



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN LİRAGLUTİD KULLANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gizem Koçoğlu Bilgiç

Ankara, 2021



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN LİRAGLUTİD KULLANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Proje no: KA 20/310)

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gizem Koçoğlu Bilgiç

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Altuğ Kut

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca görüş ve önerileriyle her türlü desteğini üzerimden eksik etmeyen Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Altuğ Kut'a, tez çalışmam boyunca beni her konuda destekleyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Bozkuş'a ve birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Ergun Öksüz'e, Dr. Öğr. Üyesi Cihan Fidan'a, Dr. Öğr. Üyesi Fisun Sözen'e, Uzm. Dr. M. Gökhan Eminsoy'a ve Uzm. Dr. Funda Salgür'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu ve aynı zamanda keyifli yolculukta benimle birlikte yürüyen çok sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, en zor zamanlarımda bile en büyük destekçim olan sevgili eşim Önder Bilgiç'e, beni bugünlere getiren annem Dr. Funda Ekiz Koçoğlu ve babam Dr. Sezayi Koçoğlu'na ve bizden daha iyi bir hekim olacağından şüphem olmayan sevgili kardeşim Dr. Naz Koçoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Gizem Koçoğlu Bilgiç

ÖZET

Obezite, gittikçe daha geniş bir popülasyonu etkileyen, pek çok morbiditeyle ilişkili olan, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır. Türkiye’de yapılmış en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan olan TURDEP-I’e göre 1998 yılında Türkiye’deki obezite prevalansı %22,3 iken, 12 yıl sonra aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında bu oran %35’e yükselmiştir. Obezite tedavisinde klinik pratikte ilk seçilen tedavi yöntemi yaşam tarzı değişikliği olsa da özellikle morbid obezlerin bir kısmında yeterli sonuçlar alınamamaktadır. Obezite endikasyonunda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış birkaç ilaçtan biri olan liraglutid 3 mg dozu ile Mayıs 2018 tarihinden itibaren obezite tedavisinde ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır ve obezite tedavisinde umut vadeden ilaçlardan biridir. Çalışmamızda, merkezimizdeki obezite endikasyonu ile liraglutid başlanan hastaların verileri derlenmiştir.

Retrospektif kohort olarak tasarlanan araştırmanın örneklemini, Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniklerine Mayıs 2018-Temmuz 2020 tarihleri arasında fazla kilo yakınması ile başvuran, $VKİ \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ olan, liraglutid tedavisi başlanan ve ilacı en az 1 ay kullanan hastalar oluşturdu. Hastaların demografik bilgileri ve tıbbi özgeçmişleri hastane bilgi sisteminden geriye doğru tarandı. Hastaların liraglutid tedavisi başlangıcında ve sonraki vizitlerindeki antropometrik ölçümleri, Biyoelektrik İmpedans Analiz ölçümleri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıldı.

Çalışmaya, ilacı 1 aydan daha fazla kullanan ve düzenli takibi olan 100 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları $46,3 \pm 11,5$ (18-70 yaş) saptandı. Çalışma grubunun %80’i (80 kişi) kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama $4,1 \pm 2,7$ ay (1-15 ay) sürede, ortalama $9,9 \pm 6,7 \text{ Kg}$ ($0,4$ - $34,7 \text{ Kg}$) verdiği ve $VKİ$ ’lerinde ortalama $3,65 \pm 2,4 \text{ Kg/m}^2$ azalma olduğu kaydedildi. Tedavisi kesilmiş hastalar tekrar kontrole çağrıldılar ve genel sağlık ve kilo durumuna bakıldı. Tedavi kesildikten sonra ortalama $11,4 \pm 6,5$ ay (1-26 ay) sürede, ortalama $4,5 \pm 4,7 \text{ Kg}$ aldığı ve $VKİ$ ’lerinde ortalama $1,6 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ artış olduğu kaydedildi. Erkeklerin ilacı daha kısa süre kullandığı ($4,4$ vs. $3,2$ ay, $p=0,013$), ancak $VKİ$ ’ndeki azalmanın benzer olduğu (4 vs. $3,6 \text{ kg/m}^2$, $p=0,436$) ve ilaç kesildikten sonra alınan

kilonun benzer (1,7 vs. 1,6 kg/m², p=0,867) olduğu görüldü. Çalışma süresi boyunca hastaların %79'unun %5 ve üstünde kilo verdiği, %42'sinin %10 ve üstünde kilo verdiği, %19'unun %15 ve üstünde kilo verdiği, %6'sının %20 ve üstünde kilo verdiği gösterilmiştir. Bunlardan %5, %10, %15 ve %20 üstü kilo verenler için ROC analizi yapıldığında yalnızca ilaç kullanma süresinin eğri altındaki alanı anlamlı bulunmuştur.

Liraglutid tedavisi obezite tedavisinde elimizdeki sınırlı sayıda ilaçtan bir tanesidir ve sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak ilacın kilo vermede etkin olduğunu göstermektedir. Kesildikten sonra kilo artışı olsa da ilaç kesildikten sonra yaklaşık 1 yıllık takipte kilo geri alımı, kaybın yarısından az bulunmuştur. Süre, ortalama doz ve tolere edilebilir maksimum ilaç dozu kilo verme etkisini belirleyen en önemli göstergeler gibi durmaktadır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Liraglutid, Kilo yönetimi, Retrospektif

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Obesity is a chronic, multifactorial disease that increasingly affects the population and is associated with many morbidities. According to TURDEP-I, which is one of the most comprehensive epidemiological studies in Turkey, obesity prevalence in 1998 was 22.3%, while 12 years later in TURDEP-II, which was performed in the same locations, this rate increased to 35%. Although the primary method chosen in clinical practice is lifestyle-change, adequate results cannot be obtained, especially in some morbid obese patients. One of the few drugs licensed in obesity, liraglutide has been used in our country since May-2018 with a dose of 3 mg, and it is one of the promising drugs in the treatment of obesity. In our study, the data of patients who were started liraglutide for obesity were examined.

The sample was designed as a retrospective cohort, consisted of patients who applied to Başkent University Endocrinology Outpatient Clinics between May-2018 and July-2020 with overweight, who's BMI was 27 Kg/m^2 , who was started on liraglutide treatment and who used the drug for at least 1 month. The demographic information and medical history of the patients were scanned retrospectively. Antopometric measurements, Bioelectrical Impedance Analysis and laboratory parameters of the patients were recorded at the beginning of liraglutide treatment and in the following visits. Before and after treatment data were compared. One hundred patients who used the drug for more than 1 month and had regular follow-ups were included in the study. The mean age of the patients was 46.3 ± 11.5 years (18-70 years). 80% of the research group (80 patients) consisted of women. An average weight loss of $9.9 \pm 6.7 \text{ Kg}$ (0.4-34.7 Kg), in 4.1 ± 2.7 months (1-15 months) was achieved. The BMI decreased $3.65 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$. Patients whose treatment was discontinued were called back for a medical control where their general health status and weight status was checked. Patients gained an average of $4.5 \pm 4.7 \text{ Kg}$ weight in an average of 11.4 ± 6.5 months (1-26 months) after the treatment was discontinued, and their BMI increased by $1.6 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$. Men used the drug for a shorter period (4.4 vs. 3.2 months, $p=0.013$), but the decrease in BMI was similar (4 vs. 3.6 kg/m^2 , $p=0.436$) and the weight gained after the drug was discontinued was also found to be similar (1.7 vs 1.6 kg/m^2 , $p=0.867$). During the study period, 79% of the patients lost 5% or more, 42% lost 10% and

more, 19% lost 15% or more, 6% lost 20% or more. We performed a ROC analysis for those who lost weight more than 5%, 10%, 15% and 20%, and the area under the curve of the duration of drug use only was significant.

Liraglutide is one of the limited number of drugs we have in the treatment of obesity and our results show that it is effective in weight-loss in accordance with the literature. Although patients regained weight after drug discontinuation, weight regain was found to be less than the half of the initial weight loss during approximately 1 year of follow-up after drug discontinuation. Duration, average dose and maximum tolerable drug dose appear to be the most important indicators determining the weight loss effect.

Keywords: Obesity, Liraglutide, Weight Management, Retrospective

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezite Tanımı	3
2.1.2. Obezitenin Değerlendirilmesi.....	4
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	15
2.1.4. Etyopatogenez	17
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	25
2.1.6. Obezite Tedavisi	34
2.2. Liraglutid	52
2.2.1. Glukagon-like Peptit-1	52
2.2.2. Glukagon-like Peptit-1 Reseptör Agonistleri	56
2.2.3. Liraglutid	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. Çalışma Tasarımı.....	65
3.2. İstatistiksel Analiz	68
4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA.....	92
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	101
7. KAYNAKLAR.....	103

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AgRP	Agouti-Related Peptit
AHA/NHLBI	American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute
AHI	Apne-Hipopne İndeksi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPA	Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit
AP2	Adiposit lipid bağlayan protein
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARC	Arkuat nukleus
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BIA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKO	Bel-kalça oranı
BPD-DS	Biliopankreatik Diversiyon-Duodenal Switch
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CAP	Kapsaisin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
Cr	Krom
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DEXA	Dual Eneji X Işını Absorbsiyometre
DKK	Deri Kıvrım Kalınlığı
DM	Diabetes Mellitus
DPP	Dipeptidil Peptidaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FFM	Yağsız Vücut Kütlesi
FGFR1	Fibroblast büyüme faktörü reseptör 1
FM	Yağ kütlesi
GABA	Gama-Aminobutirik Asit
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
Gİ	Glisemik İndeks
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit-1
GLP-1R	Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörü
GLP-1RA	Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonisti
GWAS	Genom Wide Association Studies (Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları)
HbA1C	Hemoglobin A1C=Glikozile Hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
hsCRP	Yüksek duyarlıklı C Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IgG	İmmunglobulin G
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KŞ	Kan Şekeri
KVS	Kilo Verme Stratejileri
KY	Kalp Yetersizliği
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LEP/LEPR	Leptin/leptin reseptörü
MAO	Monoamin Oksidaz
MC4R	Melanokortin 4 Reseptörü
MetS	Metabolik Sendrom
MİA	Mikroalbumin
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik asit

MSH	Melanosit uyarıcı hormon
MTNR1B	Melatonin Reseptör 1B
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NBC	Niasin Bağlı Krom
NCEP-ATPIII	The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	Nöropeptit Y
NTC	Nukleus Tractus Solitarius
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)
OXM	Oksintomodulin
PCSK-1	Proprotein konvertaz subtilisin kexin-1
PG	Plazma Glukozu
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
PPAR gama	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gama
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
RYGB	Roux-en-Y-Gastrik Bypass
SARS-COV-2	Yeni tip Koronavirüs
SCALE	The Satiety and Clinic Adiposity-Liraglutide Evidence
SF	Short Form
SG	Sleeve Gastrektomi
SGLT-2	Sodyum Glukoz Transporter-2
Sirt 1	Sirtuin 1
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SVO	Serebrovasküler Olay
TAH-BSO	Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo Ooferektomi
TBW	Toplam Vücut Suyu
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserit
TLR4	Toll-like Receptor 4
TOBEC	Toplam Vücut Geçirgenliği

TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet Prevalansı Çalışması
UCP	Uncoupling protein
USG	Ultrasonografi
VA	Vücut Ağırlığı
VAI	Visseral Adipozite İndeksi
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	Beyaz kan hücresi sayısı
YDT	Yoğunlaştırılmış Davranışçı Tedavi
YTD	Yaşam Tarzı Değişikliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1	TANİTA TBF-300 VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZERİ VE ANALİZ RAPORU	8
ŞEKİL 2	TANİTA AB-140 VİSCAN CİHAZI	8
ŞEKİL 3	BEL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ	10
ŞEKİL 4	KALÇA ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ	11
ŞEKİL 5	BOYUN ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ	12
ŞEKİL 6	DOĞRU DERİ KIVRIM KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ (52)	13
ŞEKİL 7	YANLIŞ DERİ KIVRIM KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ (52)	13
ŞEKİL 8	TRİSEPS DERİ KIVRIM KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ (52)	14
ŞEKİL 9	SUBSKAPULAR DERİ KIVRIM KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ (52)	14
ŞEKİL 10	DSÖ'YE GÖRE 2016 OBEZİTE PREVALANSI	16
ŞEKİL 11	TURDEP 1 VE TURDEP 2 ÇALIŞMALARINA GÖRE OBEZİTE PREVALANSININ YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ	17
ŞEKİL 12	LEPTİN, İNSÜLİN VE GHRELİNİN İŞTAH ÜZERİNE ETKİLERİ	19
ŞEKİL 13	OBEZİTE İLAÇLARININ SANTRAL ETKİ MEKANİZMALARI (154)	40
ŞEKİL 14	OBEZİTE İLAÇLARININ PERİFERİK ETKİ MEKANİZMALARI (154) ...	41
ŞEKİL 15	GLP-1'İN ETKİLERİ (232)	54
ŞEKİL 16	GLP-1'İN SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ (232)	55
ŞEKİL 17	KISA ETKİLİ GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN ETKİLERİ (232) ...	57
ŞEKİL 18	UZUN ETKİLİ GLP-1 RESEPTÖR AGONİSLERİNİN ETKİLERİ	60
ŞEKİL 19	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANILAN 100 HASTANIN ANALİZİNDE OBEZİTEYE EŞLİK EDEN KOMORBİD DURUMLARIN DAĞILIMI (2021)	74
ŞEKİL 20	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANILAN 100 HASTANIN ANALİZİNDE HASTALARIN KULLANDIKLARI İLAÇLARIN DAĞILIMI (2021).	75
ŞEKİL 21	ROC EĞRİLERİ	87

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1	VÜCUT KİTLE İNDEKSİ'NE (VKİ) GÖRE ANTROPOMETRİK DEĞERLENDİRME.....	3
TABLO 2	ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	4
TABLO 3	TOPLUMLARA ÖZGÜ SANTRAL OBEZİTEYİ TANIMLAYAN BEL ÇEVRESİ DEĞERLERİ.....	10
TABLO 4	OBEZİTEYE SEBEP OLAN İLAÇLAR	21
TABLO 5	OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI.....	26
TABLO 6	NCEP-ATPIII METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ	27
TABLO 7	TİP2 DİYABETES MELLİTUS VE PREDİYABET TANI KRİTERLERİ (4).....	28
TABLO 8	SERUM LİPİDLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	30
TABLO 9	GLP-1RA'LARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ	58
TABLO 10	ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİLER.....	67
TABLO 11	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN ANALİZİNDE VÜCUT AĞIRLIĞI VE VKİ'NİN DEĞİŞİMİ (2021).....	72
TABLO 12	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN ANALİZİNDE VÜCUT AĞIRLIĞI VE VKİ'NİN CİNSİYETLERE GÖRE DEĞİŞİMİ (2021).....	72
TABLO 13	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN ANALİZİNDE VÜCUT AĞIRLIĞI VE VKİ'NİN YAŞA GÖRE DEĞİŞİMİ (2021)	73
TABLO 14	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN VE KONTROLE GELEN 62 HASTANIN TEDAVİ İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİM (2021)	79
TABLO 15	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN VE KONTROLE GELEN 62 HASTANIN TEDAVİ İLE LABORATUVAR PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİM (2021)	81

TABLO 16	LİRAGLUTİD KULLANAN ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ 100 HASTANIN YAŞ VE BAŞLANGIÇ-BİTİŞ ARASINDAKİ VÜCUT KOMPOZİSYON DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ KORELASYON. (2021)	83
TABLO 17	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN CİNSİYETE GÖRE YÜZDE VÜCUT AĞIRLIK KAYIPLARI (2021)	84
TABLO 18	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN TEDAVİ KESİLDİKTEN SONRA CİNSİYETE GÖRE KİLOLARININ SEYRİ (2021).	85
TABLO 19	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTANIN YÜZDE AĞIRLIK KAYIPLARINA LİRAGLUTİD KULLANIM SÜRESİNİN ETKİSİ (2021)	85
TABLO 20	LİRAGLUTİD KESİLDİKTEN SONRA KİLOSUNU KORUYABİLEN VE KORUYAMAYAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ (2021)	88
TABLO 21	OBEZİTE TEDAVİSİ OLARAK LİRAGLUTİD KULLANAN 100 HASTADA İLAÇ KULLANIMI İLE GÖRÜLEN YAN ETKİLER VE YAN ETİLERİN İLACI BIRAKMAYA NEDEN OLDUĞU HASTA SAYILARI (2021)	91

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, gün geçtikçe daha geniş bir popölasyonu etkileyen, pek çok morbiditeyle ilişkili olan, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında Türkiye'deki obezite prevalansının %29,5 olduğunu ve bu oranın Avrupa'nın en yüksek değeri olduğunu bildirmiştir (1).

Obezite en basit tanımıyla, fazla enerji alımına bağılı olarak, yağın vücutta aşırı birikimidir. Vücut yağ oranını poliklinik şartlarında ölçmek her zaman mümkün olmadığı için, günlük pratikte obezite değerlendirilmesinde en çok Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Buna göre; VKİ 25 ile 29,99 arası fazla kilolu (preobez), 30 ve üstü bireyler ise obez olarak tanımlanmaktadır (2).

Yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları ve azalmış fiziksel aktivite obezitenin en sık karşılaşılan nedenleri olsa da, altta yatan genetik faktörler, metabolik bozukluklar, bozulmuş uyku düzeni, psikososyal stres, çevresel toksinlere maruziyet ve değişen mikrobiyom kompozisyonu da obeziteye zemin hazırlayan faktörlerdendir (3).

Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedeni olan obeziteyi tedavi etmek, pek çok morbiditeyi engelleyip, sağlık harcamalarının azalmasını sağlayacağından oldukça önemlidir. Son yıllarda obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi olmak üzere 3 tedavi modeli kullanılmaktadır. Klinik pratikte ilk seçilen tedavi yöntemi yaşam tarzı değişiklikleri olsa da, özellikle morbid obezlerin bir kısmında yeterli sonuçlar alınamamaktadır. Bu hastalarda kullanılmak üzere pek çok farmakolojik ajan çalışmaları halen devam etmektedir. Ancak bunların pek azı obezite endikasyonunda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Bu ruhsatlı ilaçlardan biri olan liraglutide, 1,8 mg dozu ile Eylül 2014 tarihinden itibaren diyabet tedavisinde, 3 mg dozu ile Mayıs 2018 tarihinden itibaren obezite tedavisinde ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır ve obezite tedavisinde umut vadeden ilaçlardan biridir.

Liraglutid, Tip2 Diyabetes Mellitus (DM) ve obezite tedavisinde kullanılan Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri grubundan, günde 1 kez, subkutan yolla

enjekte edilen bir ilaçtır (2). Bu gruptaki ilaçlar, GLP-1 reseptörleri üzerinden pankreas beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır (4). Yapılan in-vitro çalışmalarda liraglutidin hipotalamusun arkuat nükleusundaki Proopiomelanokortin ve cocain and amphetamine regulated transkript nöronlarını stimüle ettiği ve nöropeptit Y ve Agouti-related peptidi inhibe ederek iştahı baskıladığı gösterilmiştir (2).

Bu çalışmanın amacı, obezite tedavisi için liraglutide verilen hastaların klinik verilerini retrospektif olarak ortaya koyarak, bu ilaçla ilgili merkezimizin deneyimlerini paylaşmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite Tanımı

Latince'deki “obes:-aşırı yemek” fiilinden türetilen obezite, İngilizce’de şişmanlık anlamına gelmektedir. DSÖ, 2000 yılında yayımladığı Obezite Raporunda obeziteyi; vücut kompozisyonunda, sağlığı olumsuz etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlamıştır (5). Vücut yağ yüzdesinin kadında %32’nin, erkekte %25’in üzerine çıkması obeziteye neden olmaktadır (3). Vücut kompozisyonunu ve vücut yağ oranını belirlediğimiz pek çok yöntem bulunmaktadır, ancak genel pratikte obeziteyi değerlendirmek için en sık VKİ kullanılmaktadır.

VKİ aşağıda gösterilen formül ile değerlendirilir.

$$\text{“VKİ} = [\text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)]\text{”}$$

DSÖ’ne göre obezite sınıflaması **Tablo 1**’de gösterilmiştir (6).

Tablo 1 Vücut Kitle İndeksi’ne (VKİ) Göre Antropometrik Değerlendirme

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Sınıf1(Hafif) Obezite	30,00-34,99
Sınıf2(Orta) Obezite	35,00-39,99
Sınıf 3 (Morbid) Obezite	40,00-49,99
Süper Obezite	≥50,00
VKİ: Vücut Kitle İndeksi	

2.1.2. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezite değerlendirmesindeki en önemli aşamalardan biri, vücuttaki yağ dokusu ile yağsız doku dağılımının saptanmasıdır. Vücuttaki yağ dokusu ve yağsız doku oranını ve dağılımını en doğru şekilde saptayan yöntem, kadavra üzerinde yapılan nekropsi çalışmalarıdır (7). Canlı insanlarda ise bu yöntemle yakın sonuçlar veren doğrudan ve dolaylı yöntemler bulunmaktadır. Doğrudan yöntemlerin pek çoğu daha doğru bilgi vermekle birlikte, uygulanması zor ve pahalı yöntemler olduğundan günlük pratikte daha çok dolaylı yöntemler tercih edilmektedir. Ölçüm yöntemleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Ölçüm Yöntemleri

1. Doğrudan Yöntemler • Nötron aktivasyon analizi • Su altı ağırlık ölçümü (Hidrodansitometri) • Toplam vücut geçirgenliği (TOBEC) • Toplam vücut suyu ölçümü • Toplam vücut potasyumu (K^{40}) ölçümü • Dual Enerji X Işını Absorbsiyometre (DEXA) • Ultrasonografi (USG) • Bilgisayarlı Tomografi (BT) • Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) • Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)
2. Dolaylı Yöntemler • Vücut Kitle İndeksi (VKİ) • Bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi • Bel-kalça oranı, bel-boy oranı • Deri kıvrım kalınlığı • Visseral Adipozite İndeksi (VAİ)

Doğrudan Yöntemler

Nötron Aktivasyon Analizi:

Kadavra analizine en yakın sonuç veren, altın standart yöntemlerden biridir. Ölçüm sırasında birey gama radyasyonuna maruz bırakılmaktadır. Oldukça doğru sonuçlar elde edilmesine rağmen, pahalı bir yöntem oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır (8).

Su Altı Ağırlık Ölçümü (Hidrodansitometri):

Vücut yağı ölçümünde altın standart yöntemlerden biridir. Yanılma payı oldukça düşüktür (0,0015-0,0020 g/ml veya vücut yağ miktarının %1'den daha az) (9). Bu yöntem Arşimed Prensibi'ne, yani suyun kaldırma kuvvetine dayanır (10). Bu yöntemde kişinin su içinde ve su dışında vücut ağırlığı ölçülür ve vücut dansitesi bulunur. Vücut dansitesinin kullanıldığı bir formül aracılığıyla da vücut yağ yüzdesi hesaplanır (11, 12). Sonuçların çok güvenilir olması yöntemin avantajıyken, özellikle çocukların tümüyle suya daldırılmasındaki zorluk dezavantajıdır (13).

Total Vücut Geçirgenliği (TOBEC):

Yağsız doku, yağ dokusuna oranla daha fazla elektrolit içerdiğinden, elektrik iletkenliği daha fazladır. Bu yöntemin temel prensibi yağ dokusu ve yağsız doku arasındaki iletkenlik farkına dayanır (14). Bu yöntemde uzun ve sarmal bir bobin kullanılır, bobinin içinde hasta varken ve yokken 2,5-5mHz alternatif radyo dalgası geçirilip, manyetik alan ölçülür ve farkı hesaplanarak yağsız doku miktarı elde edilir (15).

Toplam Vücut Suyu Ölçümü:

Bu yöntemin temel prensibi yağ dokusunda su bulunmamasına dayanır. Ölçüm için bireye 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu içeren su içirilir, bu izotopların vücut salgılarındaki yoğunlukları izotop dilüsyon metoduna göre hesaplanarak toplam vücut suyu bulunur. Yağsız doku %73,2 oranında su içerdiğinden, yağsız dokuyu hesaplamak için toplam vücut suyu 0,732 ile çarpılır. Yöntemin en önemli kısıtlılığı radyoaktif element kullanımıdır (16).

Toplam Vücut Potasyumu (K^{40}) Ölçümü:

Potasyum yağ dokusunda bulunmayan bir katyondur, bu yöntemde, gama ışınları kullanılarak vücuttaki toplam potasyum miktarına göre, yağsız doku kütlesi hesaplanır. Toplam vücut ağırlığından yağsız doku ağırlığı çıkarılarak da yağ doku miktarına erişilir. Maliyetinin yüksek olması ve gama ışınlarının kullanılması yöntemin dezavantajlarıdır (16).

Dual Enerji X Işını Absorbsiyometre (DEXA):

DEXA vücut kompozisyonu tespitinde kullanılan, hızlı, kullanım kolaylığı olan, noninvaziv ve hastanın radyasyon maruziyetinin düşük olduğu bir tekniktir (17). DEXA, röntgen ışınlarını kullanarak, yumuşak dokunun fazla olduğu bölgelerden, 10-20 dk içerisinde ölçüm yapan bir yöntemdir. Düşük dozda radyasyon yayması nedeniyle bebeklerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilir (18).

Ultrasonografi (USG):

Ultrasonografi cihazı, yüksek frekanslı ses dalgalarının değişik dansitedeki dokular içinde farklı hızlarda ilerlemesi ve yansması prensibine dayanan bir mekanizmayla çalışır. Yağ, kas ve kemik dokular, birbirinden farklı dansitede olduğu için, bu yöntemle aralarında ayırım yapılabilmektedir (7). Kullanılan probun frekansı, yapılan ölçümün kalitesini etkilemektedir. Ayrıca proba uygulanan basınç da ölçüm sonuçlarını etkileyebileceğinden, deneyimli bir personel tarafından uygulanması oldukça önemlidir (19). Bu yöntemin sonuçları obezlerde olduğu kadar, normal kilolu kişilerde de oldukça iyidir. Bu yöntemden elde edilen sonuçlar ile deri kıvrım kalınlıklarının birlikte kullanıldığı denklemlerle toplam vücut yağı saptanabilmektedir. Yöntemin, güvenilir sonuçlar vermesi, düşük maliyetli olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarındandır (20).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT’de, X ışınları kullanılarak vücut bölümlerinin kesitsel görüntüsü elde edilir. Bu yöntemde, bir yazılım programı aracılığıyla, incelenen bölgedeki doku dağılımı hakkında bilgi sağlanabilmektedir (21). Yöntemin hata payı %1’den daha düşüktür. BT’nin en önemli avantajlarından biri, toplam yağ kütlesindeki subkutan ve visseral bileşenleri ayırt edebilmesidir. Yöntem aynı zamanda, kadavra çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile iyi

bir ilişki göstermektedir (22, 23). Yöntemin en önemli dezavantajları maliyetinin yüksek olması ve bireyin radyasyon maruziyetidir (24).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG, radyo frekans dalgaları kullanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik alanda yatmakta olan kişi üzerine cihaz radyo dalgalarını yollar. Bu yöntemde yağ dokusu, daha kısa relaksasyon zamanı göstermesi sayesinde diğer yumuşak dokulardan ayrılır (25). Abdominal yağ miktarını tek bir görüntüde hesaplayabilmesi ve çekim sırasında hastaya radyasyon vermemesi yöntemin önemli avantajlarıdır (26, 27). Çekim süresinin uzun olması, maliyetinin yüksek olması ve cihazın taşıyabileceği belli bir kapasitenin olması, özellikle obez hastalardaki kullanımını kısıtlayan durumlardır (27, 11).

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA):

BİA yönteminin klinik pratikteki kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. BİA, yağsız doku ile yağ dokusunun arasındaki elektriksel geçirgenlik farkına dayanan bir ölçüm yöntemidir. Vücuttaki yağsız dokular, yaklaşık %73 oranında su içerir ve elektriği iyi iletirken, yağ dokusu su içermediğinden elektriği iletmez (28).

Farklı şekillerde ölçüm yapan cihazlar kullanılabilmektedir. Dört ekstremiteden birden ölçüm yapan, sadece üst ekstremiteden ve sadece alt ekstremiteden ölçüm yapan cihazlar bulunmaktadır (29). En sık kullanılan cihazda, birey metal bir plaka üzerinde yalınayak ayakta durur, düşük voltajlı bir elektrik akımı, bir bacadan yukarı yönlü iletilir, tüm vücuda yayılarak diğer bacadan aşağıya iner. Geri dönen elektrik akımına göre impedans ve yağsız doku kitlesi hesaplanır (28). Bireyin hidrasyon durumundan etkilenebilen bir yöntemdir ve hata payı %2 civarındadır (29). Ölçümde dikkat edilmesi gereken bireye bağlı bazı durumlar vardır, bunlar ölçümden önce bireyin çay, kahve ve alkol tüketmemesi ve ölçümden önceki 24-48 saatte ağır egzersiz yapmamasıdır. Bu gibi durumlar sonuçları etkileyebilmektedir. Ayrıca bu yöntem oda sıcaklığında, kişinin mesanesi boşken, ayakta, kişinin kıyafetleri üstünde ve ayakları çıplak uygulanmalıdır (30). Vücut yağ dağılımı, yaşa ve cinsiyete göre değişebileceğinden ölçüm cihazına bu bilgiler kaydedilmektedir (28).



Şekil 1 Tanita TBF-300 Vücut kompozisyon analizeri ve analiz raporu

Yöntemin avantajları, kullanımının kolay ve hızlı olması, non invaziv olması, tekrar edilebilir olması, çocuklarda kullanılabilir olması, maliyetinin görece düşük olması ve taşınabilir olmasıdır (28). Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmesi ve bölgesel yağ dokular hakkında bilgi verememesi ise yöntemin kısıtlılıklarındandır (31).



Şekil 2 Tanita AB-140 ViScan cihazı

Dolaylı Yöntemler

Dolaylı yöntemler boy, vücut ağırlığı ve vücut çevrelerinin kullanıldığı antropometrik ölçümler ve deri kıvrım kalınlıklarının (DKK) kullanıldığı plikometrik yöntemlerden oluşur (32). Yapılan bir çalışmaya göre, iskelet kas kitlesinin, toplam ve bölgesel yağ doku

miktarının belirlenmesinde antropometrik ölçümlerin güvenilirliği BT ve MRG'ye yakın bulunmuştur (33).

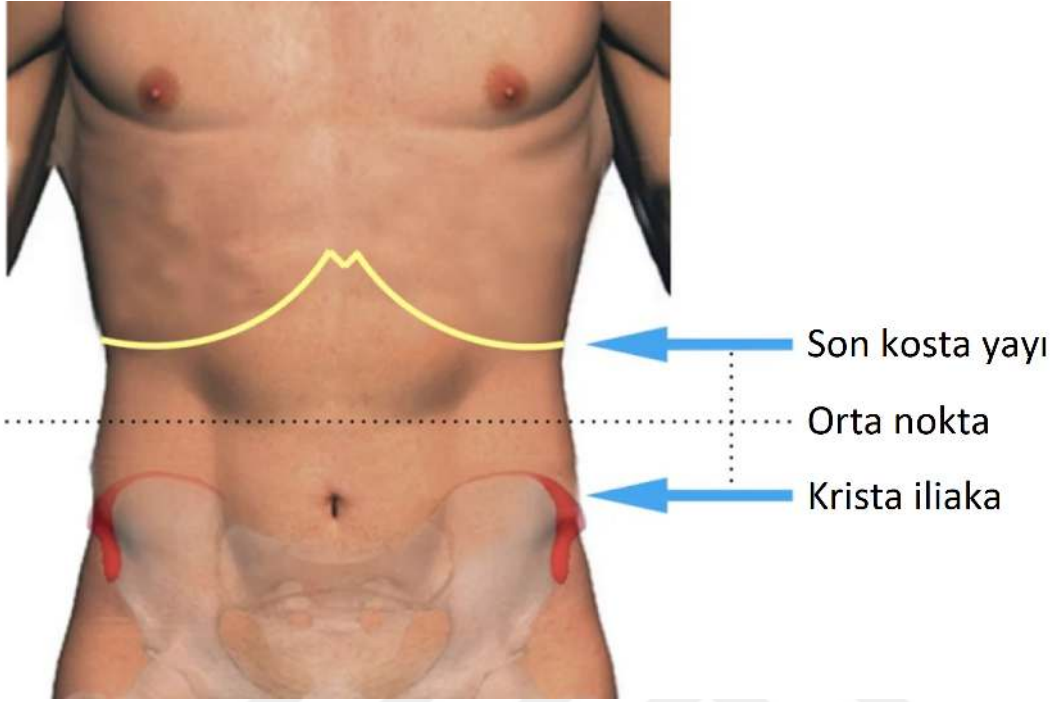
Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Obezitenin tüm dünyada hızla artması, klinik pratikte, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir bir tarama yöntemi ihtiyacı doğurmuştur. Bu sebeple VKİ, sağlık kurumlarının hemen hepsinde ilk tercih edilen ve en fazla kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir (6). Aynı zamanda VKİ epidemiyolojik çalışmalarda da sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (34). Yapılan çalışmalar, VKİ'nin vücut yağ oranıyla iyi bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (6). Klinik pratikte hekime pek çok kolaylık sağlayan VKİ'nin en önemli kısıtlılığı, bölgesel yağ dağılımı hakkında fikir vermemesidir (6). Bireylerin VKİ aynı olsa bile, yağ miktarı kadınlarda erkeklerden, yaşlılarda gençlerden daha fazladır, VKİ bütün bu parametreleri hesap edememektedir (35). Ayrıca kas kitlesinin azaldığı (sarkopeni) ve arttığı (sporcular) durumlarda da VKİ yanıltıcı olabilmektedir (34). Bu nedenle VKİ, hamilelerde, büyüme çağındaki çocuklarda, yaşlılarda, sporcularda ve ödeme seyreden hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (6).

Bel Çevresi:

Bel çevresi, abdominal yağlanmayla ilişkili, obezitenin en sık kullanılan antropometrik ölçümlerindendir (2,36). Bel çevresi ölçümü için kullanılan bölgeler; umblicus, en dar karın çevresi ve son kosta yayı ile krsta iliaka arasındaki orta noktadır (37). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kılavuzları, ölçümün son kosta yayı ile krsta iliaka arasındaki orta noktadan yapılmasını önermektedir (38). IDF, santral obezitenin belirlenmesinde, popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermektedir (38). Buna göre Avrupalı kadınlar için ≥ 80 cm, Avrupalı erkekler için ≥ 94 cm, Amerikalı kadınlar için ≥ 88 cm, Amerikalı erkekler için ≥ 102 cm kesim noktaları belirlenmiştir (38, 39). Türkiye'ye özgü kesim noktaları ise, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Obezite-Lipid Metabolizması-Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun verilerine göre kadınlar için ≥ 90 cm, erkekler için ≥ 100 cm olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada fazla kilo (overweight) için kesim noktaları, kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ≥ 90 cm olarak belirlenmiştir (40). Kesim noktaları **Tablo 3**'te verilmiştir. Türkiye Diyabet Prevalansı 2 (TURDEP-2) Çalışması'nda, bel çevresiyle diyabet prevalansı arasında yakın bir ilişki

bulunmuştur (41). Başka bir çalışmada ise, bel çevresi VKİ'ne göre düzeltildiğinde, tüm nedenlere bağlı mortalite artışıyla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (42).



Şekil 3 Bel Çevresi Ölçümü

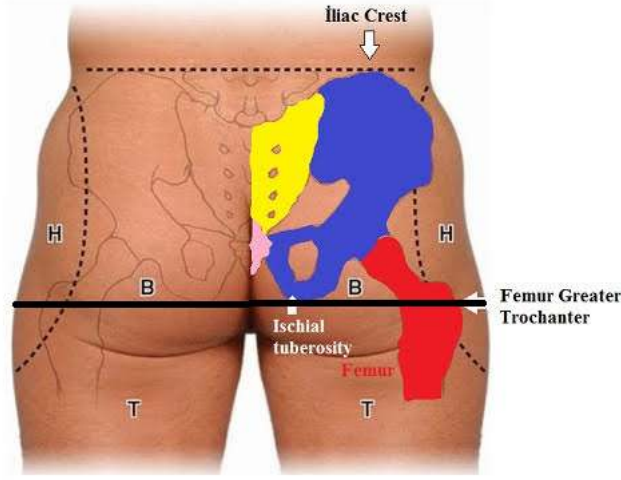
Tablo 3 Toplumlara Özgü Santral Obeziteyi Tanımlayan Bel Çevresi Değerleri

Toplum	Bel Çevresi (cm)	
	Erkek	Kadın
Amerika Birleşik Devletleri	≥ 102	≥ 88
Türkiye	≥ 100	≥ 90
Avrupa	≥ 94	≥ 80
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90

Kalça Çevresi:

Kalça çevresi, birey ayakta iken, trokanter majörleri birleştiren hayali çizgiden en geniş çapı ölçerek elde edilir. Bu ölçüm, alt vücut bölgesinde yer alan subkutan yağ doku miktarı ile ilgili bilgi verir (43). Kalça çevresi ölçümü, tek başına çok sık kullanılmamaktadır, çünkü yapılan çalışmalarda, gluteal-femoral tip yağlanmanın metabolik bozukluklarla

ilişkisi çok sınırlı bulunmuştur. Kalça çevresinin klinik önemi bel-kalça oranı hesabında kullanılmasıdır (44).



