

Obezitede Farmakolojik Tedavi ve Güncel Yaklaşımlar

Pharmacological Treatment and Current Approaches in Obesity

 Turgay ARSLAN¹

¹Toros Üniversitesi, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Obezite dünyada toplum sağlığını tehdit eden ve mevcut sağlık problemlerini ise daha da ciddi boyutlara taşıyan bir durumdur. Obezitenin, anormal bir takım fizyolojik değişikliklerle olduğunu ele alırsak bununla baş etmek veya tedavisi için bu değişikliklerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu makale ile okuyucularımıza obezite ile ilgili güncel farmakolojik tedavi yaklaşımlar hakkında bilgi vermeyi amaçladık. **Yöntem:** Makalede ülkemizde obezite oranlarından, BKİ'ne göre sınıflandırılmasından, obezite sebeplerinden, açlık-tokluk merkezinin kontrolünden, hastaya uygulanacak tedavi seçiminden ve tedavi yaklaşımlarından biri olan farmakolojik tedavide kullanılan ilaçları ele aldık. Makale hazırlanırken, kitap, araştırma makaleleri, ilaçların kullanım onayı alırken otoritelere sundukları raporlardan (FDA, EMEA gibi) yararlanılmıştır. Kullanılan bu ilaçların jenerik isimlerinden, ticari formlarından, ülkemizde bulunup bulunmamasından, ruhsatlı endikasyonlarından, kontrendikasyonlarından, yaygın yan etki ve uyarıları gibi bilgilere yer verdik. Ayrıca güncel devam eden faz 3 çalışmaları için ClinicalTrials.gov adresi kullanılmıştır. **Sonuç:** Obezite tedavisi, hastanın mevcut durumu en iyi şekilde değerlendirilerek yapılır. Tedavi hiyerarşik biçimde bir ya da birkaç tedaviyi barındırabilir. İlaç tedavisi de bunlardan bir tanesini olup, BMI ≥ 27 kg/m² + risk faktörleri veya BMI ≥ 30 kg/m² olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine ek olarak hastanın komorbid hastalık durumu göz önde bulundurarak verilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Açlık-toklu merkezi, beden kitle indeksi, ilaç tedavisi, klinik çalışmalar, obezite

ABSTRACT

Aim: Obesity is a situation that threatens public health in the world and carries existing health problems to even more serious dimensions. Considering that obesity has some abnormal physiological changes, these changes should be evaluated well in order to cope with or treat it. With this article, we aimed to inform our readers about current pharmacological treatment approaches related to obesity. **Methods:** In this article, we discussed obesity rates, classification according to BMI, causes of obesity, control of the hunger and satiety center, the choice of treatment to be applied to the patient, and the drugs used in pharmacological treatment, which is one of the treatment approaches. While preparing the article, books, research articles, reports submitted to authorities (such as FDA, EMEA) while obtaining approval for use of drugs were used. We have included information such as generic names, commercial forms, availability in our country, licensed indications, contraindications, common side effects and warnings of these drugs. In addition, ClinicalTrials.gov is used for current ongoing phase 3 studies. **Conclusion:** Obesity treatment is done by evaluating the current condition of the patient in the best way. Treatment may include one or more treatments in a hierarchical fashion. Drug therapy is one of them, and it can be given in patients with BMI ≥ 27 kg/m² + risk factors or BMI ≥ 30 kg/m², in addition to lifestyle changes, considering the patient's comorbid disease status.

Keywords: Hunger-satiety center, body mass index, drug therapy, clinical trials, obesity

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütüne göre obezite, sağlığı tehlikeye atacak derecede ve sıklıkla fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanan fazla vücut yağı olarak tanımlanmaktadır. Obezite dünyada toplum sağlığını tehdit eden ve mevcut sağlık problemlerini ise daha da ciddi boyutlara taşıyan bir durumdur. Benzer durum ülkemiz için de geçerli olup, kadınların % 24.8'i obez ve %30.4 ise obez öncesi durumda olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde obez oranı %17.3 iken obez öncesi durum ise %39.7'dir.¹ Yine yapılan başka bir araştırmaya göre, ülkemizde obezitenin bölgesel görülme oranlarında Doğu Karadeniz ilk sırayı almaktadır.² Vücut yağ fazlalığı olarak tanımlanan obezitenin cinsiyete göre yağ oranları ve sınıflandırması, erkeklerde 2-5 ile kadınlarda 10-13 olanlar yağ gereksinimi olan; erkeklerde 6-13 ile kadınlarda 14-20 olanlar atletik; erkeklerde 14-17 ile kadınlarda 21-24 normal; erkeklerde 18-24 arası ile kadınlarda 25-31 olanlar kilolu; erkeklerde 25 üstü ile kadınlarda 32 üstü olanlar obez olarak sınıflandırılır.³ Obezitenin beden kitle indeksi (BKİ) sınıflandırma ise, 18 ve altı zayıf, 18-24,5 normal, 25-29,9 kilolu, 30-34,9 sınıf 1 obez, 35-39,9 sınıf 2 obez, 40 ve üstü ise sınıf 3 obez olarak tanımlanır obezite derece artışına göre komorbid (eşlik eden) hastalık riski artmaktadır.⁴ Artmış BKİ'ne göre aritmiler, kalp hastalıkları, tip 2 diyabet, safra taşı, hipertansiyon ve inme gibi hastalık riskler artmaktadır. Bu risklerin BKİ 25 altı olan hastalara göre BKİ 35 üstü olan hastalarda 6,16 katlık risk faktörü ile ilk sırayı tip 2 diyabet ve ikinci sırayı 5,48 ile safra taşı almaktadır.³

OBEZİTEYE FİZYOLOJİK BAKIŞ

Obezitenin, anormal bir takım fizyolojik değişiklikler sonucu ortaya çıktığını ele alırsak bununla baş etmek veya tedavisi için bu değişikliklerin ne olduğunu iyi değerlendirmek gerekmektedir. Bu fizyolojik değişikliklerin nedenlerini aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

- Vücudun ihtiyacından fazla miktarda besin tüketimi (gastrointestinal salgılarda anormal artış) veya alınan fazla besinin enerji olarak harcanamaması sonucu yağ dokusunda birikimi ve yağ dokusu salgılarında (adipoz dokudan salgılanan çeşitli adipokinler) yaptığı değişiklikler,
- Genetik anomaliler (Prader-Willi sendromu, Bardet-Beidl sendromu, Leptin eksikliği, Leptin reseptör mutasyonları, Pro-opiomelanokortin (POMC) kusurları, Melanokortin-4 reseptör kusurları, Prohormon dönüştürücü 1 eksikliği, Nörotropin reseptörü (TrkB) eksikliği gibi),
- Çeşitli nedenlerden dolayı (kullanılan ilaçlar, komorbid hastalıklar gibi) açlık-tokluk merkezi ile ilgili uyarı giriş ve çıkış denge bozuklukları şeklinde genelleme yapmak mümkündür.

Esas olarak bu anormal fizyolojik değişiklikler birbirleri ile bağlantılı bir şekilde obeziteye neden olabilirler. Obezite ile ilgili mücadele veya tedavi esas olarak bu fizyolojik değişikliklerin düzeltilmesine yönelik yapılmayı gerektirmektedir. Yani bir kişinin fazla besin tüketimi (fazla enerji alması) sonucu adipoz dokudan (yağ doku) salgılanan adipokinler, açlık-tokluk merkezi (Arkuat çekirdek) kontrolünü sağlayan çeşitli nörotransmitter sentez ve salgılanma miktarı değişikliğine neden

olarak bu merkezde dengenin bir tarafa kaymasına neden olabilir. Benzer şekilde çeşitli hastalıklar veya ilaçlar da değişen nörotransmitter ve/veya nörohormon (Tablo 1’de besin alımını değiştiren nörotransmitter ve/veya nörohormonlar yer almaktadır) miktarı ile enerji alma gereksinimi doğurabilirler.⁴

Tablo 1. Enerji alımı üzerine etkisi olan nörotransmitterler

Yiyecek alımını artıran nörotransmitterler	Yiyecek alımını azaltan nörotransmitterler
Dopamin	a[alfa]- melanosit uyarıcı hormon (MSH)
Agouti ile ilişkili peptit (AGRP)	Kokain ve amfetaminle ilgili transkript (CART)
Nöropeptit Y	Kolesistokinin
Mellanin konsantr edici hormon	Glukagon benzeri peptit -1 (GLP-1)
Oreksin	Kalsitonin gen ilişkili peptit
Galanin	Bombesin
Nitrik oksit	Serotonin
Noradrenalin	Kortikotropin salgılatıcı faktör
Opioidler	Nörotensin
Gama aminobütirik asit (GABA)	

İŞTAHIN DÜZENLENMESİ

Yiyecek ve içeceklerden alınan enerji, vücudun metabolizma ve fiziksel aktivite yoluyla harcadığı enerjiyi aşarsa, fazlalıklar yağ olarak depolanır. Bu dengesizlik zamanla devam ederse sonuç obezite ile sonuçlanacaktır. Besin alımı ve enerji harcaması merkezi sinir sisteminin (MSS) kontrolü altındadır. Gastrointestinal kanal, karaciğer ve yağ dokusundan kaynaklanan ve enerji alımını düzenleyen afferent sinyaller (MSS’ye getiren) ile gıdanın sindirimini ve metabolizmasını etkileyen efferent (MSS’den götüren) nörohormonal sinyaller vardır. Adipoz dokudan salınan leptin hormonu aracılığı ile de iştahın uzun vadeli düzenlemesi sağlanır. MSS, çeşitli nörohumoral sinyallerden metabolik durumu algılayarak enerji dengesini düzenler ve böylece enerji alımını kontrol eder. Ancak besinlerin görüntüsü, kokusu, dokusu ve hafızası ile sosyal durum da bu sistemleri etkiler. Bu sistemde enerji alımı üzerine merkezi sinir sistemi ile ilgili 50’den fazla nörotransmitter bulunmakla birlikte tablo 1’de önemli olanların bazıları verilmiştir. MSS dışı (periferik) salgılanan maddeler arasında ise Ghrelin, Glikoz, Serotonin, Katekolaminler, Kolesistokinin, Glukagon benzeri peptit 1, Peptit YY 3-36, Amilin, İnsülin, Pankreatik polipeptid, Oksintomodulin, Leptin, Yağ asitleri, amino asitler yer almaktadır.⁴ Bu maddeler, açlık ve tokluk hissini belirlediği gibi metabolizma hızını da etkilemektedirler.

Beslenmenin kontrolünde hipotalamus dışında, beyin korteksi, limbik sistem ve beyin sapında bazı bölgelerde yer almakta olup bu yapıların birbirini etkilemesi ile düzenlenir. Bu merkezler, gıda alımının kontrolü ile ilgili nöral(vagal), besinler ve hormonları entegre eder. Bu bölgelerin çoğu çok modludur ve duyuşal yönleri bütünleştirir. Örneğin, dopamin önemli bir nörotransmitter modüle edici ödüldür ve esas olarak ventral tegmental alandan (VTA) nükleus akumbens'e (NAc) olan projeksiyonları

yoluyla etki eder. Bir gıda ödülüne ilk kez maruz kalındığında, VTA'daki dopaminerjik nöronlardan gelen uyarılar artar ve bu da NAc'de artan dopamin salınımıyla sonuçlanır⁴. Besin alımı düzenlenmesi kısa ve uzun dönemli olarak düzenlenir.

