



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

GLP-1 RA TABANLI TEDAVİLER

KLİNİK KANITLAR ve
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
2026

TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

GLP-1 RA

TABANLI TEDAVİLER

KLİNİK KANITLAR ve
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
2026

TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI

ISBN 978-625-94103-6-4

1. Baskı Mayıs 2026



Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

İz Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Tel: 0535 976 15 47

e-posta: fatih@izreklamtanitim.com



Görsel Yönetmen

Irmak Çelebi



Baskı

Göksu Matbaa / Ahmet Göksu



Telif Hakkı

GLP-1 Tabanlı Tedaviler: Klinik Kanıtlar ve Güncel Yaklaşımlar 2026, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Metabolik hastalıkların tedavisinde son yıllarda yaşanan dönüşüm, tıbbın en dinamik ve heyecan verici alanlarından birini oluşturuyor. GLP-1 reseptör agonistleri ve ilişkili tedavi yaklaşımları, yalnızca diyabet yönetiminde değil, obezite, kardiyovasküler riskler ve sistemik metabolik bozukluklarda da yeni ufuklar açmaktadır. Bu kitap, güncel klinik veriler ışığında GLP-1 bazlı tedavilerin kapsamlı bir değerlendirmesini sunarken, aynı zamanda günlük pratikte karşılaşılan sorulara yanıt vermeyi ve uzman görüşleriyle okuyucuya güvenilir bir rehber oluşturmayı amaçlamaktadır.

Hazırlanan bölümler, hem akademik titizlikle derlenmiş literatür bilgilerini hem de klinik uygulamaya yön veren deneyimleri bir araya getirmektedir. Kitabın sonunda yer alan **“GLP-1 bazlı tedaviler çalıştay raporu”** bölümü alanında uzmanlaşmış akademisyenlerin ortak görüşleriyle hazırlanmış olup okuyucunun yalnızca teorik bilgiyle değil, aynı zamanda pratik çözümlerle donatılmasını hedeflemektedir.

Bu eser, araştırmacılar için derinlemesine bir kaynak, klinisyenler için yol gösterici bir rehber, öğrenciler için ise güncel bir öğrenme aracı olmayı amaçlamaktadır. GLP-1 tedavilerinin sunduğu olanaklar, tıbbın geleceğini şekillendiren bir paradigma değişiminin habercisidir.

Okuyucuyu, bilimin ışığında şekillenen bu yolculuğa davet ediyoruz.

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
EDİTÖRLER**

Prof. Dr. Okan Sefa Bakiner

Prof. Dr. M. Temel Yılmaz

Prof. Dr. M. Kemal Balcı

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
GLP-1 TABANLI TEDAVİLER: KLİNİK KANITLAR VE GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR 2026 KOORDİNATÖR**

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
GLP-1 TABANLI TEDAVİLER: KLİNİK KANITLAR VE GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR 2026 YAZARLAR**