Şekil 4 Kalça Çevresi Ölçümü

Bel-Kalça Oranı (BKO):

BKO'nın ya da bel çevresinin arttığı durum, santral (visseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılır ve santral obezite, IDF tarafından metabolik sendromun ana komponenti olarak kabul edilmiştir (2). DSÖ'ne göre, BKO'nın kadınlarda $\geq 0,85$, erkeklerde $\geq 0,9$ olması, metabolik açıdan riskli olarak görülmektedir (45). Yapılan bir çalışmada, obez kadınların diyabet riskinin 3,7 kat artmasına karşılık, santral obezitesi olan kadınlarda bu oran 10,3 kat olarak bulunmuştur (46). Bu sonuç ise yağ miktarından çok, yağ dağılımının önemini göstermektedir.

Bel-Boy Oranı:

Bel-boy oranı da, yine bel-kalça oranı gibi pratik bir şekilde hesaplanabilen, metabolik risk açısından, gündelik kullanımda hızlı ve güvenilir bilgi sağlayabileceğimiz bir antropometrik ölçümdür. Bel-boy oranının cinsiyetten bağımsız olarak $\geq 0,5$ olması abdominal yağlanma artışının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (2). 2017 yılında yapılan bir çalışmada, vücut yağ oranını tahmin etme gücü açısından, antropometrik yöntemler karşılaştırılmış, en iyi tahmin eden yöntemlerin bel çevresi ve bel-boy oranı olduğu tespit edilmiştir (47).

Boyun Çevresi:

Boyun çevresi, görece yeni olarak adlandırabileceğimiz bir antropometrik ölçüm yöntemidir. “Brezilya Metabolik Sendrom Çalışmasında”, boyun çevresi ile HOMA-IR (HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=Insulin Resistance), trigliserit ve açlık insülin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (48). 2017 yılında Kut ve arkadaşlarının yaptığı, metabolik sendromu olan hastalarda boyun çevresi ile visseral yağlanma ilişkisini araştıran çalışmada, Metabolik Sendrom için Boyun Çevresinin kesme değeri erkek hastalarda 37,75 cm ve kadın hastalarda 34,75 cm olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada cinsiyetten bağımsız olarak boyun çevresi ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon olduğu da bildirilmiştir (49).



Şekil 5 Boyun Çevresi Ölçümü

Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK):

Bu yöntemde, biceps, triseps, subskapular ve suprailiak bölgelerdeki deri kıvrım kalınlıkları, bir çeşit pergel olan kaliper yardımıyla ölçülür, sonrasında ölçülen DKK'ları çeşitli denklemler aracılığıyla vücut yağına çevrilir (50). En sık kullanılan bölgeler, triseps ve subskapular bölgelerdir. Trisepste, kadınlarda ≥ 30 mm, erkeklerde ≥ 19 mm değerler, subskapular bölgede ise kadınlarda ≥ 27 mm, erkeklerde ≥ 22 mm değerler obeziteyi desteklemektedir (29).

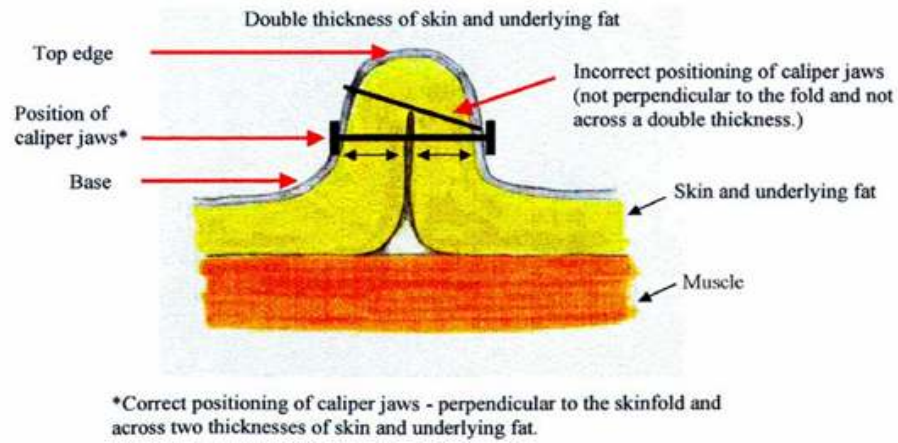
Deri kıvrım kalınlığından vücut yağ miktarı ve yağsız vücut kütlesini hesaplamak için, triseps, subskapular, biceps ve suprailiak deri kıvrım kalınlıkları ölçülür. Dört deri kıvrım kalınlığının toplamı kullanılarak Durnin ve Womersley'in hazırladığı tabloya göre değerlendirme yapılır (51). Durnin ve Womersley formülünde, triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerdeki dört DKK toplamının logaritması, yaş ve cinsiyet faktörlerini kullanmaktadır. Bu formüle göre bulunan değer Siri denklemine konarak total vücut yağ

yüzdesi hesaplanır. Bu denklem ile vücut yoğunluğundan vücudun yağ oranı hesaplanabilmektedir.

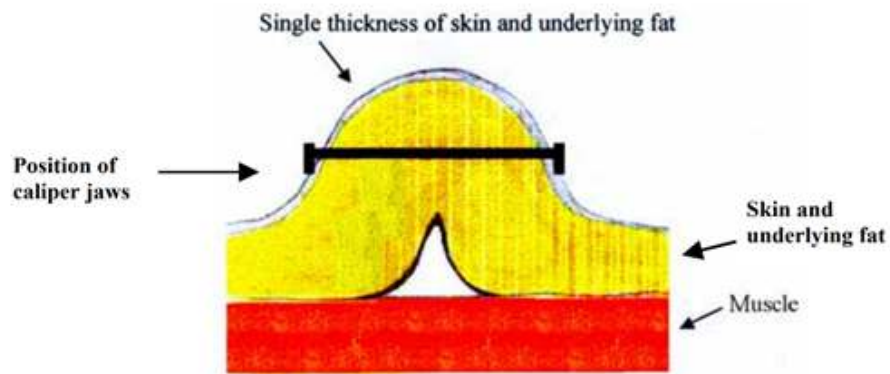
$$\text{Total Vücut Yağ Yüzdesi} = (4,95 / \text{yoğunluk} - 4,50) \times 100 \text{ siri}$$

Bu formülle bulunan değer vücut ağırlığı ile çarpılırsa total vücut yağ miktarı "Kg" cinsinden hesaplanmış olur (51).

Bu yöntemin en önemli kısıtlılığı, yaşla beraber yağ miktarı artarken, deri kıvrım kalınlığının aynı oranda artmamasıdır, bu sebeple yaşlı hastalarda yöntem yanıltıcı olabilmektedir (50).



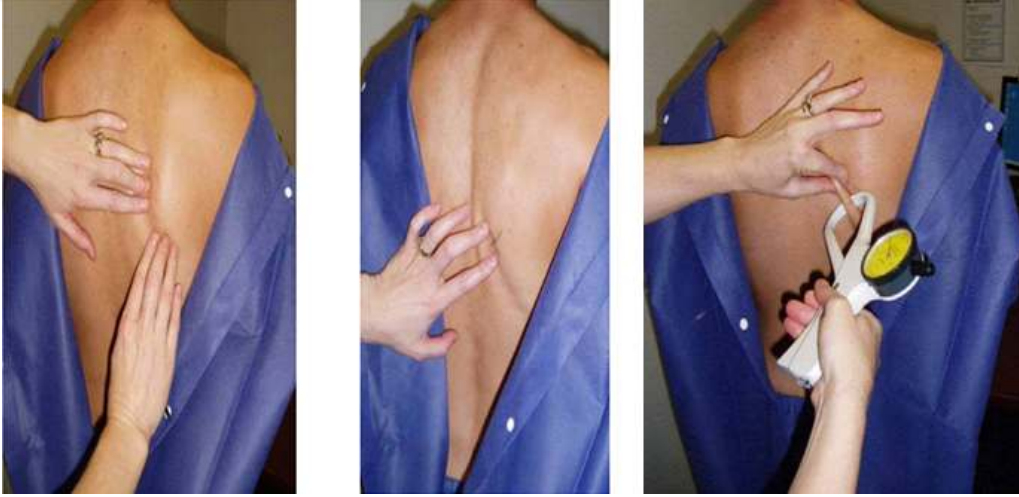
Şekil 6 Doğru Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (52)



Şekil 7 Yanlış Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (52)



Şekil 8 Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (52)



Şekil 9 Subskapular Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (52)

Visseral Adipozite İndeksi (VAİ):

VAİ, cinsiyete göre değişen, VKİ, bel çevresi, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ve trigliserid düzeyinin kullanılarak hesaplandığı matematiksel bir yöntemdir. VAİ, henüz metabolik sendrom oluşmadan, yağ dokusu disfonksiyonunu tahmin edebilmektedir. Bu sayede kardiyometabolik risk önceden tahmin edilebilmektedir. VAİ'nin kesim noktaları yaşa göre değişmektedir ve yağ dokusu disfonksiyonunu hafif, orta, ağır olarak sınıflandırmaktadır (53).

$$KADIN = \left(\frac{Bel \text{ Çevresi}}{36,58 + (1,86 \times VKİ)} \right) \times \frac{Trigliserit}{0,81} \times \frac{1,52}{HDL}$$

$$ERKEK = \left(\frac{Bel \text{ Çevresi}}{39,68 + (1,88 \times VKİ)} \right) \times \frac{Trigliserit}{1,03} \times \frac{1,31}{HDL}$$

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

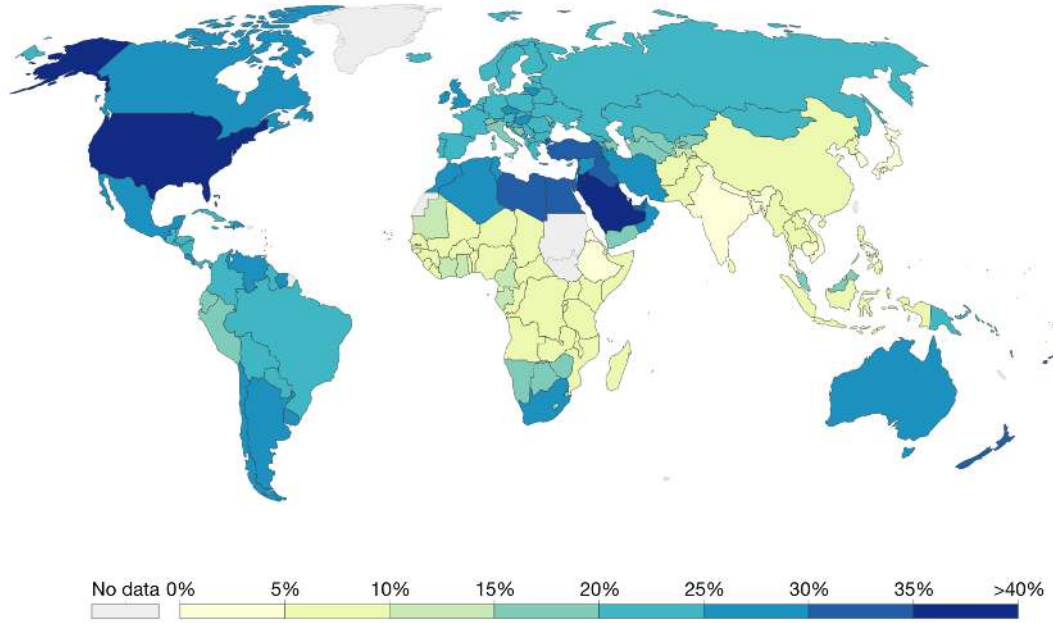
Dünyada Obezite

Obezite, dünya genelinde sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Obezitenin eskiden daha çok yüksek ya da üst-orta gelir grubunun bir sağlık sorunu olduğu düşünülmekteydi, ancak günümüzde, düşük gelirli toplumlarda da ciddi bir hastalık yüküne neden olduğu bilinmektedir (2). DSÖ'ye göre 2016 yılında dünya genelinde, erişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdir. 5-19 yaş arası çocuk ve adölesanlarda ise, 350 milyon obez veya fazla kilolu bulunmaktadır. 2019 yılında, dünya genelinde 38 milyon 5 yaş altı fazla kilolu veya obez çocuk olduğu tespit edilmiştir (54). Özellikle çocuklardaki obezite prevalansındaki artış, önümüzdeki yıllar için tehlike arz etmektedir. Artışlar böyle devam ederse, 2030 yılında dünyadaki yetişkin nüfusun %38'inin aşırı kilolu, %20'sinin ise obez olacağı tahmin edilmektedir (55).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), sedanter yaşam tarzının ve hazır yemek kültürünün en yaygın olduğu ülke olarak, obezitenin de en fazla görüldüğü ülkedir. 2020 Şubat'ta yayımlanan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) raporuna göre ABD'de 2017-2018 yıllarında obezite prevalansı %42,4'tür ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ciddi obezite ($VKİ \geq 40$) prevalansı ise %9,2'dir ve kadınlarda daha fazla bulunmuştur. Yaş gruplarına göre bakıldığında ise, ciddi obezite en fazla 40-59 yaşlar arasında tespit edilmiştir (56). Yapılan tahminler 2030 yılında prevalansın %50 civarında olacağını göstermektedir (2).

Share of adults that are obese, 2016

Obesity is defined as having a body-mass index (BMI) equal to or greater than 30. BMI is a person's weight in kilograms divided by his or her height in metres squared.



Source: WHO, Global Health Observatory

OurWorldInData.org/obesity • CC BY

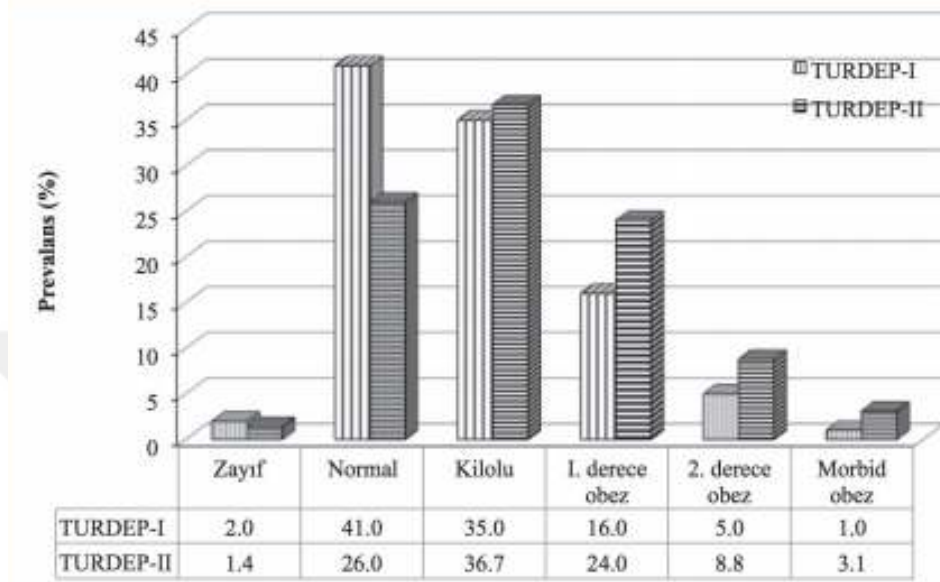
Şekil 10 DSÖ'ye Göre 2016 Obezite Prevalansı

Türkiye'de Obezite

Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında yapılmış olan, 20 yaş üzeri 24788 kişiyi inceleyen, çok merkezli TURDEP-1 Çalışması'nda obezite prevalansı %22,3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) iken, bu çalışmadan 12 yıl sonra aynı merkezlerde yapılan TURDEP-2 Çalışması'nda bu oran %35'e (kadınlarda %44, erkeklerde %27) yükselmiştir (41, 57). Özellikle erkeklerdeki artış oranı dikkat çekicidir. Santral obezite prevalansı ise %53 (kadınlarda %64, erkeklerde %35) olarak tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde, obezite prevalansı 20'li yaşlardan itibaren artarak, erkeklerde 45-64 yaş grubunda, kadınlarda ise 45-74 yaş grubunda en yüksek seviyeyi görür (41). 12 yıl içinde morbid obezite sıklığı ise %1'den, %3,1'e çıkmıştır (41,57).

2017'de yapılan, DSÖ onaylı STEPwise yaklaşımının kullanıldığı "Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı" çalışmasında 15 yaş üstündeki obezite prevalansı %28,8 (kadınlarda %35,9, erkeklerde %21,6) olarak tespit edilmiştir. Çalışmada ortalama VKİ kadınlarda 28,3, erkeklerde 26,6

bulunmuştur (58). 2019 yılında yayımlanan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda 15 yaş ve üzeri 24000 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda fazla kilolu prevalansı %34, obezite prevalansı ise %27,8 bulunmuştur. Ayrıca morbid obezite sıklığı %3,7 bulunmuştur (59).



Şekil 11 TURDEP 1 ve TURDEP 2 Çalışmalarına göre Obezite Prevalansının yıllara göre değişimi

2.1.4. Etyopatogenez

Obezite temelde, fazla enerji alımına ve/veya az enerji harcanmasına bağlı gelişen, enerji homeostazındaki bozukluktur (2). Altta yatan mekanizmaların (nöroendokrin nedenler, genetik yatkınlık, intestinal mikrobiota değişimi) ve oluşumunu hızlandıran (aşırı kalorili beslenme, fiziksel inaktivite, epigenetik, çevresel toksinler, sosyokültürel faktörler, uyku bozuklukları, emosyonel stres) faktörlerin fazlalığı obezite tedavisinde neden zorlanıldığını açıklamaktadır (2, 3).

Patogenez

Obezite ile ilişkili olduğu gösterilen genler, MC4R (melanokortin 4 reseptörü), LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör, β 3-adrenerjik reseptör, laktaz, MTNR1B (melatonin reseptör 1B), TLR4

(toll like reseptör 4), ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 ve FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1)'dir. Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarında (Genom Wide Association Studies=GWAS) mevcut obez olguların sadece %2'lik kısmının tek nükleotid polimorfizmi ile açıklanabileceği bildirilmiştir (60). Bu genlerde ortaya çıkan mutasyonlar, obeziteye zemin hazırlamaktadır. Üstüne çevresel toksinler veya yüksek yağlı diyetler eklendiğinde ise, ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişiklikler meydana gelir. Bu şekilde kişide besin alımı ve yağ miktarı artar (2).

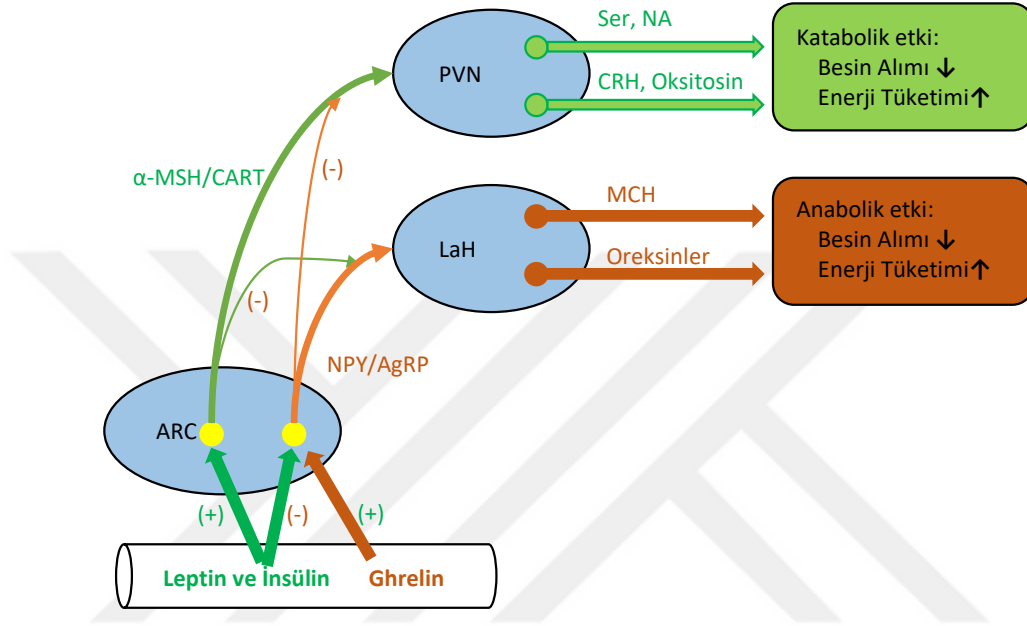
İştahın düzenlenmesi hipotalamusta gerçekleşmektedir. Hipotalamustaki arkuat nükleus (ARC), ventromedial, dorsomedial, paraventriküler ve lateral hipotalamik bölge enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (61).

İştah düzenlenmesine aracılık eden başlıca moleküller, yağ dokusundan salgılanan leptin ve pankreastan salgılanan insülin dir. Leptin, vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olarak kanda bulunur ve santral sinir sistemine geçer. Arkuat nükleusta, anoreksijenik (iştah azaltıcı) nöronları uyarırken, oreksijenik (iştah arttırıcı) nöronları inhibe eder (62). Leptinin, arkuat nükleusta proopi melanokortinin (POMC) α MSH'a (Melanosit Uyarıcı Hormon) dönüşümünü uyardığı düşünülmektedir. α MSH, G protein kenetli reseptörlerine bağlanıp cAMP (siklik Adenozin Monofosfat) seviyesini arttırmak yoluyla MC4R ifadesini arttırır. Tokluk düzenleyicisi olan POMC genindeki fonksiyon kaybı sonucunda hipotalamik leptin-melanokortin yolağında ifade edilen α MSH'ın MC3R ve MC4R'ne bağlanma eksikliği nedeniyle obezite gelişir (63).

Nöropeptid Y ve Agouti-related peptide (AgRP), arkuat nükleusun oreksijenik nöronlarının salgıladığı en önemli peptitlerdir (63). Ghrelin bu nöronları uyarırken, leptin ve insülin baskılamaktadır. Nöropeptid Y ve GABA (Gama-Aminobütirik Asit), anoreksijenik nöronlarda α MSH oluşumunu ve salgılanmasını inhibe ederken, AgRP ise, paraventriküler nükleusta, MC4R'yi inhibe ederek beyinde açlık hissinin oluşmasına neden olur (64).

Beyaz yağ dokusunun esas görevi enerji depolamakken, kahverengi yağ dokusu ise, enerjinin harcanmasından sorumludur. Subkutan yağ dokuda adipogenezin bozulması, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışı na, adiposit hipertrofisine ve adiposit disfonksiyonuna neden olur. Aynı zamanda bazı organlarda da (karaciğer, kalp, pankreas,

kas, böbrek) ektopik olarak yağ birikimi olur. Ektopik yağ birikimi, inflamasyona, insülin direncine ve metabolik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Adipositlerden, artmış inflamasyonla ilişkili olarak pek çok sitokin salgılanır, bu da vasküler disfonksiyona yol açar (65, 66). Vasküler disfonksiyon ise, obezitenin kardiyometabolik komplikasyonlarının altında yatan ana mekanizmadır.



Şekil 12 Leptin, İnsülin ve Ghrelinin İştah Üzerine Etkileri

Etiyoloji

Obezite, multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalıktır. Fazla sayıda ve iç içe geçmiş nedenleri olduğu için, tedavisi de oldukça zorlu olmaktadır. Genetik, nörolojik, endokrinolojik, çevresel, psikolojik, sosyokültürel pek çok faktör obezite gelişiminde rol oynamaktadır.

Genetik Faktörler:

Yapılan çalışmalarda, obezitede genetiğin rolü %25-40 oranında bulunmuştur (67). Aile öyküsünde obezitenin olması riski arttırmaktadır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, her 2 ebeveyni de obez olan çocukların obezite riskinin 8 kat arttığı bulunmuştur (68).

Endokrin Nedenler:

Obeziteye neden olan başlıca endokrin nedenler, hipotiroidizm, Cushing Sendromu, Polikistik Over Sendromu (PKOS) ve büyüme hormonu eksikliğidir. Hipotiroidizm, en sık karşılaşılan hormonal bozukluklardan ve metabolik hızda azalma ile karakterizedir. Metabolik hızda azalmaya bağlı olarak, erişkinlerde orta düzeyde kilo artışı meydana gelir. Ancak, sadece hipotiroidizm kaynaklı aşikâr obezite oluşumu çok nadir görülür (69, 70). Cushing Sendromunda primer patoloji, kortizoldeki aşırı yükseklidir. Hipofiz adenomları, ACTH (adrenokortikotrop hormon) ve CRH'nin (Kortikotropin salgılatıcı hormon) ektopik üretimi, adrenal kortikal adenom ve karsinomlar ile ekzojen kortizol alımından kaynaklanabilir (3). Kronik hiperkortizolizmin bulguları arasında santral obezite, hipertansiyon, pleorik aydede yüzü, mor strialar, glukoz intoleransı, diabetes mellitus, gonadal disfonksiyon, hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsutizm vb), osteoporoz, proksimal kas zayıflığı, ve psikolojik bozukluklar (depresyon, mani, psikoz) bulunmaktadır (71). Tanı için, 24 saatlik idrarda kortizol, 1mg deksametazon supresyon testi, gece tükürük kortizolü testi, İnferior Petrozal Venöz Örnekleme ve santral görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (3, 71). Polikistik over sendromu (PKOS), metabolik ve endokrinolojik bozuklukların bulunduğu kompleks bir hastalıktır (72, 73). PKOS patogenezi net olarak açıklanamamakla birlikte, multifaktöriyel sebepler suçlanmaktadır. Bu sebeplerin başında ise post-reseptör bağlanma defekti sonucu gelişen insülin direnci ve glukokortikoid reseptör protein konsantrasyonunda artış gelmektedir (74). Hiperinsülinemi ve obezitede artan inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri overyan androjen üretimini arttırmaktadır (2). Obezite ve PKOS arasında çift yönlü bir neden sonuç ilişkisi bulunmaktadır (2, 74).

İlaçlar:

Günlük pratikte sık kullanılan bazı ilaçların yan etkisi vücut ağırlığında artıştır. Fazla kilosu olan hastalarda kullandığı ilaçların da sorgulanması gerekmektedir. İlaçlar çoğunlukla enerji tüketimini azaltarak ya da iştah merkezini etkileyerek kilo artışına sebep olur (75). Kilo artışı yapabilen ilaçlar **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Obeziteye Sebep Olan İlaçlar

Steroid hormonlar: Glukokortikoidler, östrojenler, progestinler, testosteron, tamoksifen

Antidiyabetikler: İnsülinler, sülfonilüreler, thiozolidinedionlar

Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar, MAO (Monoamin Oksidaz) inhibitörleri, mirtazapin, paroksetin

Antipsikotikler: Olanzapin, klonazepam, risperidon

Duygudurum düzenleyicileri: Lityum

Antikonvulzanlar ve antiepileptikler: Karbamazepin, gabapentin, valproat

Kalsiyum Kanal Blokörleri: Nifedipin, amlodipin

Antineoplastik Ajanlar: Siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil, aromataz inhibitörleri

Uyku Bozuklukları:

ABD’de yapılan, yaklaşık 54000 erişkinin dahil edildiği bir çalışmada, obeziteyle çok az uyuma (≤ 6 saat) ve çok fazla uyuma (≥ 10 saat) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (76). Uyku süresinin kısalması, yüksek ghrelin, yüksek kortizol, yüksek insülin ve düşük leptin seviyeleri ile ilişkilidir. Bu değişiklikler kilo alımını sağlar ve yetersiz süre uyuyan hastalar kalori alımını kısıtlasalar da istenilen kadar kilo veremezler (77). Ayrıca, obez hastalarda sorgulanması gereken bir diğer konu da, Obstrüktif Uyku Apne Sendromudur (Obstructive Sleep Apnea Syndrome=OSAS). Türk Toraks Derneğinin çalışmasına göre OSAS riski VKİ>29 olanlarda 8-12 kat artmıştır (78). Diğer yandan uyku apnesinin proinflatuvar süreci de, obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimine katkıda bulunmaktadır (3).

Psikososyal Stres:

Yeme davranışı, psikolojik durumla ilişkilidir. Stres, depresyon, anksiyete gibi psikolojik durumlarda, kişi bu istenmeyen duygulardan kaçınmak için gıda alımını değiştirir, hem yüksek glisemik indeksli hem de fazla gıda alımına yönelir, böylece kilo artışı da kaçınılmaz olur (79). Dopamin yetersizliği olan kişiler mutlu hissetmek için bu

eksikliklerini dışarıdan kapama eğiliminde ve yeme bağımlılığına yatkındır (80). Bununla birlikte, psikososyal stres cevabında artan kortizol, abdominal bölgede yağ depolanmasında artışa sebep olur. Stresörlerin değiştirilemediği zamanlarda bile, eğer strese verilen yanıt kontrol edilebilirse, kilo artışı engellenebilir (3).

Beslenme Alışkanlıkları ve Yeme Bozuklukları:

Son 50 yılda, tüm dünyada beslenme alışkanlıkları çok değişmiş, sağlıklı yöne doğru kaymıştır. Daha az hacimde daha fazla enerji içeren, düşük lifli, yüksek oranda işlenmiş gıda alımının artışı, zamanla obez nüfusunun artışına ve obezitenin neden olduğu komorbiditelerin daha fazla görülmesine yol açmıştır (3). 2013 yılında yapılan, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, 18-35 yaş arasındaki fazla kilolu ve obez erkekler, 2 gruba ayrılmış ve gruplar, sadece glisemik indeksi farklı olan yemekler yemiştir. Yemek sonrası 4. Saatte yapılan beyin görüntülemelerinde, yüksek glisemik indeksli yemek yiyen grupta, bağımlılıklar için (alkol ya da madde bağımlılığı gibi) “sıfır noktası” olarak nitelendirilen nukleus accumbenste şiddetli aktivasyon gözlenmiştir. Çalışmanın en dikkat çekici sonuçlarından biri de, nukleus accumbensteki aktivite artışının, yüksek glisemik indeksli yemek yiyen bütün deneklerde olmasıdır, bu sonuç istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları “yeme bağımlılığı” kavramını destekler niteliktedir (81). Yeme bağımlılığı tanısı şimdilik yaygın olarak kabul görmese de Gunnars ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan birtakım kriterleri bulunmaktadır. Bu belirtilerden 4 ya da 5 tanesinin varlığı bireyde yeme bağımlılığı olabileceğini düşündürür (10). Bu belirtiler şu şekilde sıralanır:

- Tıka-basa doygun hissetmeye karşın bazı yiyeceklere aşırma
- Bu gıdaları yemeye başladığında kendine engel olamama ve gereğinden fazla yeme
- Bu besinleri tükettikten sonra çok fazla dolu- tıkanmışlık hissi yaşama
- Bazı besinleri tüketirken devamlı suçluluk duymak ama buna karşın kısa süre sonra kendini bu gıdaları tüketirken bulma
- Aşırılan gıdaları neden yemesi gerektiği hususunda sık sık mazeretler üretme
- Yemeyi azaltma veya durdurma konusunda başarısız girişimler
- Sağlıksız besinleri tükettiğini çevresindeki bireylerden gizleme
- Fiziksel zarara neden olduğunu bilmesine bu gıdaları tüketmeyi kontrol edememe (82).

Son yıllarda şehir nüfusunun hızla artması ve buna bağlı artan iş yükü nedeniyle, kişiler sağlıklı gıda hazırlamak için, eskisi kadar zaman ayıramamaktadır. Hızlanan iş yaşamı ile birlikte, geleneksel akşam yemeği alışkanlıkları azalmış, aileler birlikte ve tencere yemekleri ile yemek yeme alışkanlıklarını kaybetmiştir (83). Bunun sonucu olarak artan fast food zincirleri, kişilere ucuz ve kolay erişilebilir karın doyurma seçenekleri sunmuştur. Bunun dışında, ambalajlı ürünler ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin artışı da, özellikle çocuklardaki obezite artışına katkıda bulunmaktadır (83).

Obeziteden koruyucu olduğu bilinen en önemli faktör ise, anne sütüyle yeterli beslenmedir. Yapılan çalışmalar, ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenmenin ve emzirmenin en az 2 yıl sürmesinin, obeziteye karşı koruyucu olduğunu belirtmektedir. Emzirilerek geçirilen her 1 ayda, obezite riskinde %4'lük bir azalmanın meydana geldiği düşünülmektedir (3). Süt çocukluğu döneminde obezite için risk faktörleri mama ile beslenme ve ek gıdalara zamanından önce başlanmasıdır. Ayrıca muhallebi gibi şeker oranı yüksek gıdalarla ve biberonla beslemek de obezite riskini arttıran faktörlerdir (84).

Yaşamın bir diğer özel dönemi olan yaşlılıkta beslenme değişen metabolik ve fiziksel koşullara göre düzenlenmelidir (85). Obezite daha çok 75 yaş altını tehdit etmekteyken, malnütrisyon ise özellikle 85 yaş üstünün bir sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşlılarda yetersiz beslenme mortalite ile ilişkilendirilen faktörlerdendir (86). Yaşlılık döneminde vücut kompozisyonu ve gereksinimler değişmektedir. Vücut yağsız kitle oranı azalır, kalsiyum depoları düşer, susuzluk hissi azalır ve yaşlı bireyler dehidratasyona daha meyilli hale gelir. Ayrıca yaşla birlikte görülme sıklıkları artan Tip2 DM, HT, kardiyovasküler hastalıklar da uygun beslenme düzeni gerektirmektedir (85). Enerji gereksiniminin %60'ı karbonhidratlardan, %25'i ise yağlardan karşılanmalıdır. Yaşlılıkta sık gördüğümüz kırık, ağır enfeksiyon, majör cerrahi gibi durumlarda protein gereksinimi artar, ancak proteini miktarını ayarlarken, böbrek fonksiyonları da göz önünde bulundurulmalıdır (85).

Yeme bozukluklarının da obeziteye neden olduğu bilinmektedir. Sık görülen bazı yeme bozuklukları; gece yeme sendromu, tıknırcasına yeme bozukluğu, sosyal yiyececilik ve atıştırma (72). Gece yeme sendromu, obezlerde sık görülen, kişinin aldığı toplam kalorisinin en az %25inin (çoğunlukla %50si) akşam yemeği ile ertesi sabahki kahvaltı arasında olduğu bir yeme bozukluğudur. Kişi uykusundan uyanıp yediği için, uyku

kalitesini de etkilemektedir (2). Sosyal yiyeçilik, kişinin işi ya da sosyal statüsü gereği, sık sık yağdan zengin yiyeceklerin ve alkolün bulunduğu toplantılara katılması durumudur. Dikkat edilmezse bu durum da obeziteye neden olabilmektedir (87). Tıkınırcasına yeme, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından ‘belirli bir zaman içinde, benzer koşullarda ve benzer sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden daha fazla miktarda yemek’ şeklinde tanımlamıştır (88). Erişkin popülasyonda en sık görülen yeme bozukluğudur (89). Tıkınırcasına yeme bozukluğu kadınlarda daha sık görülmektedir. DSM-V kriterlerine göre tanı koyabilmek için, tıkınırcasına yemenin haftada en az 2 kez olması ve bu durumun en az 6 aydır devam etmesi gerekir (90). Uygunsuz telafi edici davranışların (kusma ya da laksatif kullanımı gibi) olmaması blumia nervosadan ayrımını sağlar (87). Bu bozuklukların uygun ve kalıcı yönetimi hem psikoterapi çeşitlerinden birini içeren psikiyatrik tedavi, hem de obezite tedavilerini içeren geniş kapsamlı ve bütüncül olmalıdır, aksi durumda hem sorun tam anlamıyla çözülemeyecek, hem de kalıcı olmayacaktır (87).

Azalmış Fiziksel Aktivite:

Son yıllarda gelişen teknolojiyle beraber, beden gücü ile çalışan nüfus azalmış, daha çok masa ve bilgisayar başında oturarak çalışan nüfus artmıştır. Ev ve işyerlerinde mekanik yardımcılardan daha fazla kullanılması ve ulaşım ihtiyacının daha çok özel ve toplu araçlarla karşılanması, toplumu hareketsizliğe itmiştir. Bütün bu koşullara ek olarak, son 1 yılda Yeni Tip Koronavirüs (SARS-COV-2) Pandemisi ile birlikte, tüm dünyada insanlar, çok daha fazla hareketsiz kalmışlardır. Bu süreçte, evden çalışılmış ve teknoloji kullanımı (toplantılarda, uzaktan eğitimde, sosyal görüşmelerde) çok fazla artmıştır. Bu da beraberinde hareketsizliği getirmiştir.

DSÖ verilerine göre, 2019 yılında, dünya genelinde erişkin nüfusun %31’i yetersiz fiziksel aktiviteye sahiptir. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri (2017) Çalışmasına göre Türkiye’de etkili bir fiziksel aktiviteye katılmayanların yüzdesi %81,3’tür (erkekler %70,1; kadınlar %92,2). Aynı çalışmada günlük ortalama fiziksel aktivite zamanı 30 dakika bulunmuş ve erkeklerde fiziksel aktivite için harcanan toplam zaman kadınlardan yaklaşık 3 katı kadardır (58).

DSÖ haftada en az 150 dk orta düzeyde veya 75 dk yüksek düzeyde fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir (91) Maksimum kalp hızı 220’den yaşın çıkarılması ile bulunur, Maksimum kalp hızının %40-50’si hedeflenen egzersizler düşük düzeyde, %50-70’inin

hedeflendiği egzersizler orta düzeyde, %70-90'ının hedeflendiği egzersizler de yüksek düzeyde olarak tanımlanmaktadır (2). İlerleyen yaşlarda fiziksel aktivite ile ilgili bir takım endişeler ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bir hastaya egzersiz önerirken, hastanın yaşamı boyunca sürdürdüğü fizik aktivite şekli ve miktarı, kardiyovasküler riskleri, varsa kronik hastalıklarının getirdiği kısıtlılıklar, düşme riski ve hastanın tercihleri ve endişeleri göz önünde bulundurulmalıdır (92). Özellikle ileri yaşlarda başlanacak egzersizler düşük seviyeden başlanıp, bireyin genel sağlık durumuna göre kademeli olarak arttırılırsa, hem hastaların adaptasyonu daha kolay olacaktır hem de olası kardiyovasküler olaylar ve düşme, sakatlanma, kırık gibi istenmeyen olaylar daha az görülecektir (86).