İŞTAHIN DÜZENLENME MEKANİZMA

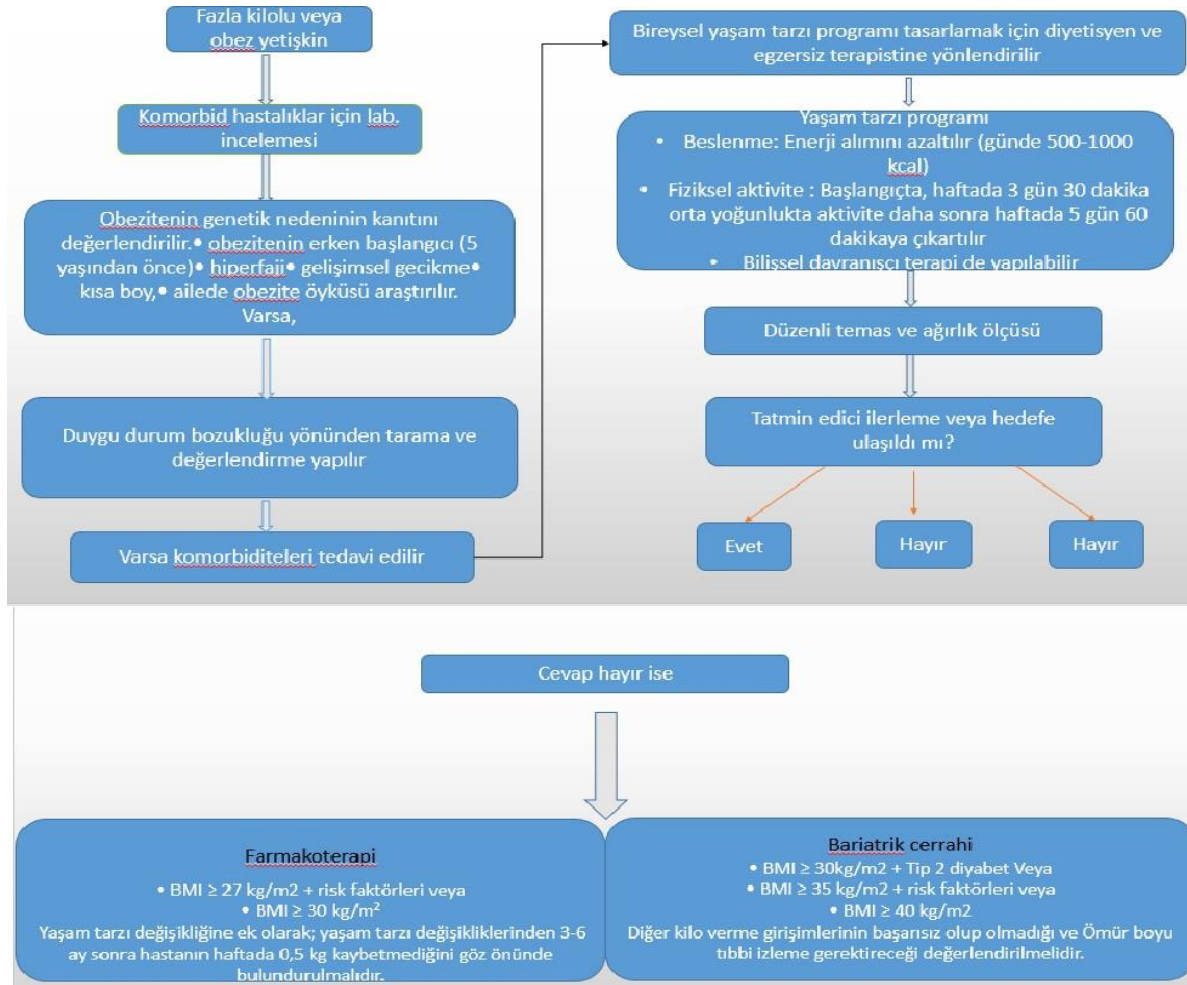
Hormonların, glikozun, yağ asitlerin ve amino asitlerin kandaki azalan konsantrasyonu ile açlık hissi oluşur. Bu durum midenin fundus bölgesinden keşfedildiğinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak tanımlanan Ghrelin hormonunun salınmasına yol açar.⁵ Ghrelin hipotalamustaki arkuat nükleustaki açlık merkezinde Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ile ilişkili peptid (AgRP) eksprese eden nöronları aktive eder. NPY/AgRP eksprese eden nöronların aktivasyonu, doğrudan NPY reseptörleri yoluyla veya AgRP'nin Alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) etkilerini bloke etmesiyle proopiomelanokortin (POMC) nöronlarını inhibe eder ve iştahı uyarır. α -MSH diğer nöronlar aracılığıyla yemeyi engeller. İnce bağırsaktan salınan peptid YY (PYY3-36) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) NPY/AgRP eksprese eden nöronları inhibe ederek iştahı azaltır. Ayrıca Leptin ve insülin (amelin ile birlikte salınır) NPY ve AgRP moleküllerini üreten nöronları inhibe ederek, aynı zamanda arkuat çekirdekdeki POMC nöronlarını uyararak α -MSH ile iştahı azaltırlar.⁶

OBEZİTEYE TEDAVİ YAKLAŞIKLARI

Obezitenin tedavi yaklaşımı yukarıda açıklandığı fizyolojik değişikliklerin (genetik defektele, davranışsal, hastalıklar, ilaç kullanıma gibi) nedenine bağlı olarak yapılmaktadır. Bu tedaviler genel olarak tıbbi beslenme/ diyet, fiziksel aktivite/ egzersiz, psikososyal terapi/ davranış değişikliği tedavisi, farmakolojik tedavi ve bariatrik cerrahi sıralamasıyla yapılmaktadır. Bu tedavilerin yapılabilmesi için öncelikle hastanın niyet durumunu gözden geçirmek gerekmektedir (Tablo 2)⁴. Hastanın durumuna göre daha sonra farmakolojik tedavi veya bariatrik cerrahi tedavi yöntemini belirlenebilir (Şekil 1'de gösterilmiştir).⁴ (Bu makalede belirlenen bu tedavilerden farmakolojik tedavi ele alınmıştır).

Tablo 2. Kilo kaybı açısından değişim aşamasını değerlendirme

Bu ifadelerden hangisi nerede olduğunuzu en iyi şekilde tanımlar?	Evre
Şu anda kilo vermek için hiçbir şey yapmıyorum ve önümüzdeki 6 ay boyunca hiçbir şey yapmaya niyetim yok.	Ön niyet
Şu anda kilo vermek için bir şey yapmıyorum ama önümüzdeki 6 ay içinde bir şeyler yapmayı düşünüyorum.	Niyet
Geçen yıl kilo vermek için hiçbir şey yapmadım ama önümüzdeki 30 gün içinde bir şeyler yapmayı planlıyorum.	Hazırlık
6 aydan daha kısa bir süredir (diyet ve/veya egzersiz yaparak) kilo vermek için çaba harcıyorum.	Aksiyon
6 aydan uzun süredir (diyet ve/veya egzersiz yaparak) kilo vermek için çaba harcıyorum.	Koruma



Şekil 1. Obezitede tedavi yöntemi seçim algoritması

OBEZİTEDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Hastalara Antiobezite ilaçları başlanmadan önce eşlik eden hastalıklardan dolayı kullandığı ilaçlar arasında kilo artışına sebep olan ilaçların, kilo artışı yapmayan hatta kilo azalmasına katkısı olan ilaçlar ile değiştirilmesi yapılan tedavinin başarısını artıracaktır (Tablo 3’de kilo artışına neden olan yaygın kullanılan ilaçları ve bunları yerine kullanılabilecek alternatif ilaçların listesi yer almaktadır).⁴

Tablo 3. Kilo artışı ve kilo azaltan ilaçlar⁴

İlaç sınıfı	Kilo aldrabilenler	Alternatifler (Kilo azaltan)
Antipsikotikler	Klozapin, Risperidon, Olanzapin	Ziprasidon, Aripiprazol
Antidepresanlar ve ruh hali düzenleyicileri	Sitalopram, Lityum, MAOI, TSA, Venlafaksin, Mirtazapin, Paroksetin	Bupropion, Sertralin, Fluoksetin
Antikonvülsanlar	Karbamazepin, Gabapentin, Valproat	Lamotrijin, Topiramet
Diyabet ilaçları	İnsülin, Sülfonilüreler, Tiyazolidindionlar	Metformin, Akarboz, GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1), DDP-IV (Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri)
Antihipertansifler	Alfa ve beta blokerler	ACE inhibitörleri, Kalsiyum kanal blokerleri
Oral kontraseptifler	Sadece progesteron hapı, Progesteron ile kombinasyon hapları	Bariyer yöntemi, RİA’lar (Rahim içi araçlar)

Makalenin bu bölümünde, obezitede kullanılan ilaçlar hakkında bilgilendirme yapılırken ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification-Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması) sınıflandırmasına göre gruplandırma yapılmıştır. Ayrıca hali hazırda kullanılan ilaçlar ile ilgili henüz tamamlanmayan güncel çalışmalar da özetlenmiştir. Antiobezite ilaçları hakkında yapılan bilgilendirme, ilaçların jenerik isimleri, kısaca tanımı, kilo verdirme oranı, ticari isim ve farmasötik şekli, Türkiye kullanımının olup olmadığı, etki mekanizması, onaylı endikasyonları, pozolojileri, maksimum kullanım dozunu, yaygın yan etkileri, kullanım sırasındaki yapılması gerekli tıbbi tetkikler, gebelikte kullanım durumları, uyarılar ve kontrendikasyonları bilgilerini içermektedir.

Antiobezite ilaçlarını ATC sınıflandırmasına göre; 1- Santral Etkili Antiobezite Ürünleri, 2- Periferik Etkili Antiobezite Ürünleri, 3- Diyabet Tedavisinde Kullanılan Antiobezite İlaçları 4- Güncel ve Diğerler İlaçlar şeklinde sınıflandırabiliriz.

1. Santral etkili antiobezite ürünleri

1.1. Fentermin ve Topiramet kombinasyonu

Etkin madde (jenerik isim): Fentermin + Topiramet

Tanım: Obez yetişkinlerde veya kiloyla ilişkili en az bir komorbid durumu (örn., hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus veya dislipidemi) olan aşırı kilolu yetişkinlerde kilo kaybı ve kronik kilo yönetimi için yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılır.

Kilo kaybı: 8-11 kg

Ticari isim ve form: Qsymia uzun salınımlı kapsül 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg, 15 mg/92 mg

Türkiye 'de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Fentermin nükleus akkumbens üzerinden anoreksijenik sinyal artırımı yaparken, topiramet ise GABA nöronları aracılığıyla NPY (Nöropeptid Y) ve AGRP (Agoti ilişkili peptid) aracılığıyla yiyecek alımını azaltır.

Endikasyon: Kilo yönetimi, obezite

Pozoloji: 1x1 şeklinde 1-2. haftalar 3,75 mg/23 mg, 3-12 haftalar 7.5 mg/46 mg, 13-14 haftalar 11,25 mg/69 mg, 15 ve sonrası haftalar 15 mg/92 mg

Maksimumum doz: Yetişkinler 15 mg/92 mg

Yaygın yan etki: (insidans \geq %5 ve plasebonun en az 1,5 katı) parestezi, baş dönmesi, disguzi (tat bozukluğu), uykusuzluk, kabızlık ve ağız kuruluğu

Tıbbi Tetkikler: Açlık ve plazma glukozu, serum bikarbonat, serum kreatinin/BUN, serum elektrolitleri, vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: X

Uyarılar: Fetal zehirlenme, kalp hızında artış, intihara eğilim, akut miyopi, ve sekonder açılı glokom, ruh ve uyku bozukluğu, görsel alan kusuru, kognitif bozukluk, doğrusal büyümenin yavaşlaması, metabolik asidoz, cilt reaksiyonları görülebilir. Antidiyabetiklerde doz azaltılmalı, antihipertansif ilaçlarla kullanımda hipotansiyon yapabilir. Fentermin tek başına doping maddesidir. En yüksek doza çıktıktan 12 hafta sonra Yetişkin hastalarda başlangıçtaki vücut ağırlığının en az %5'ini kaybetmemiş veya pediatrik hastalarda başlangıç BKİ'sinde en az %5'lik bir azalma yaşamamışsa, tedaviyi bırakılır.

