, duyu-durum değişiklikleri, ağız kuruluğu, tremor, baş ağrısı, kan basıncı ve kalp atım hızı artışı, gastrointestinal yan etkiler gibi yaygın yan etkileri vardır. Kardiyovasküler hastalık hikayesi olanlar, hipertiroidizm, glokom, monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda kontrendikedir (9).

Topiramamat ise epilepsi tedavisi ve migren profilaksisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir sülfamat türevi monosakkarittir. Nöronlardaki voltaj bağımlı  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  kanallarını ve AMPA/Kainat reseptörlerini bloke ederek, GABA-A reseptör aktivitesini arttırarak ve karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Kilo verme üzerindeki etkisiyle ilgili mekanizmalar kesin değildir. Periferde iskelet kasında insülin duyarlılığını artırır ve 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ve asetil-koA karboksilazı aktive eder. Santral etkisi esas olarak hipotalamusta meydana gelir. Bu etkisi Leptin ile indüklenmiş JAK-STAT ve MAPK/ERK ve insülin ile uyarılmış insülin reseptörü substratı/ Akt/ forkhead box O1 yolu aktivasyonunu kuvvetlendirerek ortaya çıkar. Leptin ve insülin sinyalleri üzerindeki bu etkiler sonuçta POMC, tirotropin salgılayan hormon (TRH) ve kortikotropin salgılayan hormon (CRH) dahil olmak üzere anorektik peptitleri kodlayan genlerin

transkripsiyonunda bir artışa yol açar. Sıçanlarda AMPA reseptör uyarısıyla beslenmenin indüklendiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle topiramatin AMPA reseptör inhibisyonu yaparak anorektik etki oluşturduğu düşünülebilir (4). Bunun yanında GABA aktivitesindeki artış da iştah baskılanmasında etkili olur (9).

Topiramatin reversibl kognitif disfonksiyon, metabolik asidoz, nefrokalsinozis ve parestezi gibi yan etkileri vardır. Kalp atım hızı, kan basıncı, elektrolitler ve kreatinin tedavi başında ve periyodik olarak tedavi sırasında özellikle doz artışı sırasında monitörize edilmelidir. (9).

Topiramatin ve fentermin tek başına kullanıldığında istenilen oranda kilo kaybı sağlamadığı için kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Kombinasyonun yan etkileri ise tek başlarına kullanıldıkları durumlardakilere benzerdir (4,9).

### **7-Metformin**

Metformin Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde 20 seneyi aşkın süredir kullanılan bir ajandır. Obezitede monoterapi olarak onaylanmamıştır ancak özellikle tip 2 diyabet gibi ko-morbiditesi olan hastalarda tedaviye eklenebilir (14). Metformin hepatik glukoneogenezi inhibe ederken, kas ve karaciğer gibi periferdeki dokularda insülin bağımlı glukoz alımını artırır (9). Metformin kullanımı ile yağsız dokuda az miktarda değişiklik olurken yağ kütesinde azalma meydana gelir. Egzersiz ile metformin birlikte kullanıldığında AMPK uyarılması artar. Ayrıca gastrointestinal sistemde tahriş oluşturarak gıda alımını azaltarak kilo kaybına katkıda bulunabilir (15).

Gaz ve diyare gibi gastrointestinal yan etkileri vardır. Metformine bağımlı laktik asidoz nadir görülse de ciddi bir durumdur (9).

### **8-Metreleptin**

FDA tarafından genetik sebepli obezite için onaylanmış ilaçlardan birisidir. Çocuklarda ve yetişkin hastalarda kullanılır. Leptinin enjekte edilebilen rekombinant formudur. Leptin geninde mutasyon olup leptin eksikliği olan

konjenital jeneralize lipodistrofisi olan kişilerde kullanılır ve metabolik düzelme sağlar (3, 9, 16). Hiperglisemi ve hipertriglisemiyi iyileştirir, hepatik yağlanmayı azaltır (3). Ciddi kilo kaybı, hiperfajide belirgin iyileşme ve açlık derecesinde azalma ortaya çıkarır (9). Metreleptine karşı antikor oluşumu metreleptin ile tedavi sürecinde kilo alımına ve efikasite kaybına neden olabilir. Bu yüzden metreleptin konjenital leptin eksikliği olan obezite dışında kontrendikedir.

En yaygın yan etkileri ise baş ağrısı, hipoglisemi, kilo kaybı ve karın ağrısıdır (3).