DSÖ, fiziksel aktiviteyi destekleyen bir program yürütmekte olup, küresel açıdan, fiziksel inaktiviteyi 2025 yılına kadar %10, 2030 yılına kadar %15 azaltmayı hedeflemektedir (93). Fiziksel aktivitenin azalması obeziteye neden olabilmekle birlikte, diğer yandan da kilonun artışı fiziksel aktiviteyi daha çok kısıtlayarak, bir kısır döngüye yol açmaktadır (94).

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezitede kardiyometabolik hastalık riski, belirgin olarak artar. Obez hastalarda henüz karbonhidrat metabolizması bozulmadan, insülin direnci ve adiponektinlerin salgılanmasına bağlı olarak, endotelial disfonksiyon ve vasküler inflamasyon gelişebilir. Bu da ateroskleroza neden olarak pek çok komplikasyona neden olur (2). Obezitenin başlıca komplikasyonları **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 5 Obezitenin Komplikasyonları

1.Endokrinolojik ve Metabolik
• Metabolik Sendrom • Prediyabet-Diyabet • Dislipidemi • Polikistik Over Sendromu • Gonadal disfonksiyon
2.Kardiyovasküler
• Hipertansiyon (HT) • Ateroskleroz • Koroner Arter Hastalığı
3.Gastrointestinal
• Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) • Gastroözofagial Reflü • Kolelitiazis • Pankreatit
4.Solunumsal
• Obstrüktif Uyku Apnesi • Obezite Hipoventilasyon Sendromu • Astım
5.Psikolojik
• Sosyal izolasyon • Zayıf benlik saygısı ve çarpık beden imgesi • Depresyon
6.Ortopedik
• Osteoartrit • Genu varum ve valgum • Femur başı epifiz kayması
7.Dermatolojik Lezyonlar
• Akantozis Nigrikans • Stria • İntertrigo
8.Kanser
• Kolon • Meme • Endometrium • Özofagus

Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MetS), abdominal obeziteyle yakından ilişkili, birden fazla sorunun birarada bulunduğu ve pek çok kardiyometabolik hastalığa zemin hazırlayan bir endokrinopatidir. Obezitenin insülin direncine neden olarak tetiği çektiği metabolik sendrom zamanla prediyabete ilerler (2). MetS tanısında en çok kullanılan tanı kriterleri, 2001 yılında NCEP-ATPIII (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) tarafından tanımlanmış ve 2005 yılında AHA/NHLBI (American

Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) tarafından revize edilmiştir. MetS tanısı koyabilmek için bu kriterlerden en az 3'ünün varlığı gereklidir (95,96). Revize NCEP-ATPIII kriterleri **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6 NCEP-ATPIII Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin ≥ 88 cm (K), ≥ 102 cm (E)
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da spesifik tedavi alıyor olmak
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak
Trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dl ya da spesifik tedavi alıyor olmak
HDL Kolesterol	< 50 mg/dl (K), < 40 mg/dl (E) ya da spesifik tedavi alıyor olmak
K: Kadın E: Erkek HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein	

2004 yılında IDF tarafından, MetS için bir konsensus oluşturuldu ve abdominal obezite, olmazsa olmaz kriter olarak belirlendi. Buna göre, abdominal obezitenin yanında 2 kriter daha bulunması tanı koydurucudur. IDF ayrıca, net bir bilimsel veriye dayanmamakla birlikte, bel çevresi değerleri için etnik sınırların kullanımını önermiştir (97).

Türkiye'de 2013 yılında yapılan bir çalışmada MetS prevalansı NCEP-ATPIII kriterlerine göre %36,6, IDF kriterlerine göre ise %44 bulunmuştur (98).

Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Mellitus (DM)

Prediyabet, plazma glukoz düzeylerinin normalden yüksek, DM için belirlenen referans değerlerinden düşük olduğu durumdur. Prediyabette, sadece açlık, sadece tokluk veya her iki plazma glukoz düzeyi yüksek olabilir. Hem açlık hem de tokluk plazma düzeyinin yüksek olduğu durum, glukoz metabolizmasının daha ileri düzeyde bozulduğunu gösterir (4). Aşikâr DM, İzole BAG (Bozulmuş Açlık Glukozu), izole BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) ve BAG+BGT için belirlenen tanı kriterleri **Tablo 7**'de verilmiştir. Tip2 DM tanısı tanı kriterlerinden biri kullanılarak konulduğunda başka bir gün ikinci ölçümle teyit edilir (4).

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği, Amerika Diyabet Derneği (ADA) ve IDF'nin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından, HbA1C (Glikozile Hemoglobin=Hemoglobin A1C) değeri %5,7-6,4 aralığında bulunan hastaların diyabet açısından yüksek riskli grupta oldukları bildirilmiş ve bu grubun koruma programlarına alınması gerektiği vurgulanmıştır (99). TURDEP-II çalışmasında ise, bu grupta bulunan kişilerdeki glukoz metabolizması bozukluğunun BAG+BGT'ye yakın ciddiyette olduğunu göstermiştir (41). HbA1C ölçümünün standardizasyonundaki sorunlar nedeniyle Türkiye'de HbA1C ölçümü hala tanı aracı olarak kullanılmamaktadır (4). HbA1C farklı laboratuvarlarda çok farklı ölçüm teknikleriyle ölçülebilmektedir. 1993 yılında Amerika'da National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) kurulmuş ve çevre laboratuvarların HbA1c ölçüm metodlarını DCCT'ye (Diabetes Control and Calibration Trial) göre kalibre etmeleri istemiştir. DCCT'nin kullandığı prosedür pek çok ölçüm metodunu standardize etmek için kullanılan bir yöntem olsa da uluslararası kabul edilmiş referans bir yöntem değildir (100). 2001 yılında International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) yeni iki metod olarak elektrosprey kütle spektrometrisi (ES-MS) ve kapiller elektroforezi önermiştir (101).

Tablo 7 Tip2 Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri (4)

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG (≥8 sa açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2. sa PG (75 gr glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DM Semptomları	-	-	-
APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, 2. Sa PG: 2. Saat plazma glukozu DM: Diyabetes Mellitus BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı				

Prediyabeti olan hastaların, kontrol altında olması ve yılda 1 kere glukoz metabolizması ile ilgili ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Prediyabet eşlik etsin veya etmesin MetS olan

obez hastaların DM'e ilerlememesi için kilo vermesi çok önemlidir. Bunun için hastalara yaşam tarzı değişiklikleri anlatılmalı ve belli aralıklarla kontrole çağırılmalıdır (2).

DM, obezite ile çok yakın ilişkili, prevalansı, obezite prevalansına paralel olarak artan bir metabolik hastalıktır. IDF verilerine göre 2019 yılında küresel DM prevalansı %9,3'tür. 2030 yılında %10,2, 2045 yılında ise %10,9 olması tahmin edilmektedir (102). DSÖ, yeni tanı alan DM hastalarının %65-80'inin fazla kilolu ya da obez olduğunu bildirmektedir (103). Türkiye'de yapılmış en kapsamlı epidemiyolojik çalışma olan TURDEP-2 sonuçlarına göre Türkiye'deki Tip2 DM prevalansı ise %13,7'dir (41). TURDEP-1 çalışması ile karşılaştırıldığında 12 yılda aynı merkezlerde Tip2 DM'te %90, prediyabette ise %106'lık artış gerçekleşmiştir (41,57). 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' raporuna göre Türkiye, 2035 yılında en fazla diyabetik hastanın olacağı ilk 10 ülke arasına girecektir (104).

Obez hastalardaki Tip2 DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ajanların, kilo artışı yapmaması ve mümkünse kilo kaybına yardımcı olması da önemlidir. Kilo kaybı yaptığını bildiğimiz Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri veya Sodyum Glukoz Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri obez hastalarda tercih edilebilir (2).

Dislipidemi

Dislipidemi, obeziteye sıklıkla eşlik eden bir metabolik bozukluktur ve prevalansı Türkiye'de yaklaşık %80'dir (105). Bununla birlikte, dislipidemisi olan hastaların %73'ü obez veya fazla kiloludur (2). Kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörü olan dislipideminin, obeziteyle bu kadar ilişkili olması nedeniyle, NCEP-ATPIII kriterlerine göre 16 yaş üstü obez ve fazla kiloluların, yılda 1 kere dislipidemi açısından taranmasını önermektedir. Tarama paneli TG, HDL Kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) Kolesterol, total kolesterol ve non-HDL kolesterolden oluşmalıdır (106).

Obezlerdeki lipoprotein paterni genellikle, yüksek TG, yüksek LDL kolesterol, yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterolden meydana gelmektedir (106). Obezlerdeki TG artışının nedeni, insülin direncine bağlı hepatik TG yapımının ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol yapımının artması ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt olmasıdır (2). Yüksek

TG değerleri (≥ 150 mg/dl), insülin direnci, diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riski için bağımsız risk faktörüdür (107). Total kolesterol ölçümünün kardiyovasküler risk hesaplanması için önemi vardır. Bunun dışında tek başına kullanılmaz (108).

Serum lipid düzeylerini ASKVH risk açısından optimal, sınırda yüksek ve yüksek riskli düzeyler olarak sınıflamak mümkündür. Bu konuda yapılmış 2 farklı çalışmadan uyarlanan TEMD'in belirlemiş olduğu lipid sınıflaması **Tablo 8**'de verilmiştir (108,109,110). Yapılan çalışmalar, obez ve fazla kilolu hastalarda kilo kaybının, hastalardaki dislipidemi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (2).

Tablo 8 Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırda Yüksek Riskli	Yüksek Riskli
Total Kolesterol	<200 mg/dL	200-239 mg/dL	>240 mg/dL
LDL Kolesterol	<100 mg/dL	130-159 mg/dL	>160 mg/dL >190 mg/dL (çok yüksek)
HDL Kolesterol	≥ 60 mg/dL	40-59 mg/dL (E) 50-59 mg/dL (K)	<40 mg/dL (E) <50 mg/dL (K)
Trigliserid	<150 mg/dL	150-499 mg/dL	500-880 mg/dL ≥ 880 mg/dL (çok yüksek)

Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (111). Yapılan bir metaanalizde, obezlerde kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık %60 daha fazla görüldüğünü bildirilmiştir (112). Obezitenin ilişkili olduğu KVH'lar, ateroskleroz, hipertansiyon (HT), Koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği (KY), serebrovasküler olay (SVO), ve atrial fibrilasyondur (2).

Obezite ve KVH'lar ortak patofizyolojilerinden dolayı birbirine sık eşlik eden durumlardır. KVH patogenezindeki en önemli basamak ateroskleroz, ve aterosklerozla obezite

arasındaki ana ilişki de inflamasyondur (2). Obezitede, artmış visseral yağ dokusu tarafından pro-enflamatuar adipokinler salınır, buna bağlı olarak serbest radikal üretimi artar, oksidatif stres oluşur. Bu süreç ateroskleroza katkıda bulunur (113).

Öyküsünde KY bulunmayan yaklaşık 6000 kişiyi kapsayan Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre, obezite KY gelişme riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. Yine Framingham kohortunda, obezlerde yıllık ani kardiyak ölüm oranı, obez olmayanlara göre 40 kat daha fazla bulunmuştur (114).

Hipertansiyon

Obezite, kardiyak output ve sistemik vasküler direnci artırır. Bu artışta renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direncinin ve obeziteye eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromunun rolleri olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinde sempatik sistem aktivasyonu artar, böbreklerden sodyum ve su reabsorbsiyonu, endotel disfonksiyonu ve damarlarda musküler hipertrofi gelişerek hipertansiyona yol açar (2). Obez hastaların kan basıncı daha sıkı takip edilmeli, obez hipertansifler komplike olmasa bile tedavide agresif davranılmalıdır. İdeal bir antihipertansif ajan dislipidemiye yol açmamalı, insülin direncine neden olmamalı; metabolik durumu bozmamalıdır (115). Hipertansiyonu olan obez bireylerin tedavisinde öncelikle tercih edilecek ilaçlar, sol ventrikül hipertrofisi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle anjiyotensin reseptör blokerler (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleridir. Dirençli vakalarda kalsiyum kanal blokerleri ARB, ACE inhibitörü tedavisine eklenebilir (116).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kronik karaciğer hastalığının en sık görülen formudur (2). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında karaciğerde yağlanma artışı olmakla birlikte, hepatosellüler hasar bulunmamaktadır. Nonalkolik steatohepatitte (NASH) ise, hepatositlerdeki yağlanmaya inflamasyon ve fibrozis eklenir. NAYKH'nın doğal seyrinde olguların yaklaşık %80'i izole yağlı karaciğer veya hafif inflamasyonlu yağlı karaciğer aşamasında kalır. Bu aşamada fibrozise progresyon olmaz. Olguların yaklaşık %7'sinde 6-10 yıl içinde hepatosellüler karsinom gelişir. Yaklaşık %13'ü ise NASH'e ilerler (117).

2016 yılında yapılmış, 45 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, NAYKH olan hastaların %51'inin obez olduğu belirtilmiştir. Aynı metaanalizde hastaların %43'üne metabolik sendrom, %23'üne de Tip2 DM eşlik ettiği bildirilmiştir (118).

NAYKH patogeneğinde insülin direnci ve kronik inflamasyon rol oynamaktadır. Obezite ise her iki duruma da yol açarak NAYKH gelişimini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca obezitede atran TG, karaciğerde birikerek sürece katkıda bulunmaktadır (119).

NAYKH'da transaminazlar, normal veya yükselmiş olabilir. USG, tanıda duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Transaminazların normal sınırlarda olması NAYKH'nı ekarte ettirmez, ancak yüksekse mutlaka USG ile değerlendirilmelidir. NAYHK tanısında, altın standart yöntem ise karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi invaziv bir işlem olduğu için taramada kullanılmaz. TEMD, obez hastalarda transaminaz düzeylerinin rutin değerlendirmenin içinde yer almasını önermektedir (2).

Kolelitiazis

Obezite, artmış kolesterol sentez ve sekresyonuna bağlı olarak, kolelitiazis gelişimini arttıran bir risk faktörüdür. Risk özellikle kadınlarda ve morbid obezlerde daha belirgindir (2). Kolelitiazis, genel nüfusta %5 oranında görülürken, obez popülasyonda %45 oranlarına kadar artmaktadır (120, 121). Yapılan başka bir çalışmada ise, VKİ 45 Kg/m² olanlarda safra taşı riskinin, VKİ normal olanlara göre 7 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (122). Hızlı kilo kaybı da, kolelitiazis için bir risk faktörüdür. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte, muhtemelen safra kesesinde kolesterol seviyesindeki artış ve safra müsin konsantrasyonunda doygunluk nedeniyle taş geliştiği düşünülmektedir (123). Obezite cerrahisi gibi kısa zamanda hızlı kilo kaybı, yaşanan durumlar, kolelitiazis oluşumuna neden olabilmektedir (124). Bu nedenle, kilo kaybı için tedavi uygulanan hastalarda kolelitiazis riskinin arttığı akılda tutulmalıdır.

Solunumsal Hastalıklar

Obezite, solunumsal hastalıklardan en sık Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ve astım ile ilişkilendirilmiştir (125).

OSAS, kişi uykudayken devam eden solunum çabasına karşın, hava hareketinin kesilmesi ve üst hava yolunun tamamen tıkanmasıdır. Eğer hava akımı yokluğunda solunum çabası yoksa, bu durum santral apne olarak adlandırılır. Semptomları; gürültülü horlama, boğulma hissi ile uyanma, gündüz uyuklama ve konsantrasyon güçlüğüdür (125). Obezitede OSAS'a eğilimi artmaktadır. OSAS riski VKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Santral obezitesi olanlarda ve VKİ 40'dan büyük olanlarda bu risk daha yüksektir. Yapılan çalışmalar boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğunu göstermiştir, boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OSAS için anlamlıdır. Kilo artışı, apne-hipopne indeksini (AHİ) arttırmakta, diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHİ'yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya fazla kilolu tüm OSAS hastalarına kilo vermenin hayati önemi anlatılmalı ve kilo kayıpları desteklenmelidir (78).

Obezite ile astım arasındaki biyolojik nedensellik tam olarak aydınlatılamamış olsa da, obezite astım ataklarının sıklığını, ciddiyetini ve tedavi yanıtını etkilemektedir. Obezite inflamatuvar ve non inflamatuvar yollarla (mekanik, endokrinolojik, beta 2 adrenerejik reseptör, leptin ve atopik olmayan mekanizmalarla) astım patofizyolojisini etkileyebilmektedir (2).

Maligniteler

Dünya Kanseri Araştırma Fonu obezitenin meme, endometrium, over, prostat, kolorektal, pankreas, renal, karaciğer ve safra kesesi ve özofagus kanserleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (126). Obezitenin katkısı; kolon kanserine %11, böbrek kanserine %25, postmenapozal meme kanserinde %9, endometrium kanserine %39 ve özofagus kanserine %37 oranında bulunmuştur (2,126,127,128). Avrupa Birliği ülkelerindeki, obezite ilişkili kanserler hakkında yapılmış olan bir metaanalizde, obezitenin tüm kanserlerin %5'i ile ilişkisi saptanmıştır. Endometrium (%39), böbrek (%25) ve safra kesesi (%25) kanserleri obeziteyle en fazla oranda ilişkili bulunan kanserlerdir (127).

Obezitenin hangi mekanizmalarla kansere neden olduğu kesin açıklanamamakla birlikte, multifaktöriyel ve karışık mekanizmaları olduğu açıktır. Obezitenin kanser patogeneğinde en fazla suçlandığı konu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi hormon ve büyüme faktörlerini değiştirmesidir. Ayrıca, obezitedeki östrojen, testosteron gibi cinsiyet hormonlarını arttırması, leptin seviyelerinde artış ve adinopektin seviyelerinde azalma gibi değişikliklerin de malignite sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (129).

VKİ ve meme kanseri mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen, 2014 yılında yapılan 82 çalışmanın metaanalizinde; obezite, daha kötü genel durum ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Fazla kilolu olmanın da yüksek mortalite riski ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (130).

2.1.6. Obezite Tedavisi

Obezite genel olarak, kişinin uzun yıllardır olan yanlış yaşam tarzının bir sonucudur. Bundan dolayı da hastalara ilk tedavi seçeneği olarak Yaşam Tarzı Değişiklikleri (YTD) önerilmelidir. YTD ile kilo kaybeden hastalarda kilo vermenin doğal paterni; ilk 6 ayda maksimum kilo verilip, sonra plato dönemi ve kilonun kademeli olarak geri alınması şeklindedir (131). YTD ile hedeflenen kilo kaybı sağlanamayan hastalarda farmakoterapi kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalar YTD ve farmakoterapi ile elde edilen kilo kaybının ortalama %10-15 oranında olduğunu göstermektedir (2). Bu oranda kilo kaybı ise, obezite ile ilişkili HT, Tip2 DM, dislipidemi gibi hastalıkların riskini azaltır ve varsa klinik ve metabolik düzelme sağlar (132). Bu yöntemlerle kalıcı kilo kaybı sağlanamazsa ya da daha yüksek oranda kilo kaybı hedefleniyorsa bariyatrik cerrahi önerilmelidir. (2).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Obezite tedavisinde öncelikli öneri, en az 6 ay süreyle, düşük kalorili diyet, fiziksel egzersiz ve davranışsal terapiden oluşan YTD olmalıdır. Obez kişiler bu yöntemle, yaşam kalitesindeki iyileşmeyle birlikte, başlangıç vücut ağırlığının ortalama %8'ini kaybederler (133).

Hastalara bazal metabolik hızın altında kalmayacak şekilde, haftalık 0,5-1 Kg ağırlık kaybı hedeflenerek, **düşük kalorili ve az yağlı diyet** uygulaması önerilmelidir. Ancak kişi yaşlıysa haftalık kilo kaybının 0,2-0,5 Kg olması önerilmektedir (86). Haftalık 0,5-1 Kg ağırlık kaybı, günlük kalorinin yaklaşık olarak 500-750 kcal azaltılması ile sağlanır, bu da kadınlarda günlük 1200-1500 kcal, erkeklerde günlük 1500-1800 kcal alımına denk gelir. Kişinin fiziksel aktivitesi fazlaysa kalori miktarı arttırılmalıdır. Çok düşük kalorili diyetler (800 kcal/gün) yakın izlem gerektirmektedir ve önerilmez (131).

Günlük enerjinin yaklaşık %12-15'i proteinlerden, %25-30'u yağlardan, %55-60'ı ise karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Günlük kolesterol alımı 300 mg'ı, günlük tuz alımı ise 5-6 gr'ı (1 çay kaşığı) geçmemelidir. Hastaya günde en az 2 lt sıvı tüketmesi, alkolden uzak durması önerilmelidir. Posa alımının 25-35 gr'dan düşük olmaması önemlidir, bu yüzden bol sebze ve meyve tüketiminin önemi anlatılmalıdır. Ek vitamin ve mineral desteği kadınlar için 1200 kcal/gün'den, erkekler için ise 1500 kcal/gün'den düşük kalorili diyetlerde verilmelidir. Öğün sayısı günde 4-6 arasında olmalıdır, öğünler arası süre 3-4 saati geçmemeli ve tek öğünde alınan gıda miktarı az olmalıdır (2).

Bir yemek veya öğünün ne hızda sindirildiğini tanımlamak için iki değer kullanılır. Bunlardan ilki Glisemik İndeks (GI) olup, değeri bir gıdadan 50 gr tüketildikten sonra kan şekeriindeki artış ile ölçülür, daha sonra bu değer 50 gr glikoz tüketiminden sonra kan şekeriindeki artış ile karşılaştırılır (3). Yavaş parçalanın karbonhidratlar düşük GI'e sahipken, hızlı parçalanın karbonhidratlar yüksek GI'e sahiptirler. İkinci sırada olan Glisemik yük ise, bir gıdanın diğer gıdalarla birlikte yenilebilen porsiyonu tüketildikten sonra kan şekeriindeki artışı tanımlar (3). Örneğin havuç yüksek GI'e sahip olabilir ancak 50 gr karbonhidrat tüketimi zor olduğu için glisemik yükü düşüktür. Beyaz ekmek, patates, pirinç gibi yüksek GI'li gıdalar azaltılmalıdır (3).

Bol miktarda sebze, meyve, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar gibi bitkisel kaynaklı besinlerin ana çatısını oluşturduğu Akdeniz diyeti de obezite ile mücadelede önerilebilecek diyetler arasındadır (134). Temel yağ kaynağı olarak başta zeytinyağı olmak üzere ansatüre yağların tercih edilmesi, yemeklerle birlikte ılımlı alkol (tercihen kırmızı şarap) tüketimi, karbonhidrat çeşidi olarak tam buğdayın tercih edilmesi Akdeniz diyetinin önemli özellikleri arasındadır. Ayrıca hayvansal proteinin ana kaynağı olarak balığın olması ve kırmızı etin ayda 1-2 sefere düşürülmesi de Akdeniz diyetini benzer diyetlerden

ayırmaktadır (134). İçeriğindeki posa miktarının yüksek olması mide boşalmasını geciktirir, doygunluğu artırır ve kolesistokinin salgılanmasını artırarak antiobezite etki gösterir (135). Ayrıca içeriğindeki A ve E vitamini gibi antioksidanlar ve bitkisel içerikteki flavinoidlerle hem obezite hem de kronik hastalıkların oluşumunda önleyicidir (136). Prospektif 50 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde Akdeniz diyetinin bel evresi, HDL kolesterol, trigliserit düzeyi, kan basıncı ve kan glukoz düzeyi üzerinde olumlu sonuçları olduğu belirtilmektedir (137).

Son yıllarda oldukça popüler olan aralıklı açlık diyeti birbirini takip eden yeme ve açlık döngülerinden oluşan bir diyet şeklidir (138). Aralıklı açlık diyetinin; gün içerisinde 8 saat istenilen yiyeceklerin istenilen miktarda yenilip, kalan 16 saatte açlık döngüsüne girildiği zaman kısıtlı beslenme ve haftanın birbirini takip etmeyen 2 gününde kısıtlı diyet yapılıp, kalan 5 gününde herhangi bir kısıtlamanın yapılmadığı alternatif gün açlık diyeti olarak 2 ana çeşidi ve bunların çeşitli varyasyonları bulunmaktadır (139). Aralıklı açlık diyetleri; glikojen depolarının azalması, yağ asitlerinin mobilizasyonu ve keton oluşumu, dolaşımdaki leptinin azalması ve adiponektin düzeylerinin yükselmesi gibi bazı temel metabolik değişikliklere yol açmaktadır (140,141).

Düzenli egzersiz kas gücünü artırır, osteoporozu önler, zayıflamaya yardımcı olur, anksiyete ve depresyonu azaltır, insülin direncini azaltır, dislipidemiye olumlu etki eder, bel çevresini azaltır, diyabet, HT, koroner arter hastalığı gibi obezite ile ilişkili pek çok hastalık riskini azaltır (2).

Obezite tedavisinde haftada 150 dk orta yoğunluklu veya 75 dk yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz önerilmektedir (142, 143). Aerobik egzersiz, haftada 2-3 seans direnç egzersizi ile desteklenmelidir (142, 143). Bu şekilde yapılan egzersiz ile hafif kilo kaybı sağlanır ve kilo alımı önlenir (144). Düşük kalorili diyet olmadan da, orta veya yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz obezlerde visseral yağ dokusu kaybı sağlar. Kilo kaybından bağımsız olarak, fiziksel aktivitenin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkisi olmaktadır (2). 4558 premenopozal kadının 2 yılda ortalama %5 zayıflamasının ardından yapılan bir kilo koruma çalışmasında günlük fiziksel aktivitesini hızlı tempolu yürüme, koşma gibi egzersizlerle 30 dakika arttıranların arttırmayanlara göre ortalama 3,26 Kg daha az kilo geri aldığı görülmüştür (145).

Psikiyatrik yaklaşımda kullanılan **Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)** obezite tedavi sürecinde kullanılabilen ve kalıcı kilo kaybında etkili bir yöntemdir (2). Genel anlamda davranışsal tedavi, öğrenilen ve belirli sosyal koşullar tarafından desteklenip sürdürülen, bireysel davranış verilerine dayalı yöntemler toplamı olarak tanımlanır (146). Yapılan çalışmalarda davranış değişikliği tedavi süresinin en az 16 hafta olması gerektiği belirtilmektedir. Tedavi süresi uzatılmış hastalarda; daha kısa süreyle uygulanan hastalara göre ağırlık kaybı daha fazla ve bu kaybı koruma sürelerinin de daha uzun olduğu bilinmektedir (147,148). Terapiye en uygun hastalar erişkin, VKİ 30-50 Kg/m² arasında olan, kilo vermeye istekli ve terapiye uyumu bozacak ek bir psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerdir. Ayrıca obez bireylerde tıkanırcasına yeme bozukluğu veya gece yeme sendromu gibi bir yeme bozukluğu da bulunmaktaysa BDT obezite tedavisinin vazgeçilmez bir bileşeni olmalıdır. BDT’de amaç hastanın yeme ve egzersiz davranışlarında bir değişim yaratmaktır (2).

BDT, kendi kendini gözlemleme, uyaran kontrolü, makul bir hedef belirleme, beslenme ve fiziksel aktivite eğitimleri, alternatif davranış geliştirme, kognitif yapılanma, pekiştirme-kendi kendini ödüllendirme ve sosyal destek gibi unsurlar içermektedir (146, 149). Tedavinin ilk ayında %2,5 kilo kaybı sağlanamamışsa davranışsal yaşam tarzı müdahalesi ve desteği yoğunlaştırılmalıdır. Eğer sağlanmışsa bu durum uzun süreli kilo kaybı başarısının önemli bir göstergesidir (131). Obezite tedavisinde BDT dışında uygulanabilen diğer terapi yöntemleri, kendi kendine yardım terapisi, kişilerarası psikoterapi, diyalektik davranışçı terapi ve motivasyonel terapidir (2).

Farmakolojik Tedavi

Obezite tedavisinde farmakolojik tedavi son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Obezite tedavisinde kullanılacak olan bir ilacın etkin olarak adlandırabilmesi için 12-24 haftada %5 ve üstünde kilo kaybına neden olması gerekmektedir. İdeal bir antiobezite ilacı, dozla ilişkili kilo kaybı sağlamalı, kaybedilen kilonun kalıcılığını sağlamalı, bağımlılığa yol açmamalı, uzun süreli kullanımı güvenilir olmalı ve ilaca tolerans gelişmemelidir. Ancak henüz bu özelliklerin tümüne sahip olan bir ilaç bulunmamaktadır (2). Obezitede farmakolojik tedavi VKİ≥30 Kg/m² veya VKİ≥27 Kg/m² olup obezite ilişkili komorbiditesi (Tip2 DM, HT, KAH, dislipidemi, OSAS gibi) olan hastalara önerilmektedir (150).

Obezitede farmakoterapi YTD'nin yanında önerilmelidir, tek başına tedavi için uygun bir seçenek değildir. İlaç tedavisinin etkinliği 3 aydan sonra değerlendirilmeli, elde edilen kilo tatmin ediciyse (nondiyabetiklerde >%5, diyabetiklerde >%3 kilo kaybı) tedaviye devam edilmeli, değilse tedavi sonlandırılmalıdır. İlaç tedavisinin toplam süresi ile ilgili tam bir ortak görüş olmamakla birlikte en az 1 yıl sürdürülmesi gerekmektedir (2).

Halk arasında fazla kilo nedeniyle yaygın olarak kullanılan metforminin, obezite tedavisinde FDA (Food and Drug Administration=Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı bulunmamaktadır. Metforminin hepatik glukoz üretimini azalttığı, periferik insülin duyarlılığını arttırdığı ve gastrointestinal sistemden glukoz emilimini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca pankreas β hücre rezervini arttırarak prediyabet ve insülin direncinin diyabete progresyonunu yavaşlatmaktadır, bu sebeple obezlerde ve insülin direnci olan hastalarda kullanımı önerilmektedir. 6-12 ay kullanımı sonucunda VKİ'nde azalma görülmektedir (151).

FDA onaylı antiobezite ilaçlarından Türkiye'de kullanımı olan sadece orlistat ve liraglutid vardır.

Orlistat:

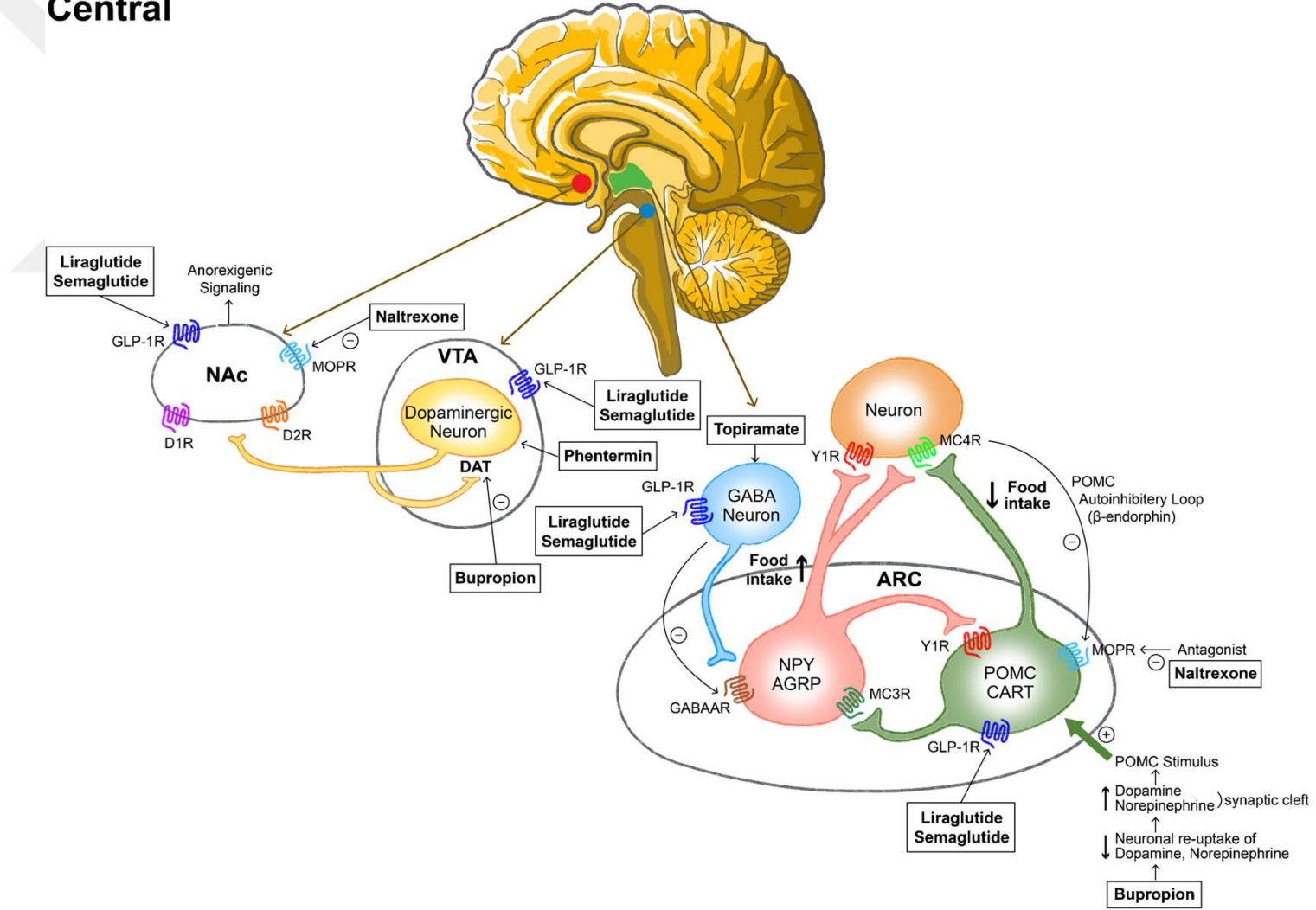
Orlistat güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Etkisini, mide ve ince barsak lümenindeki gastrik ve pankreatik lipazların aktif bölgesinde yer alan serin ile kovalent bağlanarak gösterir. Böylece inaktive olan enzim, besinlerle alınan trigliseridleri, emilebilen serbest yağ asitleri ve monogliseridlere hidrolize edemez (152). Gıdalarla alınan yağın yaklaşık %30'unun barsaklardan emilimini önler. Öğünlerden önce günde 3 kere 120 mg standart dozda kullanılır. Ancak öğün atlanıyorsa veya yağsız yemek yeniyorsa o doz atlanmalıdır (153). Orlistat 1998 yılında EMA, 1999 yılında ise FDA tarafından ruhsatlanmıştır (154). İlacın etkinliği ve güvenliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (155). XENDOS çalışmasında 4 yılda %2,4 kilo kaybına sebep olduğu gösterilmiştir (155).

Steatore ve buna bağlı gastrointestinal semptomlar (yağlı lekelenme, ishal, gaita inkontinansı) başlangıçta yaygındır, ancak hastalar ilacı kullanmayı öğrendikçe diyetle aldıkları yağ miktarı ve yan etkiler azalır (156). Orlistat, gıdalarla alınan yağın %30'unun

barsaklardan emilimini önlediği için, yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emiliminde azalmaya neden olabilir, bu nedenle multivitamin desteği önerilmelidir. Çok nadir olarak ciddi karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir (156). Levotiroksin ve asiklovir ile ilaç etkileşimi bildirilmiştir (153).