Kontrendikasyon: Gebelik, glokom, hipertiroidizm, Monoamin oksidaz inhibitörlerinin uygulanması sırasında veya sonrasında 14 gün içinde, sempatomimetik aminlere karşı bilinen aşırı duyarlılık veya idiosenkrazi. ⁷

1.2. Naltrekson ve Bupropion kombinasyonu

Etkin madde (jenerik isim): Naltrekson + Bupropion

Tanım: Sırasıyla, bir opioid reseptör antagonisti ile aminoketon yapılı bir antidepresan kombinasyonudur. Yetişkinlerde kilo kontrolünün yönetimine yardımcı olmak için diyet ve egzersizle birlikte kullanılan bir ilaçtır. Obezler (vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerindeki) ve en az bir diğer hastalığın eşlik ettiği (örneğin, hipertansiyon, tip II diyabet veya dislipidemi) aşırı kilo sorunu olanlarda (vücut kitle indeksi 27 kg/m² ve üzerinde olanlar) endikedir.

Kilo kaybı: 11,5 kg

Ticari isim ve form: Contrave ve Mysimba 8 mg naltrekson+ 90 mg bupropion uzun salımlı tablet

Türkiye 'de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Bupropion, ventral tegmental alan DAT inhibisyonu ile Nükleus akkumbens'in (NAc) anoreksik sinyalinin artırır ve ayrıca arkut nükleusta (ARC) D, NE nörona geri alımını azaltarak ve plastisiteyi artırarak POMC (proopiomelanokortin) salınımı ile enerji alımını azaltır. Naltrekson ise ARC de mü reseptörleri aracılığı ile POMC disinhibisyonu yaparak enerji alımını azaltır ve ayrıca NAc disinhibisyon yapar.

Endikasyon: Kilo yönetimi, obezite

Pozoloji: İlk hafta 1x1, 2. hafta 2x1, 3. hafta sabah 1x2 akşam 1x1 4.hafta ve sonrası 2x2 şeklinde alınır.

Maksimum doz: 50 mg/400 mg

Yaygın yan etki: Mide bulantısı, baş dönmesi, kabızlık, uyku sorunu, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kusma veya ishal

Tıbbi Tetkikler: Gerekmiyor

Gebelik kategorisi: X

Uyarılar: İntihar düşüncesi, nöbetler, opioid analjezik alan hastalar, alerjik reaksiyonlar, kan basıncının yükselmesi, kalp-damar hastalığı, yaşlı hastalar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve maninin aktivasyonu, araç ve makine kullanma becerisine etkisi bulunmaktadır.

Kontrendikasyon: Akut opioid yoksunluk durumu, anoreksia nervosa, bulimi, epilepsi nöbetleri, Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) ile tedavi, nöbet bozukluğu.^{8,9}

1.3. Setmelanotid

Etkin madde (jenerik isim): Setmelanotid, Setmelanotida, Setmelanotide, Setmelanotidum

Tanım: Bir melanokortin 4 (MC4) reseptör agonistidir. Endojen melanokortin peptid α -MSH'nin (alfa-melanosit uyarıcı hormon) 8 amino asitli bir siklik peptid analogudur.

Kilo kaybı: 8,8 kg

Ticari isim ve form: IMCIVREE 10 mg/mL (soğuk zincir 2-8 °C)

Türkiye 'de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Melanokortin 3 (MC3) ve (MC1) reseptörlerindeki etkisi, MC4'e göre 20 kat daha düşüktür. MC4 reseptörleri beyinde bulunur. Bu reseptörler açlık, tokluk ve enerji tüketiminin düzenlenmesinde rol oynarlar. Setmelanotid, proopiomelanokortin (POMC), proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 1 (PCSK1) veya leptin reseptörü (LEPR) eksikliğinden kaynaklanan yetersiz MC4 reseptörü aktivasyonuna bağlı obezite bulunan hastalarda, MC4 reseptör yolağının aktivitesini yeniden sağlayarak kalori alımında azalma ve enerji tüketiminde artış oluşturabilir ve buna bağlı olarak, hastanın açlık hissini azaltarak kilo vermesini sağlayabilir.

Endikasyon: Kilo yönetimi, obezite. Kilo vermelerine ve kilo vermemelerine yardımcı olan genetik koşullar pro-opiomelanokortin (POMC), proprotein dönüştürücü subtilisin/kexin tip 1 (PCSK1) veya leptin reseptörü (LEPR) eksikliği. Kilo vermelerine ve kilolarını uzak tutmalarına yardımcı olmak için Bardet-Biedl sendromu (BBS).

Pozoloji: Yetişkinlerde ve >12 llerde 2 hafta süreyle 1x 2mg sonrası hedeflenen 1x3 mg, 6-12 yaş 1x1 mg subkutan (sc) sonrası 1x3 mg

Maksimumum doz: 3 mg/gün sc

Yaygın yan etki: En yaygın yan etkiler (insidans \geq 20) deri hiperpigmentasyonu, enjeksiyon yeri reaksiyonları, mide bulantısı, baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, kusma, depresyon ve spontan penis ereksiyonu

Tıbbi Tetkikler: Vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: X

Uyarılar: Erkek ve kadın cinsel işlev sorunları (spontan penil ereksiyon veya istenmeyen cinsel uyarılma), depresyon ve intihar düşünceleri veya eylemleri, halihazırda bulunan cilt lezyonlarında (benler vb) cilt pigmentasyonunda artış ve koyulaşma, benzil alkol toksisitesi

Kontrendikasyon: Bebekler, benzil alkol aşırı duyarlılığı, yenidoğanlar¹⁰

1.4. Dietilpropion

Etkin madde (jenerik isim): Dietilpropion, amfepramon

Tanım: Amfetaminlere benzeyen oral, santral stimülan etkili bir semptomimetik amindir. Obez hastalara kilo yönetiminde tercih edilen bir ilaç değildir. Kısa süreli kullanılır.

Kilo kaybı: 6,5 kg

Ticari isim ve form: Tenuate, Tepanil, Nobesine, diğerleri 25 ve 75 mg

Türkiye’de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte, iştah baskılayıcı etkisinin, beynin hipotalamik ve limbik bölgelerindeki doyma merkezi üzerindeki oluşturduğu stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Sekonder olarak SSS stimülasyonuna ve kan basıncı yükselmesine neden olur. Dietilpropion, adrenerjik yolakları etkileyerek, sinir terminallerinden noradrenalin salıverilmesini artırır ve geri alınmasını inhibe eder. Bu nedenle, indirekt etkili bir semptomimetik olarak kabul edilir.

Endikasyon: Obezite

Pozoloji: 3x25 mg aç karnına

Maksimumum doz: 75 mg/gün oral (po)

Yaygın yan etki: Kusma, ishal, abdominal rahatsızlık, ağızda kuruluk, mide bulantısı kabızlık, ürtiker, libido değişiklikleri, erektil disfonksiyon, flushing hiperglissemi, bulanık görme, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, baş dönmesi, allerjik duyarlılık, karaciğer toksisitesi, baş ağrısı

Tıbbi Tetkikler: Kan basıncı, kalp atış hızı, vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: B

Uyarılar: Uyarıcılar grubundaki yasaklı doping maddesidir. Anorektik etkisine tolerans gelişir.

Kontrendikasyon: Arteriyoskleroz, gebelik, glokom, hipertansiyon, hipertiroidizm, madde suiistimali, MAOI ile tedavi, pulmoner hipertansiyon^{11,12}

1.5. Fendimetrazin

Etkin madde (jenerik ismi): Fendimetrazin, Fenimetoksazin

Tanım: Oral kullanılan bir santral stimülan ve semptomimetik amindir.

Kilo kaybı: Bilgi içermemektedir.

Ticari isim ve form: Obesan-X 35mg, Obex LA 105mg, Bontril SR

Türkiye’de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Amfetaminlere benzer şekilde, sinir terminallerinden noradrenalin ve dopamin salıverilmesini artırır ve bu mediatörlerin geri alınmasını engeller. Klinik etkileri SSS stimülasyonunu ve kan basıncında yükselmedir. İştahı baskılayıcı etkisinin hipotalamik ve limbik bölgedeki tokluk merkezinin direkt stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Endikasyon: Obezite (Ekzojen obezitenin kısa süreli tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılır.)

Pozoloji: Bir tablet (35 mg) günde iki kez veya günde üç kez yemeklerden bir saat önce

Maksimum doz: Hemen salan formülasyon için 210 mg/gün PO. Uzatılmış salımlı formülasyon için 105 mg/gün PO

Yaygın yan etki: Kızarma (sıcaklık, kızarıklık veya karıncalanma hissi), artan terleme veya idrara çıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görüş, kuru ağız, mide bulantısı, ishal, kabızlık, mide ağrısı ve cinsiyete olan ilginin artması veya azalması

Tıbbi Tetkikler: EKG

Gebelik kategorisi: X

Uyarılar: Fenildimetrazin dünya dopingle mücadele kurallarına göre düzenlenen Yasaklı Maddeler (müsabaka sırasında). Diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İştah kecsisi etkisine tolerans geliştiğinden fendimetrazin uzun süreli kilo yönetimi için kullanılmamalıdır.

Kontrendikasyon: Emzirme, gebelik, glokom, hipertansiyon, hipertiroidizm, inme, kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı, madde suiistimali, MAOI ile tedavi, pulmoner hipertansiyon¹³

2. Periferik etkili antiobezite ürünleri

2.1. Orlistat

Etkin madde (jenerik isim): Orlistat, Orlistat, Orlistatum, Tetrahydrolipstatin

Tanım: Bir gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. Orlistatın doruk plazma konsantrasyonları (<5 ng/ml), 360 mg’lık bir dozdan yaklaşık 8 saat sonra meydana gelmiştir. Fekal yağ ölçümlerine göre orlistatın etkisi 24-48 saat içinde görülebilir.

Kilo kaybı: 2-3,2 kg

Ticari isim ve form: Alli 60 mg/ 42, 84 kapsül, Thincal, Xenabi, Xenical ise 120 mg/ 21, 42, 84 kapsül

Türkiye’de bulunma durumu: Var

Etki Mekanizması: Besin emiliminin inhibisyonu yoluyla kilo kaybı sağlar. Mide ve ince bağırsağın lümeni içinde mide ve pankreas lipazlarının aktif serin kalıntı bölgesi ile bir kovalent bağ oluşur. Bu enzimler, diyet trigliseritlerini serbest yağ asitleri ve monogliseritlere hidrolize etmek için kullanılamaz hale geldiğinden, vücut tarafından daha az yağ emilir.

Endikasyon: Obezite

Pozoloji: Yağ içeren her ana öğünle birlikte alınır; yemekten 1 saat sonrasına kadar alınabilir. Bir öğün atlandığında veya bir öğün yağ içermiyorsa dozu atlayabilir.