### **9-Setmelanotid (RM-493)**

Metreleptin gibi FDA tarafından genetik sebepli obezite tedavisi için onaylanmış ilaçlardan birisidir. Setmelanotid,  $\alpha$ -MSH' nin 8 aminoasitli siklik peptid yapısında analogudur. Endojen MC4R ligandıdır (17). POMC, leptin reseptörü (LEPR) ve prohormon konvertaz 1 (PCSK1) genlerinde mutasyon olduğunda ve Prader- Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu olan obez hastalarda kullanılır (3, 16). Beyindeki melanokortin reseptör agonistleri gıda alımını, tokluğu düzenlemeye yardımcı olur ve insülin duyarlılığını etkiler (3). MC4R yolağı setmelanotid ile direkt aktive olarak açlık hissini azaltır. Enerji alımını azaltarak ve enerji tüketimini arttırarak kilo kaybı sağlar (17).

Yan etkileri ağız kuruluğu, enjeksiyon yerinde lokalize cilt indurasyonu ve nevüslerde koyulaşmadır (9).

## **B- Obezitede Tedavisinde Araştırılan Diğer Seçenekler**

### **1-Semaglutid**

Hali hazırda kullanılmakta olan GLP-1R agonisti liraglutide göre daha uzun ömürlü ve en yeni GLP-1R agonistidir. Yakın zamanda Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'da tip 2 diyabet için kullanım onayı almıştır. Semaglutid haftada bir kullanılabilirdiği için uzun dönemde kullanım kolaylığı sağlayarak tercih sebebi olabilir. Obez yetişkinlerde kan şekeri, HbA1c seviyelerini düzenler. Enerji

alımını azaltarak ve tokluğu arttırarak belirgin kilo kaybı sağlar. Bu nedenle tedavide umut vadetmektedir (3, 18, 19).

Semaglutid yan etki profili olarak diğer GLP-1 agonistlerine benzer. Hipoglisemik yan etkisi azdır. En yaygın yan etkileri bulantı, gazdır (3).

### 2-Oksitosin

Oksitosin hipotalamus tarafından üretilen salgılanmak üzere hipofizde depolanan bir hormondur. Aynı zamanda over, testis, timus, böbrek ve kalp dahil olmak üzere çeşitli periferik organlarda da sentezlenebilmektedir (20). Ovektomize edilmiş sıçanlarla yapılmış bir çalışmada oksitosin enjeksiyonunun besin alımında azalma, kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda visceral ve subkutan yağ kütlelerinde ve adiposit boyutunda azalma sağlamıştır (21). Oksitosinin haz yolakları ve homeostatik yolaklar üzerinden gıda tüketimini düzenlemesinin dışında periferde insülin rezistansında iyileşme, lipoliz ve yağ asidi  $\beta$  oksidasyonu üzerinde etkili olduğu görülmüştür (22, 23).

Kronik kullanımda kardiyovasküler yan etkiler ve hiponatremi riski açısından değerlendirilmesi gerekir. Daha nadir olarak baş ağrısı ve mide bulantısına neden olabilir (23).

### 3-Bromokriptin

Bromokriptin, Amerika'da FDA tarafından glukoz toleransı ve insülin sensitivitesi üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı tip 2 diyabet tedavisi için onaylanmış dopamin 2 reseptör agonistidir (24). Santral sinir sisteminde mezolimbik ve hipotalamik dopaminerjik sinyalleri modüle ederek kilo üzerinde etkili olur (25). Bununla birlikte periferik dokularda dopamin, insüline duyarlı dokularda glukoz alımını ve yağ dokusunda lipit metabolizmasını doğrudan modüle ettiği için de kilo kaybı sağlayabilir (26). Bromokriptin uygulamasının serum leptin seviyelerini düşürmesi ve leptin rezistansında iyileşme sağlaması, bromokriptinin obezite tedavisi için bir seçenek olmasını sağlamaktadır (27).

### 4-Resveratrol

Resveratrol üzerinde en çok çalışmış olan polifenolik bileşiklerden birisidir. Anti inflamatuvar, yaşlanma karşıtı, kansere karşı koruyucu, kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkilerinin yanında hücrel fonksiyonları ve genel metabolik sağlığı iyileştirme gibi obezite için fayda sağlayabilecek etkileri ile de ön plana çıkmaktadır (28). Leptin reseptörü geninde mutasyon olan genetik spontan tip 2 diyabet hastası db/db farelerle yapılan bir çalışmada 10 hafta %0,4 oranında resveratrol içeren diyet ile beslenme sonucu BAT aktivasyonu ve beyaz yağ dokusunun (WAT) kahverengileşmesinde artışla glikoz homeostazını iyileştirici etki görülmüştür (29). Ayrıca, resveratrol, "bağırsak florası yağ dokusu"(gut microbiota adipose tissue) aksını düzenleyerek enerji tüketimini artırır. Glikoz ve lipit metabolizmasını düzenler. Bu sayede bağırsak florasının bileşimini düzenleyebilir (30). Tüm bu etkiler göz önüne alındığında resveratrol obezite tedavisi için etkili olabilir.