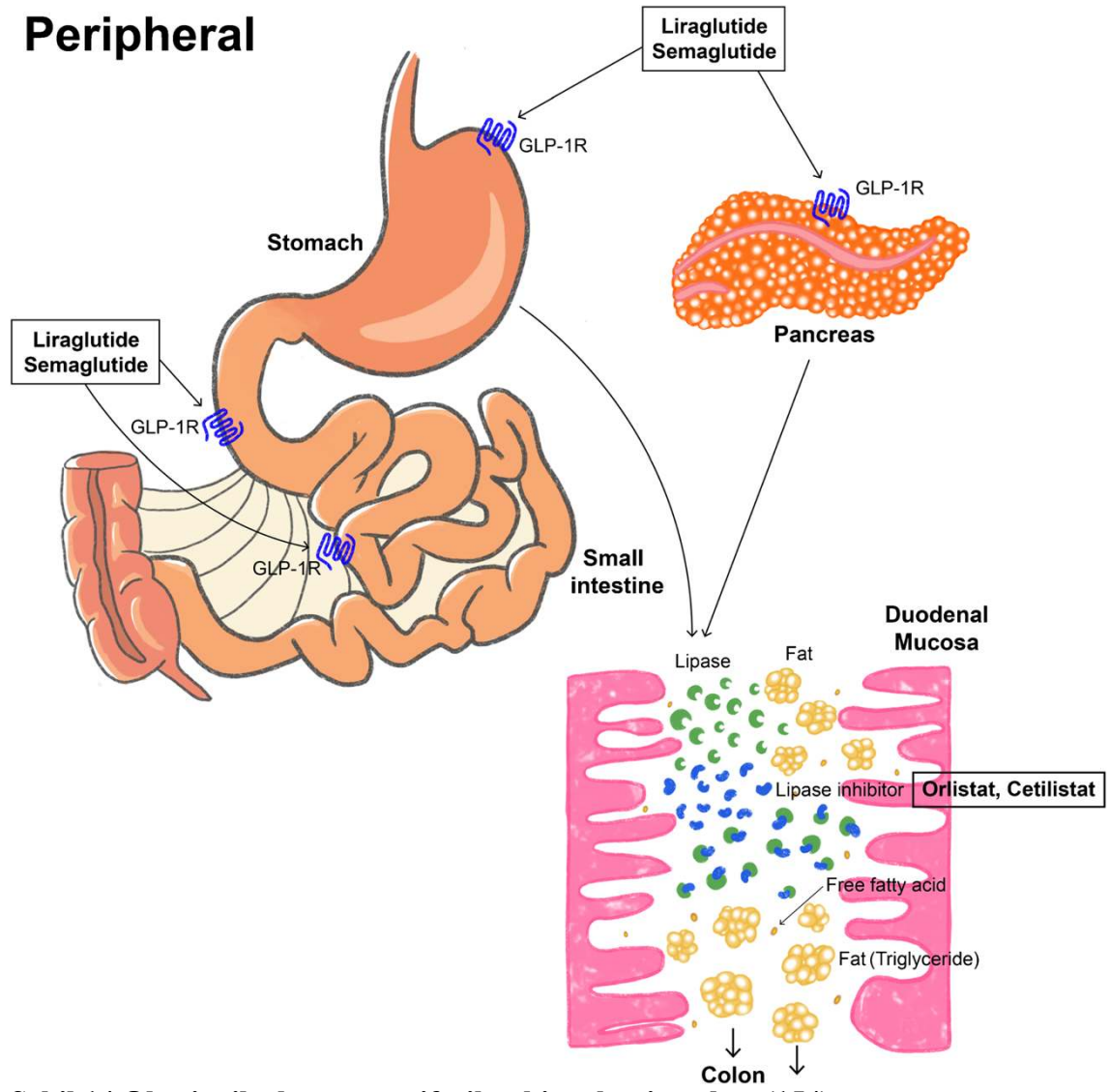


Central



Şekil 13 Obezite ilaçlarının santral etki mekanizmaları (154)

Peripheral



Şekil 14 Obezite ilaçlarının periferik etki mekanizmaları (154)

Liraglutid:

Liraglutid 2009 yılında Tip2 DM tedavisinde, 2014 yılında ise obezite tedavisinde kullanımı onaylanan, uzun etkili bir Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Tip2 DM tedavisinde, günde 1 kere subkutan enjeksiyon yoluyla, monoterapide veya kombinasyon tedavilerinde kullanılabilmektedir (157). Dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilmeye dayanıklı, insan GLP-1'yle %97 yapısal homolojiye sahip ve yarı ömrü 10-14 saattir (157).

Liraglutid FDA tarafından, 23 Aralık 2014'te obezite tedavisi için 3 mg dozunda onaylanmıştır. VKİ $\geq$ 30 Kg/m² olan ya da VKİ $\geq$ 27 Kg/m² olup, obezite ilişkili en az 1 komorbiditesi (DM, HT, dislipidemi vs.) olan hastalarda liraglutid endikasyonu bulunmaktadır. Liraglutid tedavisine 0,6 mg/gün dozunda başlanır, yan etki durumuna göre haftalık doz titrasyonu ile 3 mg hedef doza ulaşılır. Doz artışlarının yapıldığı ilk ay, hastalar her hafta kontrole çağırılmalı ve yan etkiler kontrol edilmelidir. Sonrasında kontrol aralıkları açılabilir (158).

Liraglutid kaynaklı kilo kaybının etki bölgesini değerlendirmek için yapılan bir dizi hayvan çalışmasında, hipotalamustaki arkuat çekirdeğin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda liraglutidin hipotalamusun arkuat nükleusundaki Proopiomelanokortin ve cocain and amphetamine regulated transkript nöronlarını stimüle ettiği ve nöropeptit Y ve Agouti-related peptidi inhibe ederek iştahı baskıladığı gösterilmiştir (158). Liraglutid aynı zamanda glukagon yanıtını azaltıp, insülin salınımını artırır ve gastrik boşalmayı da yavaşlatarak kilo kaybına yardımcı olur (2).

Liraglutid etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. "The Satiety and Clinic Adiposity-Liraglutide Evidence (SCALE)" faz 3 klinik çalışma programı; SCALE obezite ve prediyabet, SCALE diyabet, SCALE idame ve SCALE uyku apne sendromu olmak üzere 4 ayrı çalışmayı içermektedir. SCALE çalışmalarında liraglutid ile sağlanan kilo kaybı oranı %5,7 ile %8 arasında değişmektedir (158-161). 3731 hastanın alındığı SCALE prediyabet çalışmasında 56 hafta boyunca günlük 3 mg liraglutid kullanan grupta %8 kilo kaybı, plasebo grubunda ise %2,6 kilo kaybı saptanmıştır (161). 56 hafta süren SCALE İdame çalışmasında, liraglutid alan katılımcıların VKİ'de ve bel çevresinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma görülmekle birlikte, glisemik parametrelerde ve hsCRP (yüksek duyarlıklı C reaktif protein) daha fazla

azalma gözlenmiştir (160). Obezitenin komorbiditelerinden biri olan OSAS'la ilgili olarak yapılmış SCALE uyku apne sendromu çalışmasında ise, liraglutid grubunda plaseboya oranla VKİ, bel çevresi ve boyun çevresinde anlamlı ölçüde azalma tespit edilmiştir (162).

Liraglutid genel olarak iyi tolere edilse de, bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bunların en yaygını, tedavinin erken dönemlerinde daha büyük sorun teşkil eden mide bulantısıdır. Bulantı yaklaşık olarak %20-40 oranında görülür ve doz bağımlıdır. Hastalara özellikle bulantı konusunda iyi bilgi verilmeli, geçici olacağı anlatılmalıdır. Kusma ve ishal (%7-20) gibi diğer gastrointestinal şikâyetler daha nadirdir (163). Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleri, pankreastaki beta hücrelerinin çoğalmasını tetiklediğinden, uzun süreli kullanımın pankreatite yol açma ihtimali vardır. Ancak, yaklaşık 4500 hastayı değerlendiren klinik çalışmalarda, bu popülasyon için beklenen oranları aşmayan 7 vaka bildirilmiştir ve EMA (European Medicines Agency) tarafından yapılan klinik veri değerlendirmelerinde GLP-1 agonisti tedavilerinin pankreatit gelişimi riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Fakat daha önce pankreatit atağı geçiren hastalarda liraglutid kullanılmamaktadır (164). Liraglutidin nadir görülen yan etkilerinden biri de safra kesesi ilişkili olaylardır. 56 hafta süren 3731 hastanın alındığı çalışmada, safra kesesi ilişkili olaylar liraglutid grubunda %2,5 oranında gözlenirken, plasebo grubunda ise %1 oranında gözlenmiştir (161). Diğer GLP-1RA'larına benzer olarak nabızda hafif (2-4atım/dk) bir artışa yol açmakta ve ilaç kesildikten sonra eski seviyesine dönmektedir (158, 159). Hayvan çalışmalarında liraglutid, C hücresi hiperplazisi ve medüller tiroid karsinomu ile ilişkilendirilse de yapılan klinik randomize kontrollü çalışmalarda bu yan etkinin insanlarda gözlenmediği saptanmıştır (158-160).

Lorkaserin:

2012 yılında FDA tarafından onaylanan lorkaserin selektif serotonin 2C reseptör agonistidir. İştahı baskılayarak kilo kaybı yapar. Haziran 2013'ten beri ABD'de kullanılmaktadır, önerilen doz günde 2 kere 10 mg'dır (165). Etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. 2010 yılında yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, lorkaserin ve plasebo gruplarında sırasıyla 5,8 Kg ve 2,2 Kg'lık kilo kayıpları gözlenmiştir (165). En sık gözlenen yan etkileri bulanık görme, baş dönmesi, uyu hali, baş ağrısı ve bulantıdır. Plasebo ve lorkaserin grupları arasında kardiyak valvülopati görülme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (166). Daha önce kullanılmakta olan nonselektif serotonerjik ajanlar olan fenfluramin ve

deksfenfluramin de kilo kaybı sağlamakla birlikte, pulmoner hipertansiyona ve kalp kapak hastalığına yol açtıkları için tedaviden kaldırılmıştır (2).

Fentermin:

Fentermin, hipotalamustan noradrenalin salınımını arttırarak etki gösteren bir atipik amfetamin analogudur (2). İlaç, Avrupa Birliği ülkelerinde Nisan 2000'de kullanımdan kalkmış ve üretici firma lisansı, Kasım 2006'da Avrupa genelinde iptal edilmiştir; ancak fentermin ABD'de hala kullanımdadır (167). FDA ise, fenterminin en fazla 12 hafta kullanılmasını önermektedir. Uykusuzluğa neden olabileceği için sabah alınmalıdır (168). Psikoz, konfüzyon, uykusuzluk, seksüel dürtüde değişim, irritabilite, konvulziyon, tremor, aşırı aktif refleksler, baş ağrısı, baş dönmesi, öfori, disfori, bulanık görme, taşikardi, çarpıntı, kan basıncında artış, ciddi bulantı, kusma, diyare ve mide ağrısı olası yan etkileridir (169).

Fentermin/Topiramet:

Fentermin ve uzatılmış salımlı topiramet, daha az toksisite ile etkinlik elde etmek için daha düşük dozda iki ilacın sinerjistik kombinasyonu prensibine dayanmaktadır (170). Topiramet, voltaj kapılı iyon kanallarının modülasyonu, γ -aminobütirik asit (GABA)-A reseptörü aracılı inhibitör aktiviteyi arttırarak ve / veya alfa-amino-3-hidroksi-5metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA) / kainit glutamat reseptörleri inhibisyonu yoluyla iştahı baskılayan bir antiepileptik ilaçtır (170). 2012 yılında, FDA tarafından $VKI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ veya $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ olup obezite ile ilişkili en az bir komorbiditeye (HT, DM, dislipidemi vb.) sahip olan bireyler için kullanımını onaylanmıştır. Obezite tedavisi için onay alan ilk ilaç kombinasyonudur (171).

2487 hastanın katıldığı 56 hafta süren faz 3 çalışmasında (CONQUER), plasebo grubunda 1,4 Kg'lık, ilaç grubunda ise 8,1 Kg'lık kilo kaybı gözlenmiştir. Fentermin/Topiramet alan hastaların %62'si, %5 ve daha fazla vücu ağırlığı kaybetmiştir (171). Başlangıç dozu fentermin için 3,75 mg, topiramet için 23 mg'dır, 2 hafta sonra fentermin 7,5 mg, topiramet 46 mg'a çıkılarak 12 hafta boyunca kullanılır (2). Geçirilen 14 gün içinde monoamin oksidaz inhibitörü almış, hipertiroidizm veya glokomu olan hastalarda ve gebelerde kullanımı kontrendikedir, ayrıca böbrek taşı gelişimine neden olduğundan fentermin/topiramet kullanılacak hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır (172). En sık

görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi ve parestezidir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (hipertansiyon veya KAH) kullanımı önerilmemektedir (173)

Naltrekson/Bupropion:

Naltrekson, alkol ve opioid bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir opioid reseptör antagonistidir. Bupropion ise, dopamin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve depresyon ve sigarayı bırakma tedavisinde kullanılan bir antidepresandır (174). Bu iki ilacın kombinasyonu beslenme ve ödül yollarında davranışsal değişikliklere yol açarak iştahı baskılar (2). Bupropion/naltrekson kombinasyon tedavisi 32/360 mg dozunda, FDA tarafından obezite tedavisinde onaylanmıştır. 56 hafta süren üç ayrı faz 3 çalışmada ortalama %6,1 ile %9,3 arasında kilo kaybı olduğu, %5'ten fazla kilo verenlerin oranının ise %48 ile %66 arasında değiştiği gösterilmiştir (174-176). Obez Tip2 DM'li 505 hastanın katıldığı COR-Diyabet çalışmasında ise Tip2 DM'li hastaların 56 haftada %5 kilo kaybına karşı plasebo grubunda %1,8 kilo kaybının olduğu gösterilmiştir (178).

Bupropion-naltrekson kombinasyonunun kardiyovasküler güvenliği kanıtlanmamıştır (174). Baş ağrısı, mide bulantısı, kabızlık, uykusuzluk, ağız kuruluğu en sık görülen yan etkileridir (174, 175).

Dietilpropion:

Etilpropionun ön ilaç formudur ve amfetamin gibi noradrenalin salınımına neden olarak, iştahı baskılar. Ancak uyarıcı etkisi amfetamin kadar değildir (179). Günlük dozu 3 kere 25 mg ya da uzatılmış salımlı formu günde 1 kere 75 mg'dır (2). Yapılan bir çalışmada 6 ayda %9,8, 1 yılda ise %10,6 kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir (154). Aritmi, hipertansiyon, prekordial ağrı, psikoz, tremor, bulanık görme, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, baş dönmesi, öfori, libido değişikliği, jinekomasti, bulantı, kusma, miyalji, cilt döküntüleri, konstipasyon ve diyare dietilpropionla görülebilecek yan etkilerdir (2).

Araştırılmakta olan yeni obezite ilaçları:

- Cetilistat
- Amilin analogları (pramlintid, davalintid)
- Semaglutid
- Leptin analogları (metreleptin)
- Methionin aminopeptidaz (MeTAP2) inhibitörleri (beloranib)
- Resvevatrol
- Velneperit
- PF-04620110
- Melanokortin-4 reseptör (MC4R) agonistleri
- Oxyntomodulin analogları
- Kannabinoid tip 1 reseptör blokerleri (AM-6545)

Cetilistat

Cetilistat, 2013 yılında obezite tedavisi için Japonya’da geliştirilen bir oral pankreatik lipaz inhibitörüdür. Etki mekanizması orlistatla aynıdır. Günde 3 kere, yemeklerden önce 120 mg dozda alınması önerilir (154). 12 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, faz 2 çalışması obez diyabetik hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmada cetilistat alan gruptaki kilo kaybı (3,85-4,32 Kg), orlistat alan grupta (3,78 Kg) benzer bulunmuştur. Ayrıca cetilistat alan grupta HbA1C değerlerinde de azalma görülmüştür. Yan etkileri orlistatla benzer ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (181). Cetilistat warfarin ve levotiroksin kullananlarda kontrendikedir (2).

Amilin Analogları (Pramlintid, Davalintid)

Amilin; pankreas β hücrelerinden salgılanan, postprandial glukagon sekresyonunu azaltan, gastrik boşalmayı yavaşlatan ve merkezi yolla tokluk hissini arttıran glukoregülatör ve nöroendokrin bir hormondur (182). Bir amilin analogu olan **pramlintid**, etkin insülin dozuna rağmen glisemik kontrol sağlanamayan Tip 1 ve Tip 2 DM tedavisinde kullanılmak üzere 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar, pramlintidin insülinle tedavi edilmeyen diyabeti olan ve non-diyabetik obezlerde ortalama 3,7 Kg ağırlık kaybı yaptığını göstermiştir (183). **Davalintid** ise, faz 2 çalışmaları tamamlanan bir ikinci kuşak amilin analogudur. Ancak sonuçları işe yaramadığını gösterdiğinden çalışmalara devam edilmemektedir (184).

Semaglutid

Semaglutid, haftada 1 kullanılan ilk uzun etkili ve aynı zamanda faz 3 çalışmaları devam eden tek oral GLP-1 analogudur (180, 185). Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika’da DM tedavisinde onaylanmıştır (154). Semaglutid sadece kan şekeri regülasyonu yapmakla kalmaz, aynı zamanda enerji alımının ve açlık hissinin azaltılmasında da rol oynar. 52 hafta süren ve semaglutidin obezlerdeki kilo vermesi üzerine etkilerinin araştırılan faz 2 çalışmasında, hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba semaglutid, ikinci gruba liraglutid ve üçüncü gruba ise plasebo verilmiştir. 52 hafta sonunda semaglutid grubunda ağırlık kaybı dozlara göre %6 ile %13,8 arasında değişirken, liraglutid grubunda %7,8, plasebo grubunda ise %2,3 bulunmuştur. En sık gözlenen yan etkileri liraglutid gibi gastrointestinal yan etkilerdir ve iyi tolere edilir (186). 5 çalışmanın olduğu faz 3 çalışması (STEP) devam etmektedir. STEP1-4 çalışmaları 68 hafta, STEP5 çalışması ise 104 hafta olarak planlanmıştır. 2021’de sonuçlarının yayınlanması beklenmektedir (187).

Leptin Analogları (Metreleptin)

Metreleptin enjektabl formda, insan rekombinant leptin analogudur. Konjenital ya da kazanılmış jeneralize lipodistrofide, leptin eksikliğinin komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı bulunmaktadır (188). Konjenital ya da kazanılmış jeneralize lipodistrofi hastalarında yapılan çalışmalar, metreleptinin hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hepatik yağlanmayı iyileştirdiğini göstermektedir (154). Henüz obezite için FDA onayı bulunmamaktadır (2).

Tesofensin

Tesofensin, yarılanma ömrü 8 gün olan bir dopamin, norepinefrin ve serotonin reuptake inhibitörüdür. Potent etki mekanizması sayesinde pek çok obezite ilacından daha fazla ağırlık kaybı sağlamaktadır. Aslında Parkinson ve Alzheimer hastalıkları için geliştirilen bu ilaç, klinik çalışmalarda kilo kaybı yan etkileri gözlemlenerek, obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (189, 190). 24 hafta süren, çok merkezli, randomize, çift kör faz 2 çalışmasına 203 obez hasta dahil edilmiştir. 24 hafta sonraki vücut ağırlık kayıpları plasebo grubunda %2,5 iken, tesofensin grubunda doza bağlı olarak %4,5 ile %10,6 arasında değiştiği görülmüştür ($p<0,0001$) (191). Teorik olarak dopamin seviyelerini arttıran ilaçlarla bağımlılık geliştirme ve kötüye kullanım olasılığı bulunmaktadır. Ancak oral tesofensinin insanlardaki Emilimi ve eliminasyonu yavaştır ve ilk doz sonrası

maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması 5-8 saat sürer (192). Yapılan çalışmalarda tesofensinin kötüye kullanım potansiyelinin zayıf olduğu gözlenmiştir (185). İlacın faz 3 çalışması tamamlanmış, ancak sonuçları henüz raporlanmamıştır (154).

Resveratrol

Resveratrol kırmızı üzüm, kırmızı şarap ve yer fıstığında bulunan küçük bir polifenolik bileşendir. Yapılan in-vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olduğunu göstermiştir (193,194). Resveratrolün, PPAR γ 'nın (peroxisome proliferator-Activated Receptors) stabilitesini ve transkripsiyonel aktivitesini azaltarak adipogenezi inhibe edebildiği ve adipositlerinde hücrel enerji metabolizmasını ve mitokondriyal homeostazı düzenleyen önemli bir moleküler hedef olan sirtuin1 (Sirt1) ekspresyonunu artırarak trigliserid birikimini önleyebildiği in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (195,196).

Setmelanotid

Setmelanotid, potent ve seçici bir melanokortin-4 reseptör (MC4R) agonistidir. Enerji tüketimini uyarıp, besin alımını baskılayarak kilo kaybı sağlar (197). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışmasında, setmalatonidin günlük subkutan enjektabl formunun etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 16-65 yaşları arasındaki 40 Prader-Willi Sendromlu hasta alınmıştır. Hastalarda ılımlı hiperfaji olmasına rağmen, setmelanotid ile klinik olarak anlamlı kilo kaybı sağlanmıştır (198).

Kanıtı Dayalı Olmayan Tedavi Yöntemleri:

Ek Diyet Ürünleri

Yeşil Çay

Yeşil çay “Camellia sinensis” adı verilen bitkinin tepe tomurcuğu ve yapraklarının işlenmesiyle elde edilmektedir (199). Standart hazırlanmış yeşil çayın %99,9’u su olup 100 mL’inde yaklaşık 1 kalori bulunmaktadır (2). On bir çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, 12 haftalık sürede yeşil çay tüketen grubun kilosunda ortalama 1.31 Kg azalma olduğu ve kilo yönetiminde yeşil çay tüketiminin etkili olduğu gösterilmiştir (200, 201). 2017 yılında yapılan bir hayvan deneyi, fermente edilmiş yeşil çay ekstraktının

pankreatik lipazı inhibe ettiğini, serotonin sekresyonunu arttırdığını, enerji tüketimini arttırdığını ve barsak mikrobiyotasını değiştirerek tokluk hissini arttırdığını bildirmiştir (202). Ancak yeşil çayın kilo verdirici olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır (2). Yeşil çayın günde 1-2 bardak gibi sınırlı tüketimi sağlık açısından riskli görünmemekle birlikte, yüksek doz (10-29 mg/kg/gün) kullanımında hepatik toksisite gelişebileceği bildirilmiştir (2).

Krom

Krom, atom numarası 24 olan kimyasal bir elementtir ve üç değerlikli krom (Cr^{3+}) iyonu, glukoz ve lipid metabolizmalarında rol almaktadır (2). Kromun inorganik formu olan krom klorid, organik formlar olan niasin bağlı krom (NBC) ve krom pikolinattan daha hızlı elimine olmaktadır (203). ABD diyet rehberleri, günlük krom alımının yetişkin erkeklerde en fazla 35 µg, yetişkin kadınlarda ise en fazla 25 µg'dan fazla olmasını önermektedir. Bunun yanında European Food Safe Authority günlük alınması gerekli ek besin maddeleri listesinden kromu çıkarmıştır (2). Dokuz hafta süren, 43 sağlıklı obez kadının katıldığı, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, bir gruba krom pikolinat, bir gruba krom pikolinat ve egzersiz, bir gruba plasebo ve egzersiz ve bir gruba da sadece NBC verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, krom pikolinat verilen grupta kilo artışı gözlenirken, NBC verilen gruptaki kadınların anlamlı olarak daha fazla kilo verdiği görülmüştür (204).

Kurkumin

Kurkumin, zerdeçaldan elde edilen biyoaktif bir polifenoldür. Lipid metabolizmasında rol oynayarak kilo kaybına yol açabileceği düşünülmektedir (205). Yapılan hücre kültürü çalışmalarında kurkumin maddesinin, 3T3-L1 hücrelerinde (preadipositler) adipogenezi baskıladığı ve ayrıca adiposit olgunlaşmasının bir belirteci olan AP2'nin (adiposit lipid-bağlanan protein 2) mRNA (mesajcı Ribonukleik asit) ifadesinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (206). Hayvan çalışmaları ise kurkumin maddesinin antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olduğunu göstermiştir. Kurkumin konusunda yapılan pek çok prelinik çalışma olmakla birlikte, insan çalışmaları halen kısıtlıdır. Birkaç çalışma kronik kullanımında karaciğer toksisitesine neden olduğunu göstermiştir (205). Kurkuminin obeziteye etkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kapsaisin

Kapsaisin (CAP), hemen hemen tüm biber türlerinde bulunan ve karakteristik keskin aromalarından sorumlu olan bileşiktir. Kimyasal formülü 8-metil-N-vanilin-6-nonenamid'dir (207). Analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan, kardiyoprotektif ve antiobezite etkileri nedeniyle pek çok hastalıkta etkileri araştırılmaktadır (208). CAP'in obeziteye etkisini araştıran bir çalışmada, kapsaisinin oral uygulamasının, uyarılmış 3T3-L1 preadipositlerinde adipogenezi baskılayabildiği ve adiposit ve adipoz dokudaki TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) kanalının aktivasyonu altında PPAR γ ve yağ asidi sentaz ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla farelerde obeziteyi önleyebileceği gösterilmiştir (209). Başka bir çalışmada ise, CAP'in uncoupling protein2 (UCP2) ve 3 (UCP3)'ün ekspresyonunu artırarak kilo kaybına yardımcı olduğu gösterilmiştir (210). CAP'in yüksek dozda kronik kullanımında, mide, özofagus, karaciğer ve prostat kanserlerinde artış görülmüştür. Astımda ise kontrendikedir (207).

Akupunktur

Akupunktur, vücut enerjisinin yönetimi ile ilgilenen bir Çin tıbbi yöntemidir (2). Terapötik bir amaçla vücuttaki spesifik noktalara iğne batırılmasıyla uygulanan bir tedavi şeklidir (211). Manuel akupunktur, elektroakupunktur, katgüt gömme terapisi (catgut embedding therapy) ve farmakupunktur olmak üzere 4 farklı yöntemi bulunmaktadır (212). 2020 yılında yayınlanan 13 randomize kontrollü çalışmanın alındığı bir metaanaliz sonucuna göre basit obeziteyi tedavi etmek için elektroakupunktur, vücut yağ oranı, bel çevresi ve bel-kalça oranını iyileştirmek için yaşam tarzı değişikliklerinden üstün bulunmuştur (213). Ancak, akupunkturla ilgili yapılmış olan çalışmaların güvenilirliği düşük olduğu için, akupunkturun kilo vermedeki etkisi hakkında henüz net bir sonuca varılamamaktadır (2).

Cerrahi Tedavi

Obezite tedavisinde son yıllarda Bariatrik Cerrahi olarak adlandırılan obezite cerrahisi daha yaygın uygulanmaya başlanmıştır. Bariyatrik cerrahi öncesi hastalar, cerrahi endikasyonlar ve kontrendikasyonlar açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Bu nedenle TEMD, cerrahi öncesi hastaların en az 6 ay boyunca bir endokrinoloji birimi tarafından takip edilmesini önermektedir (2).

Bariatrik cerrahi endikasyonları; VKİ ≥ 40 Kg/m² olması veya VKİ ≥ 35 Kg/m² olması ve obezite ile ilişkili en az 1 komorbiditenin eşlik etmesidir. Kontrendikasyonları ise; tedavi edilmemiş ve obeziteye yol açan bir endokrin hastalığın bulunması (Cushing, hipotiroidizm, insülinoma gibi), tedavi edilmemiş bir yeme bozukluğunun bulunması (bulimia nervosa gibi), tedavi edilmemiş major depresyon ya da psikozun bulunması, ciddi koagülopati varlığı, anestezi almayı engelleyecek kadar ciddi kardiyak hastalığın bulunması, alkol veya madde bağımlılığı, hayat boyu sürecek vitamin replasmanı ya da kalori kısıtlayıcı diyet gibi beslenme önerilerine uyum sağlayamayacak olmak, gebelik, malignite, şiddetli gastroözofagiya reflü hastalığı (özellikle sleeve gastrektomi için), crohn hastalığı olanlarda gastrik bypass cerrahisi ve portal hipertansiyondur. 18 yaş altı olmak ve 65 yaş üstü olmak ise rölatif kontrendikasyondur (214).

Bariatrik cerrahi yöntemleri; Roux-en-Y-gastrik bypass (RYGB), Biliopankreatik diversiyon $\pm$ duodenal switch (BPD-DS), Sleeve gastrektomi (SG) ve ayarlanabilir gastrik banttır. Kalıcı kilo kaybı açısından BPD-DS ve RYGB daha etkin olmakla birlikte, yapılan son çalışmalar SG'nin RYGB ile kıyaslanabilir etkinlikte olduğunu göstermektedir (2).

2000 yılında, botulinium-A toksininin kemirgenlerde mide antrumuna enjeksiyonunun ağırlık kaybına neden olduğu gösterilmiştir (215). 2005 yılından itibaren ise, endoskopik yolla mideye botulinium toksin enjeksiyonu ile ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır (216, 217, 218). 2006 yılında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada botulinium toksin enjeksiyonu uygulanan grupta ağırlık kaybı 6 Kg iken, plasebo grubunda 0,4 Kg bulunmuştur (217). 2007 yılında yapılan başka bir randomize plasebo kontrollü çalışmada ise botulinium toksin enjeksiyonu uygulanan gruptaki ağırlık kaybı 11 Kg, plasebo grubunda ise 5,7 Kg bulunmuştur (218). Bu iki çalışmada enjeksiyon uygulanan lokalizasyonlar birbirinden farklı olmakla birlikte, her iki çalışmada da herhangi bir yan etki raporlanmamıştır (217,218).

2.2. Liraglutid

2.2.1. Glukagon-like Peptit-1

Glukagon-like peptit-1 (GLP-1), 30 aminoasit içeren, inkretin etkileri olan bir peptit hormondur. Temel olarak ince barsaklardaki enteroendokrin L hücrelerinden, az miktarda da pankreas α hücrelerinden ve nukleus traktus solitariustan (NTS) salgılanır. Proglukagondan, prohormon konvertaz 1 (PCSK-1) enzimi ile barsaklarda ve NTS'ta, PCSK-2 enzimi ile pankreas α hücrelerinde, glisetrin, oksintomodulin (OXM), GLP-1 ve GLP-2 sentezlenir (219, 220). Biyoaktif GLP-1, GLP-1(1-37)'den üretilir ve dolaşımda, eş güce sahip moleküller olan, GLP-1 (7-37) ve GLP-1 (7-36) amid şeklinde bulunur. Biyoaktif GLP-1'in yarı ömrü yaklaşık 1-2 dakikadır. Her iki GLP-1 formu da enteroendokrin L hücrelerinden salındıktan sonra, kapiller endotelinde bulunan Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla yıkılır. GLP-1'in yıkımı sonrası inaktif metabolitleri olan GLP-1 (9-36) amid ve GLP1 (9-37) oluşur ve böbrekler yoluyla atılır (221).

GLP-1 reseptörü (GLP-1R), G protein kenetli reseptörler grubundan olup, en fazla pankreas adacık hücrelerinde bulunmakla birlikte, periferik ve santral sinir sistemi hücrelerinde, böbreklerde, akciğerde ve miyokard hücrelerinde de bulunmaktadır. GLP-1R pankreasta en fazla β hücrelerinde olmak üzere, α ve delta hücrelerinde de bulunur (222). GLP-1, pankreas β hücrelerinde reseptörüne bağlanarak, hücre içinde adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP düzeyini artırır ve bu da Protein kinaz A aktivasyonu yoluyla insülin sekresyonunun artmasını sağlar (222, 223).

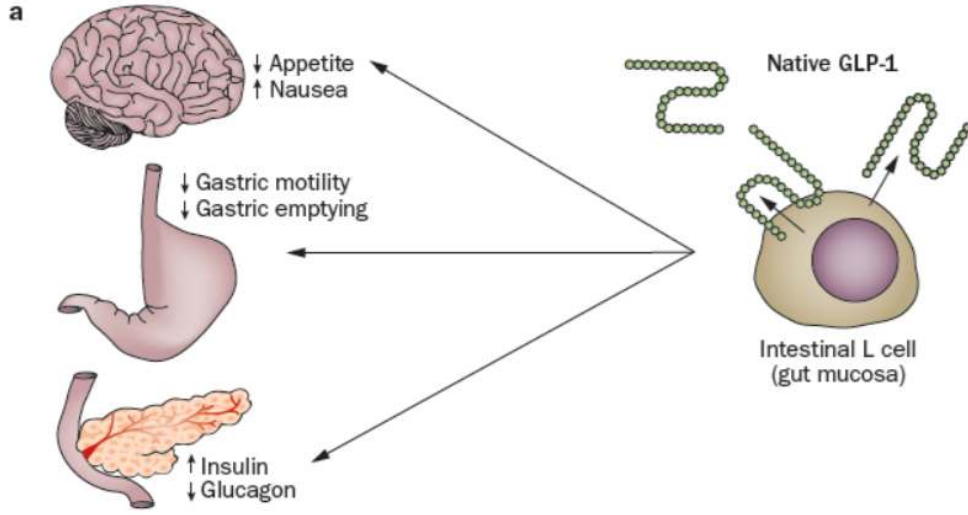
GLP-1, gıda alımı sonrasında glukozu yanıt olarak, insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu baskılar. GLP-1 sekresyonu erken ve geç faz olmak üzere bifaziktir. Erken faz gıda alımından dakikalar sonra başlar, 30-45 dakikada maksimum düzeye ulaşır, geç faz ise 60 ila 90. dakikalar arasındadır. Yemekten 2-3 saat sonra GLP-1 düzeyi bazal seviyeye inmiş olur. Erken faz, gastrointestinal kanala giren gıdanın vagusu uyarmasıyla başlarken, geç faz ise, gastrointestinal kanaldaki glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin L hücrelerini direk olarak uyarmasıyla meydana gelmektedir. GLP-1 sekresyonunu en güçlü uyaran gıda karbonhidratlardır (224, 225).

GLP-1 etkilerini hem santral hem de periferik yolla göstermektedir. Santral etkilerini hipotalamik arkuat nukleusta göstermektedir. GLP-1 reseptörleri, santral sinir sisteminde oreksijenik nöropeptid Y, AgRP ve anoreksijenik POMC nöronlarında bulunmaktadır. Nöropeptid Y ve AgRP inhibisyonu ve POMC aktivasyonu ile, GLP-1 iştahı baskılayıp kilo vermeye yardımcı olmaktadır (226). Ayrıca, beyin sapındaki GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonunun da gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (227).

GLP-1 periferik etkilerinin önemli bir kısmını, pankreas β hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Pankreas β hücrelerinde insülin sentezindeki hemen her basamakta uyarıcı rol oynar, yemek sonrası insülin sekresyonunu artırarak tokluk kan şekerini düzenler ve glikolipotoksiteyi önler. Glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini hipoglisemiye neden olmadan yapar. Ayrıca β hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır, apoptozisini ise inhibe eder. Bununla birlikte, GLP-1 pankreas α hücrelerinden glukagon salınımını inhibe edip, delta hücrelerinden somatostatin salınımını stimüle ederek dolaylı olarak da insülinomimetik etki göstermektedir (228, 229). GLP-1 mide ve pilorik sfinkterdeki reseptörlere bağlanarak vagal nöronlar aracılığı ile mide boşalmasını ve asit salgısını geciktirmektedir. Mide boşalmasının gecikmesine bağlı tokluk hissi oluşur ve glukozun kana geçişi yavaşlar, böylece insülin salgılanması kontrollü bir şekilde gerçekleşir (230).

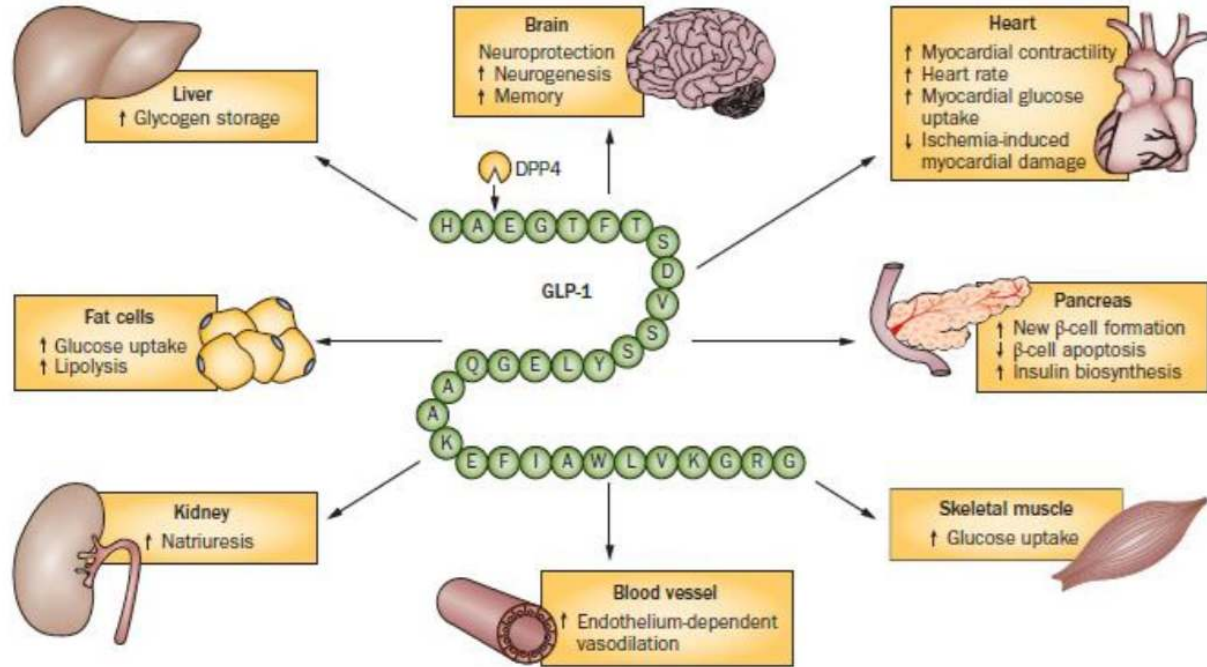
GLP-1'in gastrointestinal sistem ve glukoz metabolizmasına etkileri dışında, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve lipid metabolizmasında da önemli etkileri bulunmaktadır. GLP-1, kolaylıkla kan-beyin bariyerinden geçebilmekte, santral sinir sisteminde nöroinflamasyon, mitokondrial fonksiyon ve hücrel proliferasyon gibi çeşitli hücrel yolları etkilemektedir. Deneysel Alzheimer modellerinde, GLP-1 analoglarının kullanımının kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, amiloid plak birikimi ve tau hiperfosforilasyonu azalttığı gösterilmiştir (220). İn vitro ortamda kas ve yağ dokusunda yağ asidi sentezini uyardığı, in vivo ortamda da insülin sekresyonu aracılığı ile dolaylı olarak yağ dokusunda serbest yağ asidi salınımını baskıladığı bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında GLP-1'in kalpte sol ventrikül kontraktilite ve diyastolik disfonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Diyabetli erişkinlerde GLP-1 infüzyonu sonrası endotel fonksiyonunun düzeldiği, ayrıca hemodinamik iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir.

Böbrekler üzerinde de diüretik ve natriüretik etki göstererek antihipertansif özellik sergilemektedir (231).