Maksimum doz: 360 mg

Yaygın yan etki: Gastrointestinal semptomlar ve steatore. Kalsiyum oksalat taşları ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) eksikliği riski

Tıbbi Tetkikler: Büyüme hızı, vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: X

Uyarılar: Gastrointestinal semptomlar ve steatore (dışkıda fazla miktarda yağ bulunmasıdır). Kalsiyum oksalat taşları riski ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) eksikliği.

Kontrendikasyon: Gebelik, kolelityaz (kalsiyum oksalat taşı), malabsorbsiyon sendromu ¹⁴

3. Diyabet tedavisinde kullanılan antiobezite ilaçları

3.1. Liraglutid

Etkin madde (jenerik isim): Liraglutida, Liraglutide, Liraglutidum

Tanım: Sentetik bir glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir ve inkretin mimetikler olarak adlandırılan bir antidiyabetik ajan sınıfına dahildir. Liraglutidin peptid prekürsörü rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiştir ve memelilerdeki GLP-1'e %97 homoloji gösterir.

Kilo kaybı: 4-6 kg

Ticari isim ve form: Saxenda (çözelti), Victoza (hazır enjektör kalem) 6 mg 3X3 ml kalem

Türkiye’de bulunma durumu: Var

Etki Mekanizması: İncretinler, bağırsaklar aracılığı ile dolaşıma salıverildiklerinde glisemik kontrolün iyileşmesini sağlayan endojen bileşiklerdir.

Endikasyon: Kardiyovasküler mortalite riskinin azaltılması, kilo yönetimi, obezite, tip 2 diyabet

Pozoloji: Başlangıç 0,6 mg sc ile başlanıp haftalık 0,6 mg artışla 3 mg şeklinde iademe yapılır. Yemeklerden bağımsız olarak, günün herhangi bir saatinde günde bir kez uygulayınız.

Maksimumum doz: Obezite tedavisi için subkutan olarak 3 mg/gün

Yaygın yan etki: Gastrointestinal semptomlar. Daha az yaygın fakat ciddi yan etkiler arasında pankreatit, safra taşları ve medüller tiroid kanseri yer alır.

Tıbbi Tetkikler: Glukoz, açlık, plazma, glikohemoglobin (HbA1c), vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: C, X

Uyarılar: Soğuk zincir bir ürün olduğu için 2-8 °C'de saklanmalıdır.

Kontrendikasyon: Anjiyoödem öyküsü, ciddi aşırı duyarlık reaksiyonları veya anafilaksi, medüller tiroid kanseri, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu, tiroid kanseri^{4,15,16}

3.2. Semaglutid

Etkin madde (jenerik ismi): Semaglutit, Semaglutide, Semaglutidum

Tanıtım: İncretinmimetikler olarak adlandırılan antidiyabetik ilaçlar grubuna ait sentetik bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae* hücrelerinde üretilmiş insan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogudur.

Kilo kaybı: % 2-7,9

Ticari isim ve form: Ozempic, 0.25 -0,5-1 mg lık 1- 3 hazır kalem), tablet formu olan Rybelsus

Türkiye'de bulunma durumu: Ozempic ruhsat almıştır fakat kullanıma sunulmamıştır. Tablet formu olan Rybelsus ülkemizde yoktur.

Etki Mekanizması: İncretinler, bağırsak yoluyla dolaşıma salındığında, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) dahil olmak üzere glisemik kontrolü iyileştiren endojen bileşiklerdir.

Endikasyon: Kardiyovasküler mortalite riskinin azaltılması, kilo yönetimi, obezite, tip 2 diyabet

Pozoloji: Başlangıç dozu haftada bir kez 0,25 mg semaglutid'dir. Doz, 4 hafta sonra haftada bir kez 0,5 mg'a çıkarılmalıdır. Haftada bir kez 0,5 mg'lık bir doz ile birlikte en az 4 hafta sonra, doz glisemik kontrolü daha fazla iyileştirmek için haftada bir kez 1 mg'a arttırılabilir.

Maksimumum doz: Haftalık 1 mg

Yaygın yan etki ki: Gastrointestinal semptomlar Daha az yaygın fakat ciddi yan etkiler arasında pankreatit, safra taşları ve medüller tiroid kanseri yer alır.

Tıbbi Tetkikler: Gerekmemektedir

Gebelik kategorisi: C

Uyarılar: Diyabetik ketoasidoz, kalp yetmezliği, Tip 1 diabetes mellitusda dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrendikasyon: Medüller tiroid kanseri, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu, tiroid C-hücre tümörleri ¹⁷⁻¹⁹

3.3. Metformin

Etkin madde (jenerik ismi): Fortamet, Glucophage XR, Glumetza, Riomet

Tanım: Biguanid yapılı bir oral antidiyabetiktir.

Kilo kaybı: 0,5-4 kg

Ticari isim ve form: 500-850-1000 mg formları vardır. 17 farklı müstahzarı vardır (kombine olmayan bu müstahzarlardan farklı formlarda toplam 46 ilaç).

Türkiye’de bulunma durumu: Var

Etki Mekanizması: Metformin hepatik glukoneojenezi azaltır, glukozun bağırsaklardan absorpsiyonunu azaltır ve periferik glukoz alımını (uptake) ve kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Metformin tedavisi sonucunda, insülin salgılanması değişmezken açlık insülin seviyeleri ve gün-boyu süren plazma insülin yanıtı azalabilir. Ayrıca, hücre membranından glukoz transportunu artırarak iskelet kasında ve yağ dokusunda glukoz ütilizasyonunu artırır. Metformin etkili olabilmek için az da olsa işlevsel pankreas adacığ hücrelerine gereksinim duyduğundan, bu etkisi insülinin reseptörlerine daha etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamasına bağlı olabilir. Metformin ile ilgili ileri sürülen bir diğer etki mekanizması da ilacın bağırsaktaki glukoz absorpsiyonunu azalttığı yönündedir.

Endikasyon: Erken puberte, gestasyonel diyabet, ilaca bağlı obezite, infertilite (kısırlık), insülin direnci, polikistik over sendromu, prediyabet, pubertal büyümenin uzaması, tip 2 diyabet (yalnızca bu hastalıkta onaylı endikasyonu mevcut)

Pozoloji: Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 1 tablet 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür

Maksimumum doz: Yetişkinler: 2550 mg/gün (po) normal salım tabletleri için, Adölesanlar: 2000 mg/gün po normal salım tabletleri için.

Yaygın yan etki: Gastrointestinal semptomlar.

Tıbbi Tetkikler: Kan şeker düzeyi, tam kan sayımı (her yıl), serum kreatinin/BUN (tedavi öncesi)

Gebelik kategorisi: B

Uyarılar: Emzirme, gebelik, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyaliz de ve tip 1 diyabette kullanmayınız.

Kontrendikasyon: Akut miyokard infarktüsü, asidemi, cerrahi girişim, diyabetik ketoasidoz, hepatik hastalık, hipoksemi, kardiyojenik şok, laktik asidoz, metabolik asidoz, radyografik kontrast madde verilmesi, renal hastalık, renal yetmezlik, renal zafiyet, sepsis²⁰⁻²²

3.4. Pramlintid

Etkin madde (jenerik ismi): Pramlintida, Pramlintide, Pramlintidum, Tripro-amylin

Tanım: Tip 1 ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda insülin tedavisine yardımcı olarak kullanılan yeni bir ilaçtır. Pankreatik beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan bir hormon olan amilin'in sentetik bir analogudur.

Kilo kaybı: 4–6 kg

Ticari isim ve form: 15, 30, 45 ve 60 mcg dozlar için 1,5 mL SymlinPen 60 tek kullanımlık çok dozlu kalem enjektör (1000 mcg/mL). 60 ve 120 mcg dozlar için 2,7 mL SymlinPen 120 tek kullanımlık çok dozlu kalem enjektör (1000 mcg/mL). SymlinPen 1,5mg- 2,7mg

Türkiye'de bulunma durumu: Yok. Kullanımın ilk 3 ayındaki yüksek hipoglisemi insidansından dolayı ABD dışında ruhsatlandırılması yapılmamıştır.

Etki Mekanizması: Amilin glukoz konsantrasyonlarını 3 farklı mekanizma ile etkiler: (1) Besinlerin genel emilimini değiştirmeden gastrik boşalmayı yavaşlatmak, (2) postprandial glukoz salgılanmasının baskılanması ve (3) iştahta azalmaya yol açan santral aracılı etkinin modülasyonu.

Maksimumum doz: 120 mcg/doz sc

Endikasyon: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet

Pozoloji: 30-60 mcg sc

Yaygın yan etki: Gastrointestinal semptomlar ve hipoglisemi

Tıbbi Tetkikler: Kan şekeri, Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)

Gebelik kategorisi: C

Uyarılar: Emzirme, gebelik ve böbrek yetmezliğinde kullanımdan kaçınılmalıdır.

Kontrendikasyon: Gastroparezi, hipoglisemi, krezol aşırı duyarlılığı²³

4. Güncel ve diğerler ilaçlar

4.1. Güncel ilaçlar

4.1.1. Lisdexamfetamin

Etkin madde (jenerik ismi): Lisdexamfetamin, Lisdexamfetamine, Lisdexamfetaminum, Lisdexanfetamina

Tanım: Lisdeksamfetamine, dekstroamfetaminin ön ilacı olan bir santral sinir sistemi stimülanıdır.

Kilo kaybı: 1,27- 2,17 kg

Ticari isim ve form: Aduvanse 30, 50 ve 70mg, Elvanse 20, 30, 40, 50, 60 ve 70 mg, Elvanse 70 mg, Tyvense 30, 50 ve 70 mg, Vyvanse 10, 20, 30, 40, 50, 60 ve 70 mg

Türkiye 'de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Lisdeksamfetamin, dekstroamfetaminin bir ön ilacıdır. Amfetaminler, CNS uyarıcı aktiviteye sahip, katekolamin olmayan sempatomimetik aminlerdir. Terapötik etkinin kesin şekli bilinmemektedir. Amfetaminler, norepinefrin ve dopaminin presinaptik nörona geri alımını bloke eder ve bu monoaminlerin ekstrasöronal boşluğa salınımını artırır. Ana ilaç olan lisdexamfetamine, in vitro norepinefrin ve dopaminin geri alımından sorumlu bölgelere bağlanmaz.

Maksimumum doz: Günlük 70 mg

Endikasyon: Aşırı yeme rahatsızlığı, dikkat eksikliğinin eşlik ettiği hiperaktivite bozukluğu

Pozoloji: Başlangıç olarak her sabah oral olarak 30 mg ile başlanır. Haftalık 20 mg artırılarak günlük 50-70 mg arasında hastaya uygun bir doz ile devam edilir.

Yaygın yan etki: Anoreksi, anksiyete, iştah azalması, kilo kaybı, ishal, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sinirlilik, uykusuzluk, bulantı, üst karın ağrısı, alp atış hızının artması, kabızlık ve kusmadır

Tıbbi Tetkikler: Gerekmiyor

Gebelik kategorisi: C

Uyarılar: Amfetaminler plazma kortikosteroid düzeylerinde önemli bir artışa neden olabilir; bu artış en fazla akşam saatlerinde görülür. Amfetaminler, idrar steroid tayinleri ile laboratuvar testlerinde etkileşime neden olabilir. Bu etkilerin test sırasında göz önünde bulundurulması gerekebilir. İdrar steroid tayinlerinde laboratuvar testi etkileşimine neden olabilir. Test sırasında bu etkilerin göz önünde bulundurulması gerekebilir. Amfetamin dünya dopingle mücadele kurallarına göre düzenlenen yasaklı maddeler (müsabaka sırasında) listesinde uyarıcılar grubuna dahildir.