### 5- $\beta_3$ adrenerjik reseptör agonistleri

$\beta_3$ -adrenoseptörler, insanlarda WAT ve BAT'ta iskelet kasında eksprese edilir. Enerji ve glukoz homeostazının sağlanmasında rol oynarlar.  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör agonistleri ise subkutan WAT ve özellikle BAT'ta yoğun olarak bulunan, termojenezde etkili olan ayrıştırıcı protein-1(UCP1)'in gen ekspresyonunu arttırarak termojenik ve insülin duyarlaştırıcı etkinlik gösterirler (11, 31, 32). Subkutan ve epididimal beyaz yağ dokusunu azalmasını sağlarlar. Ayrıca diyabetik hayvan modellerinde hiperglisemiyi belirgin şekilde iyileştirdikleri gösterilmiştir (11).

$\beta_3$ -adrenerjik reseptör agonisti ilaçlardan bazıları (L-796,568) insan çalışmalarında başarısız olmuştur, ancak yeni bir  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör agonisti olan mirabegron insanlarda BAT termojenezini ve istirahatteki metabolik hızı arttırdığı için obezitede potansiyel bir terapötik ajan olarak görülmektedir (11).

### 6-Velneperit

Nöropeptit Y (NP Y) güçlü bir oreksijenik peptittir. Etkilerinin hipotalamik NP Y

reseptörleri üzerinden gösterir. Besin alımını arttırır ve enerji tüketimini azaltır. Velneperit (S-2367) ise NP Y reseptörlerinin, Y5 reseptör alt tipinin antagonistidir. İştah azaltarak ve tokluk hissi sağlayarak beslenmeyi kontrol eder. Faz 2 klinik çalışmalarda velneperit ortalama bir kilo kaybı sağlamıştır (33). Fakat kilo kaybı sağlamada yetersiz kalmasından dolayı klinik deneyler sonlandırılmıştır (34).

### **7-Davalintide (AC2307)**

Amilin, pankreasta  $\beta$  hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan bir hormondur. Besin alımını azaltır, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve postprandiyal glukagon sekresyonunu azaltır (35). Area postrema üzerinden SSS'ye ulaşarak santral olarak beslenme kontrolünde de etkili olur. Amilin, oreksijenik nöropeptidlerin ekspresyonunu azaltarak enerji homeostazında etkili olur. İnsanlarda amilin reseptör subtipleri, kalsitonin reseptörü ve reseptör aktivitesini modifiye eden proteinlerle kompleks halindedir (3).

Amilin mimetik peptid olan davalintidin (AC2307) hayvan çalışmalarında gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı ve metabolik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (3). Obez ve yüksek kilolu bireylerde subkutan davalintide ve plasebonun kilo değiştirici etkisinin karşılaştırıldığı faz 2 çalışması ise tamamlanmıştır (36). Ancak klinik çalışmalar sonucu beklenen etki görülmediği için etkileri arttırmak için amilin reseptörleri ve kalsitonin reseptörlerinin ilişkisi göz önünde bulundurularak kombinasyon seçeneklerine yönelenmiştir (37).

### **8-Glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) analogları**

Gastrik inhibitör peptid olarak da adlandırılan glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid, ince bağırsakta entero endokrin K hücreleri tarafından salgılanır. Pankreastaki  $\beta$  hücreleri üzerindeki GIP reseptörlerine direkt etki ederek insülin salınımını uyarır (38).

Deneyssel hayvan çalışmalarında obez/diyabetik kemirgenlerde GIP reseptör agonizması ve antagonizmasının her ikisinin

de glisemik kontrolü iyileştirdiği görülmüştür. Aynı zamanda insanlarda ve hayvanlarda GIP reseptör aktivasyonu ve inhibisyonu farklılık göstermektedir (39).

GIP etkinliğindeki farklılıklar ve tip 2 diyabetli kişilerde GIP'in insülinotropik etkisinin zayıflamasından dolayı obeziteye karşı tedavi yaklaşımlarında GIP/GLP-1 reseptörleri dual agonistleri kullanımına yönelenmiştir. Bu sayede GLP-1R agonistlerinin kullanımında sınırlayıcı olan gastrointestinal yan etkiler azalabilir ve terapötik etkinlik iyileşebilir (40).