J. Meier, Nature Reviews Endocrinol, 2012

Şekil 15 GLP-1'in Etkileri (232)



Meier, J. J. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 728–742 (2012)

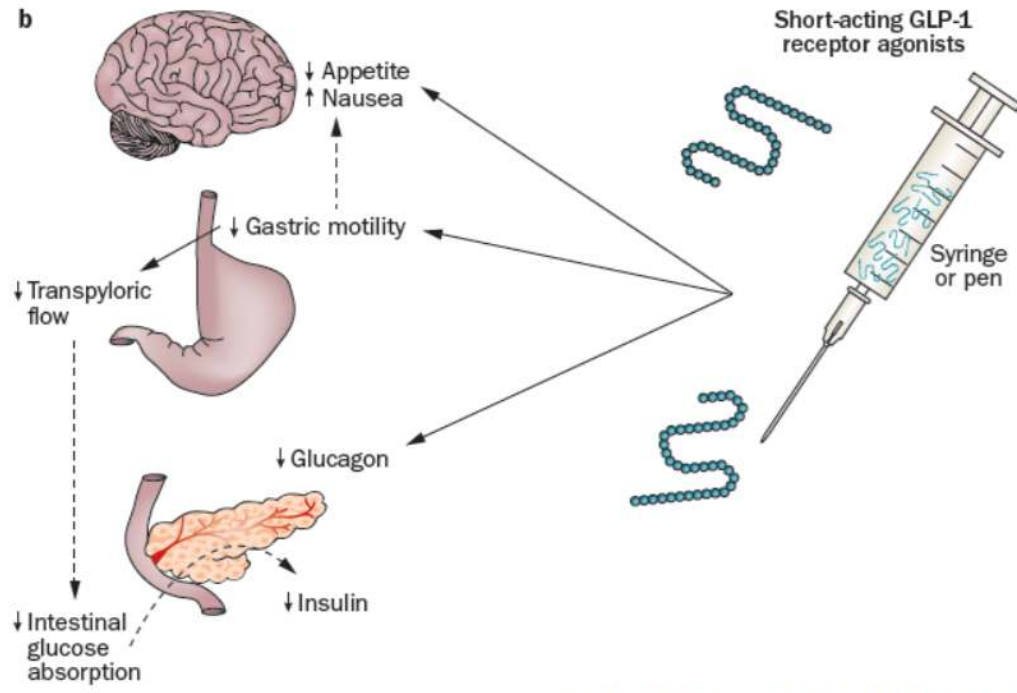
Şekil 16 GLP-1'in Sistemler Üzerindeki Etkileri (232)

2.2.2. Glukagon-like Peptit-1 Reseptör Agonistleri

İlk GLP-1 Reseptör Agonisti (GLP-1RA) 2005 yılında, diyabet tedavisi için FDA onayı almış, peşinden pek çok GLP-1RA kullanıma girmiştir (232). GLP-1RA'lar, kısa etkili ve uzun etkili olarak sınıflandırılabilir. Etki sürelerine göre GLP-1RA'ların temel özellikleri **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Kısa Etkili GLP-1 Reseptör Agonistleri

Eksenatid ve liksisenatid kısa etkili GLP-1RA'lardır. Yarı ömürleri yaklaşık 2-4 saat kadardır. Önerilen doz aralıkları eksenatid için günde 2 kere (kahvaltı ve akşam yemeği öncesi), liksisenatid için ise günde 1 keredir (kahvaltı öncesi) (232). Postprandial kan şekeri (KŞ) üzerindeki düşürücü etkilerini, gastrik boşalmayı inhibe ederek gösterirler. Bu yavaşlatılmış glikoz emilimi büyük önem taşır, çünkü kanıtlar postprandial glikoz dalgalanmalarının, alınan toplam glikoz miktarından çok, duodenuma glikoz geçme hızı ile belirlendiğini göstermektedir (233). Bu mekanizma, kısa etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin, GLP-1'in kendisinin iyi bilinen insülinotropik etkisine rağmen, yemek sonrasında neden insülin düşürücü etki gösterdiğini açıklar (234). Mide boşalmasındaki gecikmenin bir başka sonucu da, postprandial kan lipid seviyelerinde bir azalma meydana getirmesidir. Kısa etkili GLP-1RA'ların, beklenildiği üzere, açlık KŞ üzerine düşürücü etkileri sınırlıdır (232).



J. Meier, Nature Reviews Endocrinol, 2012

Şekil 17 Kısa Etkili GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Etkileri (232)

Eksenatid:

Eksenatid klinik kullanıma giren ilk GLP-1RA'dır. 2005 yılında FDA, 2006 yılında ise EMA tarafından Tip2 DM tedavisinde onaylanmıştır. Eksenatid, Meksika'ya özgü zehirli bir kertenkele olan Gila canavarının (*Heloderma suspectum*) tükürüğünden elde edilen eksendin-4 maddesinin sentetik bir türevidir. Aminoasit dizilimi açısından endojen GLP-1 ile %53 homologdur. Aminoasit değişimleri sayesinde DPP-4'e karşı direnç geliştirmiş ve yarı ömrü 2,4 saate kadar uzamıştır (235, 236).

Üç çalışmadan oluşan, 30 hafta süren, çift kör, plasebo kontrollü AMIGO çalışmasına 1446 tip2 DM hastası alınmış, açlık KŞ'de ortalama 20 mg/dL azalma ve 1-2 Kg kadar ağırlık kaybı tespit edilmiştir. En sık gözlenen yan etki mide bulantısı (%30-40) olmakla birlikte, çoğu hafif derecededir ve çok nadir (%1-3) ilacı bırakma nedeni olmuştur. Anti-eksenatid antikorları da oldukça sık (%40-60) görülmüştür (237-239). Antikorların klinik önemi tam anlaşılamamışsa da, yüksek antikor titreleri bulunan hastalarda HbA1C seviyeleri, düşük antikor titreleri bulunan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (232).

Tablo 9 GLP-1RA'ların Temel Özellikleri

Parametre	Kısa Etkili GLP-1RA	Uzun Etkili GLP-1RA
İçerik	Eksenatid Liksisenatid	Albiglutid Duloglutid Eksenatid-LAR Liraglutid
Yarı ömür	2-4 saat	>12 saat
Açlık KŞ	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial KŞ	Güçlü	Hafif düzeyde
Açlık insülin sekresyonu	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial insülin sekresyonu	Azalma	Güçlü
Glukagon sekresyonu	Azalma	Azalma
Mide boşalma zamanı	Uzar	Etki yok
Kan basıncı	Azalma	Azalma
Kalp hızı	0-2atım/dk artış	2-5atım/dk artış
Vücut ağırlığında azalma	1-5 Kg	2-5 Kg
Bulantı	%20-50 Yavaş düzelir (haftalar-aylar)	%20-40 Hızlı düzelir (4-8 hafta)

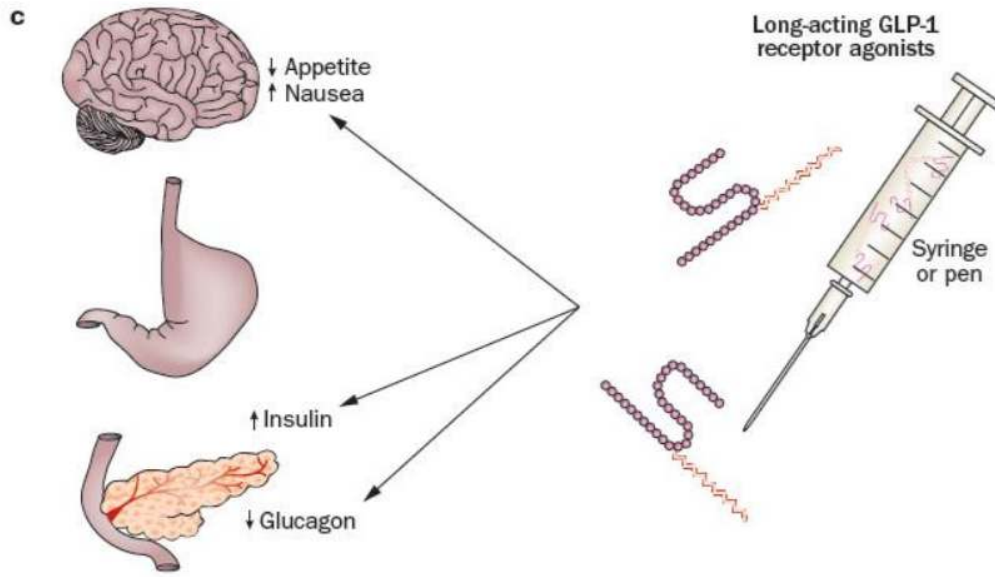
Liksisenatid:

Liksisenatid, eksenatid gibi eksendin-4 bazlı bir GLP-1RA'dır. Eksendin-4'ten farkı, C terminal ucundaki aminoasit değişimleridir. Liksisenatid de tıpkı eksenatid gibi, N terminal ucundaki aminoasit değişimi sayesinde DPP-4 tarafından yıkılmaya dirençli hale gelmiştir ve yarı ömrü 3-4 saate kadar uzamıştır (240). Yarılanma ömrü nedeniyle günde 1 kereden fazla kullanılması gereken liskisenatidin, yapılan çalışmalarda günde 1 ve 2 kere yapılan doz arasında HbA1C değişimi çok az (-%0,69'a -%0,75) olduğu için, günde 1 kere kullanımının yeterli olacağı bildirilmiştir (241).

Yapılan Faz 3 çalışmalarında, HbA1C'deki azalma %0,7-1 arasında ve vücut ağırlığındaki ortalama azalma 1-3 Kg arasında bulunmuştur. Yan etki olarak, bulantı görülme oranı eksenatide göre daha azdır (%25). Ancak semptomatik hipoglisemi atakları eksenatidten daha fazla görülmüştür (%7,9'a %2,5) (242-244). Yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalar, liksisenatidin bazal insülin ile tamamlayıcı etkilerini göstermiş ve kombinasyonun hem açlık glikozunu (bazal insülin yoluyla) hem de yemek sonrası glikozları (liksenatidin etkisi yoluyla) etkili bir şekilde hedeflediğini göstermiştir (235).

Uzun Etkili GLP-1 Reseptör Agonistleri

Uzun etkili GLP-1RA'lar, kısa etkili GLP-1 reseptör agonistlerinden daha iyi glisemik kontrol sağlamaktadır. Çünkü hastaların insülin seviyeleri açlıkta (ve muhtemelen gece boyunca) daha yüksek seyretmektedir. Bu nedenle de uzun etkili GLP-1RA'lar HbA1C düzeyini kısa etkili olan agonistlere göre daha fazla düşürür (232). Uzun etkili GLP-1RA'ların etki mekanizmaları kısa etkililerden farklıdır, uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri, uzun süreli uygulandıklarında mide hareketliliği üzerinde önemli bir etkiye sahip görünmemektedir. Bu bulgu, GLP-1 tarafından indüklenen vücut ağırlığındaki azalmanın muhtemelen büyük ölçüde mide boşalmasından bağımsız olduğunu ve bunun yerine, öncelikle hipotalamustaki ve santral sinir sisteminin diğer bölgelerindeki reseptörler üzerindeki merkezi etkilerinin aracılık ettiğini göstermektedir (232, 245). Vücut ağırlığındaki azalma uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri ile uzun süreli tedavi sırasında devam ediyor gibi görünmektedir, ancak mide bulantısı geçici gibi görünmekte ve tipik olarak 4-8 haftalık tedaviden sonra zayıflamaktadır. Bu durum da, bulantı ve kilo kaybının mekanizmalarının birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (232).



J. Meier, Nature Reviews Endocrinol, 2012

Şekil 18 Uzun Etkili GLP-1 Reseptör Agonislerinin Etkileri

Eksenatid-LAR:

Geliştirilen ilk uzun etkili GLP-1RA olan eksenatid-LAR, 2011 yılında EMA, 2012 yılında ise FDA tarafından Tip2 DM tedavisinde onaylanmıştır (235). Uzun etkili formülasyon eksenatid-LAR, haftada bir uygulama ile ilacın sabit plazma seviyesini korumak için geliştirilmiştir. Peptidin biyolojik olarak parçalanabilen polimikroküreler içinde kapsüllenmesi, eksenatidin yavaş kademeli salınmasını sağlar. Haftada bir kez subkütan enjeksiyonu takiben, eksenatid difüzyon ve mikroküre parçalanması yoluyla mikro kürelerden yavaşça salınır ve yaklaşık 6-8 haftalık tedaviden sonra kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşır (232).

Yapılan faz 3 çalışmalarında (DURATION), uzun etkili eksenatidle HbA1C düzeyindeki azalma %1,3 ila %1,9 arasında, vücut ağırlığındaki azalma ise 2-4 Kg arasında bulunmuştur (196-198). Uzun etkili eksenatid, 14 haftalık çalışmada HbA1C düzeyini kısa etkili eksenatide göre daha fazla azaltmış ve yine kısa etkili eksenatid kullanan hastalara göre daha az postprandial KŞ dalgalanmalarını neden olmuştur (246). Yapılan başka bir çalışma 1,8 mg/gün liraglutid ile 2 mg/hafta eksenatid-LAR karşılaştırması yapmıştır. Liraglutidle HbA1C düzeyindeki azalma %1,5 iken, uzun etkili eksenatidle bu azalma

%1,3 bulunmuştur (249). Yapılan çalışmalarda bulantı %9-25 arasında, kusma %4-11 arasında bulunmuştur (246-249). Kısa etkili eksenatid kullanımında da görülen anti eksenatid antikorlar, uzun etkili eksenatid kullanımında daha fazla hastada (%74) saptanmıştır (246).

Albiglutid:

Albiglutid, insan serum albüminine kovalent olarak bağlanmış, modifiye insan GLP-1'inin 2 kopyasından oluşan rekombinant bir füzyon proteindir. Albiglutidde, tek aminoasit değişimi sayesinde DPP-4'le metabolize edilmeye direnç gelişmiş ve yarılanma ömrü 5 güne kadar uzamıştır (235). Doğal GLP-1'in tipik kan-beyin bariyeri olmayan alanlardan santral sinir sistemine ulaşabileceğine dair kanıtlar bulunsa da, albiglutidin sahip olduğu büyük boyutu (esas olarak iki insan albümini molekülü tarafından belirlenir) nedeniyle bu geçişin daha az olacağı, dolayısıyla daha küçük moleküllü GLP1-RA'lar kadar santral sinir sistemini etkilemeyebileceği bildirilmiştir (250).

Yapılan çalışmalar albiglutid tedavisi başlanmasından itibaren 2 hafta içinde KŞ'de düzelmelerin gözlemlendiğini göstermiştir (251). Faz 3 çalışması olan HARMONY'de, albiglutidle HbA1C'deki azalma %0,6 ile %1,1 arasında, vücut ağırlığı kaybı ise yaklaşık 1kg olarak bulunmuştur (252-254). 32 hafta süren liraglutid ile albiglutidin karşılaştırıldığı HARMONY 7 çalışmasında, albiglutidle sağlanan Hb1C düşüşü (-%0,78) liraglutidin sağladığından (-%0,99) daha az saptanmıştır. Ayrıca, ağırlık kaybı da liraglutidle (-2,19 Kg) albiglutide (-0,64 Kg) göre daha fazla sağlanmıştır (254).

Dulaglutid:

Dulaglutid, IgG'ye (immunglobulin G) kaynaşmış bir GLP-1 peptididir ve artmış yarı ömrü (yaklaşık 90 saat) sayesinde haftada bir kez uygulanabilmektedir (232). Yapılan faz 3 çalışmalarında (AWARD) HbA1C değerindeki azalma %0,7 ile %1,6 arasında, vücut ağırlığı kaybı ise 1-3 Kg arasında bulunmuştur (255-257). Dulaglutid etkilerini liraglutid ile karşılaştıran AWARD-6 çalışmasında HbA1C değerindeki azalma her 2 grupta benzer bulunmuş, ancak vücut ağırlığı kaybı liraglutid grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (257). Dulaglutid kullanan hastaların %13,8'inde bulantı görülürken, plasebo alana hastaların %7,6'sında bulantı saptanmıştır. Plasebo grubunda, kalp hızında dakikada

1,1 atım artış tespit edilirken, dulaglutid alan grupta bu artış dakikada 1,3-4,6 atım olmuştur (232).

2.2.3. Liraglutid

Liraglutid 2009 yılında Tip2 DM tedavisinde, 2014 yılında ise obezite tedavisinde kullanımı onaylanan, uzun etkili bir GLP-1RA'dır. Tip2 DM tedavisinde, günde 1 kere subkutan enjeksiyon yoluyla, monoterapide veya kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir (158). Liraglutidin Tip2 DM tedavisindeki standart dozu 1,2 mg'dır, ancak glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda 1,8 mg dozunda da kullanılabilir (232). Obezite tedavisinde ise, 3 mg/gün dozunda onaylanmıştır. Tedaviye 0,6 mg/gün dozunda başlanır, yan etki durumunu göre, haftalık olarak doz titre edilerek 3 mg/gün dozuna ulaşılır (2).

Liraglutidin etkilerinin anlaşılması için yapılan hayvan çalışmalarında, kan-beyin bariyerini geçebildiğine ve etkilerini hem santral hem de periferik yolla gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (258). Liraglutidin kemirgenlerde santral olarak enjeksiyonu, besin alımını baskılayabilmesinden bağımsız olarak kahverengi yağ termojenezini uyarır ve beyaz adipöz dokunun kahverengileşmesini tetikler (259). Yapılan başka bir hayvan çalışması, gastrik boşalmadaki yavaşlamanın liraglutidin ana mekanizmalarından olmadığını göstermiştir. Liraglutid temel olarak insülin seviyelerini arttırarak, beta hücre fonksiyonlarını iyileştirerek ve santral olarak iştah merkezini baskılayarak etkisini göstermektedir (260).

Faz 3 çalışması olan LEAD'de, diyabetik hastalarda liraglutidle HbA1C düzeylerinin %1,1-1,8 arasında azaldığı gösterilmiştir. LEAD çalışmasında liraglutidin 1,2 mg ve 1,8 mg dozu arasında glikoz metabolizmasını iyileştirme yönünden çok küçük bir fark bulunmuş ve çoğu hastada 1,2 mg dozunun yeterli olacağı ifade edilerek 1,2 mg dozu önerilmiştir (261-265).

3 mg/gün dozunda liraglutidle yürütülen obezite çalışmalarında (SCALE faz 3 klinik çalışma programı), kilo kaybı oranı %5,7-8 arasındadır (158-161). SCALE prediyabet çalışmasında glukoz metabolizmasıyla ilgili parametreler, liraglutidle anlamlı olarak düzelmiş ve 56. haftada liraglutid grubunda prediyabet prevalansı plasebo grubuna göre

anlamli ölçüde düşük gözlenmiştir (161). Liraglutidle sistolik kan basıncında plaseboya kıyasla dozdan bağımsız bir düşüş olmuştur, ayrıca lipid profili de anlamli olarak düzelmiştir (159). Obezite sadece bedensel sorunlara yol açmakla kalmayıp, kişiyi ruhsal olarak da etkilemektedir. Bu sebeple yapılan çalışmalarda liraglutidin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi de ölçülmüştür. Liraglutid tedavisi plaseboya kıyasla, SF (short form)-36'da genel fiziksel ve ruhsal sağlık için daha yüksek skorla ilişkili bulunmuştur (161).

Liraglutid tedavisinde en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Bunların içinde en sık görülen ise bulantıdır (%20-40), ancak bulantı tipik olarak 4 ila 8. haftalar arası görülür, doz bağımlı ve geçicidir. Bulantı dışında sık görülen gastrointestinal yan etkiler, diyare, kabızlık ve kusmadır. Gastrointestinal yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olmaktadır (158-161). Yapılan çalışmalar, liraglutidin plaseboya göre safra kesesiyle ilişkili olayları arttırdığını göstermiştir. Ayrıca safra kesesine bağlı yan etki görülen hastalardaki kilo kaybı, çalışma popülasyonundaki ortalama kilo kaybından fazla olduğu için, çalışmacılar tarafından bu yan etki hızlı kilo kaybına atfedilmiştir (161). Ayrıca liraglutid pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını uyardığından uzun süreli kullanımında pankreatite yol açma olasılığı vardır. Yapılan çalışmalarda gözlenen pankreatit vakalarının çoğunlukla kolelitiazis kaynaklı olduğu gösterilmiştir (161). Diğer GLP-1RA'larına benzer olarak nabızda hafif (2-4 atım/dk) bir artışa yol açmakta ve ilaç kesildikten sonra ortalama nabız eski seviyesine dönmektedir (157,158).

Obezite tedavisinde kilo kaybı kadar verilen kilonun korunması da önemlidir. Yapılan koruma çalışmasında liraglutid tedavisinin kilo korunmasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır (160). Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde meduller tiroid kanseri olanlarda kullanılmamalıdır, ayrıca 65 yaş üstünde kullanımı için verilerin sınırlı olması ilacın bir dezavantajıdır (2). Son yıllarda liraglutidin adölesan (12-17 yaş) ve çocuklarda (7-11 yaş) denendiği çalışmalar yayımlanmıştır. Bu güvenlik çalışmalarında çocuk ve adölesanlardaki liraglutidin güvenlik profilinin erişkinden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (266-267). Yapılan çalışmalarda bariatrik cerrahi geçirmek bir dışlama kriteri olduğu için, bariatrik cerrahi sonrası liraglutid kullanımını inceleyen çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan az sayıda çalışma bariatrik cerrahi geçiren hastalarda liraglutid güvenlik profilinin cerrahi geçirmeyen hastalarla benzer olduğunu göstermiştir (268)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Yoğunlaştırılmış Davranışsal Tedavi'ye (YDT) Liraglutid eklenmiş ve elde edilen ağırlık kaybı %9,1-23,6 arasında tespit edilmiştir (219-222). YDT düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktiviteye davranışsal terapinin eklenmesi ile oluşmaktadır. CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) tarafından önerilen tedavi programı; ilk 6 ay için, her biri 15 dakika süren en az 14 seans, sonrası için de aylık görüşmeler şeklindedir (269-271).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Retrospektif kohort olarak tasarlanan bu çalışmanın örneklemini, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları merkez ve Ümitköy polikliniklerine Mayıs 2018-Temmuz 2020 tarihleri arasında kilo verme isteğiyle başvuran, liraglutid başlanan ve dahil etme kriterlerini karşılayan tüm hastalar oluşturmaktadır. Liraglutid $VKİ \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ olan 172 kişiye önerildi. Önerilen hastalardan 50 kişinin (%29) ilacı kullanacağını söylediği halde ilaca başlamadığı öğrenildi. İlaça başlayan 122 kişiden 18 kişinin (%10,5) ilacı çeşitli nedenlerle 1 aydan daha kısa süre kullandığı öğrenildiği için, 4 kişi (%2,3) ise kontrole gelmediği ve ulaşamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta ilacı 1 aydan daha fazla kullanan 100 hasta (%58,2) çalışmaya alındı.

Dahil etme kriterleri:

- Obezite tedavisi ile liraglutid başlanan ve 1 ay ve daha fazla takibi olan tüm hastalar

Dışlama kriterleri:

- Obezite tedavisi dışında başka bir amaç için (tip 2 diyabet tedavisi) liraglutid verilen hastalar
- Takip süresi 1 aydan daha kısa olan hastalar
- Pankreatit öyküsü olan hastalar
- Kendisinde veya ailesinde multipl endokrin neoplazi tip 2 veya ailesel meduller tiroid karsinomu bulunan hastalar

Hastaların demografik bilgileri ve tıbbi özgeçmişleri hastane sisteminden geriye doğru tarandı. Diyet ve egzersiz bilgileri, daha önceki kilo verme yöntemleri ve bu yöntemlerle ne kadar kilo verdikleri, daha sonra ne kadar kilo aldıkları hastaların beyanına göre kaydedildi. Hastaların liraglutid tedavisi başlangıcında ve sonraki ziyaretlerindeki antropometrik ölçümleri (Vücut ağırlığı, boy, $VKİ$, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça

oranı, boyun çevresi), ViScan (AB-140, Tanita corp., Tokyo, Japan) ve Vücut Kompozisyon Analizatörü (TBF-300, Tanita corp., Tokyo, Japan) marka cihazlarla yapılan biyoimpedans analiz ölçümleri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Tedavi öncesi değerler ve tedavi altındaki değerler karşılaştırıldı. Hastaların liraglutid tedavisi altında karşılaştıkları yan etkiler, ilacın iştahı azaltıp azaltmadığı, liraglutidle birlikte kilo verdirmek amacıyla bir ek ilacın başlanıp başlanmadığı kaydedildi. Hastaların liraglutidi ne kadar süre hangi dozda kullandıkları, kullanılan en yüksek doz ve ilacı bırakma nedenleri kaydedildi. Hastalara liraglutid 0,6 mg dozunda başlandı, haftalık kontrollerde, yan etki durumuna göre doz haftalık olarak 0,6 mg arttırılarak 3 mg stabil doza ulaşılması sağlandı.

Hastaların boy ölçümleri santimetre (cm) cinsinden, vücut ağırlıkları kilogram (Kg) cinsinden kaydedildi. VKİ, hastanın kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle elde edildi (Kg/m^2). Bel, kalça ve boyun çevresi ölçümleri hasta ayakta iken, esnek olmayan bir mezura yardımıyla yapıldı. Bel çevresi umblikustan, kalça çevresi en geniş kalça bölgesinden ve boyun çevresi larengeal çıkıntının hemen üzerinden yere paralel olarak ölçüldü.

Hastaların liraglutid başlanmadan önceki vizitteki ve liraglutid altındaki tetkik sonuçları kaydedildi. Açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1C, kreatinin, GFR (Glomeruler Filtrasyon Hızı), ALT (Alanin Aminotransferaz), ürik asit, kalsiyum, sodyum, potasyum, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, trigliserit, Tam Kan Sayımı, D Vitamini, B12 Vitamini, TSH ve mikroalbumin/kreatinin oranı sonuçları kaydedildi. HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insülin resistance) skoru “açlık kan şekeri x açlık insülin / 405” formülü kullanılarak hesaplandı (Açlık insülin için $\mu\text{IU/ml}$, açlık kan şekeri için mg/dl birimleri kullanıldı).

Tablo 10 Çalışmada kullanılan veriler

VERİLER	
Demografik bilgiler	Yaş (yıl), Cinsiyet (kadın/erkek)
Eşlik eden hastalıklar	DM, Prediyabet, İnsülin direnci, HT, Dislipidemi, Depresyon, Hipotiroidi
İlaçlar	Metformin, Antihipertansifler, Diüretikler, Statin, Antidepresan, D Vitamini, B12 Vitamini
Alışkanlıklar	Sigara (paket/yıl), Alkol
Geçirilmiş Operasyonlar	Kolesistektomi, Tiroidektomi, TAH+BSO (Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo Ooferektomi)
Soygeçmiş	Ailede DM öyküsü
Diyetle uyum	Yok / Zayıf / Orta / İyi
Egzersiz süresi	Yok / Haftada >150dk / Haftada <150/dk
Önceki Kilo Verme Yöntemi	Diyet / Egzersiz / Akupunktur / Orlistat / Kombinasyon
Yaşamsal bulgular	Sistolik kan basıncı (mmHg), Diastolik kan basıncı (mmHg), nabız (atım sayısı/dk)
Antropometrik Ölçümler	Boy (cm), vücut ağırlığı (Kg), VKİ (Kg/m ²), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), boyun çevresi (cm)
Vücut Yağ Kompozisyonu	Yağ Kütlesi (FM), Yağsız Vücut Kütlesi (FFM), Toplam vücut suyu (TBW)
Laboratuvar Parametreleri	Açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1C, kreatinin, GFR, ALT, ürik asit, kalsiyum, sodyum, potasyum, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, trigliserit, Tam Kan Sayımı, D Vitamini, B12 Vitamini, TSH ve mikroalbumin/kreatinin oranı
İlacı bırakma nedeni	Kilo verememe / kilo vermenin durması / yan etki / kilo hedefine ulaşma / finansal / ilaç kullanırken başka bir hastalık çıkması

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA 20/310).

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistikleri SPSS for Windows v13.0 (Statistical Package for Social Sciences; Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırılmasında independent samples t-testi, non parametrik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren 3 ve üzeri grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA test, normal dağılım göstermeyen 3 ve üzeri grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. 2 sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanamadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. %5, %10, %15 ve %20 kilo kaybı sağlayacak süre için kesim değeri belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapıldı. Tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 2018-Eylül 2020 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine, fazla kilo yakınması ile başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 20 erkek ve 80 kadından oluşan 100 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaş ortalamaları $46,3 \pm 11,565$ 'tir, minimum yaş 18, maksimum yaş 70'tir. Liraglutid kullanım süresi ortalama $4,15 \pm 2,725$ aydır, maksimum süre 15 ay, minimum 1 aydır. Liraglutid kullanım sırasında hastalar cinsiyet ayırımı olmadan, ortalama $9,992 \pm 6,757$ Kg kaybetmişlerdir. En fazla kilo kaybeden hasta 34,7 Kg verirken, en az ise 0,4 Kg vermiştir. 1 hastada vücut ağırlığı (VA) değişimi olmazken, 1 hasta 1,1 Kg, 1 hasta ise 3 Kg almıştır. Hastaların VKİ'leri ortalama $3,65 \pm 2,423$ Kg/m² azalmıştır. VKİ en fazla azalan hastanın $12,4$ Kg/m² azalmış, 1 hastanın VKİ değişmemiş, 1 hastanın $0,4$ Kg/m², 1 hastanın ise $1,2$ Kg/m² artmıştır.

Liraglutid kullanımı kesildikten sonra, hastalar kontrole geldiklerinde kilo bilgisi tekrar alınmış, kontrole gelmeyen hastalar ise telefonla aranıp kilo bilgileri öğrenilmiştir. Liraglutid kesildikten sonra ortalama $11,42 \pm 6,493$ (minimum 1 ay, maksimum 26 ay) ay sonra hastalardan kilo bilgileri öğrenilmiştir. Liraglutid kesildikten sonra, hastalar ortalama $4,52 \pm 4,71$ Kg almış, en fazla kilo artışı olan hasta, 22 Kg, en az kilo artışı olan hasta 1 Kg almış, 22 hastada kilo değişimi olmamış, 3 hasta liraglutidi kestikten sonra da kilo vermeye devam etmiş, en fazla kilo veren hasta 2 Kg daha vermiş. VKİ'ndeki değişim ise ortalama $1,658 \pm 1,713$ 'tür. VKİ en fazla artan hastanın, $8,1$ Kg/m² artmış, 22 hastanın değişmemiş, 3 hastanın azalmaya devam etmiş, en fazla azalan $0,8$ Kg/m² azalmış.

Hastaların başlangıçtaki ortalama vücut ağırlıkları $98,19 \pm 17,348$ Kg (min 69 Kg-maks 152 Kg), VKİ ise $36 \pm 5,37$ Kg/m² (min $27,48$ Kg/m² maks $52,02$ Kg/m²) idi. Hastaların liraglutide kesildiğinde ortalama vücut ağırlıkları $88,198 \pm 15,947$ Kg (min 55 Kg maks 131 Kg), VKİ ise $32,351 \pm 5,139$ Kg/m² (min $22,58$ Kg/m² maks $51,71$ Kg/m²) olmuştur. Hastalar liraglutid kesildikten sonra tekrar görüldüğünde ise ortalama vücut ağırlıkları $92,624 \pm 17,967$ Kg (min 55 Kg -maks 146 Kg) VKİ ise, $33,958 \pm 5,363$ Kg/m² (min $22,58$ Kg/m² -maks $46,29$ Kg/m²) olmuştur.

Erkek hastaların yaş ortalamaları $43,45 \pm 10,674$ 'tir, minimum yaş 18, maksimum yaş 66'dır. Liraglutid kullanım süresi ortalama 3,17 aydır, maksimum süre 7 ay, minimum süre 1 aydır. Liraglutid kullanım sırasında hastalar, ortalama 12,61 Kg kaybetmişlerdir. En fazla kilo kaybeden hasta 23,5 Kg verirken, en az kilo kaybeden hasta ise 3,9 Kg vermiştir. VKİ'leri ortalama $4,03 \text{ Kg/m}^2$ azalmıştır. VKİ en fazla azalan hastanın $7,7 \text{ Kg/m}^2$ azalmış, en az azakan hastanın ise, $1,2 \text{ Kg/m}^2$ azalmıştır.

Liraglutid kesildikten sonra ortalama $15,01 \pm 8,33$ (minimum 1 ay, maksimum 26 ay) ay sonra hastalardan kilo bilgileri öğrenilmiştir. Liraglutid kesildikten sonra, hastalar ortalama 5,5 Kg almış, en fazla kilo artışı olan hasta, 15 Kg almış. 2 hastada kilo değişimi olmamış, 1 hasta 0,9 Kg vermiş. VKİ'ndeki değişim ise ortalama $1,72 \pm 1,641 \text{ Kg/m}^2$ 'dir. VKİ en fazla artan hastanın, $4,9 \text{ Kg/m}^2$ artmış, 2 hastanın değişmemiş, 1 hastanın ise $0,3 \text{ Kg/m}^2$ azalmış.

Erkek hastaların başlangıçtaki ortalama vücut ağırlıkları $115,935 \pm 18,921 \text{ Kg}$ (min 88 Kg - maks 152 Kg) VKİ ise $36,88 \pm 5,84 \text{ Kg/m}^2$ (min $29,14 \text{ Kg/m}^2$ maks $49,63 \text{ Kg/m}^2$) idi. Hastaların liraglutid kesildiğinde ortalama vücut ağırlıkları $103,325 \pm 16,722 \text{ Kg}$ (min 73 Kg maks 131 Kg), VKİ ise $32,858 \pm 4,99 \text{ Kg/m}^2$ (min $24,68 \text{ Kg/m}^2$ -maks $42,45 \text{ Kg/m}^2$) olmuştur. Hastalar liraglutid kesildikten sonra tekrar görüldüğünde ise ortalama vücut ağırlıkları $109,941 \pm 20,789 \text{ Kg}$ (min 74 Kg maks 146 Kg) VKİ ise, $35,126 \pm 5,522 \text{ Kg/m}^2$ (min $25,01 \text{ Kg/m}^2$ maks $43,1 \text{ Kg/m}^2$) olmuştur.

Kadın hastaların yaş ortalamaları $47,01 \pm 11,732$ 'dir, minimum yaş 22, maksimum yaş 70'dir. Liraglutid kullanım süresi ortalama 4,39 aydır, maksimum süre 15 ay, minimum 1 aydır. Liraglutid kullanım sırasında hastalar, ortalama 9,33 Kg kaybetmişlerdir. En fazla kilo kaybeden hasta 34,7 Kg verirken, en az ise 0,4 Kg vermiştir. 1 hastada kilo değişimi olmazken, 1 hasta 1,1 Kg, 1 hasta ise 3 Kg almıştır. VKİ'leri ortalama $3,55 \text{ Kg/m}^2$ azalmıştır. VKİ en fazla azalan hastanın $12,4 \text{ Kg/m}^2$ azalmış, 1 hastanın VKİ değişmemiş, 1 hastanın $0,4 \text{ Kg/m}^2$, 1 hastanın ise $1,2 \text{ Kg/m}^2$ artmıştır. Liraglutid kesildikten sonra ortalama $10,49 \pm 8,33$ (minimum 1 ay, maksimum 25 ay) ay sonra hastalardan kilo bilgileri öğrenilmiştir.

Liraglutid kesildikten sonra, hastalar ortalama 4,27 Kg almış, en fazla kilo artışı olan hasta, 22 Kg almış. 14 hastada kilo değişimi olmamış, 4 hasta liraglutidi kestikten sonra da kilo vermeye devam etmiş, en fazla kilo veren hasta 2 Kg vermiş. VKİ'ndeki değişim ise ortalama $1,642 \pm 1,743 \text{ Kg/m}^2$ 'dir. VKİ en fazla artan hastanın, $8,1 \text{ Kg/m}^2$ artmış, 14 hastanın değişmemiş, en fazla azalan hastada ise, $0,8 \text{ Kg/m}^2$ azalmış.

Kadın hastaların başlangıçtaki ortalama vücut ağırlıkları $93,754 \pm 13,834 \text{ Kg}$ (min 69 Kg maks 136,3 Kg) VKİ ise $35,779 \pm 5,261 \text{ Kg/m}^2$ (min $27,48 \text{ Kg/m}^2$ maks $52,02 \text{ Kg/m}^2$) idi. Hastaların liraglutid kesildiğinde ortalama vücut ağırlıkları $84,416 \pm 13,38 \text{ Kg}$ (min 55 Kg maks 121,3 Kg), VKİ ise $32,224 \pm 5,197 \text{ Kg/m}^2$ (min $22,58 \text{ Kg/m}^2$ maks $51,71 \text{ Kg/m}^2$) olmuştur. Hastalar liraglutid kesildikten sonra tekrar görüldüğünde ise ortalama vücut ağırlıkları $88,164 \pm 14,221 \text{ Kg}$ (min 55 Kg maks 124,5 Kg) VKİ ise, $33,657 \pm 5,322 \text{ Kg/m}^2$ (min $22,58 \text{ Kg/m}^2$ maks $46,29 \text{ Kg/m}^2$) olmuştur.