Kontrendikasyon: MAOİ ile tedavi ²⁴

4.1.2. Tirzepatid

Etkin madde (jenerik ismi): Tirzepatida, Tirzepatide, Tirzepatidum

Tanım: Subkutan olarak haftada bir kez uygulanan, glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptörünün ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörünün dual (ikili) bir agonistidir. Tip 2 diabetes mellituslu (T2DM) yetişkinlerde glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersiz ek olarak kullanılır.

Kilo kaybı: 5-15 kg

Ticari isim ve form: Mounjaro 2,5, 5, 10, 12,5, 15 mg kalem

Türkiye 'de bulunma durumu: Yok

Etki Mekanizması: Tirzepatid bir GIP reseptörü ve GLP-1 reseptör agonistidir. Albümin bağlanmasını sağlayan ve yarı ömrünü uzatan, C20 yağ diasit kısmına sahip, 39 amino asitle modifiye edilmiş bir peptiddir. Tirzepatid, doğal GIP ve GLP-1'in hedefleri olan GIP ve GLP-1 reseptörlerine seçici olarak bağlanır ve onları aktive eder. Tirzepatid, birinci ve ikinci faz insülin sekresyonunu artırır ve her ikisi de glikoza bağımlı bir şekilde glukagon seviyelerini azaltır. Tip 2 diyabetli hastalarda açlık ve tokluk glukoz konsantrasyonunu düşürür, besin alımını azaltır ve vücut ağırlığını azaltır. Birinci ve ikinci faz insülin sekresyonunu artırır. 28 haftalık tedaviden sonra insülin duyarlılığını artırır. Açlık ve tokluk glukagon konsantrasyonlarını azaltır. Mide boşalmasını geciktirir. Gecikme ilk dozdan sonra en fazla olur ve bu etki zamanla azalır. Yemek sonrası glikoz emilimini yavaşlatır ve yemek sonrası glikozu azaltır.

Maksimum doz: 15 mg/hafta sc

Endikasyon: Tip 2 diyabet

Pozoloji: Önerilen başlangıç dozu haftada bir kez deri altına enjekte edilen 2,5 mg'dır. 4 hafta sonra haftada bir kez 5 mg'a artırılır. Ek glisemik kontrol gerekiyorsa, mevcut dozdan en az 4 hafta sonra dozaj 2,5 mg'lık artışlarla yapılır.

Yaygın yan etki: Bulantı, ishal, iştah azalması, kusma, kabızlık, hazımsızlık ve karın ağrısı.

Tıbbi Tetkikler: Glukoz, açlık, plazma glikohemoglobin (HbA1c), Vücut ağırlığı

Gebelik kategorisi: D

Uyarılar: Klinik çalışmalarda pankreatit rapor edilmiştir. Pankreatit şüphesi varsa derhal kullanılmaya son verilmelidir. Bir insülin salgılatıcı madde veya insülin ile eş zamanlı kullanım, şiddetli hipoglisemi de dahil olmak üzere hipoglisemi riskini artırabilir. İnsülin salgılatıcı veya insülin dozunun azaltılması gerekli olabilir. Ciddi advers gastrointestinal reaksiyonlar bildiren böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Ciddi gastrointestinal hastalığı olanlarda araştırmalar yapılmadığı için kullanım önerilmemektedir. Akut tedavi gerektiren proliferatif olmayan diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati veya diyabetik maküla ödemi olan hastalarda çalışılmamıştır. Diyabetik retinopati öyküsü olan hastaları ilerleme açısından izlenmelidir. Kolelitiazis şüphesi varsa takip edilmelidir.

Kontrendikasyon: Medüller tiroid kanseri, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu, medüller tiroid kanseri, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu ²⁵

Cagrilintid ve Orforglipron henüz FDA onayı alıp rapor yayınlanmadığı için bu ürünler ile ilgili bilgilere yer verilmemiş olup, güncel çalışmalar başlığı altında yer alan Clinical kimlikleri ile çalışmalara ulaşmak mümkündür.

4.2. Diğer İlaçlar (Kullanımda Olmayan Antiobezite İlaçları)

- Aminoreks: Amfetamin benzeridir. Süistimal, pulmoner hipertansiyon nedeniyle ABD de ruhsatı iptal edilmiştir.
- Rimonabant: Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptör antagonistidir. 2009 yılında EMA intihar düşüncesi ve davranışı nedeniyle ruhsatı iptal etmiştir.
- Fenfluramin: 5HT-2 reseptör agonistidir. Dravet sendromlu hastalarda kalp kapakçığı hastalığı ve PAH nedeninden dolayı 1997 yılında piyasadan çekilmiştir.
- Fenilpropanolamin: Alfa ve beta sempatomimetiktir. 2000 yılında inme riski fazlalığı nedeniyle çekilmiştir.
- Sibutramin: Dopamin, Noradrenalin ve 5HT3 gerilim inhibitörüdür. Kardiyovasküler risk nedeniyle 2010 yılında geri çekilmiştir.
- Lorkaserin: 5-HT2C reseptörler agonistidir. Kanseri oluşturma riski nedeniyle ABD de Şubat 2020 de geri çekilmiştir.
- Deksfenfluramin: Amfetamin türevidir. Üretilmiyor (kalpte valvupati nedeniyle).

Doping maddesi olarak kabul edilip kullanılmayan maddeler ise: Mefenoreks, Klobenzoreks, Katin, Etilamfetamin, Mazindol olarak yer almaktadır.²⁶

GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların ve/veya başka endikasyonlarda kullanılıp obezitede endikasyon almak için farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmaları halen devam etmektedir. Bu çalışmalar tablo 4'te özetlenmiştir. 01.01.2018 tarihinden sonra başlayan ve henüz hasta almaya başlamayan ve hasta alımına başlayıp devam eden toplam 36 çalışma dâhil edilmiştir. ClinicalTrials.gov adresine kaydı yapılmış çalışmalar arasından obezite ile ilgili tedavi olarak en az bir ilaç içeren Faz 3 veya Faz 2 + Faz 3 klinik çalışma kategorisinde olan girişimsel çalışmalara yer verilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak obezite tedavisi, hastanın mevcut durumu en iyi şekilde değerlendirilerek yapılır. Tedavi hiyerarşik biçimde bir ya da birkaç tedaviyi barındırabilir. İlaç tedavisi de bunlardan bir tanesini olup, BMI ≥ 27 kg/m² + risk faktörleri veya BMI ≥ 30 kg/m² olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine ek olarak hastanın komorbid hastalık durumu göz önünde bulundurularak verilebilmektedir.