### **9-Beloranib**

Beloranib, doğal bir kimyasal bileşik olan fumagillinin bir analogudur. Kanser tedavisi için anjiogenez inhibitörü olarak üretilmiştir (3). Metionin aminopeptidaz-2 (MetAP2) inhibisyonu yaparak etki eder. MetAP2 inhibisyonu ile yağ biyosentezi azalır, yağ oksidasyonu ve lipoliz artar (41). Obez hayvan modellerinde beloranib ile besin alımının azaldığı, kilo kaybı sağlandığı ve yağ kütlelerini azalttığı gösterilmiştir (42). Faz 2 klinik çalışmalarda ise doza bağlı kilo kaybı gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak bel ve kalça çevresinde de azalma gözlemlenmiştir. Kolesterol, C-reaktif protein seviyelerinde ve sistolik kan basıncında iyileşmeler sağlanmıştır (41). Ancak Prader-Willi sendromuna bağlı obezitede beloranib faz 3 klinik çalışmaları 2 hastada pulmoner emboli nedeniyle ölüm meydana gelmesinden dolayı durmuştur (3, 43).

### **10-Tesofensin**

Tesofensin, yeni triple monoamin geri-alım inhibitörüdür. DA, NA ve serotonin geri-alımını inhibe eder (44). Diyetle bağlı obez olan sıçanlarla yapılmış bir çalışmada iştah ve besin alımında azalma sonucu kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bu etki altındaki mekanizma ise  $\alpha 1$  adreno reseptörler ve dopamin 1 reseptörlerinin indirekt olarak uyarılmasıdır (45, 46). Aynı zamanda tesofensin toplam yağ kütlelerinde ve plazma kolesterol seviyelerinde düşüş de sağlamıştır (47).

Bir klinik çalışmada ise tesofensin ile lipit oksidasyonunda artış olduğu görülmüştür. Toplam enerji tüketiminde bir değişiklik saptanmamasına rağmen, uykudaki enerji tüketimi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar tesofensinin metabolik hızda küçük bir artışla birlikte besin alımını azaltarak kilo kaybı sağladığını desteklemektedir (48).

Sempatomimetik etkinliğinden dolayı istenmeyen yan etkiler için metoprolol ile kombine kullanımı açısından Prader-Willi sendromu ve hipotalamik yaralanmaya bağlı obezitede Faz 2 klinik çalışmalar yapılmaktadır (36).

### C- Anti-Obezite Aşılı (Ghrelin, Gip, Somatostatin, Adiposit, Adenovirus 36)

Aşılama; obezite tedavisinde ve önlenmesinde alternatif bir yaklaşımdır. Aşı geliştirmede öncelikli hedef iştahı stimüle eden ghrelin, somatostatin gibi peptitleri baskılamaya veya besin absorpsiyonunu engellemeye yöneliktir.

Ghrelin aşısı diyete bağlı obez farelerde enerji tüketimini arttırmış ve visceral ve subkutan yağ dokusunda azalma sağlamıştır (49).

Sıçanlarda GIP aşılması sonucunda diyete bağlı obeziteye karşı koruma sağlanmıştır. Bazal metabolik hızdaki artışa bağlı olarak enerji tüketimi artmış ve yağ birikimi azalmıştır. Otoimmün reaksiyon gelişimi olmaması da olumlu bir sonuçtur (50).

Diyete bağlı obez farelerle yapılmış somatostatin aşısı çalışmasında besin tüketiminde değişiklik olmadan kilo kaybı gözlemlenmiştir (51).

Obezite aşırı yağ birikimi ve yağ doku disfonksiyonu ile ilişkili bir hastalık olduğu

için adipositlere karşı aşı etkili bir yaklaşım olabilir. 13 kişilik ortalama VKİ'si 26,3 kg/m<sup>2</sup> olan küçük bir grupla domuz yağ dokusundan elde edilmiş adiposit aşısı ile yapılmış bir klinik çalışmada kilo üzerinde ve VKİ'de belirgin bir değişiklik görülmezken bel çevresinde azalma ve lipit profilinde iyileşme gözlemlenmiştir. Bunun yanında sistolik ve diyastolik kan basınçları etkilenmemiş ve karaciğer alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) enzimlerinde değişiklik gözlenmemiştir (52).

Adenovirus 36'nın primatlarda adipoziteyi arttıran kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (53). Ayrıca makrofajların yağ doku içinde infiltrasyonunu arttırarak inflamasyona neden olur (54). İnsanlarla adenovirus 36 aşısıyla yapılan başka bir çalışmada ise, erken dönemde kilo kaybı sağlanamamış olsa da kilo alımına karşı koruyucu bir etki ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımında azalma görülmüştür (55).