Liraglutid kullanan tüm çalışma popülasyonundaki hastaların, ilaç öncesi ve sonrası VA ve VKİ değerleri karşılaştırılmıştır. Liraglutid kullanım sonrası VA ve VKİ değerlerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde, liraglutid kesme zamanındaki ve sonrasındaki VA ve VKİ karşılaştırıldığında ise, anlamlı olarak sonrasında her 2 değer de arttığı tespit edilmiştir. Liraglutid öncesi, kesme zamanı ve sonrasındaki VA ve VKİ değerleri **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Kadın ve erkek hastaların başlangıç vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında beklendiği üzere kadınların başlangıç vücut ağırlıkları anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Ancak her iki cinsiyette başlangıç VKİ benzer bulunmuştur ($p = 0,412$). Ayrıca, kadınlarda liraglutid kullanım süresi erkeklere göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p = 0,013$). **(Bkz. Tablo 12)**

Tablo 11 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın analizinde Vücut Ağırlığı ve VKİ'nin değişimi (2021)

	Erkek		Kadın	
	Ortalama	*p	Ortalama	*p
Liraglutid kullanımında VA değişimi (Kg)	12,61±5,489	<0,001	9,337±6,914	<0,001
Liraglutid kullanımında VKİ değişimi (Kg/m ²)	4,029±1,808	<0,001	3,554±2,555	<0,001
Liraglutid kesildikten sonra VA değişimi (Kg)**	5,505±5,383	0,001	4,275±4,544	<0,001
Liraglutid kesildikten sonra VKİ değişimi (Kg/m ²)**	1,72±1,641	0,001	1,641±1,743	<0,001

* Students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.
 ** hastaların tedavi kesildikten sonra geri aldıkları kilo ve yükselen VKİ.
 VA: Vücut ağırlığı. VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 12 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın analizinde Vücut Ağırlığı ve VKİ'nin cinsiyetlere göre değişimi (2021)

	Kadın (n=80)	Erkek (n=20)	**p
*Liraglutid kullanım süresi (ay)	4,39±2,903	3,17±1,548	0,013
Başlangıç VA (Kg)	93,754±13,834	115,935±18,921	<0,001
Başlangıç VKİ (Kg/m ²)	35,779±5,261	36,88±5,84	0,412
Liraglutid kesim VA (Kg)	84,416±13,38	103,325±16,722	<0,001
Liraglutid kesim VKİ (Kg/m ²)	32,224±5,197	32,858±4,99	0,624
VA fark (Kg)	9,338±6,914	12,61±5,489	0,052
VKİ fark (başlangıç-bitiş)(Kg)	3,55±2,55	4,03±1,8	0,436
İlaçtan sonra ilk kontrole kadar geçen süre (ay)	10,49±8,33	15,01±8,33	0,01
İlacı kestikten sonraki VA (Kg)	88,164±14,221	109,941±20,789	0,001
İlacı kestikten sonraki VKİ (Kg/m ²)	33,657±5,322	35,126±5,522	0,317
İlacı kestikten sonraki VA farkı (Kg)	4,276±4,544	5,506±5,383	0,341
İlacı kestikten sonraki VKİ farkı (Kg/m ²)	1,642±1,743	1,72±1,641	0,867

* Titrasyon için geçen süre dahildir. ** students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.

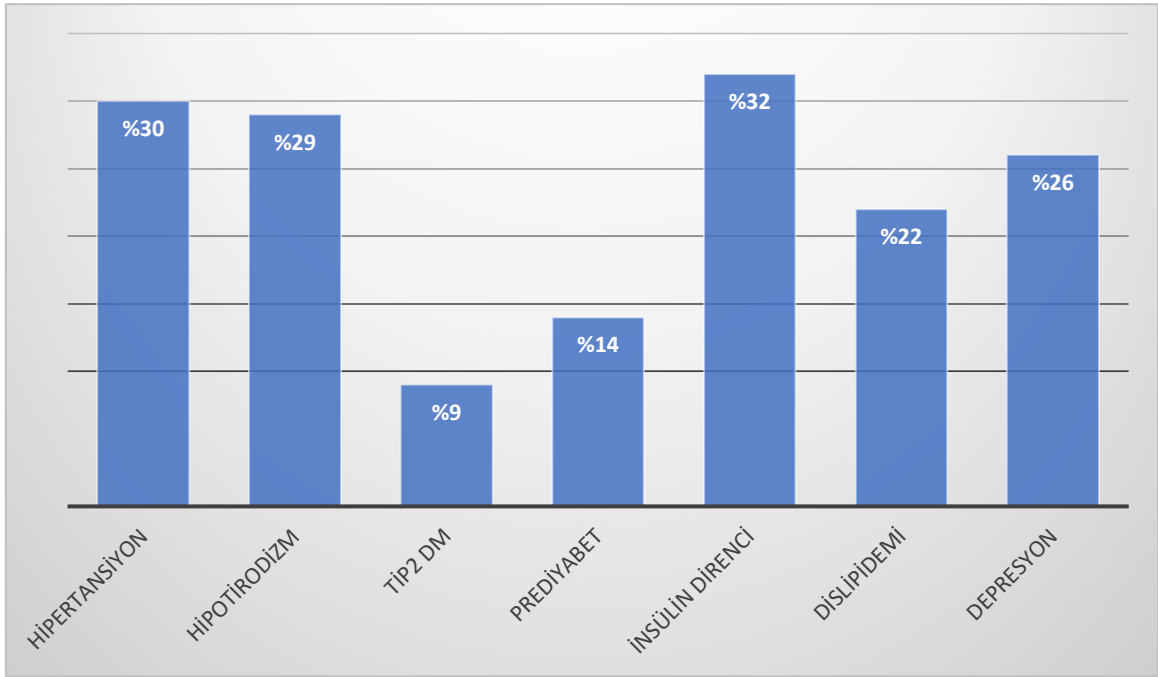
Hastalar yaşlarına göre karşılaştırılmıştır. 40 yaş, 50 yaş ve 60 yaşlar kesim noktaları olarak belirlenip, istatistiksel açıdan liraglutid altında kilo verme üzerine yaşı etkisine bakılmıştır. 40 yaş ve 50 yaş kesim noktalarında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmemiştir.

60 yaş üstündeki ve altındaki hastalar karşılaştırıldığında ise, kontroldeki VKİ, 60 yaş üstü hastalarda, 60 yaş altı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,012$). Diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 60 yaş altındaki ve üstündeki hastaların karşılaştırması **Tablo 13**'te verilmiştir.

Tablo 13 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın analizinde Vücut Ağırlığı ve VKİ'nin yaşa göre değişimi (2021)

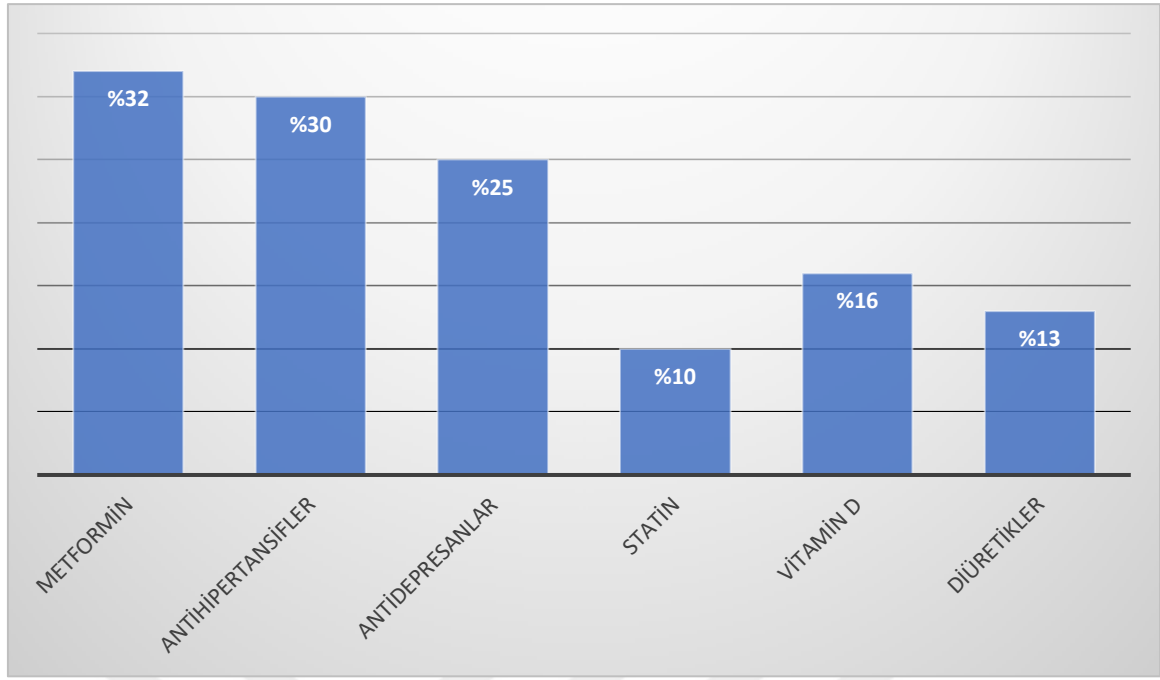
	60 yaş altı (n=90)	60 yaş üstü (n=10)	**p
*Liraglutid kullanım süresi (ay)	4,06±2,71	4,89±2,895	0,364
Başlangıç VA (Kg)	97,868±16,928	101,09±21,597	0,58
Başlangıç VKİ (Kg/m ²)	35,64±4,998	39,249±7,56	0,172
Liraglutid kesim VA (Kg)	87,661±15,61	93,03±18,941	0,315
Liraglutid kesim VKİ (Kg/m ²)	31,923±4,694	36,197±7,372	0,012
VA fark (Kg)	10,207±6,826	8,06±6,077	0,343
VKİ fark (Kg/m ²)	3,716±2,458	3,052±2,102	0,414
İlaçtan sonra ilk kontrole kadar geçen süre (ay)	11,29±6,441	12,59±7,321	0,596
İlacı kestikten sonraki VA (Kg)	92,351±18,098	95±17,631	0,674
İlacı kestikten sonraki VKİ (Kg/m ²)	33,701±5,295	36,366±5,757	0,183
İlacı kestikten sonraki VA farkı (Kg)	4,636±4,9	3,513±2,4	0,525
İlacı kestikten sonraki VKİ farkı (Kg/m ²)	1,681±1,771	1,44±1,067	0,708
*Titrasyon için geçen süre dahildir			
**students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.			

Çalışmaya alınan hastalarda, en fazla eşlik eden hastalık hipertansiyondur (%30), bunu %29 ile hipotiroidi takip etmektedir. Hastaların %9'unun Tip2 DM, %14'ünün ise prediyabet tanısı bulunmaktadır. Bir diğer glukoz metabolizma bozukluğu olan insülin direnci ise hastaların %32'sinde bulunmaktadır. Glukoz metabolizmasıyla ilişkili hastalıklar (Tip2 DM, prediyabet ve insülin direnci) hastaların %55'inde bulunmaktadır. Hastaların %22'sinde dislipidemi, %26'sında ise depresyon ya da anksiyete bozukluğu bulunmaktadır. Hastaların komorbiditeleri **Şekil 19**'da gösterilmiştir.



Şekil 19 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanılan 100 hastanın analizinde obeziteye eşlik eden komorbid durumların dağılımı (2021).

Hastaların en fazla kullandıkları ilaç %32 ile metformindir. Bunu %30 ile antihipertansifler takip etmektedir. Hastaların %25'i en az 1 antidepresan kullanmakta, %10'u statin kullanmakta, %16'sı D vitamini preparatı kullanmakta ve %13'ü ise diüretik ilaç grubundan birini kullanmaktadır. Hastaların kullandıkları ilaçlar **Şekil 20**'de gösterilmiştir.



Şekil 20 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanılan 100 hastanın analizinde hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı (2021).

Liraglutid ile kilo vermeye etki eden faktörler analiz edilmiştir. Eşlik eden hastalıkların etkisine bakıldığında, hipertansiyonu olanların daha az kilo verdiği gözlenmiştir ($p=0,05$). Hipertansiyonu olan hastalar $8,27\pm 7,01$ Kg kaybederken, hipertansiyonu olmayan hastalar ise $11,003\pm 6,447$ Kg kaybetmişlerdir. En az %5 kilo kaybı sağlanan hastaların oranı, HT tanısına sahip olanlar için %68 (37 hastanın 25'i) iken, HT olmayan hastalar için %86'dır (63 hastanın 54'ü) ($p=0,042$). Tip2 DM'i olan hastaların, Tip2 DM'i olmayan hastalara göre başlangıç vücut ağırlıkları da anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,01$). Tip2 DM olan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $103,567\pm 16,87$ Kg, Tip2 DM'i olmayan hastaların ise başlangıç vücut ağırlıkları $97,658\pm 17,394$ Kg'dır. Tip2 DM tanısına sahip olan hastalarla olmayanlar arasında liraglutidin kilo verme etkisi açısından istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p=0,342$). Hipotiroidi tanısına sahip olan hastalarla olmayanlar arasında liraglutidin kilo verme etkisi açısından istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p=0,96$). Ayrıca, insülin direnci tanısına sahip olan hastalarla olmayanlar arasında da liraglutidin kilo verme etkisi açısından istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p=0,569$).

Liraglutid ile tedavi altına alınan hastaların tedavi başlarken kullanmakta oldukları ilaç rejimleri içerisinde bulunan etken maddelerin her birinin, liraglutid ile kilo verme sürecine olan etkileri de analiz edilmiştir. En az %5 kilo kaybı sağlanan hastaların oranı, metformin kullanan hastalar için %62 (32 hastanın 20'si) iken, metformin kullanmayan hastalar için %86'dır (67 hastanın 58'i) ($p=0,008$). Antidepresan kullanan hastaların tedaviye başlarken sahip oldukları başlangıç vücut ağırlıkları diğer hastalardan düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Antidepresan kullanan hastaların başlangıç vücut ağırlığı $91,4\pm14,629$ Kg iken, antidepresan kullanmayan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $100,453\pm17,676$ Kg'dır. Antidepresan kullanan erkek hastalar, başlangıç vücut ağırlıklarına göre, antidepresan kullanmayan erkek hastalarla karşılaştırıldığında daha az kilo vermişlerdir ($p=0,05$). Antidepresan kullanan erkek hastalar $5,5\pm0,707$ Kg verirken, antidepresan kullanmayan erkek hastalar ise $13,4\pm5,2$ Kg vermişlerdir.

Hastaların %26,1'i aktif sigara içicisi iken, %73,9'u ise çalışmaya katıldıkları anda sigara kullanmıyordu. Hastaların %54,3'ü hiç sigara kullanmamış, %45,7'si ise hayatının bir döneminde sigara kullanmış veya hala kullanıyordu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama $22,8\pm18,681$ paket/yıl sigara kullanma öyküsü bulunmaktaydı. Hiç sigara kullanmamış olan hastaların başlangıç VA'ları sigara kullanmakta olan veya kullanmış olan hastalara göre daha fazla ($p=0,048$) bulunmuştur. Hiç sigara içmemiş olan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $100,826\pm16,542$ Kg iken, aktif olarak sigara içen veya hayatının bir döneminde sigara içmiş olan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $93,6\pm18,026$ Kg'dır.

Hastaların %95,7'si alkol kullanmıyor veya sosyal içici, %3,3'ünde alkol kötüye kullanımı, %1,1'inde ise alkolizm olabilecek düzeyde alkol kullanımı bulunmaktaydı. Sonuçlarımıza göre alkol kullanımının olması, liraglutid ile kilo verme ve kilo verdikten sonra geri alma durumunu etkilememektedir (sırasıyla p değerleri $p=0,654$ ve $p=0,644$).

Hastaların %17,8'i kolesistektomi, %5,6'sı Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo-Ooferektomi (TAH-BSO), %3,3'ü ise tiroidektomi geçirmişti. Daha önce geçirilen operasyonlardan kolesistektomi, tiroidektomi ve TAH+BSO'nun liraglutidle kilo verme etkisine bakılmış ve anlamlı bir etki görülmemiştir. Sırasıyla p değerleri; $p=0,287$, $p=0,505$ ve $p=0,346$ olarak bulunmuştur.

Hastaların %88,3'üne bir sağlık profesyoneli tarafından diyetisyene gitmesi önerilmiş, %77,7'si ise bu önerilerle diyetisyene gitmiştir. Hastaların %35'i verilen diyetle hiç uyum sağlayamadığını belirtirken, %10,5'i diyet uyumunun zayıf, %24,4'ü orta, %30'u ise iyi düzeyde olduğunu ifade etmiştir. Diyetisyene giden hastalar ile gitmeyen hastalar karşılaştırılmış, aralarında liraglutidle kilo verme ve sonrasında tekrar kilo alma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,982 ve 0,105'tir). Ayrıca hastaların diyet uyumunun da liraglutidle kilo verme ve ilaç kesme sonrası tekrar kilo almaya bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri p=0,336 ve p=0,8752'dir).

Hastaların %51,6'sı hiç egzersiz yapmadığını belirtirken, %23,2'si 150 dk/haftadan kısa, %25,3'ü ise 150 dk/haftadan uzun egzersiz yaptığını ifade etmiştir. Egzersiz yapan hastaların %71,8'i yürüyüş yapıyor, %21,8'i fitness yapıyor, %8,6'sı ise yüzüyordu. Bunun dışında 1'er hasta da pilates, yoga, zumba ve judo yaptıklarını ifade etmiştir. Egzersiz yapan hastalar, yapmayan hastalara göre ilacı daha kısa süre kullanmıştır (p=0,009). Egzersiz yapan hastalar liraglutidi $3,52 \pm 1,913$ ay kullanmıştır, egzersiz yapmayanlar ise $4,96 \pm 3,201$ ay kullanmışlardır. Yapılan egzersizler karşılaştırıldığında, yürüyüş yapan hastaların liraglutidle kilo verme düzeyleri, yürüyüşten daha fazla kalori harcatan başka bir egzersiz (fitness, yüzme, pilates) yapan hastalardan farklı görünmemektedir (p=0,856). Hem diyet hem de egzersiz yapan hastaların, her ikisini de yapmayan hastalara göre liraglutid kullanım süresi daha kısa bulunmuştur (p=0,027). Hem diyet hem de egzersiz yapan hastaların liraglutid kullanım süresi $3,54 \pm 1,631$ ay, hem diyet yapmayan hem de egzersiz yapmayan hastaların liraglutid kullanım süresi ise $4,68 \pm 3,013$ aydır.

Hastaların %95'i daha önce en az 1 yöntemle kilo verme deneyimi yaşamıştır. En fazla tercih edilen yöntem olan diyeti (%88,4), egzersiz (%42) takip etmektedir. Hastaların %19'u daha önce akupunktur yöntemini denemiş, %17'si ise daha önce orlistat kullandığını belirtmiştir. Hastaların %45,3'ü sadece 1 yöntem denemiş, %32,6'sı 2 yöntem, %11,6'sı 3 yöntem, %5,3'ü ise 4 yöntem denmiştir. Hastaların %77,4'ü önceden denemiş oldukları bu yöntemlerle geçmişte kilo vermiştir. Kilo verenlerin %68,8'i 5kg'dan fazla, %52,7'si 10kg'dan fazla, %33,3'ü 15kg'dan fazla, %19,4'ü ise 20kg'dan fazla geçmişte ağırlık kaybettiği öğrenilmiştir. Bu yöntemleri bıraktıktan sonra hastaların %75,3'ü tekrar kilo almış. Tekrar kilo alanların %65,6'sı 5kg'dan fazla, %47,3'ü 10kg'dan

fazla, %31,2'si 15kg'dan fazla ve %18,3'ü 20kg'dan fazla kilo almış. Geri alım oranlarına bakarak yapılan değerlendirmede hastaların %81,7'sinin daha önce uygulamış oldukları yöntem ile kilo vermede başarısız oldukları görülmüştür. Hastalar daha önce kilo verme stratejileriyle ortalama 10,83 Kg vermiş, yöntemi bıraktıktan sonra ise ortalama 10,35 Kg geri almışlardır. Daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanan hastaların başlangıç VKİ'leri daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanmayan hastalara göre daha yüksektir ($p=0,05$). Daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanan hastaların başlangıç VKİ'leri $38,4\pm5,818$ Kg/m², daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanmayan hastaların ise başlangıç VKİ'leri $35,511\pm5,206$ Kg/m²'dir. En az %5 kilo kaybı sağlanan hastaların oranı, daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanan hastalar için %62 (16 hastanın 10'u) iken, daha önce kilo verme amacıyla orlistat kullanmayan hastalar için %84'tür (79 hastanın 67'si) ($p=0,048$).

Hipotiroidisi olan ve olmayan hastaların TSH ortalamaları benzer ($p=0,483$) bulunmuştur. Hipotiroidisi olan hastaların TSH ortalamaları $2,008\pm1,371$ iken, hipotiroidisi olmayan hastaların TSH ortalaması $1,81\pm0,742$ 'dir.

HT olan hastaların yaş ortalamaları $51,14\pm10,7$ 'dir, HT olmayan hastaların yaş ortalamaları ise $43,46\pm11,156$ 'dır. HT olan hastaların yaş ortalamaları, HT olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$). Dislipidemisi olan hastaların yaş ortalaması $53,27\pm9,9$ iken, dislipidemisi olmayan hastaların yaş ortalaması $44,33\pm11,28$ 'dir. Dislipidemisi olan hastaların yaş ortalaması, dislipidemisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$). DM'si olan hastaların yaş ortalaması $56,56\pm9,18$ iken, DM'si olmayan hastaların yaş ortalaması $45,29\pm11,317$ 'dir. DM'si olan hastaların yaş ortalaması, DM'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,005$). Prediyabeti olan hastaların yaş ortalaması $52,14\pm11,326$ iken, prediyabeti olmayan hastaların yaş ortalaması $45\pm11,38$ 'dir. Prediyabeti olan hastaların yaş ortalaması, prediyabeti olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,041$). İnsülin direnci olan hastalar ise, insülin direnci olmayan hastalara göre daha gençtir ($p<0,001$). İnsülin direnci olan hastaların yaş ortalaması $40\pm10,922$ iken, insülin direnci olmayan hastaların yaş ortalamaları ise $49,26\pm10,703$ 'tür. Depresyonu olan ve olmayan hastaların ise yaş ortalamaları benzer bulunmuştur ($p=0,075$).

Liraglutid başlandıktan sonra, ilacı kullanırken çağırıldıkları ilk kontrollere 62 hasta (%62) gelmiştir. Bu hastaların 50'si (%80,6) kadın, 12'si (%19,4) erkektir. Kontrollere gelen hastaların yaş ortalamaları $48,11 \pm 11,422$ (min 22 maks 70) idi. Liraglutid başlandıktan sonra ilk vizite kadar geçen süre hastalarda ortalama $4,65 \pm 2,3$ aydır (min 1 ay maks 13 ay). Kontrole gelen hastalar anlamlı olarak kilo kaybetmiş ($p < 0,001$), bel ($p < 0,001$) ve kalça ($p < 0,001$) çevreleri anlamlı olarak azalmıştır (**Bkz. Tablo 14**). Ayrıca BİA yöntemi ile ölçülen yağ kütlesi (FM), yağsız vücut kütlesi (FFM), toplam vücut suyu (TBW) ve BİA yöntemindeki değerlerden hesapladığımız yağ yüzdesi ve yağ kitle indeksi de anlamlı olarak azalmıştır. Hastaların antropometrik ölçümlerindeki değişim **Tablo 14**'te verilmiştir.

Tablo 14 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan ve kontrole gelen 62 hastanın tedavi ile antropometrik ölçümlerinde meydana gelen değişim (2021)

Antropometrik Ölçüm	İlk vizit*	Kontrol**	p***
Vücut Ağırlığı (Kg)	$98,332 \pm 17,824$	$88,869 \pm 16,604$	<0,001
VKİ (Kg/m ²)	$36,636 \pm 5,821$	$33,129 \pm 5,639$	<0,001
Bel Çevresi (cm)	$113,25 \pm 12,992$	$107,64 \pm 12,859$	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	$120,77 \pm 10,745$	$115,54 \pm 8,585$	<0,001
Bel Kalça Oranı	$0,945 \pm 0,1089$	$0,937 \pm 0,1076$	0,23
Boyun Çevresi (cm)	$38,46 \pm 3,833$	$38,08 \pm 3,501$	0,175
FM (Kg)	$43,1 \pm 10,325$	$37,034 \pm 9,763$	<0,001
FFM (Kg)	$54,132 \pm 7,729$	$51,554 \pm 8,01$	<0,001
TBW (Kg)	$39,892 \pm 5,854$	$38,172 \pm 6,051$	<0,001
Yağ Yüzdesi (%)	$43,775 \pm 5,927$	$41,345 \pm 6,895$	<0,001
Yağ Kitle İndeksi	$16,276 \pm 4,449$	$14,018 \pm 4,219$	<0,001
VKİ: Vücut kitle indeksi, FM: Yağ kütlesi FFM: Yağsız vücut kütlesi, TBW: Toplam vücut suyu			
* İlk vizit: Liraglutid tedavisinin başlandığı gün.			
** Kontrol: Liraglutid tedavisi başladıktan sonra hastanın muayeneye geldiği ilk vizit			
*** students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.			

Liraglutid sonrası hastaların diastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,02$). Liraglutid kullanmaya başlamadan önce hastaların diastolik kan basıncı ortalamaları $80,95\pm12,209$ mmHg iken, ilacı kullanırken çağırıldıkları ilk kontrolde diastolik kan basıncı ortalamaları $71,9\pm10,305$ mmHg'ya düşmüştür. Sistolik kan basınçları ortalama $130,48\pm17,742$ mmHg'dan, ortalama $122,38\pm17,862$ mmHg'ya düşmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p=0,094$). Nabız değerlerinde ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,911$).

Hastaların liraglutid başlangıcında ve ilk kontrol vizitlerinde bakılan laboratuvar parametrelerinde, açlık kan şekeri ($p=0,001$), insülin ($p=0,024$), HOMA IR ($p=0,008$) ve HbA1C ($p=0,048$) gibi glukoz metabolizmasını ölçen değerlerde anlamlı olarak düzelme (laboratuvar değer sınır aralıkları dahiline dönme) tespit edilmiştir. Bunun gibi hastaların diğer laboratuvar değerlerinde ortaya gelen değişimler **Tablo 15**'te gösterilmiştir. Anlamlı bulunan değer değişimleri yine tablodaki p değerleri referans alınarak işaretlenmiştir.

Tablo 15 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan ve kontrole gelen 62 hastanın tedavi ile laboratuvar parametrelerinde meydana gelen değişim (2021)

Laboratuvar Parametresi	n	İlk Vizit	**Kontrol	*p
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	59	95,85±15,35	91,8±12,925	0,001
İnsülin (µU/mL)	53	13,442±7,769	11,617±6,312	0,024
HOMA IR skoru	53	3,158±1,959	2,618±1,539	0,008
HbA1C (%)	6	6,683±1,608	6,317±1,487	0,048
LDL-Kolesterol (mg/dL)	48	147,45±37,349	140,58±34,378	0,07
Trigliserit (mg/dL)	48	173,46±93,121	144,15±68,298	0,011
HDL-Kolesterol (mg/dL)	17	49,7±10,788	44,353±11,269	0,011
TSH (mU/L)	56	1,86±1,077	1,59±1,058	0,063
Vitamin D (µg/L)	28	20,761±9,963	26,85±9,692	0,001
Vitamin B12 (pg/mL)	40	343,33±157,483	369,1±194,016	0,246
MİA/Kreatinin (mg/mg)	8	9,1±6,185	11,63±9,349	0,215
Kreatinin (mg/dL)	58	0,771±0,176	0,764±0,136	0,647
GFR (ml/dk/1,73m ²)	55	97,29±15,583	97,64±14,137	0,826
ALT (U/L)	57	26,03±22,128	23,33±15,552	0,115
Ürik Asit (mg/dL)	46	5,941±1,624	5,573±1,42	0,019
Kalsiyum (mg/dL)	49	9,433±0,414	9,496±0,433	0,266
Sodyum (mmol/L)	19	138,89±1,883	139,05±1,715	0,762
Potasyum (mmol/L)	16	4,525±0,443	4,55±0,393	0,838
Hemoglobin (g/dL)	43	13,93±1,469	13,86±1,393	0,565
WBC (1/µL)	43	10104,65±14641,451	7781,4±2096,508	0,285
Trombosit (1/µL)	43	277558±61437,658	282534±57292	0,38
MPV (fL)	43	8,059±1,258	7,865±1,615	0,334

HOMA IR: HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı, HbA1C: Glikolize Hemoglobin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz kan hücreleri, MPV: Ortalama trombosit hacmi, TSH: Tiroid stimulan hormon, MİA: Mikroalbumin

* İlk vizit: Liraglutid tedavisinin başlandığı gün. ** Kontrol: Liraglutid tedavisi başlandıktan sonra hastanın muayeneye geldiği ilk vizit *** students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.

Hastaların liraglutid kullanmadan önce ve ilk kontrole geldikleri zamanki VA ve VKİ değerleri arasındaki farka ve ilaç kullanım süresi ile yaşları arasındaki ilişkiye **korelasyon analizi yöntemi** ile bakıldı. Yaşla, liraglutid altında verilen kilo arasında negatif korelasyon ($r=0,203$) saptanırken, VKİ'deki değişim arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yaşla, liraglutid kesim zamanındaki VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,207$). Yaşla başlangıçtaki VA, başlangıçtaki VKİ, liraglutid kesim zamanından sonraki VA ve VKİ'deki fark arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Liraglutid kullanım süresi ile, liraglutide altında verilen kilo ve VKİ değişimi arasında orta düzeyde ($r=0,485$, $r=0,528$) ilişki saptanırken, başlangıçtaki VA, başlangıçtaki VKİ, liraglutide kesim tarihindeki VKİ, liraglutid kesiminden sonraki VA ve VKİ'deki değişimle herhangi bir ilişki saptanmamıştır. (Bkz. **Tablo 16**)

Liraglutid altında verilen kilo, başlangıçtaki VA ve VKİ ile düşük düzeyde ($r=0,394$, $r=0,309$) ilişkili saptanırken, liraglutid altında verilen kilo ile liraglutid kesim tarihindeki VKİ, liraglutid kesildikten sonraki VA ve VKİ farkları ile arasında bir ilişki bulunamamıştır. Liraglutid altındaki VKİ değişimi, başlangıçtaki VA ve VKİ ile düşük düzeyde ($r=0,299$, $r=0,319$) ilişkili saptanırken, liraglutid altındaki VKİ değişimi ile liraglutid kesim tarihindeki VKİ, liraglutid kesildikten sonraki VA ve VKİ farkları ile arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Başlangıç VA ile, liraglutid kesme tarihindeki VA ve liraglutid kesildikten sonraki VA ile güçlü ($r=0,921$, $r=0,911$) ilişki tespit edilirken, liraglutid kesme tarihindeki VKİ ve liraglutid kesildikten sonraki VKİ arasında orta düzeyde ($r=0,662$, $r=0,685$) bir ilişki bulunmuştur. Başlangıç VKİ ile, liraglutid kesme tarihindeki VKİ ve liraglutid kesildikten sonraki VKİ ile güçlü ($r=0,895$, $r=0,863$) ilişki tespit edilirken, liraglutid kesme tarihindeki VA ve liraglutid kesildikten sonraki VA arasında orta düzeyde ($r=0,705$, $r=0,688$) bir ilişki bulunmuştur. Korelasyon analizleri **Tablo 16**'da verilmiştir.

Tablo 16 Liraglutid kullanan çalışma grubundaki 100 hastanın yaş ve başlangıç-bitiş arasındaki vücut kompozisyon değişimleri arasındaki korelasyon. (2021)

	Yaş	Süre	Kilo Fark	VKI Fark	İlaç Kesme Sonrası Süre	İlaç Kesme Sonrası Kilo Fark	İlaç Kesme Sonrası VKI Fark	Başlangıç VA	Başlangıç VKI	İlaç Kesme Tarihinde VA	İlaç Kesme Tarihinde VKI	İlaç Kesildikten Sonraki Vizitteki VA	İlaç Kesildikten Sonraki Vizitteki VKI
Yaş		-	0,203*	-	-	-	-	-	-	-	0,207*	-	-
Süre			0,485**	0,528**	0,258*	-	-	-	-	0,278**	-	0,277*	-
Kilo Fark				0,984**	-	-	-	0,394**	0,309**	-	-	-	-
VKI Fark					-	-	-	0,299**	0,319**	-	-	-	-
İlaç Kesme Sonrası Süre						-	-	0,309**	-	0,374**	-	0,401**	-
İlaç Kesme Sonrası Kilo Fark							0,987**	-	-	-	-	0,394**	0,372**
İlaç Kesme Sonrası VKI Fark								-	-	-	-	0,313**	0,367**
Başlangıç VA									0,768**	0,921**	0,662**	0,911**	0,685**
Başlangıç VKI										0,705**	0,895**	0,688**	0,863**
İlaç Kesme Tarihinde VA											0,780**	0,966**	0,763**
İlaç Kesme Tarihinde VKI												0,758**	0,948**
İlaç Kesildikten Sonraki Vizitteki VA													0,806**
İlaç Kesildikten Sonraki Vizitteki VKI													

*p<0.01 düzeyinde anlamlı; **p<0.05 düzeyinde anlamlı; (-) Korelasyon saptanmayan parametreler (p>0.05) VA: Vücut Ağırlığı, VKI: Vücut Kütle İndeksi

Liraglutid tedavisi ile, hastaların %79'u %5 ve üzerinde, %42'si %10 ve üzerinde, %19'u %15 ve üzerinde, %6'sı ise %20 ve üzerinde ağırlık kaybetmiştir. Tüm hastalar ortalama %10 ($10,054 \pm 6,213$) ağırlık kaybetmiştir. Liraglutid başlanmasından, ilaç kesilmesinden sonraki vizite kadar geçen süre ortalama 15 aydır ($15,65 \pm 6,375$). Hastaların liraglutid kesildikten sonraki vizitteki vücut ağırlığı ortalaması, liraglutid başlangıç tarihindeki vücut ağırlık ortalamalarından 5,6 Kg ($5,654 \pm 7,587$ Kg) daha düşüktür, VKİ ortalaması ise, liraglutid başlangıç tarihindeki VKİ ortalamalarından $2,081 \text{ Kg/m}^2$ ($2,081 \pm 2,79 \text{ Kg/m}^2$) daha düşüktür.

Liraglutid kesildikten sonraki vizitteki hastaların VA ile başlangıç VA'ları kıyaslandı, 56 hasta liraglutid kesme sonrası kilo alsa da, başlangıç kilosunun altındaydı. 27 hastanın ise, başlangıç kilosuna ya da daha fazlasına sahip olduğu tespit edildi. Liraglutidi kullanmayı bıraktıktan sonra hastaların %3,6'sı (n=3) kilo vermeye devam etmiş, %26,5'i (n=22) kilosunu korumuş, %37,3'ü (n=31) kilo almış, ancak başlangıç kilosunun altındadır. Hastaların 32,5'i (n=27) ise, başlangıç kilosunun üstüne çıkmıştır. Toplamda hastaların %67,5'i (n=56) başlangıca göre kilo vermiş, %32,5'i (n=27) ise başlangıçla aynı kiloda ya da daha fazla kiloludur. Cinsiyete göre yüzde VA kaybı verileri **Tablo 17**'de gösterilmiştir. Cinsiyete göre liraglutid kesildikten sonraki kilo değişimi **Tablo 18**'de gösterilmiştir.

Tablo 17 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın cinsiyete göre yüzde vücut ağırlık kayıpları (2021)

	Kadın	Erkek
%5 VA kaybedenlerin oranı	%76,3	%90
%10 VA kaybedenlerin oranı	%40	%50
%15 VA kaybedenlerin oranı	%19	%20
%20 VA kaybedenlerin oranı	%8	-
% VA kaybı	$9,869 \pm 6,641$	$10,795 \pm 4,125$
VA farkı (Son-başlangıç)	$5,33 \pm 7,765$	$6,912 \pm 6,922$
VKİ farkı (Son-başlangıç)	$2,026 \pm 2,909$	$2,291 \pm 2,335$
Süre (Son-başlangıç)	$14,97 \pm 5,92$	$18,31 \pm 7,514$

Tablo 18 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın tedavi kesildikten sonra cinsiyete göre kilolarının seyri (2021).

	Kadın	Erkek
Liraglutid kestikten sonra kilo vermeye devam edenler	3 (%3,8)	-
Liraglutid kestikten sonra kilosunu koruyanlar	17 (%21,3)	5 (%25)
Liraglutid kestikten sonra kilo alanlar (başlangıçtan az)	24 (%30)	7 (%35)
Liraglutid kestikten sonra kilo alanlar (başlangıçtan fazla)	22 (%27,5)	5 (%25)
Liraglutid kesildikten sonra 1 kg ve altında kilo alan veya verenlerin vücut ağırlığı değişmemiş kabul edildi.		

Vücut ağırlığının %5'inden daha fazla kaybedenler ile %5'inden daha az kaybeden hastalar, ilaç kullanım süresi açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda %5'den fazla kilo veren hastalar anlamlı olarak daha uzun süre liraglutid kullanmışlardır ($p=0,026$) (**Bkz. Tablo 19**). Bu karşılaştırmalar kilo kayıp oranı %10, 15 ve 20 olarak alınarak tekrarlanmıştır. Bu karşılaştırmalardan alınan sonuçlar aynen %5 kilo kaybında olduğu şekilde sonuçlanmıştır (**Bkz. Tablo 19**).