Tablo 4. Güncel klinik Faz çalışmaları ²⁷

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu ve Obezitenin Bilişsel-Davranışsal ve Farmakolojik (LDX) Tedavisi: Yanıt Vermeyenler İçin İlaç Değişikliği	Bu çalışma, obez hastalarda tıkınırcasına yeme bozukluğu (BED) tedavisi olarak naltrekson ve bupropion (NB) ilaç kombinasyonunun nispi etkinliğini ve etkililiğini test edecektir. Bu, akut tedavilere yanıt vermeyenler arasında NB ilacının plaseboya kıyasla daha üstün sonuçlar verip vermediğinin kontrollü bir testidir.	NCT03946111	Faz 2 Faz3	İlaç: Naltrekson ve Bupropion Diğer: Plasebo	7.08.2019	2024-07	40	Yale Üniversitesi	Alıyor
Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu ve Obezitenin Bilişsel-Davranışsal ve Farmakolojik (LDX) Tedavisi: İdame Tedavisi	Bu çalışma, obezitesi olan hastalarda aşırı yeme bozukluğunun (BED) tedavisi için bir idame tedavisi olarak lisdexamfetamin (LDX) ilacının etkinliğini test edecektir. Bu, akut tedavilere yanıt verenler arasında, LDX ilacının plaseboya kıyasla üstün bakım ve daha uzun vadeli sonuçlar sağlayıp sağlamadığının kontrollü bir testidir.	NCT03926052	Faz 3	İlaç: Lisdexamfetamine Dimesylate İlaç: Plasebo	7.08.2019	2024-07	80	Yale Üniversitesi	Alıyor
Çocuklarda Beyin Aktivasyonu ve Tokluk 2 (BASIC2)	Çocukluk çağı obezitesi ve buna bağlı uzun vadeli etkiler ciddi halk sağlığı sorunlarıdır, ancak obezitesi olan tüm çocuklar tedavide başarılı olamamaktadır. Bu çalışma, haftada bir kez uzatılmış salımlı (ExQW, Bydureon®) glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti (GLP-1RA) eksenatid kullanan bir ilaç müdahalesi ile aile temelli davranış tedavisinin (FBT) yeni bir kombinasyonunu test edecektir. 10-12 yaşındaki çocuklarda obezite müdahale sonuçlarını iyileştirmek.	NCT0452049	Faz 3	Davranışsal: Aile Temelli Davranış Tedavisi İlaç: Eksenatid 2 mg [Bydureon] İlaç: Plasebo	28.01.2021	31.08.2024	64	Seattle Çocuk Hastanesi	Alıyor
SCALE KIDS: Yeni Bir İlacın Obezite Olan Çocuklarda Ağırlığı Düşürmede Ne Kadar İyi Olduğuna Bakmak İçin Araştırma Çalışması	Çalışma, liraglutidin katılımcının vücut ağırlığı üzerinde nasıl çalıştığına bakıyor. Araştırmacılar, liraglutidin obezitesi olan çocukların kilo vermesine nasıl yardımcı olabileceğine bakacak. Çocukların ne kadar kilo kaybedeceklerine ve herhangi bir yan etkisi olup olmadığına bakacaklar. Katılımcılar ya liraglutide ya da plasebo alacaktır. Katılımcıların hangi tedaviyi alacaklarına şans eseri karar verilir. Liraglutide çocuklar için yeni bir ilaçtır, ancak doktorlar tarafından aşırı kilolu veya obez yetişkinlere reçete edilebilir. Katılımcıya her gün 1 enjeksiyon yapılacaktır. Katılımcılar ilacı almanın yanı sıra sağlıklı yiyecek seçimleri, fiziksel olarak nasıl daha aktif olabilecekleri ve katılımcıların kilo vermesine yardımcı olmak için neler yapılabileceği konusunda çalışma ekibiyle görüşecekler. Çalışma yaklaşık 96 hafta (yaklaşık 2 yıl) sürecektir. Katılımcılar, çalışma doktoru/personeli ile 18 klinik ziyareti ve 10 telefon veya görüntülü görüşme yapacaklardır. Katılımcı, bazı ziyaretler arasında kan örneği alacak, 1 kalp kontrolü için test yapacak, 1 el röntgeni çekecek ve bir günlük dolduracaktır.	NCT04775082	Faz 3	İlaç: Liraglutid İlaç: Plasebo	4.03.2021	18.01.2024	78	Novo Nordisk A/S	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Obezite ve Ürik Asit Taşları Çalışması	Araştırmacı, saf ürik asit nefrolitiazisi (UAN) veya karışık kalsiyum oksalat (CO) UAN'si olan obez ve diyabetik bireyleri fentermin/topiramate veya standart ilaç rejiminde kalacak pragmatik bir kontrol grubuna randomize eden 18 aylık bir fizibilite pilot çalışması önermektedir. (sitrata tuzları, allopurinol, diyet vb.).	NCT04621929	Faz 3	İlaç: Phentermine/ Topiramate Oral Ürün Kombinasyon Ürün: Sitrata Tuzları, Allopurinol, Diyet	31.03.2021	31.03.2024	40	Florida üniversitesi	Alıyor
Kalp Yetmezliği, Obezite ve Tip 2 Diyabet (STEP HFpEF DM) ile Yaşayan İnsanlarda Semaglutide'in Ne Kadar İyi Çalıştığını İncelemek İçin Araştırma Çalışması	Bu çalışma, katılımcıların günlük yaşamlarının kalp yetmezliğinden nasıl etkilendiğine bakacaktır. Çalışma ayrıca katılımcıların vücut ağırlığındaki değişime de bakacaktır. Bu çalışma semaglutidin (yeni bir ilaç) vücut ağırlığı ve kalp yetmezliği semptomları üzerindeki etkisini "kukla" ilaca kıyasla karşılaştıracaktır. Katılımcılar ya semaglutid ya da "sahte" ilaç alacaklar ve katılımcıların hangi tedaviyi alacağına şans eseri karar veriliyor. Katılımcıların haftada bir kez 1 enjeksiyon yapması gerekecektir. Çalışma ilacı, mide, uyluk veya üst koldaki bir deri kıvrımına ince bir iğne ile enjekte edilir. Çalışma sırasında katılımcılar, çalışma ekibiyle sağlıklı yaşam tarzı ve fiziksel aktivite hakkında konuşacaklar. Çalışma yaklaşık 59 hafta sürecek, yani 1 yıldan biraz fazla. Katılımcılar, çalışma doktoru ile 12 klinik ziyareti yapacaklardır.	NCT04916470	Faz 3	İlaç: Semaglutide İlaç: Placebo (Semaglutide)	15.06.2021	13.10.2023	610	Novo Nordisk A/S	Alıyor
Obezite Cerrahisi Sonrası Farmakolojik ve Davranışsal Tedavi: Akut (Aşama 1)	Bu çalışma, bariatrik cerrahi sonrası kontrol kaybı ve kilo tedavisi için tek başına ve kombinasyon halinde davranışsal ve farmakolojik tedavilerin etkinliğini karşılaştıracaktır. Bu, tek başına veya naltrekson/bupropion ilacı kombinasyonu ile davranışsal kilo kaybını karşılaştıran akut bir tedavidir.	NCT04599478	Faz 2 Faz3	İlaç: Naltrekson ve Bupropion ilaçları Davranışsal Davranışsal Kilo Kaybı Diğer: Plasebo	29.06.2021	2027-01	160	Yale Üniversitesi	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Şiddetli Obezite ve İnsülin Direnci Olan Ergenlerde Fiber ve Metformin Kombinasyon Tedavisi	Bu, ek diyet lifi ve metforminin (MET) tek başına ve kombinasyon halinde 12 ay boyunca glikoz metabolizması (insülin direnci) üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için 12 aylık, tek merkezli, üç kollu paralel tasarımlı, çift kör, randomize bir klinik çalışmadır. [IR]), obezite ve IR'li ergenlerde inflamasyon ve BMI ve terapötik müdahale(ler) ile bağırsak mikrobiyom bileşimi ve işlevindeki değişiklikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek. MET ve FİBER'in ağırlığı azalttığı ve farklı ancak örtüşen etki mekanizmaları yoluyla insülin duyarlılığını artırdığı gösterildiğinden, temel hipotezimiz, FİBER + MET kombinasyonunun sinerjistik bir etkiye sahip olacağı ve metabolik iyileştirmede tek başına FİBER veya MET'ten daha etkili olacağıdır. obezite, IR ve aile öyküsü (FM) T2DM olan ergenlerde fonksiyon (IR) ve BMI ve inflamasyonu azaltma.	NCT04578652	Faz 3	İlaç: Metformin 850 mg oral tablet bid Diyet takviyesi: 6 gr Oligofruktoz + 12 gr dirençli maltodekstrin + 12 gr akasya zamkı + 5 gr PGX'den oluşan tamamlayıcı lif karışımı (toplam 35 gr).	22.10.2021	2025-09	90	Alberta Üniversitesi	Alıyor
EMANATE: MC4R Yolunda Spesifik Gen Varyantlarına Sahip Hastalarda Setmelanotid Üzerine Bir Çalışma	Protokol, obezite ve Melanokortin-4 Reseptör yolundaki spesifik gen varyantlarından en az biri olan hastalarda setmelanotidin bağımsız alt çalışmaları ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmayı açıklamaktadır: POMC veya PCSK1 (Alt çalışma 035a) LEPR (Alt çalışma 035b) SRC1 (Alt çalışma 035c) SH2B1 (Alt çalışma 035d) Bu alt çalışmalar için hedefler ve son noktalar aynıdır.	NCT05093634	Faz 3	İlaç: Setmelanotid İlaç: Plasebo	10.12.2021	2024-12	400	Ritim İlaçları A.Ş.	Alıyor
Obezite Cerrahisi Sonrası Farmakolojik ve Davranışsal Tedavi	Bu çalışma, metabolik ve bariatrik cerrahiye takiben kilo kaybı, kardiyovasküler risk faktörleri ve psikososyal işlevsellikteki iyileşmeler için tek başına ve kombine olarak davranışsal ve farmakolojik tedavinin etkinliğini karşılaştıracaktır.	NCT05157698	Faz 2 Faz3	İlaç: Naltrekson ve Bupropionu Kombinasyonu Davranışsal: Davranışsal Kilo KaybıDiğer: Plasebo	13.01.2022	12.01.2028	160	Yale Üniversitesi	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Semaglutide'in Obezite ile Yaşayan Tayland ve Güney Kore'den İnsanlarda Ne Kadar İyi Çalıştığını Araştıran Çalışması	Bu çalışma, semaglutidin insanların kilo vermesine ne kadar iyi yardımcı olduğunu inceliyor. Bu çalışma, çalışmanın başından sonuna kadar katılımcıların vücut ağırlığındaki değişime bakacaktır. Çalışma, semaglutid alan kişilerde kilo kaybını plasebo alan kişilerde kilo kaybıyla karşılaştırıyor. Plasebo, çalışma ilacına benzeyen ancak vücut üzerinde hiçbir etkisi olmayan "sahte" bir ilaçtır. Katılımcılar ya semaglutide ya da "sahte" ilaç alacaklar- katılımcıların hangi tedaviyi alacağına şans eseri karar veriliyor. Katılımcıların haftada bir kez 1 enjeksiyon yapması gerekecektir. Çalışma ilacı mide, uyluk veya üst koldaki deri kıvrımına ince bir iğne ile enjekte edilir. Katılımcılar ayrıca çalışma ekibiyle sağlıklı yemek seçenekleri, fiziksel olarak nasıl daha aktif olunacağı ve katılımcıların kilo vermek için neler yapabilecekleri hakkında konuşacaklardır. Çalışma yaklaşık bir yıl (50 hafta) sürecektir. Katılımcılara 10 klinik ziyareti ve 8 telefon görüşmesi yapılacaktır. Klinik ziyaretlerinin 6'sında katılımcılardan kan örnekleri alınacaktır. Klinik ziyaretlerinin 3'ünde katılımcılar, ziyaretten önceki 8 saat boyunca yemek yiyip içemezler (suya izin verilir). Katılımcılar diyabet hastası veya diyabet hastası ise katılamazlar. Çalışma süresi boyunca hamile, emziren veya hamile kalmayı planlayan kadınlar katılamazlar.	NCT04998136	Faz 3	İlaç: Semaglutid 2.4 mg İlaç: Plasebo (semaglutid 2.4 mg)	15.08.2022	6.11.2023	150	Novo Nordisk A/S	Alıyor
Orlistat, Hiperürisemili Aşırı Kilolu/Obez Hastalarda Ürik Asidi Azaltır	Hiperürisemili aşırı kilolu/obez hastalarda orlistatin ürik asit düşürücü etkinliğini netleştirmek ve orlistat tedavisinin güvenliğini değerlendirmek	NCT05496075	Faz 3	İlaç: Orlistat İlaç: Orlistat plasebo	26.08.2022	14.02.2024	60	Şangay 10. Halk Hastanesi	Alıyor
Semaglutide'in Düşük Dozda İnsülin Glargine İle Birlikte, Tip 2 Diyabetli Kişilerde Tek Başına Daha Yüksek Dozda İnsülin Glargin İle Karşılaştırılması İçin Bir Araştırma Çalışması (SUSTAIN OPTIMIZE)	Bu çalışma, tip 2 diyabetli katılımcılarda semaglutidin daha düşük dozda insülin glarjin ile birlikte daha yüksek dozda insülin glarjin ile karşılaştırılmasını sağlar. Çalışma, çalışma ilaçlarının kan şekeri seviyelerini ne kadar iyi kontrol ettiğine bakar. Katılımcılar ya daha düşük doz insülin glarjin veya daha yüksek doz insülin glarjin ile birlikte semaglutid alacaklardır. Çalışma yaklaşık 47 hafta (yaklaşık 11 ay) sürecektir. Katılımcılara 9 klinik ziyareti, 15 telefon/görüntülü görüşme ve 1 ev ziyareti yapılacaktır. Katılımcılardan çalışma boyunca 10'ar günlük 2 periyot halinde kan şekerlerini sürekli ölçen bir sensör takmaları istenecektir.	NCT05514535	Faz 3	İlaç: semaglutid İlaç: İnsülin glargin U100 (azaltılmış) İlaç: İnsülin glarjin U100 (titrasyonlu)	29.08.2022	25.12.2024	568	Novo Nordisk A/S	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Tirzepatide (LY3298176) ile Obezite Olan Erişkinlerde Morbidite ve Mortalitenin Azaltılmasına İlişkin Bir Çalışma (SURMOUNT-MMO)	Bu çalışma, tirzepatidin obezite ile yaşayan erişkinlerde morbidite ve mortalitenin azaltılması üzerindeki etkisini araştırarak ve bu popülasyonda tirzepatidin potansiyel klinik yararları için ek kanıtlar sağlayacaktır.	NCT05556512	Faz 3	İlaç: Tirzepatid İlaç: Plasebo	11.10.2022	7.10.2027	15000	Eli Lilly ve Şirketi	Alıyor
Zayıf Kilo Veren Hastalarda Semaglutide 2.4 mg (BARI-STEP)	Bariatrik cerrahi sonrası zayıf kilo kaybı olan hastalarda semaglutide 3.0 mg/ml ile çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma. Bu çalışmanın birincil amacı, 68 haftalık subkutan semaglutid 3.0 mg/ml'nin daha fazla kilo kaybına (%WL), adipozitede azalmaya, metabolik ve inflamatuvar indekslerde ve sağlıklı ilgili iyileşmeye neden olup olmadığını ve bunun kapsamını belirlemektir. Gastrik baypas veya tüp mide ameliyatından sonra zayıf kilo kaybı olan hastalarda plaseboya göre yaşam kalitesi (HRQoL).	NCT05073835	Faz 3	İlaç: Semaglutid 3 mg İlaç: Plasebo	1.11.2022	2024-05	70	Üniversite Koleji, Londra	Alıyor
Latino Semaglutide Çalışması (LSS)	Bu çalışmanın amacı, bu Antiobezite ilacının bireylerin kilo vermesine ve kilo kaybını sürdürmesine yardımcı olmak için nasıl çalıştığını daha iyi anlamaktır. Bu çalışma, obezite hastalığı olan insanlara yardım etmek için diğer ilgili ilaçların geliştirilmesine yol açabilir.	NCT05087342	Faz 3	İlaç: Semaglutid 2.4mg İlaç: Plasebo	13.12.2022	2024-05	00	Loma Linda Üniversitesi	Alıyor
Obezite ile Hiperlipidemiyi Gidermek İçin Xian-Hua-Cha	Geçtiğimiz on yıllarda, lipid ve vücut yağ bozuklukları, özellikle obez nüfus arasında ciddi bir küresel sağlık sorunu haline geldi. Bu çalışmanın amacı, BMI'si 27'den yüksek ve hiperlipidemisi olan seçilmiş 100 hastayı dahil etmektir ve obez hastalarda hiperlipidemiyi hafifletmede "Xian-Hua-Cha (XHC)"nin etkinliğini araştırmak için çapraz bir tasarım kullanılmıştır. Bu amaçla, bu çalışma sonunda hastaların vücut ağırlıkları, vücut yağları ve kan şekeri, kolesterol, trigliserid gibi metabolik parametrelerindeki değişimler incelenmiştir.	NCT05632068	Faz 3	İlaç: Xian-Hua-Cha	13.12.2022	5.10.2024	100	Chang Gung Memorial Hastanesi	Alıyor
Çağrı Sema'nın Tip 2 Diyabet Hastaları ve Fazla Kilolu Kişilerin Kilo Vermelerine Ne Kadar Yardımcı Olduğunu Gösteren Bir Araştırma (REDEFINE 2)	Bu çalışma, yeni ilaç ÇağrıSema'nın aşırı vücut ağırlığı ve tip 2 diyabet ile yaşayan kişilerin kilo vermesine ne kadar yardımcı olduğunu inceleyecektir. Katılımcılara ÇağrıSema veya sahte bir ilaç verilecektir. Hangi tedaviyi alacaklarına şans eseri karar verilir.Çalışma yaklaşık 1½ yıl sürecek. Çalışma süresi boyunca hamile, emziren veya hamile kalmayı planlayan kadınlar katılamazlar.	NCT05394519	Faz 3	İlaç: Cagrilintide İlaç: semaglutid İlaç: Plasebo İlaç: cagrilintide İlaç: Plasebo İlaç: semaglutid	1.02.2023	29.01.2025	200	Novo Nordisk A/S	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
REDEFINE 3: ÇağrıSema'nın Obezite ve Kalp ve Damar Hastalıkları ile Yaşayan İnsanlarda Kalp Hastalıkları Üzerindeki Etkilerini Görmeye Yönelik Bir Araştırma Çalışması (REDEFINE 3)	Bu çalışma, ÇağrıSema'nın obezite ve kardiyovasküler hastalık ile yaşayan kişilerde kardiyovasküler olaylar (örneğin kalp krizi ve inme) üzerindeki etkilerini inceleyecektir. Katılımcılara ÇağrıSema veya vücut üzerinde hiçbir etkisi olmayan sahte bir ilaç verilecektir. Katılımcıların hangi tedaviyi alacaklarına şans eseri karar verilecek. Katılımcının ÇağrıSema veya plasebo alma şansı aynıdır. Katılımcılar haftada bir kez bir enjeksiyon alacaklardır. Çalışma ilacı, tipik olarak mide, uyluk veya üst kollara ince bir iğne ile kısaca enjekte edilecektir. Eğitim yaklaşık 3 yıl sürecek. Katılımcılar, çalışma doktoru veya çalışma personeli ile 22 klinik ziyareti yapacaklardır. Hamile, emziren veya çalışma döneminde hamile kalmayı planlayan kadınlar katılamazlar.	NCT05669755	Faz 3	İlaç: Cagrilintide İlaç: semaglutid İlaç: Plasebo	1.03.2023	5.05.2027	4000	Novo Nordisk A/S	Alıyor
Çağrı Sema'nın Doğu Asya'da Vücut Ağırlığı Fazla Olan Kişilerin Kilo Vermesine Ne Kadar Yardımcı Olduğunu Görmeye Yönelik Bir Araştırma Çalışması	Bu çalışma, yeni ilaç ÇağrıSema'nın vücut ağırlığı fazla olan kişilerin başka bir ilaç olan semaglutide kıyasla kilo vermelerine ne kadar yardımcı olduğunu inceleyecektir. Katılımcılar haftada bir kez bir enjeksiyon alacaklardır. Çalışma ilacı ince bir iğne ile tipik olarak mideye, uyluklara veya üst kollara enjekte edilecektir. Çalışma yaklaşık 1½ yıl sürecek.	NCT05813925	Faz 3	İlaç: Cagrilintide İlaç: semaglutid İlaç: Plasebo Semaglutid	3.04.2023	17.03.2025	330	Novo Nordisk A/S	Alıyor
Artan Kardiyovasküler Risk (ACCHIEVE-4) ile Tip 2 Diyabetli ve Obezite veya Aşırı Kilolu Katılımcılarda Günlük Oral Orforglipron (LY3502970) ile İnsülin Glargini Karşılaştıran Bir Çalışma	Bu çalışmanın temel amacı, tip 2 diyabetli ve obezite veya artmış kardiyovasküler risk taşıyan aşırı kilolu katılımcılarda orforglipronun güvenliliğini ve etkililiğini insülin glarjin ile karşılaştırmaktır. Yaklaşık 2 yıl sürecek olan çalışma en fazla 27 ziyareti kapsayabilir.	NCT05803421	Faz 3	İlaç: Orforglipron İlaç: İnsülin Glargin	3.04.2023	17.12.2025	2620	Eli Lilly ve Şirketi	Alıyor
Edinilmiş Hipotalamik Obezitede Setmelanotid Denemesi	Bu çalışmanın amacı, Setmelanotide'in edinilmiş Hipotalamik Obezite (HO) ile 4 yaş ve üstü hastalarda kilo verme, açlık ve yaşam kalitesini iyileştirmek için ne kadar iyi çalıştığını öğrenmektir. Setmelanotidin ne kadar iyi çalıştığını ve ne kadar güvenli olduğunu belirlemek için HO'lu hastalar günlük olarak setmelanotid veya plasebo enjeksiyonu yapacak ve 60 haftaya kadar deneme değerlendirmelerini tamamlayacaktır.	NCT05774756	Faz 3	İlaç: Setmelanotid İlaç: Plasebo	26.04.2023	16.04.2025	120	Ritim İlaçları A.Ş.	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Sağlıklı Kilo Aralığının Üzerindeki Çinli Yetişkinlerde Günde Bir Kez Alınan Semaglutide Tabletlerin Ne Kadar İyi Çalıştığını İnceleyen Araştırma Çalışması (OASIS 3) (OASIS 3)	Bu çalışma, semaglutid tabletlerin sağlıklı bir kilo aralığının üzerindeki kişilerin kilo vermesine yardımcı olacak bir tedavi olarak kullanılıp kullanılmayacağını görmek için yürütülmektedir. Semaglutide tabletleri, aşırı vücut ağırlığıyla yaşayan insanları tedavi etmek için test edilen yeni bir ilaçtır. Katılımcılar 44 hafta boyunca günde bir kez semaglutide veya plasebo alacaklardır. İlacın alınmasına ek olarak, katılımcılar çalışma ekibiyle şu konularda görüşeceklerdir: Sağlıklı yemek seçenekleri Fiziksel olarak nasıl daha aktif olunur? Katılımcılar kilo vermek için neler yapabilir? Bu çalışma yaklaşık 1 yıl sürecek.	NCT05890976	Faz 3	İlaç: Semaglutid İlaç: Semaglutid Plasebo	30.05.2023	2025-04-04	230	Novo Nordisk A/S	Alıyor
Kiloyla İlişkili Komorbiditeleri (ATTAIN-1) Olan Obezite veya Fazla Kilolu Yetişkin Katılımcılarda Orforglipron (LY3502970) Çalışması	Bu çalışma, obezite veya kiloyla ilişkili komorbiditeleri olan aşırı kilolu yetişkin katılımcılarda günde bir kez oral orforglipronun etkililiğini ve güvenliliğini araştıracaktır.	NCT05869903	Faz 3	İlaç: Orforglipron İlaç: Plasebo	5.06.2023	24.09.2027	3000	Eli Lilly ve Şirketi	Alıyor
Obezite veya Fazla Kilolu ve Tip 2 Diyabetli Yetişkin Katılımcılarda Orforglipron Çalışması (ATTAIN-2)	Bu çalışma, obezite veya fazla kilolu ve tip 2 diyabetli yetişkin katılımcılarda günde bir kez oral orforglipron tedavisinin vücut ağırlığı üzerindeki güvenliğini ve etkililiğini plasebo ile karşılaştırarak araştıracaktır. Çalışma yaklaşık 77 hafta sürecek ve en fazla 22 ziyaret içerebilir.	NCT05872620	Faz 3	İlaç: Orforglipron İlaç: Plasebo	5.06.2023	27.06.2025	1500	Eli Lilly ve Şirketi	Alıyor
Semaglutide'in Aşırı Vücut Ağırlığı Olan Çocuklara ve Gençlere Kilo Vermelerine Ne Kadar Yardımcı Olduğuna İlişkin Bir Araştırma Çalışması (STEP Young)	Bu çalışma, semaglutidin çocukların ve gençlerin kilo vermesine ne kadar iyi yardımcı olduğuna bakacaktır. Bu, "sahte" bir ilaç olan plasebo ile semaglutid alan çocuklarda ve gençlerde vücut ağırlığı üzerindeki etki karşılaştırılarak test edilecektir. İlacın alınmasına ek olarak, çocuğun ebeveyni ve çocuğu, sağlıklı yiyecek seçimleri, fiziksel olarak nasıl daha aktif olunacağı ve çocuğunun kilo vermek için neler yapabileceği hakkında çalışma ekibiyle konuşacaktır. Çocuk ya semaglutide ya da "sahte" bir ilaç alacaktır. Çocuğun hangi tedaviyi göreceği tesadüfen belirlenir. Semaglutide, yetişkinlerde tip 2 diyabet ve kilo yönetimi için onaylanmış bir ilaçtır. Çocuğa haftada bir kez bir enjeksiyon yapılacaktır. Çalışma ilacı mideye, uyluklara veya üst kollara ince bir iğne ile enjekte edilir. Çalışma yaklaşık 2 ½ yıl (132 hafta) sürecektir.	NCT05726227	Faz 3	İlaç: semaglutid İlaç: Plasebo	7.07.2023	15.01.2027	210	Novo Nordisk A/S	Alıyor