Obezite patogenezi göz önünde bulundurulduğunda genetik, cinsiyet, yaş gibi değiştirilemeyen kişisel faktörler ve diyet, yaşam tarzı, ko-morbid hastalıklar gibi değiştirilebilir faktörlere göre tedavi planlanması gereken bir hastalıktır. Tedavi süreci bireysel olarak şekillendirilmelidir. Bu nedenle günümüzde kullanılan ilaçların yanında patogeneze yer alan faktörlere spesifik ilaç seçenekleri araştırılmaktadır. Son çare olarak, obezitede ilaçla tedavi seçeneklerinin uzun dönemdeki istenmeyen yan etkileri ve uyum sıkıntıları nedeniyle aşı seçenekleri de önem kazanmaktadır. Ancak, her türlü kesin ve araştırılma aşamasında olan tedavi seçeneklerine rağmen yine de obezite son yıllarda artarak büyüyen ciddi bir sağlık sorunu olarak kalmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Narouze S, Souzdamitski D. Obesity and chronic Pain: Systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:91-111.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:288-98.
3. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: New anti-obesity drugs on the horizon. *Curr. Obes. Rep.* 2018;7:147-61.
4. Cataldi M, Muscogiuri G, Savastano S, et al. Gender-related issues in the pharmacology of new anti-obesity drugs. *Obes. Rev.* 2019;20:375-84.



37. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: A review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther.* 2020;11:1199-216.
38. Pathak V, Gault VA, Flatt PR, Irwin N. Antagonism of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by palmitoylation of GIP analogues with N- and C-terminal modifications improves obesity and metabolic control in high fat fed mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;401:120-9.
39. Bailey CJ. GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes. *Peptides.* 2020;125:170202.
40. Nørregaard PK, Deryabina MA, Tofteng Shelton P, et al. A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:60-8.
41. Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:566-72.
42. Kim YM, An JJ, Jin Y-J, et al. Assessment of the anti-obesity effects of the TNP-470 analog, CKD-732. *J. Mol. Endocrinol.* 2007;38:455-65.
43. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:579-93.
44. Rosa-Gonçalves P, Majerowicz D. Pharmacotherapy of obesity: Limits and perspectives. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2019;19:349-64.
45. Axel AM, Mikkelsen JD, Hansen HH. Tesofensine, a novel triple monoamine reuptake inhibitor, induces appetite suppression by indirect stimulation of alpha1 adrenoceptor and dopamine D1 receptor pathways in the diet-induced obese rat. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1464-76.
46. van de Giessen E, de Bruin K, la Fleur SE, van den Brink W, Booij J. Triple monoamine inhibitor tesofensine decreases food intake, body weight, and striatal dopamine D2/D3 receptor availability in diet-induced obese rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:290-9.
47. Hansen HH, Hansen G, Tang-Christensen M, et al. The novel triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine induces sustained weight loss and improves glycemic control in the diet-induced obese rat: comparison to sibutramine and rimonabant. *Eur J Pharmacol.* 2010;636:88-95.
48. Sjödin A, Gasteyer C, Nielsen AL, et al. The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *Int. J. Obes.* 2010;34:1634-43.
49. Azegami T, Yuki Y, Sawada S, et al. Nanogel-based nasal ghrelin vaccine prevents obesity. *Mucosal Immunol.* 2017;10:1351-60.
50. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, et al. Vaccination against GIP for the treatment of obesity. *PLoS One.* 2008;3:e3163.
51. Azegami T, Itoh H. Immunotherapy for Obesity. In: Nakagami H, editor. *Therapeutic Vaccines as Novel Immunotherapy: Biological and Clinical Concepts.* Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 33-44.
52. Bourinbaier AS, Jirathitikal V. Effect of oral immunization with pooled antigens derived from adipose tissue on atherosclerosis and obesity indices. *Vaccine.* 2010;28:2763-8.
53. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male Rhesus and Marmoset monkeys. *J Nutr.* 2002;132:3155-60.
54. Na HN, Nam JH. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis.* 2012;205:914-22.
55. Na HN, Nam JH. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. *Int. J. Obes.* 2014;38:1470-4.

**Etik Bilgiler**

**Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı:** Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Elif Erdoğan Erden; %40  
Konsept, Tasarım, Literatür taraması, Yazma  
Zeynep Gül Yazıcı; %15 Literatür taraması, Yazma  
Cansu Kılıç Tatlıcı; %15 Literatür taraması, Yazma  
Şule Aydın; %15 Yorum

Fatma Sultan Kılıç; %15 Konsept, Yorum

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.