Tablo 19 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastanın yüzde ağırlık kayıplarına liraglutid kullanım süresinin etkisi (2021)

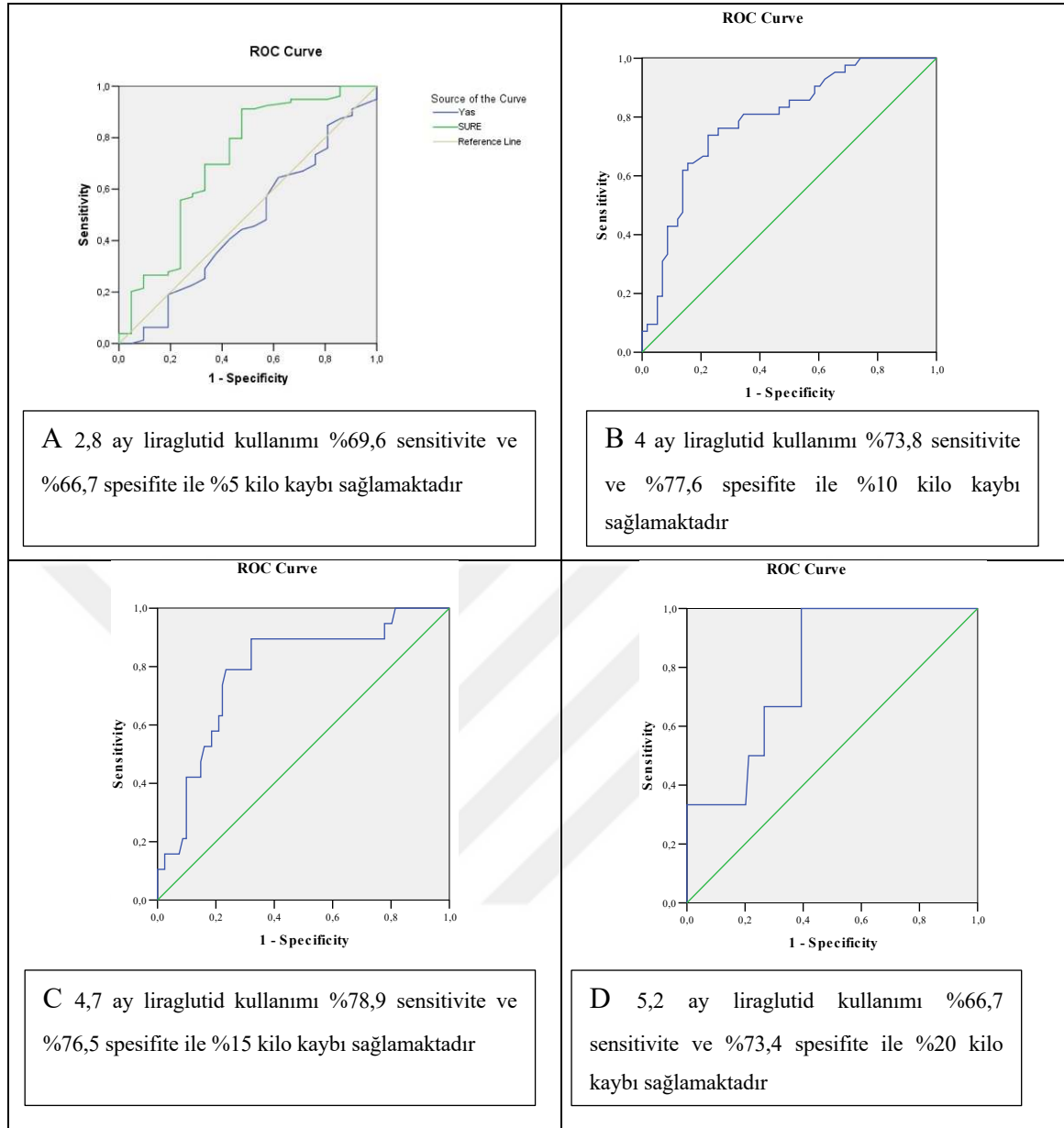
Yüzde	Liraglutid kullanım süresi (ay)	*p
>%5	4,78±2,897	0,026
<%5	3,14±2,614	
>%10	5,58±2,872	<0,001
<%10	3,11±2,087	
>%15	6,39±3,229	<0,001
<%15	3,62±2,315	
>%20	7,86±4,69	<0,001
<%20	3,91±2,403	
* students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.		

Liraglutid kullanım süresi ile kilo kaybı arasındaki istatistiksel anlamlılıktan yola çıkarak (**Bkz. Tablo 19**), %5, %10, %15 ve %20 kilo kaybı sağlayacak süre için kesim değeri belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapılmıştır.

Bu analizlerde 2,8 ay liraglutid kullanımı %69,6 sensitivite ve %66,7 spesifite ile %5 kilo kaybı sağlamaktadır. Yine 4 ay liraglutid kullanımı %73,8 sensitivite ve %77,6 spesifite ile %10 kilo kaybı sağlarken; 4,7 ay liraglutid kullanımı %78,9 sensitivite ve %76,5 spesifite ile %15 kilo kaybı sağlamaktadır. Benzer şekilde 5,2 ay liraglutid kullanımı %66,7 sensitivite ve %73,4 ile %20 kilo kaybı sağlamaktadır. ROC eğrileri **Şekil 21**'de gösterilmiştir.

Liraglutid kesildikten sonraki vizitte, başlangıca göre kilosu düşük olanlarla, başlangıç kilosunda veya daha üstünde olanlar karşılaştırıldı. ROC analizi yöntemi ile kullanılan süre, yaş, başlangıç VA arasındaki ilişkiye bakıldı. Burada süre ile anlamlı değerler bulundu (AUC=0,643). Buna göre, en az 3 ay liraglutid kullanımı ile %69,6 sensitivite ve %63 spesifite ile kalıcı kilo kaybı sağlanabilmektedir.

Liraglutid kesildikten sonra kilosunu koruyabilen ve koruyamayan hastalar t-testi yöntemiyle karşılaştırılmıştır. İlaç kesiminden sonra kilosunu koruyabilen hastalar, ilaç kesiminden ortalama 8,5 ay sonra kontrole gelirken, kilosunu koruyamayan hastalar ise, ilaç kesiminden ortalama 12,6 ay sonra kontrole gelmiştir. İlaç kesiminden sonra kilosunu koruyabilen hastaların kontrol aralığı, kilosunu koruyamayan hastalara göre anlamlı olarak daha kısadır ($p=0,02$). Diğer değişkenler **Tablo 20**'de gösterilmiştir.



Şekil 21 ROC Eğrileri

Tablo 20 Liraglutid kesildikten sonra kilosunu koruyabilen ve koruyamayan hastaların özellikleri (2021)

	İlaç kesiminden sonra kilosunu koruyamayanlar (n=58)	İlaç kesiminden sonra kilosunu koruyanlar (n=25)	**p
*Liraglutid kullanım süresi (ay)	4,06±2,507	6,63±3,413	0,398
Vücut Ağırlığı Fark (Kg)	9,362±5,764	12,084±8,048	0,085
VKİ Fark (Kg/m²)	3,45±2,096	4,406±2,879	0,092
İlaçtan sonra ilk kontrole kadar geçen süre (ay)	12,64±5,68	8,58±7,447	0,02
Başlangıç VA (Kg)	98,859±18,824	96,932±16,196	0,657
Başlangıç VKİ (Kg/m²)	36,269±5,095	35,504±5,793	0,549
İlaç Kesme Tarihindeki VA (Kg)	89,497±17,328	84,848±14,893	0,246
İlaç Kesme Tarihindeki VKİ (Kg/m²)	32,819±4,698	31,097±5,537	0,151
*Titrasyon için geçen süre dahildir **students-t test, %95 Güven aralığında anlamlılık.			

Hastaların kullandığı en yüksek liraglutid dozu ortalama 2,3 mg (min 0,6 mg maks 3mg), ortalama liraglutid dozu ise ortalama 1,86 mg'dır (min 0,6 mg maks 2,76 mg). Vücut ağırlığının %15'inden fazla kaybeden hastaların kullanabildiği maksimum doz, vücut ağırlığının %15'inden daha azını kaybeden hastalara göre daha düşüktür (p=0,023). Vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden hastaların kullanabildiği maksimum doz 2,012±0,597 mg, vücut ağırlığının %15'inden daha azını kaybeden hastaların kullanabildiği maksimum doz ise 2,4±0,636 mg'dır. Vücut ağırlığının %20'sinden fazlasını kaybeden hastaların kullandığı ortalama doz anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,001). Vücut ağırlığının %20'sinden fazlasını kaybeden hastaların kullandığı ortalama doz 1,636±0,032 mg, Vücut ağırlığının %20'sinden daha azını kaybeden hastaların kullandığı ortalama doz ise, 1,88±0,542 mg'dır.

Vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden hastaların yaş ortalamaları vücut ağırlığının %15'inden daha azını kaybeden hastaların yaş ortalamalarından daha düşüktür ($p=0,003$). Vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden hastaların yaş ortalamaları $39,26\pm11,883$, vücut ağırlığının %15'inden daha azını kaybeden hastaların yaş ortalamaları ise $47,95\pm10,919$ 'dur.

22 hastaya (%22) liraglutidle birlikte kilo verdirmek amacıyla ek bir ilaç daha başlanmıştır. 13 hastaya metformin 2×1000 mg, 6 hastaya 2×500 mg veya 1×1000 mg ve 3 hastaya da orlistat 3×120 mg başlanmıştır. Liraglutid yanında bir ek ilaç başlanan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları, sadece liraglutid kullanan hastalara göre daha fazla bulunmuştur ($p=0,002$). Liraglutid yanında bir ek ilaç başlanan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $108,258\pm15,045$ Kg iken, sadece liraglutid kullanan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları $95,368\pm16,981$ Kg'dır. Benzer şekilde, liraglutid yanında bir ek ilaç başlanan hastaların kontrol zamanındaki vücut ağırlıkları, sadece liraglutid kullanan hastalara göre daha fazla bulunmuştur ($p=0,031$). Liraglutid yanında bir ek ilaç başlanan hastaların kontrol zamanındaki vücut ağırlıkları $96,847\pm13,743$ Kg iken, sadece liraglutid kullanan hastaların kontrol zamanındaki vücut ağırlıkları $86,323\pm16,755$ Kg'dır. Ancak liraglutid yanında ek bir ilaç başlanan hastalarla, sadece liraglutid kullanan hastalar arasında vücut ağırlığı değişimi ($p=0,169$) ve VKİ değişimi ($p=0,323$) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ek ilaç başlanan hastaların ALT değeri ise, başlangıçta ek ilaç başlanmayan gruba benzerken ($p=0,08$), kontrol vizitinde ek ilaç başlanmayan gruba göre daha yüksektir ($p=0,012$). Ek ilaç başlanan grupta kontrol vizitinde ALT ortalaması $31,47\pm14,774$ U/L iken, sadece liraglutid kullanan grupta kontrol vizitindeki ALT ortalaması $20,28\pm14,436$ U/L'dir.

Liraglutid ile hastaların %90,1'inin ($n=90$) iştahı azalmıştır. Liraglutid tedavisi ile 30 hastada (%30,3) bulantı görülürken, 4 hastada (%4,1) kusma olmuş. Toplam 54 hastada 83 yan etki görülmüş, 30 hasta yan etki nedeniyle ilacı bırakmıştır. Liraglutidle en sık görülen yan etki bulantıdır ($n=30$, %30,3). Toplam 19 hastada sadece bulantı görülmüş, 4 hastada bulantıya kusma eşlik etmiş, 3 hastada ise ağız kokusu eşlik etmiş, 2 hastada ise diare eşlik etmiştir. 1'er hastada ise bulantıya, kabızlık, halsizlik ve baş ağrısı eşlik etmiştir. Bulantıdan sonra en sık görülen yan etki diaredir ($n=9$). Hastaların 6'sında sadece diare görülmüş, 2 hastada diare bulantıya, 1 hastada ise kan basıncı yüksekliğine eşlik etmiştir. Bir diğer gastrointestinal yan etki olan kabızlık ise 7 hastada görülmüştür. 4 hastada sadece

kabızlık görülmüş, 1 hastada kabızlığa halsizlik, 1 hastada ise hemoroid eşlik etmiştir. Diğer yan etkilerden ise, halsizlik 5 hastada, döküntü 4 hastada, baş ağrısı 3 hastada, ve pankreas enzim yüksekliği 2 hastada görülmüştür. Birer hastada ise, dispepsi, ağızda yara, ağızda metalik tat, hipoglisemi, karın ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, hemoroid, kaşıntı, baş dönmesi, sırt ağrısı, anksiyete ve saç dökülmesi görülmüştür. Hiçbir yan etki görülmeyen hasta sayısı 46'dır. Yan etkiler **Tablo 21**'de verilmiştir.

En sık ilacı bırakma nedeni yan etkidir (n=30, %33,7). Bunun dışında 14 hasta (%15,7) kilo veremediği için, 5 hasta (%5,6) kilo vermenin durması nedeniyle, 14 hasta (%15,7) hedef kilosuna ulaştığı için, 4 hasta (%4,5) liraglutid kullanırken başka bir hastalığı ortaya çıktığı için, 9 hasta (%10,1) ekonomik nedenlerle, 4 hasta (%4,5) ise kontrole gelemediği için, 9 hasta (%10,1) da pandemi döneminde kilo vermenin immünitesini etkileyebileceği düşüncesi nedeniyle liraglutid kullanımını bırakmış. İlacı bırakmaya neden olan en sık yan etki bulantıdır (n:9). Bu hastalardan 4'ü sadece bulantı nedeniyle ilacı bırakmış, 2 hasta bulantı ve halsizlik nedeniyle, 1 hasta bulantı ve ağız kokusu nedeniyle, 1 hasta bulantı ve diare nedeniyle, 1 hasta da bulantı ve ağızda metalik tat nedeniyle ilacı bırakmış. Bulantıdan sonra gelen en sık ilacı bırakma nedeni diaredir. Toplam 3 hasta sadece diare nedeniyle ilacı bırakmış, 1 hasta da diare ve halsizlik nedeniyle ilacı bırakmış. Hastalardan 2'si kusma nedeniyle ilacı bırakmış, 2 hasta enjeksiyon yerinde oluşan kızarıklık nedeniyle ilacı bırakmış, 2 hasta pankreatik enzim yüksekliği nedeniyle ilacı bırakmış. Birer hasta ise; halsizlik, döküntü, kabızlık/hemoroid, vertigo, ağızda yara, anksiyete, baş ağrısı, karın ağrısı, kan basıncı yüksekliği ve sırt ağrısı nedeniyle ilacı bırakmışlardır.

Tablo 21 Obezite tedavisi olarak Liraglutid kullanan 100 hastada ilaç kullanımı ile görülen yan etkiler ve yan etilerin ilacı bırakmaya neden olduğu hasta sayıları (2021)

Yan Etki	Gözlenen hasta sayısı	İlacı bırakan hasta sayısı n (%)
Bulantı	30	9 (30)
Diare	9	5 (55)
Kabızlık	7	1 (14)
Halsizlik	5	4 (80)
Kusma	4	2 (50)
Döküntü	4	2 (50)
Baş ağrısı	3	1 (33)
Ağız kokusu	2	1 (50)
Pankreas enzim yüksekliği	2	2 (100)
Baş dönmesi	3	1 (33)
Enjeksiyon yerinde kızarıklık	2	2 (100)
Ağızda yara	1	1 (100)
Anksiyete	1	1 (100)
Ağızda metalik tat	1	1 (100)
Dispepsi	1	-
Hipoglisemi	1	-
Hemoroid	1	1 (100)
Karın ağrısı	1	1 (100)
Kan Basıncı yüksekliği	1	1 (100)
Karaciğer enzim yüksekliği	1	-
Saç dökülmesi	1	-
Sırt ağrısı	1	1 (100)

5. TARTIŞMA

Obezite, gün geçtikçe daha geniş bir popülasyonu etkileyen, pek çok morbiditeyle ilişkili olan, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında Türkiye’deki obezite prevalansının %29,5 olduğunu ve bu oranın Avrupa’nın en yüksek değeri olduğunu bildirmiştir (1). Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedeni olan obeziteyi tedavi etmek, pek çok morbiditeyi engelleyip, sağlık harcamalarının azalmasını sağlayacağından oldukça önemlidir. Liraglutid FDA tarafından, 23 Aralık 2014’te obezite tedavisi için 3 mg dozunda onaylanmıştır.

Liraglutid 3 mg, klinik çalışmalarda anlamlı ölçüde kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar çok sayıda randomize kontrollü çalışmaları ve meta analizleri bulunsa da, ülkemizdeki kullanıma dair gerçek yaşam verileri sınırlıdır.

Kliniğimizizin 3 mg liraglutid deneyimini paylaştığımız çalışmamızda 100 hastanın cinsiyete göre dağılımı %80 kadın, %20 erkek şeklindeydi. Liraglutidin çok uluslu, geniş katılımlı faz 3 çalışmalarında da benzer oranlar bulunmaktadır. SCALE Prediyabet ve Obezite çalışmasında kadınların oranı %78,7, erkeklerin oranı %21,3, SCALE İdame çalışmasında kadınların oranı %84, erkeklerin oranı %16, 2020 yılında yayınlanan SCALE Yoğunlaştırılmış Davranışsal Tedavi (YDT) çalışmasında ise kadınların oranı %83,8, erkeklerin oranı %16,2’dir (160, 161, 269). Daha küçük popülasyonlarda yapılan gerçek yaşam çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İtalya’da yapılan non-randomize 3 kollu bir pilot çalışmada ise kadınların oranı %80, erkeklerin oranı %20’dir, İtalya’da tek obezite merkezinde yapılan bir başka gerçek yaşam çalışmasında kadınların oranı %76,3, erkeklerin oranı %23,7 (272, 273). Kanada’da yapılan, 6 ay takip süresi olan bir başka gerçek yaşam çalışmasında ise kadınların oranı %86,6, erkeklerin oranı %13,4’tür (274).

Çalışmamızda yaş ortalaması 46,3’tür. Yapılan pek çok liraglutid obezite çalışmasında da yaş ortalaması 42-55 arasında değişmektedir (159, 160, 271, 272, 275, 276). Çalışmamız bu açıdan da literatür ile uyumludur.

Yapılan uluslararası gözlemsel çalışmalarla doğru orantılı olarak aşırı kilolu veya obez hastalarla yapılan bu gözlemsel çalışmanın bulguları da, gerçek yaşamda 3 mg liraglutid tedavisinin vücut ağırlığını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda liraglutid ile ağırlık kaybı ortalama 9,9 Kg (%10,06) bulunmuştur. SCALE çalışmalarında kilo kaybı %5,7-8 arasında olmakla birlikte, 2020 yılında yayınlanan SCALE YDT çalışmasında %9,1 bulunmuştur (159, 160, 161, 162, 269). Çalışmamızdaki ağırlık kaybı, geniş katımlı randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırıldığında hem yüzde ağırlık kaybı hem de mutlak ağırlık kaybı olarak, görece fazladır. Bu fark çalışmamızın yöntem ve popülasyon farklarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki bazı katılımcıların çeşitli nedenlerle ilaç kullanımını kısa sürede bırakması, geride kalan ve ilaca daha iyi uyum sağlayan katılımcıların çoğunluğu oluşturması sebebiyle oran daha yüksek gözüküyor olabilir. Bunun dışında motivasyonel faktörlerin de etkisi kanaatimizce büyük olmuştur.

Mayo Klinik'te yapılan 16 hafta süren, liraglutidin doygunluk ve gastrik işlevlere etkisini araştıran bir pilot çalışmada, ortalama ağırlık kaybı 9,5 Kg olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada liraglutidle 5. ve 16. haftalardaki mide boşalma zamanı ölçülmüştür. 16. haftada mide boşalma zamanı başlangıca göre uzun olmasına karşın, 5. haftaya göre kısalmış görülmektedir. Mayo Klinik'te yapılan çalışmanın süresi ve kaybedilen ortalama ağırlık miktarı bizim çalışmamızla uyumlu gözükmektedir (275). 2019 yılında yapılan liraglutidin iştah, yiyecek meşguliyeti ve yiyecek beğenisine etkisini araştıran bir çalışmada ise, ağırlık kaybı %11,8 bulunmuştur. Bu çalışmada liraglutidle açlık hissi, tokluk hissi ve yiyecek meşguliyetindeki düzelme 24 hafta boyunca devam etmiş, ancak 40. ve 52. haftalarda plasebodan farksız bulunmuştur (271). Bu iki çalışma, liraglutidin etkisinin ilk haftalarda daha fazla olduğunu, yaklaşık 24. hafta civarında etkisinin azalmaya başladığını göstermektedir. Bu sonuçlar eşliğinde baktığımızda, çalışmamızda ilacın etki gücünün daha fazla olduğu ilk 17 haftada katılımcıların daha fazla ağırlık kaybetmeleri beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama başlangıç vücut ağırlıkları 98,19 Kg, ortalama başlangıç VKİ 36 Kg/m²'dir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, ortalama başlangıç vücut ağırlığının 98,2 Kg ile 116,5 Kg arasında, ortalama başlangıç VKİ'nin ise 32,5 Kg/m² ile 40,7 Kg/m² arasında değiştiği görülmektedir (162, 270, 272, 277). Çalışmamızdaki katılımcıların vücut ağırlıklarının ve VKİ'nin literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha düşük olması dikkat çekicidir. Ancak hem kliniğimizin yalnızca

obeziteye özgü bir merkez olmamasından dolayı, hem de hasta seçiminde kilo vermek konusundaki talebin aynı zamanda hastadan geliyor olması gözetildiğinden, daha düşük başlangıç kilolarının oluştuğu düşünülmektedir. Literatürdeki çalışmaların çoğu obezite merkezlerinde yapılmış olan çalışmalar olduğu için, ortalama vücut ağırlıklarının ve VKİ'nin daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Liraglutid tedavisi ile hastaların %79'u vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybetmiştir. Literatürde liraglutidle birlikte vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybeden katılımcıların oranı %49-74 arasında değişmektedir (270, 274, 278). Çalışmamızda vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybeden katılımcı oranı önceki çalışmalara göre daha fazla gözükmemektedir. Bunda hem çalışma popülasyonumuzun daha motive olmasının hem de ilaç kullanım süresi boyunca hastaların düzenli haftalık izlemde tutulmasının payı olduğunu düşünmekteyiz. Bunun dışında ilacın yüksek maliyetinde olması da hastalarda hızlı sonuç alma isteği ve ihtiyacı doğurduğu kanaatindeyiz. Katılımcıların %42'si vücut ağırlıklarının %10'undan fazlasını kaybetmişlerdir. Önceki çalışmalarda liraglutidle vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybeden katılımcıların oranı %20-46 arasında değişmektedir. Bu oranın önceki çalışmalara karşılaştırıldığında yine üst sınırdaki kaldığı görülmektedir (161, 270, 276). Vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden katılımcıların oranı ise %19'dur. Önceki çalışmalarda bu oran %10-20 arasında değişmektedir (269, 270, 273).

Katılımcıların ortalama liraglutid kullanım süresi 17 haftadır. Literatürdeki kısa süreli çalışmaların ortalama süresi 12-28 hafta arasında değişmektedir (268, 273, 276, 277). Çalışmamızda liraglutid kullanım süresinin görece kısa oluşunun en önemli sebebi, liraglutid tedavisinin ekonomik yüküdür. Ülkemizin içinde bulunduğu ekonomik şartlar göz önünde bulundurulduğunda ve liraglutidin obezite endikasyonu ile Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme kapsamında değerlendirilmemesinin de etkisiyle ilaca erişimin oldukça zorlayıcı olduğu açıkça görülmektedir.

İlaç kesildikten ortalama 11 ay sonra, hastaların bir kısmından yüzyüze muayene sırasında, bir kısmından ise telefon viziti yoluyla vücut ağırlıkları öğrenilip kaydedilmiştir. Cinsiyetlere göre alt analiz yapıldığında, erkek katılımcıların başlangıçta, ilaç kesildiği tarihte ve ilaç kesiminden sonraki vizitte vücut ağırlıkları, beklenildiği gibi kadınlara göre

anlamli olarak yüksektir, ancak VKİ düşüşleri benzerdir. İlaç etkisi altında, vücut ağırlığındaki ve VKİ'deki fark ise cinsiyetler arasında benzerdir.

Çalışmaya alınan hastalarda en fazla eşlik eden hastalık %30 ile hipertansiyondur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde HT tanısı olan katılımcı oranının %33-69 arasında değıştiğı görülmektedir (159, 160, 161, 274, 276). Benzer şekilde eşlik eden dislipidemi ve prediyabet tanıları da literatüre göre kısmen daha düşük gözlenmiştir (160, 161, 274, 276). Eşlik eden morbiditelerin literatüre göre daha düşük olması, hastaların liraglutidle daha fazla oranda ağırlık kaybetmelerine etki etmiş olabilir. Bizim çalışmamızda da HT'u olan hastaların liraglutidle daha az kilo verdikleri bulunmuştur ($p=0,05$). Bu bulgu benzeri bir bilgiye literatürde rastlanmamakla birlikte bizim vaka serimizde de olasılıkla raslantısal bir durum olmuştur. Çalışmamızda Tip2 DM tanısı olan hastalarla, Tip2 DM tanısına sahip olmayan hastalar arasında liraglutid ile kilo verme açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak çalışma popülasyonumuzda Tip2 DM tanısına sahip olan hastaların sayısal olarak düşük ($n=9$) olması istatistiğı etkilemiş olabilir. Daha fazla hasta sayısıyla yapılacak çalışmalar bu konuda daha iyi fikir verebilecektir.

Çalışmaya alınan hastaların en fazla kullandıkları ilaç %32 ile metformindir. Bunu %30 ile antihipertansifler takip etmektedir ve hastaların %25'i en az 1 antidepresan kullanmaktadır. En az %5 kilo kaybı sağlanan hastaların oranı, metformin kullanan hastalar için %62 iken, metformin kullanmayan hastalar için %86 bulunmuştur ($p=0,008$). Olasılıkla yoğun insülin direnci olan hastalar olduğı gözlenen metformin grubunun daha az kilo vermiş olması, metabolik olarak bu hastalarda liraglutid kullanılan sreler içerisinde insülin direncinin halen devam etmesi ve iştah fonksiyonu üzerindeki etkisinin henüz kalkmamış olmasından kaynaklanıyor gibi durmaktadır. Kanaatimizce daha uzun süreli kullanımlarda insülin direnci yatıştığında bu grupta verilen kilolar da grubun kalanıyla eşitlenecektir.

Ayrıca antidepresan kullanan hastaların başlangıç vücut ağırlıkları antidepresan kullanmayan hastaların vücut ağırlıklarına göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Antidepresanların bir kısmının kilo artışına neden olduğı bilinmektedir, ancak kilo kaybı yapabilen etken maddeler de mevcuttur. Çalışmamızda antidepresanları tek grupta toplayıp, etken maddelere göre ayırtmadığımız için bu etkinin sebebini kesin olarak söyleyememekteyiz.

Diyetisyene giden hastalar ile gitmeyen hastalar karşılaştırılmış, aralarında liraglutidle kilo verme ve sonrasında tekrar kilo alma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,982 ve 0,105'tir). Ayrıca hastaların diyet uyumunun da liraglutidle kilo verme ve ilaç kesme sonrası tekrar kilo almaya bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri $p=0,336$ ve $p=0,8752$ 'dir). Ancak çalışmaya alınan hastalara, kontrollü standart bir diyet eğitiminin verilmemesi ve hastaların kendi seçtikleri diyetisyenlere gitmeleri, standardizasyon sağlanmasını zorlaştıran faktörlerdir. Ayrıca bu hastaların önemli bir kısmı daha önce diyetisyenle çalışmış ve bu yolla mücadele etmekten de görece yorulmuş hastalar olduklarından diyetlerini zaten öğrenmiş oldukları yöntemlerle regüle etmek istemeleri mümkündür. Çalışmamızdan liraglutid ile kilo vermeye diyetisyene gitme durumu ve diyet uyumunun etkisi konusunda, kesin sonuçlar çıkarmak yanıltıcı olabilir.

Hem diyet hem de egzersiz yapan hastaların, her ikisini de yapmayan hastalara göre liraglutid kullanım süresi daha kısa bulunmuştur ($p=0,027$). Bu hastaların ilacı kısa sürede bırakma nedenleri analiz edilmediği için, hedef vücut ağırlıklarına erişildiği için mi yoksa, ilaçla ilgili etkinsizlik ya da yan etki gibi bir sebeple mi bıraktıklarını bilememekteyiz.

Liraglutid başlandıktan sonra kontrole gelen 62 hastanın 50'si (%80,6) kadın, 12'si (%19,4) erkektir. Kontrole gelen hastalar anlamlı olarak kilo kaybetmiş, bel ve kalça çevreleri anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca BİA yöntemi ile ölçülen yağ kütlesi (FM), yağsız vücut kütlesi (FFM), toplam vücut suyu (TBW) ve BİA yöntemindeki değerlerden hesapladığımız yağ yüzdesi ve yağ kitle indeksi de anlamlı olarak azalmıştır. Kaybedilen ortalama 10kg'ın 6 Kg'ı yağ dokudan (FM), 3 Kg'ı kas dokudan (FFM), 1 Kg'ı ise toplam vücut suyundan (TBW) kaybedilmiştir. Katılımcıların başlangıçtaki bel çevresi ortalama 113,2 cm idi ve liraglutid tedavisi sonrası 5,5 cm azaldı. Yapılan çalışmalarda başlangıç bel çevresi ortalaması 109,4-118 cm arasında değişmekte, bel çevresindeki liraglutid tedavisi sonrası azalma ise 4,7-11,1 cm arasında değişmektedir (159, 160, 161, 270, 276). Katılımcıların başlangıç bel çevreleri ve bel çevresindeki azalma önceki çalışmalarla uyumlu gözükmektedir. Katılımcıların kalça çevresi de anlamlı olarak azalmıştır, ancak bel-kalça oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bel-kalça oranının değişmemesinin nedeni kalça çevresinin de bel çevresiyle benzer oranda azalmasıdır.

Liraglutidle katılımcıların diastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Literatürde pek çok çalışmada diastolik kan basıncındaki azalma anlamlı bulunmamıştır

(160, 269, 270), ancak çalışmamızla benzer şekilde anlamlı olarak azaldığını bulan çalışmalar da mevcuttur (161, 273, 276). Sistolik kan basıncı değeri 130 mmHg ortalama 122 mmHg'ya düşmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Önceki çalışmaların pek çoğu sistolik basınçtaki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (160, 161, 273), ancak çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel yönden anlamsız bulan bazı çalışmalar da mevcuttur (269, 270, 272). Çalışmamızın 17 hafta gibi kısa bir süre oluşu, kan basıncındaki düzelme için yetersiz kalmış olabilir. Nabız değerinde liraglutid tedavisi sonrası anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgumuz literatürle çelişmektedir. Literatürdeki bulgular nabız değerinin liraglutidle anlamlı olarak yükseldiğini ancak tedavi kesilmesinden sonra eski değerlerine döndüğünü göstermektedir (159, 161, 162).

Çalışmamızda liraglutidin literatürle uyumlu olarak; açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR ve HbA1C gibi glukoz metabolizmasını ölçen değerlerde anlamlı olarak iyileşme sağladığı bulunmuştur (160, 161, 272). Lipid profilinden TG anlamlı olarak düşerken, LDL kolesteroldeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,07$). Literatürde liraglutidin lipid profili üzerine sonuçları çok geniş bir yelpazededir. Lipid profilinde anlamlı düzeltilmeler ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi (161), hiçbir lipid göstergesinde anlamlı düzeltilme bulunmayan çalışmalar da vardır (162, 269, 272). SCALE Koruma çalışmasında TG düzeylerinde anlamlı azalma sağlanmış, ancak LDL kolesterol düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır ve çalışmamızla uyumlu gözükmemektedir (160). Bu konudaki çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, daha fazla çalışmayla ileri zamanlarda anlaşılabilirdiği düşünülmektedir. Karaciğer enzimlerinden olan ALT değerinde (26 ortalama 23,3 ortalama düşti) anlamlı bir düzeltilme sağlanamamıştır. Daha önce yapılmış retrospektif bir çalışma olan XENSOR çalışmasında ALT ve GGT değerlerinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (276). Çalışmamızda ALT'deki azalmanın anlamlı olmaması başlangıç ALT değerinin normal sınırlarda olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Liraglutidin ağırlık kaybına etki eden faktörleri anlamak için korelasyon analizleri yapıldı. Başlangıç vücut ağırlığı, liraglutid kesim zamanındaki vücut ağırlığıyla ve liraglutid kesim zamanından sonraki vizitteki vücut ağırlığıyla yüksek oranda ilişkili, liraglutid kesim zamanındaki VKİ ile ve liraglutid kesim zamanından sonraki vizitteki VKİ ile orta düzeyde ilişkili saptandı. Ancak ağırlıktaki değişim ile başlangıçtaki vücut ağırlığı ve VKİ

arasında zayıf bir ilişki gözlenmektedir. Ayrıca yaş ile ağırlık kaybı arasında da zayıf bir ilişki bulunmaktadır. İlaç kullanım süresi ile ağırlık kaybı arasında orta düzeyde bulunan ilişki literatürle uyumludur (273).

Liraglutid kullanım süresi ile kilo kaybındaki istatistiksel anlamlılıktan yola çıkarak, %5, %10, %15 ve %20 kilo kaybı sağlayacak süre için kesim değeri belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda 2,8 ay liraglutid kullanımının %69,6 sensitivite ve %66,7 spesifite ile %5 kilo kaybı sağladığı belirlendi. Aynı analizle 4 ay liraglutid kullanımının %73,8 sensitivite ve %77,6 spesifite ile %10 kilo kaybı sağladığı, 4,7 ay liraglutid kullanımının %78,9 sensitivite ve %76,5 spesifite ile %15 kilo kaybı sağladığı ve 5,2 ay liraglutid kullanımının ise, %66,7 sensitivite ve %73,4 spesifite ile %20 kilo kaybı sağladığı belirlendi.

Liraglutidi kullanmayı bıraktıktan sonra hastaların %3,6'sı (n=3) kilo vermeye devam etmiş, %26,5'i (n=22) kilosunu korumuş, %37,3'ü (n=31) kilo almış, ancak başlangıç kilosunun altındadır. Hastaların %32,5'i (n=27) ise, başlangıç kilosunun üstüne çıkmıştır. Toplamda hastaların %67,5'i (n=56) başlangıca göre kilo vermiş, %32,5'i (n=27) ise başlangıçla aynı kiloda ya da daha fazla kiloludur. Bu sonuçlar liraglutid kullanımının kısa sürede yüz güldürücü sonuçları olduğunu düşündürmektedir. Liraglutid kesildikten sonraki vizitte, başlangıca göre kilosu düşük olanlarla, başlangıç kilosunda veya daha üstünde olanlar karşılaştırıldı. ROC analizi yöntemi ile kullanılan süre, yaş, başlangıç VA arasındaki ilişkiye bakıldı. Buna göre, en az 3 ay liraglutid kullanımı ile %69,6 sensitivite ve %63 spesifite ile kalıcı kilo kaybı sağlanabilmektedir.

22 hastaya (%22) liraglutidle birlikte kilo verdirmek amacıyla ek bir ilaç daha başlanmıştır. 13 hastaya metformin 2x1000 mg, 6 hastaya metformin 2x500 mg veya 1x1000 mg ve 3 hastaya orlistat 3x120 mg başlanmıştır. Liraglutid yanında bir ek ilaç başlanan hastaların başlangıç ve son vizitteki vücut ağırlıkları daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde ek ilaç başlanan hastaların başlangıçtaki bel çevreleri, insülin düzeyleri, HOMA IR değerleri ve ürik asit düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, son vizitte bu değerlerde anlamlı bir fark görülmemiştir. Ek ilaç başlanan hastaların ALT değeri ise, başlangıçta ek ilaç başlanmayan gruba benzerken, son vizitte ek ilaç başlanmayan gruba göre daha yüksektir. Başlangıç vücut ağırlığı daha fazla ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda

kardiyometabolik iyileşme için liraglutid kombinasyon tedavileri iyi bir seçenek olabilir. Ancak kombinasyon tedavilerinde karaciğer enzim kontrolü ihmal edilmemelidir.

Çalışmamızda liraglutidin güvenlik profili literatürle uyumlu bulunmuştur. 54 hastada (%54), 83 yan etki görülmüş, 30 hasta (%30), yan etki nedeniyle ilacı bırakmıştır. Önceki çalışmalarda yan etki görülme oranı %50-92 arasında değişmektedir (159, 160, 162, 268). En sık görülen yan etki literatürle uyumlu olarak gastrointestinal yan etkilerdir (%42). Önceki çalışmalarda gastrointestinal yan etkiler bizim çalışmamıza oranla daha fazla görülmüştür. SCALE Diyabet çalışmasında gastrointestinal yan etkiler %65 hastada görülürken, SCALE YDT çalışmasında ise %71 hastada görülmüştür (159, 269). En sık yan etki ise, önceki çalışmalarla uyumlu olarak bulantıdır (%30). 19 hastada sadece bulantı görülmüş, bulantı yan etkisine 4 hastada kusma, 3 hastada ağız kokusu, 2 hastada ise diare eşlik etmiştir. 1'er hastada ise, kabızlık, halsizlik ve baş ağrısı eşlik etmiştir. Yapılan önceki çalışmalarda bulantı %27-47 oranında görülmüştür ve bulantı çoğunlukla hafif ve geçicidir (159, 162, 268, 269). Bulantıdan sonra en sık görülen gastrointestinal yan etki diaredir ve 9 hastada gözlenmiştir (%9). 6 hastada sadece diare görülürken, 2 hastada diareye bulantı, 1 hastada ise kan basıncı yüksekliği eşlik etmiştir. Yapılan önceki çalışmalarda diare %7-25 arasında görülmüştür ve çalışmamızla uyumludur (162, 268, 270, 278). Diğer gastrointestinal yan etkiler kabızlık, kusma, ağızda kötü koku ve metalik tat, dispepsi, karın ağrısı ve hemoroiddir.