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Liraglutide ve Metformin Kombinasyonunun PCOS, Obezite ve İnfertilite Olan Kadınlarda Kilo Kaybı, Metabolik - Endokrin Parametreler ve Gebelik Oranı Üzerine Etkisi	Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve kısırlığın önde gelen nedenlerinden biridir. PKOS ve obezite %12,5- %48,3'e kadar Asyalı kadınları etkiler, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet insidansını artırır ve insülin direncini artırır, yumurtlama işlev bozukluğuna ve adet bozukluklarına neden olur ve Yardımcı Üreme Teknolojisinin (ART) sonuçlarını daha yüksek oranda olumsuz etkiler. ART alırken düşük oranı. Kilo kaybı, insülin direncini ve hiperandrojenizmi azaltır, yumurtlama oranını ve adet döngüsünü iyileştirir, gebe kalma ve canlı doğum oranlarını önemli ölçüde artırır. IVF prosedürlerinden önceki kilo kaybı, önemli ölçüde iyileştirilmiş gebelik oranları (PR) ve canlı doğum oranları ile ilişkilendirilmiştir. Üstelik, kilo verme müdahalelerinden sonra gebelik elde etmek için gereken IVF sikluslarının sayısında azalma da bildirilmiştir. Fetal programlama ilkelerine dayanarak, gebe kalmadan önce bir yaşam tarzını iyileştirmek, yavruların uzun vadede daha sağlıklı olmasına yol açabilir. Antiobezite ilaç tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin PKOS tanılı obez kadınlarda vücut ağırlığı ve kompozisyonu ile metabolik- endokrin parametreler ve gebelik oranı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar eksiktir. Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda metabolik işlevi iyileştirmek için farmakolojik müdahaleler geliştirmeye yönelik artan bir ihtiyaç vardır. Antiobezite ilaç tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin PKOS tanılı obez kadınlarda vücut ağırlığı ve kompozisyonu ile metabolik- endokrin parametreler ve gebelik oranı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar eksiktir. Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda metabolik işlevi iyileştirmek için farmakolojik müdahaleler geliştirmeye yönelik artan bir ihtiyaç vardır. Antiobezite ilaç tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin PKOS tanılı obez kadınlarda vücut ağırlığı ve kompozisyonu ile metabolik- endokrin parametreler ve gebelik oranı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar eksiktir. Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda metabolik işlevi iyileştirmek için farmakolojik müdahaleler geliştirmeye yönelik artan bir ihtiyaç vardır.	NCT05952882	Faz 3	İlaç: Liraglutide + Metformin İlaç: Metformin	10.07.2023	31.07.2025	426	Mÿ Đürç Hastanesi	Henüz başlama dı