Liraglutid tedavisiyle %6 hastada nörolojik yan etkiler (baş ağrısı-baş dönmesi), %5 hastada halsizlik, %4 hastada döküntü gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde safra kesesi ilişkili olay gözlenmemiştir. SCALE Prediyabet ve Obezite çalışmasında liraglutid grubunda safra kesesi ilişkili olaylar %2,5 oranında görülürken, plasebo grubunda bu oran %1'dir (161). SCALE Prediyabet ve Obezite çalışmasının 3 yıllık değerlendirmesinde ise bu oran %5'e yükselmiştir (278). Her iki çalışmada da safra kesesi ilişkili olaylar hızlı kilo kaybeden katılımcılarda gözlenmiştir (161, 278). Çalışmamızda 2 hastada asemptomatik pankreatik enzim yüksekliği görülmekle birlikte, hiçbir hastada pankreatit görülmemiştir. GLP-1 agonisterinin amilaz ve lipaz aktivitelerine etkisinin sistematik olarak izlendiği klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar artan aktivitenin pankreatiti öngörmediğini düşündürmektedir (279). SCALE Prediyabet ve Obezite çalışmasında liraglutid alan 2437 hastada 56 haftada %0,4 oranında pankreatit gelişmiş (161), 3 yıllık takip çalışmasında ise

bu oran %0,9'a yükselmiştir (278). Çalışmamızla benzer olarak hiçbir katılımcıda pankreatit gelişmeyen çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (160, 269, 277).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, hiçbir hastada meduller tiroid neoplazmı veya C hücreli hiperplazi gelişmemiştir (159, 161, 278). İlaç kullanım sürecinde 2 hasta neoplazm tanısı almış (1 hasta kolon adenokarsinomu, 1 hasta malign meme karsinomu) ve ilacı bırakmıştır. Ancak her 2 hasta da ilacı kısa süreli kullandığı için, malignite tanısını liraglutidle ilişkilendirmek zordur. 56 hafta süren 3731 katılımcılı SCALE Prediyabet ve Obezite çalışmasında neoplazm gelişimi plasebo grubuyla benzer bulunmuştur (161). Ancak aynı çalışmanın 3 yıllık devam çalışmasında liraglutid ile daha fazla malign ve premalign meme neoplazmı bildirilmiştir. Neoplazmı olan hastaların çoğu ortalamanın üstünde kilo kaybetmiştir (278). Çalışmamızda ölüm görülmemiştir. 56 hafta süren bir çalışmada 2437 liraglutid alan katılımcıdan 1 ölüm görülmüş (161), 3 yıllık liraglutid çalışmasında ise 1505 liraglutid alan katılımcı arasından 2 ölüm gözlenmiştir (278).

En sık ilacı bırakma nedeni yan etkidir (%33,7), bunun dışında hastaların %15,7'si kilo veremediği için, %5,6'sı kilo vermenin durması nedeniyle, %15,7'si hedef kilosuna ulaştığı için, %4,5'i liraglutid kullanırken başka bir hastalık ortaya çıktığı için, %10,1'i ekonomik nedenlerle, %4,5'i kontrole gelememesi için, %10,1'i ise pandemi döneminde kilo vermenin immünitelerini etkileyebileceği düşüncesiyle liraglutid kullanımını bırakmış. Yan etki nedeniyle çalışmadan çekilme oranı önceki çalışmalarda %8,4-15 arasında değişmektedir (160, 268, 278). Çalışmamızdaki yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı literatüre göre yüksek gözükmemektedir. Bu farklılık çalışmamızın retrospektif modelinden kaynaklanıyor olabilir. Gastrointestinal yan etkiler literatürle uyumlu olarak en sık ilacı bırakma nedenidir (160-162).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması ve retrospektif çalışma modeli sayılabilir. Ayrıca takip sırasında, hastaların yaşam tarzı değişikliklerine bağlılığını ölçemediğimiz için verilen kilonun ne kadarının ilaca bağlı ne kadarının yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olduğunu kesin olarak bilememekteyiz. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da az sayıda hastanın HbA1C değerinin olmasıdır. Bunun sebebi de hastane bilgi sisteminin DM tanısı olayan hastalarda HbA1C değerinin istenmesine izin vermemesidir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Türkiye'den yapılan ilk liraglutid çalışmalarından biridir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Aşırı kilolu veya obez hastalarla yapılan bu gözlemsel çalışmanın bulguları, gerçek yaşamda 3 mg liraglutid tedavisinin vücut ağırlığını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda liraglutid ile ağırlık kaybı ortalama 9,9 Kg (%10,06) bulunmuştur. Ağırlık kaybının büyük oranda yağ dokudan (%61) olması da ek bir kazançtır.
2. Ortalama 4 ay gibi kısa bir sürede liraglutid tedavisi ile, hastaların %79'u %5 ve üzerinde, %42'si %10 ve üzerinde, %19'u %15 ve üzerinde, %6'sı ise %20 ve üzerinde ağırlık kaybetmiştir.
3. Liraglutidle, aralarında bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri, HbA1C ve trigliseridin bulunduğu kardiyometabolik risk faktörlerinde anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur.
4. Liraglutid kesildikten sonra kilo artışı olsa da ilaç kesildikten sonra yaklaşık 1 yıllık takipte kilo geri alımı, kaybın yarısından az bulunmuştur.
5. Her ne kadar gözlenen yan etkiler sık olsa da hemen hemen hepsi hafif ve orta şiddettedir. Ancak en sık ilacı bırakma nedeninin yan etkiler olması nedeniyle hastalara ilaç yan etkilerinin geçici ve hafif olduğu iyi anlatılmalı ve gerekli motivasyonel destek sağlanmalıdır.
6. İlaç etkilerini/etkisizliğini ve yan etkilerini izleyip, hızlıca müdahale edebilmek için hastaların haftalık kontrolleri çok önemlidir. Haftalık kontrollerde hastalara yan etkiler konusunda bilgi verilmesinin ve motivasyonel görüşmeler yapılmasının da ilaçla elde edeceğimiz kilo kaybını arttıracaklarını düşünmekteyiz.
7. Süre, ortalama doz ve tolere edilebilir maksimum ilaç dozu kilo verme etkisini belirleyen en önemli göstergeler gibi durmaktadır. Hastalar ilacı daha uzun kullanmaları konusunda cesaretlendirilmelidir.

8. İlaç önerilen hastaların yaklaşık üçte biri ilacı kullanacağını söylediği halde doktoruna bilgi vermeden kullanmamıştır. Bu oranının yüksekliğinin nedenleri üzerine, özellikle yanlış bilgilendirme ve hasta kaygılarıyla mücadele üzerine çalışmalar yapılmalıdır.
9. Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması bir kısıtlılık olarak görülebilir. Daha fazla hasta sayısı ile daha geniş bir sosyokültürel popülasyona yayılmış yeni çalışmalar faydalı olabilir.
10. Takip sırasında, hastaların yaşam tarzı değişikliklerine bağlılığını ölçemediğimiz için verilen kilonun ne kadarının ilaca bağlı ne kadarının yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olduğunu kesin olarak bilemeyiz. Yapılacak yeni çalışmalarda hastaların yaşam tarzı değişikliklerine bağlılıklarının da ölçülebileceği cep telefonu uygulamaları ya da beslenme-fiziksel aktivite günlükleri ile bu ayrım daha net yapılabilir.
11. Pek çok morbiditeyle ilişkili olan obeziteyi birinci basamakta tedavi etmek için, yan etkileri hafif ve geçici, kullanımı rahat olan liraglutid tedavisinin daha fazla kullanılmasının yararlı olduğunu düşünmekte ve kullanımını önermekteyiz.
12. Liraglutid tedavisi başlanmasıyla ilgili ülkemizdeki en önemli kısıtlılıklardan biri finansmandır. Liraglutidin üretici firmasının, kârlılık oranını aşağı çekerek satış fiyatını düşürmesi, ya da liraglutidin obezite endikasyonunda Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme kapsamına alınması daha fazla obez hastanın liraglutid tedavisine ulaşmasını sağlayacak ve pek çok morbiditenin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır. Bu durum obezite ve bağlantılı hastalıkların yaratmakta olduğu mali yük ile karşılaştırıldığında yine de maliyet etkili kalacağı konusunda bir inancımız bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. (Erişim Tarihi: 08 Aralık 2020)
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2019) Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN:978-605-4011-31-5. (8. Baskı)
3. Rakel RE, Rakel DP. Textbook of Family Medicine Türkçe, 9. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2016. ISBN:978-975-277-740-8
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2020) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN: 978-605-4011-40-7. (14. Baskı)
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Technical report 894. Geneva: WHO. 2000; 256
6. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
7. Porta J, Suso JMG. Body composition assessment. Critical and methodological analysis. CAR News Sandoz Sport Research 1995;7:4-12.
8. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, Heshka S, Lichtman S, Pierson RN, Jr. Chemical determination of human body density in vivo: relevance to hydrodensitometry. The American journal of clinical nutrition. 1989;50(6):1282-9. PubMed PMID: 2596420.
9. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured at different days. The American journal of clinical nutrition. 1981;34(1):78-81. PubMed PMID: 7446462.
10. Heyward, V. H., Wagner, D. R. Applied Body Composition Assessment, (Second Edition), USA, Human Kinetics, 2004; 28-47.
11. Özbey N., Orhan Y. Vücut yağ miktarı ve dağılımının belirlenmesi. In: Bozbora A, editör. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 27-59.
12. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is impedans index (ht^2/R) significant in predicting total body water? American Journal of Clinical Nutrition. 1992; 56: 835-839.
13. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 871-885.
14. Orrawin T, David JB, Thomas WC. An evaluation of the use of total body electrical conductivity for the estimation of body composition in adult rats: effect of dietary obesity and adrenalectomy, Physiology & Behavior, Volume 57, Issue 4, 1995, 765-772, ISSN 0031-9384,
15. Saunders NH, al-Zeibak S, Ryde SJ, Birks JL. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. International journal of obesity and related metabolic disorders journal of the International Association for the Study of Obesity. 1993;17(6):317-22. PubMed PMID: 8392496.
16. Zorba E. “Vücut Yapısı Ölçüm Yöntemleri ve Şişmanlıkla Başa Çıkma”, İstanbul: Morpa Kültür Yayınları; 2005
17. Morgan M, Madden A. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. Eur J Nucl Med 1995; 23: 213-225

18. Schlemmer A, Hassager C, Haarbo J, Christiansen C. Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. *International journal of obesity*.1990;14(7):603-11. PubMed PMID: 2228395.
19. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obesity research*. 2003;11(12):1488-94. PubMed PMID: 14694213.
20. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *International journal of obesity and related metabolic disorders journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(4):209-214. PubMed PMID: 8387970.
21. Heymsfield SB, Pietrobelli A, Wang Z, et al. The end of body composition methodology research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 591- 594.
22. Sjostrom, L. A computer-tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int. J. Obesity* 1991; 15: 19–30.
23. Link, T. M., Majumdar S., Lin J. C., Newitt D., Augat P., Ouyang X., Mathur A., And Genant H. K. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J. Bone Miner. Res.*1998; 13: 122–132.
24. Seidell JC, Bakker CJ, van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(6):953-7. PubMed PMID: 2349931.
25. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis JA, Bosello O: Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med*. 1993; 17: 209–214.
26. Sobol W, Rössner S, Hinson B, Hiltbrandt E, Karstaedt N, Santago P, Wolfman N, Hagaman A, Crouse JR: Evaluation of a new magnetic resonance imaging method for quantitating adipose tissue areas. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1991; 15: 589-599.
27. Atar, A. Obezlerde Plazma Lipid Düzeyleri ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki ilişkinin incelenmesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, İstanbul. 2005
28. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis- part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004;23: 1226–1243.
29. Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. *Klinik Obezite*. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2000. s.18-49
30. Sarıgözel YC. Obez ve aşırı kilolu hastalarda farklı antropometrik ölçümlerin ve kardiyometabolik risk faktörlerinin prediktif değerlerinin karşılaştırması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce 2014.
31. Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiya A, Nishida M, Yamaguchi T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 28:451-453, 2005.
32. Wang ZM, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(1):19-28. PubMed PMID: 1609756.

33. Wang J, Thomson JC, Kolesnik S, et al. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci.* 2000 May; 904: 317–26.
34. Misra A, Shrivastava U: Obesity and dyslipidemia in South Asians *Nutrients* 2013;5:2708-2733.10.3390/nu5072708
35. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby NJ, et al. Overweight and obesity (high body mass index). Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors. 2004; 1:497-596.
36. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1018–25.
37. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007 85:1197–202.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80.
39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
40. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, et al. Waist circumference cut off points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:767202.
41. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-80.
42. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(7):778e84.).
43. Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, İstanbul: And yayıncılık;2002.
44. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738
45. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008
46. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews.* 1989;5(2):83-109. PubMed PMID: 2647436.
47. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(4):650-656.
48. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):874-81.

49. GÜLMEZ H, KUT A. Metabolik sendromu olan hastalarda visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki. Genel Tıp Dergisi. 2017; 27(1): 15-22.
50. Lohman TG, Boileau RA, Slaughter MH. Body composition in children and youth; in Bioleau RA. (ed):Advances In Pediatric Sports Sciences. Champing, Human Kinetics. 1984; Pp. 29–57
51. Durnin JV, Womersly J. Body fat assesed from total body density and its estimasion from skinfold tickness: Measurements on 481 men and women aded from 16 to 72 years. Br J Nutr 32: 77- 97, 1974.
52. Anthropometry Procedures Manual, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), CDC, 2007
53. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014, ID 730827, 7. doi: 10.1155/2014/730827.
54. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Erişim Tarihi: 10 Ocak 2021)
55. Hruby A., Hu F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 July; 33(7): 673–689.
56. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020 Feb;(360):1-8. PMID: 32487284.
57. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-56.
58. Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri 2017
59. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2019 ISBN: 978-975-590-722-2 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1132 Ankara 2019
60. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*. 2010;42(11):937.
61. Lustiglisericid RH. The Neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 909- 930.
62. Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:267-85.
63. Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci* 2005; 8:561
64. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443:289-95.
65. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S, Azagury DE, Morton J, Nguyen NT, Westman EC, Horn DB, Scinta W, Primack C: Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: FULL REPORT. *J Clin Lipidol* 201610:33-57. 10.1016/j.jacl.2015.12.002.
66. Kishida, K., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2014). Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(1), 119–130.
67. Clement, K., P. Boutin, and P. Froguel, Genetics of obesity. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2002. 2(3): p. 177-187.
68. Kebapçı N. Obezite genetiği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(37):9-13.

69. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):587-92.
70. Knudsen, N., et al., Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(7): p. 4019-4024.
71. Jameson JL, Harrison Endokrinoloji Türkçe, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2013. ISBN: 978-975-420-932-7
72. Uptodate.com, Obesity in adults: Etiology and natural history. https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-etiology-and-natural-history?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=9~150#H14. (Erişim Tarihi:24.01.2021).
73. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:215-22.
74. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matić G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119:636-43.
75. Güldiken S. Sekonder obezitenin ayırıcı tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(37):14-17.
76. Yong Liu, MD, MS, Anne G. Wheaton, PhD, Daniel P. Chapman, PhD, MSc, Janet B. Croft, PhD, Sleep Duration and Chronic Diseases among US Adults Age 45 Years and Older: Evidence From the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System, *Sleep*, Volume 36, Issue 10, 1 October 2013, Pages 1421–1427.
77. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):643-53. doi: 10.1038/oby.2007.118. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239586; PMCID: PMC2723045.
78. Demir A, Ursavaş A, Aslan AT, et al. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Uzlaş Raporu. *Turkt- horacj*. 2012 Dec;13 Suppl 1:1-73.
79. Eren İ, Erdi Ö. “Obez hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı”, *Klinik Psikiyatri*, 2003, 6: 152-157.
80. Davis C, Fox J. Sensitivity to reward and body mass index (BMI): evidence for a non-linear relationship. *Appetite* 2008;50:43–9.
81. Belinda S Lennerz, David C Alsop, Laura M Holsen, Emily Stern, Rafael Rojas, Cara B Ebbeling, Jill M Goldstein, David S Ludwig, Effects of dietary glycemic index on brain regions related to reward and craving in men, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 98, Issue 3, September 2013, Pages 641–647.
82. Gunnars K. Food addiction- A serious problem with a simple solution. *Vicious Eating*. 2014;26-31.
83. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1084.
84. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R (2003) “Büyüme, Gelişme ve Endokrin”. Talat Cantez (Ed.), *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.111- 114.
85. Aksoydan E, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Yaşlılık ve Beslenme. Ankara 2005

86. South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EL (2014) Current Aile Hekimliği Tanı ve Tedavi, (Çev. Kut A, Eminsoy MG) Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, ISBN: 978-975-277-537-4.
87. Turan Ş, Poyraz CA, Özdemir A. Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2015; 7(4):419-435.
88. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001
89. Iacovino JM, Gredysa DM, Altman M, Wilfley DE (2012) Psychological treatments for binge eating disorder. Curr Psychiatry Rep, 14:432-446.
90. Yücel B, "Estetik Bir Kaygıdan Hastalığa Uzanan Yol:Yeme Bozuklukları", Klinik Gelişim, 2009, Cilt: 22, Sayı: 4, 39-44, s.39.
91. The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance. Geneva: World Health Organization;2017 http://www.who.int/chp/steps/STEPS_Manual.pdf?ua=1. (Erişim Tarihi: 5 Şubat 2021)
92. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001 Oct 2;104(14):1694-740. doi: 10.1161/hc3901.095960. PMID: 11581152.
93. More physical activity. <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity>. (Erişim Tarihi: 05 Şubat 2021)
94. Kar SS, Dube R, Kar SS. Childhood obesity-an insight into preventive strategies. Avicenna J Med. 2014; 4:88-93.)
95. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486.
96. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735.
97. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059– 1062.
98. GundoganK, BayramF, GedikV, KayaA, KaramanA, DemirO, etal. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. Archives of medical science: AMS. 2013;9(2):243.
99. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:3160–7.
100. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. J Assoc Physicians India 2005;53:299-304.
101. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JQ. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
102. P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, S. Karuranga, N. Unwin, S. Colagiuri, L. Guariguata, A. Motala, K. Ogurtsova, J. E. Shaw, D. Bright, R. Williams, Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,

Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 157, 2019, 107843, ISSN 0168-8227

103. Data and Statistics. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>. (Erişim Tarihi: 07 şubat 2021)
104. T.C. Sağlık Bakanlığı, Tşrkiye Halk Sağlığı Kurumu Yayın Komisyonu. Tşrkiye Diyabet Programı 2015-2020, Ankara 2014.
105. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011.
106. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
107. Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(8):22- 25. doi:10.1016/S0002-9149(122)00770-X.
108. Tşrkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2019) Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN: 978-605-4011-30-8 (7. Baskı)
109. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract*. 2012 Mar-Apr;18(2):269-93.
110. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management M. John Chapman Henry N. Ginsberg Pierre Amarenco Felicita Andreotti Jan Borén Alberico L. Catapano Olivier S. Descamps Edward Fisher Petri T. Kovanen Jan Albert Kuivenhoven *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 11, 1 June 2011, Pages 1345–1361
111. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006; 113:898-918.
112. Mongraw-Chaffin ML, Peters SA, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1· 2 million participants. *The lancet Diabetes endocrinology*. 2015;3(6):437-49.
113. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circulation research*. 2016;118(11):1723-35.
114. Messerli FH, Núñez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med*. 1987; 147:1725–8.
115. Sharma AM, Engeli S. Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 17: 353-355, 2002.
116. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995;25:774-778.
117. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;10(8):837-58. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.011. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22446927.

118. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Targher G. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Oct;64(4):1388-9. doi: 10.1002/hep.28584. Epub 2016 May 24. PMID: 27038241.
119. Plessis J, van Pelt J, Korf H et al. Association of adipose tissue inflammation with histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 635–48 e14.
120. Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obesity Surgery*. 2005;15(2):238-242.
121. Eleni S, Dimitris Z, Eleni Z, Dimitris P, Ourania P, Georgia K, George T. Complicated gallstones after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity*. 2014;2014:468203.
122. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(3):652-658.
123. Quesada BM, Kohan G, Roff HE, Canullan CM, Chiappetta Porras LT. Management of gallstones and gallbladder disease in patients undergoing gastric bypass. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2075-2079.
124. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, et al. Erratum to “Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: A multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy”. *Surgical Endoscopy*. 2009;23(7):1645.
125. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, et al. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr* 2012; 160:732
126. Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 77-89.
127. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421–30. *Int J Cancer*. 2001;92:927.
128. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 Prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.
129. De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*, 2013, 1-11.
130. Chan DSM, Vieira AR, Aune D. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 25: 1901-1914, 2014.
131. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014
132. Management of Obesity. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline No 115. February 2010.
133. Webb VL, Wadden TA. Intensive Lifestyle Intervention for Obesity: Principles, Practices, and Results. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1752-64.
134. Barbaros B, Kabaran S. Akdeniz Diyeti ve Sağlığı Koruyucu Etkileri - Mediterranean Diet and Health Protective Properties. 2014.
135. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 2005;21:411-418.
136. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56:317-333.

137. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
138. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015; 22(1): 86-99. Doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.012.
139. Aydoğdu G, Akbulut G. Aralıklı Açlık Diyetleri ve Düşük Karbonhidratlı Diyetlerin Obezite Tedavisindeki Etkisi. *Journal of Nutrition and Dietetics*. 1-9. 10.33076/2020.BDD.1302. 2020.
140. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(5): 665-74. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005.
141. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int. J. Obes. (Lond)* 2011; 35(5): 714-27. Doi: 10.1038/ijo.2010.171
142. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, Houmard JA, Kraus WE: Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol* 2012; 113:1831–1837.
143. Geliebter A, Christopher N, Ochner CN, Dambkowski CL, Hashim SA: Obesity-related hormones and metabolic risk factors: a randomized trial of diet plus either strength or aerobic training versus diet alone in overweight participants. *J Diabetes Obes* 2015; 1: 1–7.
144. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Apr;1281(1):141-59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06785.x. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23167451; PMCID: PMC3715111.
145. Mekary RA, Feskanich D, Hu FB, et al. Physical activity in relation to long-term weight maintenance after intentional weight loss in premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:167-174.
146. Erge S., Obezitede diyet tedavisini destekleyen davranışsal tedavi, *Turkish journal of endocrinology and metabolism*, 2003, 2,:75-82
147. Cowburn G, Hillsdon M, Hankey CR. Obesity Management by Life-Style Strategies. *British Med Bull* 53(2):389,1997.
148. Foreyt JP, Goodrick GK. Evidence for Success of Behavior Modification in Weight Loss and Control. *Ann Intern Med* 119: 698, 1993
149. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients With Obesity. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
150. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. 2015;8(6):402-24.
151. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr*. 2014; 168:178–184.)
152. Xenical İlaç Prospektüsü. <https://pdf.ilacprospektusu.com/5026-xenical-120-mg-kapsul-kub.pdf>. (Erişim Tarihi: 13 Şubat 2021)

153. Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European journal of pharmacology*. 2002;440(2-3):109-17.
154. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to life style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155
155. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012; 125(13):1695-703.
156. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*. 2000; 43(9):1664–1669.
157. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Mar 30;9:1867-75. doi: 10.2147/DDDT.S58459. PMID: 25848222; PMCID: PMC4386791.
158. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687–699. doi:10.1001/jama.2015.9676
159. Wadden, T., Hollander, P., Klein, S. *et al*. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* **37**, 1443–1451 (2013).
160. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
161. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Aug;40(8):1310-9. doi: 10.1038/ijo.2016.52. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27005405; PMCID: PMC4973216.
162. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117–124.
163. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(2):207–218.
164. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(3):245-56.
165. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2011;96(10):3067-77.
166. Stafford, R.S., Radley, D.C. : National trends in antiobesity medication use, *Arch Intern Med*, 163, 1046, (2003)
167. Bray, G.A., Greenway, F.L. : Current and potential drugs for treatment of obesity, *Endocr Rev*, 20, 805, (1999)
168. Erkekoğlu, P., Giray B. ve Sahin G., Zayıflama Amacıyla Kullanılan Çok Etken Maddeli Preparatların Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi: Fen-Phen ve Usnik Asit, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 29: 131-148 (2009).

169. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology therapeutics*. 2017;170:116-47.
170. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60205-5. Epub 2011 Apr 8. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 30;377(9776):1494
171. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet MJ, Joo A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. 2004;28(11):1399.
172. Prof. Dr. Şemsettin Şahin PDFE, Doç. Dr. Ataç Çelik, Doç. Dr. İsmail Okan, Doç. Dr. Faruk Kutlutürk. *Obezite ile İlişkili Hastalıklar ve Tedavileri* 2015.
173. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *Jama*. 2016;315(10):984-6.
174. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
175. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-943.
176. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(1):110-120.
177. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4022–9.
178. Li M, Cheung BM. Pharmacotherapy for obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):804
179. A, Lopes Filho AP, Mancini MC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(8):857-65.
180. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021 Jan 6:1–17. doi: 10.1007/s13679-020-00422-w. Epub ahead of print. PMID: 33410104; PMCID: PMC7787121.
181. Kopelman P, Groot Gde H, Rissanen A, Rossner S, Toubro S, Palmer R, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):10815.
182. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical. *Potential Pharmacol Rev*. 2015;67(3):564–600.
183. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kestey NC, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2977–83.
184. Hay DL, Garelick ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR review 25. *Br J Pharmacol*. 2018;175(1):3–17.

185. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*. 2018 Jul;78(11):1113-1132. doi: 10.1007/s40265-018-0946-y. PMID: 30014268; PMCID: PMC6095132.
186. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16.
187. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050–61.
188. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:59–68.
189. Thatte U NS-2330 (Neurosearch). *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 11;2(11):1592–4.
190. Hauser RA, Salin L, Juhel N, Konyago VL. Randomized trial of the triple monoamine reuptake inhibitor NS 2330 (tesofensine) in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 2 15;22(3):359–65. [PubMed: 17149725]
191. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 11 29;372(9653):1906–13.
192. Bara-Jimenez, W., Dimitrova, T., Sherzai, A., Favit, A., Mouradian, M. and Chase, T. (2004) Effect of monoamine reuptake inhibitor NS 2330 in advanced Parkinson's disease. *Nov Disord* 19: 1183–1186.
193. U. Stervbo, O. Vang, and C. Bonnesen, "A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine," *Food Chemistry*, vol. 101, no. 2, pp. 449–457, 2007.
194. J. Burns, T. Yokota, H. Ashihara, M. E. Lean, and A. Crozier, "Plant foods and herbal sources of resveratrol," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 50, no. 11, pp. 3337–3340, 2002.
195. S. Rayalam, J. Y. Yang, S. Ambati, M. A. Della-Fera, and C. A. Baile, "Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes," *Phytotherapy Research: PTR*, vol. 22, no. 10, pp. 1367–1371, 2008.
196. H. Imamura, D. Nagayama, N. Ishihara et al. "Resveratrol attenuates triglyceride accumulation associated with upregulation of Sirt1 and lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes," *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, vol. 12, pp. 44– 50, 2017.
197. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* 2017;6(10):1321–1329.
198. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Ph 2 trial to evaluate safety & efficacy of RM-493 in obese patients with Prader-Willi syndrome. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02311673>. ClinicalTrials.gov. (Erişim Tarihi: 22 Şubat 2021)
199. Toprak D, Karaca E. (2011). Yeşil çay. <http://www.ulusalcaaykonseyi.org.tr/dosyalar/Ye%C5%9Fil%20%C3%87ay>. (Erişim Tarihi: 22 Şubat 2021)
200. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes* 2009;33:956–61.

201. Johnson R, Bryant S, Huntley AL. Green tea and green tea catechin extracts: an overview of the clinical evidence. *Maturitas* (Review). 2012; 73 (4): 280–7.
202. D.-B. Seo, H.W. Jeong, Y.-J. Kim, S. Kim, J. Kim, J.H. Lee, K. Joo, J.K. Choi, S.S. Shin, S.-J. Lee, Fermented green tea extract exhibits hypolipidaemic effects through the inhibition of pancreatic lipase and promotion of energy expenditure, *Br. J. Nutr.* 117 (2017)
203. Jeejeebhoy, K.N.; Hu, F.B. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutr. Rev.* 1999, 57, 329–335.
204. Grant KE, Chandler RM, Castle AL, Ivy JL. Chromium and exercise training: effect on obese women. *Med Sci Sports Exerc.* 1997 Aug;29(8):992-8. PMID: 9268955.
205. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, Xiao Z. The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:1459497. doi: 10.1155/2017/1459497. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29138673; PMCID: PMC5613708.
206. J. Ahn, H. Lee, S. Kim, T. Ha, Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling, *Am. J. Physiol. Physiol.* 298 (2010) C1510–C1516.
207. Rosca AE, Iesanu MI, Zahiu CDM, Voiculescu SE, Paslaru AC, Zagrean AM. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease. *Molecules.* 2020 Dec 2;25(23):5681. doi: 10.3390/molecules25235681. PMID: 33276488; PMCID: PMC7730216.
208. Chang, A.; Rosani, A.; Quick, J. Capsaicin. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
209. Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res* 2007; 100: 1063-70.
210. S.T. Ma, L.L. Zhang, D.C. Yang, Dietary capsaicin upregulates uncoupling protein 2/3 expression in visceral adipose tissue and enhances acetylcholine-induced hypotensive effect in mice, *Prog. Food Nutr. Sci.* 12 (2010) 19–23.
211. Kwon YD, Lee JH, Lee MS. Increased temperature at acupuncture points induced by weight reduction in obese patients: a preliminary study. *Int J Neurosci.* 2007;(117): 591–5.
212. Kim JY, Baek SE, Ginting RP, Lee MW, Yoo JE. Potential Benefits of Acupuncture and Herbs for Obesity-Related Chronic Inflammation by Adipokines. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Oct 9;2020: 3285363. doi: 10.1155/2020/3285363. PMID: 33133214;
213. Gao Y, Wang Y, Zhou J, Hu Z, Shi Y. Effectiveness of Electroacupuncture for Simple Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Jun 28; 2020:2367610. doi: 10.1155/2020/2367610. PMID: 32714399; PMCID: PMC7341404.
214. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2018) Bariatrik Cerrahi Kılavuzu ISBN: 978-605-4011-28-5 (1. Baskı)
215. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:829–34.
216. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, Clain JE, Gleeson FC, Levy MJ, Rajan E, Nehra V, Dierkhising RA, Collazo-Clavell ML, Talley NJ, Clark MM. Gastric antral injections of botulinum toxin delay gastric emptying but do not reduce body weight. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb;11(2):145-50.e1.

217. Gui D, Mingrone G, Valenza V, Spada P, Mutignani M, Runfola M, Scarfone A, Di Mugno M, Panunzi S. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:675–80.
218. Foschi D, Corsi F, Lazzaroni M, Sangaletti O, Riva P, La Tartara G, Bevilacqua M, Osio M, Alciati A, Bianchi Porro G, Trabucchi E. Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: a randomized, double-blind, controlled study. *Int J Obes.* 2007; 31:707–12.
219. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec; 30:72-130.
220. Özçmak, H, Bayraktaroğlu, T. (2017). GLUKAGON BENZERİ PEPTİD -1'İN SİNİR SİSTEMİ VE İŞTAH KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİLERİ. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1 (1), 1-6.
221. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153-65. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004. PMID: 16517403.
222. Hayes MR, De jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like peptide 1 receptor in the control of energy balance. *Physiology Behavior* 2010; 100:503-10.
223. Nauck MA. Unraveling the Science of Incretin Biology. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20:303-8.
224. Nauck M.A, Vardarlı I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon- like peptide-1 (GLP-1) in type2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2010; 54:10-8.
225. Brubaker PL, Gil-Lozano M. Glucagon-like peptide-1: The missing link in the metabolic clock? *J Diabetes Investig* 2016; Suppl 1:70-5.
226. Dailey MJ, Moran T. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(2):85-91.
227. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology* 2009; 150:1680-1687.
228. Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism* 2008; 34:550-9.
229. Holst J. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409- 30.
230. Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA. Exenatide and weight loss. *Nutrition* 2010; 26:243-9
231. Juris JM and Nauck MA. Glucagon like peptide-1 in biology and pathology. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005; 21:91-117.
232. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Dec;8(12):728-42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945360.
233. O'Donovan, D. G. *et al.* Effect of variations in small intestinal glucose delivery on plasma glucose, insulin, and incretin hormones in healthy subjects and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3431–3435 (2004).
234. Kolterman, O. G. *et al.* Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3082–3089 (2003).
235. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:22-33. doi: 10.1111/dom.13162. PMID: 29364586.

236. Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev.* 2013; 9:161-193.
237. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28:1092-1100.
238. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:2628-2635.
239. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005; 28:1083-1091.
240. Werner, U., Haschke, G., Herling, A. W. & Kramer, W. Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 164, 58–64 (2010).
241. Ratner, R. A., Rosenstock, J., Boka, G. & DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Med.* 27, 1024–1032 (2010).
242. Gerich, J. E. *et al.* Monotherapy with GLP-1 receptor agonist, lixisenatide, significantly improves glycaemic control in type 2 diabetic patients [abstract 830]. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1), S330 (2010).
243. Ratner, R. E. *et al.* Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on sulfonylurea $\pm$ metformin (GetGoal-S.) [abstract 785]. *Diabetologia* 54, S317 (2011).
244. Rosenstock, J. *et al.* Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus exenatide twice-daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-X) [abstract 786]. *Diabetologia* 54, S317 (2011).
245. Tang-Christensen, M., Vrang, N. & Larsen, P. J. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (Suppl. 5), S42–S47 (2001).
246. Drucker, D. J. *et al.* Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372, 1240–1250 (2008).
247. Bergenstal, R. M. *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 376, 431–439 (2010).
248. Blevins, T. *et al.* DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1301–1310 (2011).
249. Buse, J. B. *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study [abstract 75]. *Diabetologia* 54, S38 (2011).
250. Rosenstock, J., Reusch, J., Bush, M., Yang, F., Stewart, M. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 32, 1880–1886 (2009).
251. Reusch, J. E. B., Rosenstock, J., Bush, M. A., Yang, F. & Stewart, M. W. Albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, improves glycemia in type 2 diabetes: time-course analysis [abstract]. *Diabetes* 58, 461-P (2009).

252. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 2016; 59:266-274.
253. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014; 37:2141-2148.
254. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:289-297.
255. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014; 37:2159-2167.
256. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17:849-858.
257. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, -non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384:1349-1357.
258. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, Hansen G, Grove KL, Pyke C, Raun K, Schäffer L, Tang-Christensen M, Verma S, Witgen BM, Vrang N, Bjerre Knudsen L. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4473-88. doi: 10.1172/JCI75276. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25202980; PMCID: PMC4215190.
259. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–3358.
260. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying – long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):531–538.
261. Buse, J. B. *et al.* Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26- week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374, 39–47 (2009).
262. Marre, M. *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet. Med.* 26, 268–278 (2009).
263. Nauck, M. *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32, 84–90 (2009).
264. Zinman, B. *et al.* Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 32, 1224–1230 (2009).
265. Garber, A. *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373, 473–481 (2009).

266. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberger RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes.* 2019 May;14(5):e12495. doi: 10.1111/ijpo.12495. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30653847; PMCID: PMC6590663.
267. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years. *J Pediatr.* 2017 Feb; 181:146-153.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.076. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27979579.
268. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019 Aug;9(4):e12323. doi: 10.1111/cob.12323. Epub 2019 Jun 10.
269. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, Rubino D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Mar;28(3):529-536. doi: 10.1002/oby.22726. PMID: 32090517; PMCID: PMC7065111.
270. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, Leonard S, Mugler K, Bakizada Z, Tronieri JS. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Jan;27(1):75-86. doi: 10.1002/oby.22359. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30421856; PMCID: PMC6800068.
271. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, Leonard S, Bakizada ZM, Chao AM. Effects of liraglutide on appetite, food preoccupation, and food liking: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2020 Feb;44(2):353-361. doi: 10.1038/s41366-019-0348-6. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926955; PMCID: PMC6766432.
272. Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, Raffaelli M, Guidone C, Iaconelli A, L'Abbate L, Birkenfeld AL, Bellantone R, Bornstein SR, Mingrone G. Intensive lifestyle modifications with or without liraglutide 3mg vs. sleeve gastrectomy: A three-arm non-randomised, controlled, pilot study. *Diabetes Metab.* 2018 Jun;44(3):235-242. doi: 10.1016/j.diabet.2017.12.007. Epub 2017 Dec 29. Erratum in: *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):179. PMID: 29398254.
273. Ferrari F, Fierabracci P, Salvetti G, Jaccheri R, Vitti J, Scartabelli G, Meola A, Magno S, Ceccarini G, Santini F. Weight loss effect of liraglutide in real-life: the experience of a single Italian obesity center. *J Endocrinol Invest.* 2020 Dec;43(12):1779-1785. doi: 10.1007/s40618-020-01334-1. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594453.
274. Wharton S, Haase CL, Kamran E, Liu A, Mancini J, Neish D, Pakseresht A, Power GS, Christensen RA. Real-world persistence with liraglutide 3.0 mg for weight management and the SaxendaCare® patient support program. *Obes Sci Pract.* 2020 Apr 15;6(4):382-389. doi: 10.1002/osp4.419. PMID: 32874673; PMCID: PMC7448157.
275. Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, Clark MM, Burton DD, Vella A, Acosta A, Zinsmeister AR, Camilleri M. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled

- pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;2(12):890-899. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30285-6. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28958851.
276. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. *Int J Clin Pract*. 2019 Nov;73(11):e13399. doi: 10.1111/ijcp.13399. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31397946.
 277. Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, Agersnap M, Baekdal M, Brønden A, Gustafsson LN, Sonne DP, Vedtofte L, Vilsbøll T, Knop FK. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2557-2564. doi: 10.1111/dom.13420. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29892986; PMCID: PMC6220792.
 278. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7. Epub 2017 Feb 23. Erratum in: *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1398. PMID: 28237263.
 279. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):794-7. doi: 10.1056/NEJMp1314078. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2253. PMID: 24571751.