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Obezite Hastalığı (ATTAIN-J) Olan Japon Yetişkin Katılımcılarda Günde Bir Kez Oral Orforglipron (LY3502970) Üzerine Bir Çalışma	Bu çalışmanın temel amacı, obezite ile ilişkili sağlık sorunları olan obezite hastalığı olan katılımcılarda oral orforglipronun etkinlik ve güvenilirliğini araştırmaktır.	NCT05931380	Faz 3	İlaç: Orforglipron İlaç: Plasebo	31.07.2023	1.07.2025	236	Eli Lilly ve Şirketi	Henüz başlandı
Obezite veya Fazla Kilo (TRIUMPH-1) Olan Katılımcılarda Retatrutide (LY3437943) Üzerine Bir Çalışma	Bu çalışmanın amacı, diz osteoartriti (OA) (J11-MC-GOAI) veya diz osteoartriti (OA) olan katılımcıların alt grupları da dahil olmak üzere, obezitesi veya aşırı kilosu (J11-MC-GZBJ ana protokolü) olan katılımcılarda retatrutidin etkililik ve güvenilirliğini değerlendirmektir. obstrüktif uyku apnesi (OSA) (J11-MC-GSA1) var. Bu çalışma yaklaşık 89 hafta sürecek ve en fazla 24 ziyaret içerecektir.	NCT05929066	Faz 3	İlaç: Retatrutide İlaç: Plasebo	7.08.2023	13.05.2026	2100	Eli Lilly ve Şirketi	Henüz başlandı
Obezite veya Fazla Kilolu ve Diz Osteoartriti (TRIUMPH-4) Olan Katılımcılarda Haftada Bir Retatrutide (LY3437943) Çalışması	Bu çalışmanın temel amacı, obezitesi veya fazla kilosu olan ve diz osteoartriti (OA) olan katılımcılarda haftada bir kez retatrutidin güvenilirliğini ve etkililiğini değerlendirmektir. Çalışma yaklaşık 77 hafta sürecek.	NCT05931367	Faz 3	İlaç: Retatrutide İlaç: Plasebo	28.08.2023	8.03.2026	405	Eli Lilly ve Şirketi	Henüz başlandı
Polikistik Over Sendromlu (RESTORE) Gençlerde ve Yetişkinlerde Ovulasyonun Düzeltülmesinde Semaglutidin Rolü	Metformin kullanan veya kullanmayan obezite ve polikistik over sendromu olan 12-35 yaşındaki kızlar ve kadınlar, metabolik değişiklikler, kilo kaybı ve üreme anormalliklerini iyileştirmek için 10 ay boyunca bir glukagon benzeri peptid-1 reseptörü agonisti müdahalesi alacaktır.	NCT05819853	Faz 3	İlaç: Wegovy Enjekte Edilebilir Ürün İlaç: Metformin ve Wegovy	1.09.2023	1.02.2028	80	Colorado Üniversitesi, Denver	Henüz başlandı
A Aşama 3, Çift kör/Çift kukla, Sibutramin/Topiramamat XR'nin Aşırı Kilolu Yetişkinlerde Güvenlik/Etkinlik/Üstünlüğü (SINIRSIZ)	Yeni sabit dozlu sibutramin IR/topiramamat XR kombinasyonunun güvenliğini, etkililiğini ve üstünlüğünü değerlendirmek için bir faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, çift kukla, paralel grup, aktif ilaç ve plasebo kontrollü klinik çalışma komorbidite(ler)i veya obezitesi olan aşırı kilolu erişkinlerde kilo vermede	NCT05209984	Faz 3	İlaç: Sibutramin IR 15mg / Topiramamat XR 75mg ADF1 Grubu Eurofarma ilaç demeği İlaç: Sibutramin IR 15mg / Topiramamat XR 100mg ADF2 Grubu Eurofarma ilaç demeği İlaç: SIB Grubu Sibus (Sibutramin) 15mg İlaç: Plasebo Grubu	30.06.2024	30.05.2027	855	Eurofarma Laboratuvarları SA	Henüz başlandı

Tablo 4. (Devamı)

Çalışmanın Kısa Başlığı	Kısa Özet	ClinicalTrials.gov ID	Çalışma Fazı	Tedavi	Başlama Tarihi	Tamamlama Tarihi	Hasta Sayısı	Sponsor	Hasta alma durumu
Obez Yaşlılarda Kırılgnlığı Tedavi Etmek İçin Diyet ve Egzersiz Artı Metformin (DEMFOŚ)	Birçok yaşlı Gazi de dahil olmak üzere yaşlı erişkinlerde obezite prevalansındaki devam eden artış, önemli bir sağlık sorunu haline geldi. Klinik araştırma, yaşam tarzı terapisi (diyetle indüklenen kilo kaybı ve egzersiz eğitimi) artı metforminden oluşan çok bileşenli bir müdahalenin, obezitesi olan yaşlı Gazilerde sarkopenik obeziteyi ve kırılgnlığı tersine çevirmek için en etkili strateji olacağına dair merkezi hipotezi test edecektir.	NCT04221750	Faz 3	Davranışsal: Yaşam tarzı terapisi İlaç: Metformin Hidroklorür İlaç: Plasebo Davranışsal: Sağlıklı Yaşam	2021-05-14	30.09.2026	4	VA Araştırma ve Geliştirme Ofisi	Alıyor
Aşırı Kilolu AF Hastalarında Aritmi Yükünün Azaltılması İçin Semaglutide (SOCRATES-AF)	Bu pilot çalışmanın amacı, standart bakıma ek olarak haftada bir kez deri altından 2,4 mg semaglutide uygulanan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın tek başına standart bakıma kıyasla fizibilitesini değerlendirmektir.	NCT04885634	Faz 3	İlaç: Semaglutide Enjekte Edilebilir Ürün İlaç: Plasebo	2022-10	2024-11	0	Axel Brandes	Henüz başlama dı
Polikistik Over Sendromunda (PCOS) Semaglutide ve Metformin	Bu klinik araştırmanın amacı, 28 haftalık bir tedavi süresi boyunca Polikistik Over Sendromlu (PKOS) obez kadınlarda Semaglutide ve metforminin kilo kaybı üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır. Yanıtlamayı amaçladığı temel soru şudur: 2 ilaçtan hangisi, metformin veya Semaglutide, PKOS'lu obez kadınlarda 28 haftalık bir tedavi süresi boyunca kullanıldığında daha fazla kilo kaybına neden olur? Katılımcılar şans eseri 2 gruba ayrılacaktır. Birinci grupta katılımcılardan metformini ağızdan almaları istenecektir. İkinci grupta katılımcılar Semaglutide'i haftalık olarak deri altına enjeksiyonla alacaklardır. Hastaların araştırmaya maksimum katılım süresi 32 haftadır. Araştırmacılar, iki grup arasında kilo verme, yaşam kalitesi ve bireylerin refahını karşılaştıracak.	NCT05646199	Faz 2 Faz3	İlaç: Metformin İlaç: Semaglutide Enjekte Edilebilir Ürün	2023-01	2024-01	60	Hull Üniversitesi	Henüz başlama dı
CFRD'de Semaglutide	Bu açık etiketli, tek kollu pilot çalışma, kistik fibroz ile ilişkili diyabeti (CFRD) olan aşırı kilolu/obez yetişkin hastalarda insüline ilave bir tedavi olarak GLP-1RA semaglutidin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini inceleyecektir.	NCT05788965	Faz Faz3	İlaç: semaglutid	2023-04-30	31.12.2025	15	Amir Moheet, Minnesota Üniversitesi	Alıyor

KAYNAKLAR

1. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-3366>. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
2. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Beslenme Durumu Ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. <https://www.saglik.gov.tr/TR,4736/turkiye-beslenme-ve-saglik-arastirmasi-2010-yayinlandi.html>. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
3. John P. Porcari PhD RCEP MAACVPR FACSM CXBPF, Fabio Comana MA MS, American Council on Exercise Exercise Physiology (Foundations of Exercise Science). First Edition ed. F.A. Davis Company; 2015.
4. Agrawal S. Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery: A Comprehensive Guide 2nd ed. ed. 2023.
5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. Dec 9 1999;402(6762):656-60. doi:10.1038/45230
6. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature*. Aug 8 2002;418(6898):595-7. doi:10.1038/418595a
7. FDA. QSYMIA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s0001bl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
8. FDA. CONTRAVE. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s0001bl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
9. EMA. Mysimba. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_en.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
10. FDA. IMCIVREE. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213793s0011bl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
11. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Feb 2002;26(2):262-73. doi:10.1038/sj.ijo.0801889
12. FDA. TENUATE. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11722s029,12546s0321bl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
13. FDA. Phendimetrazine Tartrate Extended-release Capsules CIII.
14. EMA. Xenical https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_en.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
15. FDA. SAXENDA. 2014.
16. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. May 2007;132(6):2131-57. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054d
17. FDA. OZEMPIC. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
18. Sussman MA, Volkers M, Fischer K, et al. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. *Physiol Rev*. Jul 2011;91(3):1023-70. doi:10.1152/physrev.00024.2010
19. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. Mar 2021;10(1):14-30. doi:10.1007/s13679-020-00422-w

20. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. GDF-15 as a Weight Watcher for Diabetic and Non-Diabetic People Treated With Metformin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:581839. doi:10.3389/fendo.2020.581839
21. Khodadadi M, Jafari-Gharabaghloü D, Zarghami N. An update on mode of action of metformin in modulation of meta-inflammation and inflammaging. *Pharmacol Rep. Apr* 2022;74(2):310-322. doi:10.1007/s43440-021-00334-z
22. FDA. RIOMET ER. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212595s000lbl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
23. FDA. SYMLIN. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021332s007_S016.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
24. FDA. VYVANSE. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208510lbl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
25. FDA. MOUNJARO. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.
26. RxMediaPharma. 2023.
27. Information NCfB. Klinik Faz 3 Obezite Çalışmaları. <https://www.clinicaltrials.gov/>. Erişim tarihi 25 Ağustos, 2023.