Prof. Dr. Alpaslan Tuzcu

Prof. Dr. Ayşegül Akın Atmaca

Prof. Dr. Eren Gürkan

Prof. Dr. İbrahim Şahin

Prof. Dr. Kamile Gül

Prof. Dr. Mehmet Sargın

Prof. Dr. Oğuzhan Deyneli

Prof. Dr. Okan Sefa Bakiner

Prof. Dr. Ramazan Sarı

Prof. Dr. Selçuk Dağdelen

Prof. Dr. Şehnaz Karadeniz

Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu

Prof. Dr. Tefvik Demir

Doç. Dr. Bahri Evran

Doç. Dr. Barış Karagün

Doç. Dr. Elif Kılıç Kan

Doç. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu

Doç. Dr. Gülay Şimşek Bağır

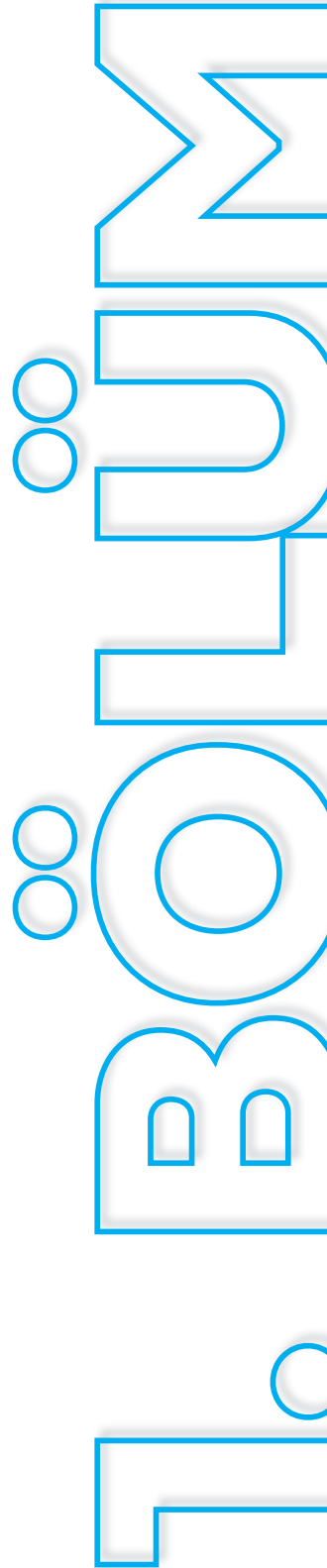
Doç. Dr. Nusret Yılmaz

1. BÖLÜM	7-47
İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ	
2. BÖLÜM	49-58
TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ	
3. BÖLÜM	59-67
OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ	
4. BÖLÜM	69-77
DİYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER	
5. BÖLÜM	79-101
OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER	
6. BÖLÜM	103-108
DİYABET VE OBEZİTE TEDAVİSİNDE GLP-1 RA İLE BİRLEŞTİRİLEN DİĞER MOLEKÜLLER	
7. BÖLÜM	109-115
PREDİYABETLİ HASTALARDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN KULLANIMI	
8. BÖLÜM	118-126
GLP-1 RA VE DUAL-TRİPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ	
9. BÖLÜM	127-133
KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ	
10. BÖLÜM	135-143
GLP-1 RESEPTÖR AGONİST BAZLI TEDAVİLERİN RENAL ETKİLERİ	

İÇİNDEKİLER

11. BÖLÜM	145-169
GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ	
12. BÖLÜM	171-193
GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME	
13. BÖLÜM	195-203
GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)	
14. BÖLÜM	205-213
GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OSTEOARTRİT	
15. BÖLÜM	215-224
GLP-1 RABAZLITEDAVİLERİN TİP1 DİYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI	
16. BÖLÜM	225-234
GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ	
17. BÖLÜM	235-276
GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ	
18. BÖLÜM	277-289
YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER	
19. BÖLÜM	291-303
TÜRKİYE DİYABETVAKFI GLP-1 BAZLITEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU	
YAZARLAR İNDEKSİ	305

**İNKRETİNERJİK
MOLEKÜLLERİN,
GLUKAGONUN
VE AMİLİNİN
FİZYOLOJİK
ETKİLERİ**



İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

GİRİŞ

Oral yolla alınan glukozun, aynı düzeyde plazma glukoz seviyeleri oluşturan intravenöz glukozla oranla, insülin sekresyonunu daha fazla uyarması inkretin etki olarak tanımlanır. Bu etki inkretin olarak adlandırılan bazı hormonlarının pankreatik β -hücreleri üzerindeki insülinotropik etkilerinin ürünüdür. İnkretinler postprandiyal insülin salınımını uyaran temel moleküllerdir. Gastrointestinal sistemden karbonhidratlar başta olmak üzere alınan besinlere yanıt olarak salgılanan inkretinler, insülin sekresyonunu glukozla bağımlı bir şekilde uyarırlar. İnkretin etki, bağırsak kökenli sinyaller ile endokrin pankreas arasındaki (entero-insular aks) etkileşimi tanımlar. Plazma glukoz konsantrasyonlarını eşleştiren klemp çalışmaları, aynı düzeydeki glisemik uyarılar altında endokrin pankreasın, oral ve intravenöz glukoz uyarılarına farklı insülin yanıtı verdiğini ve bu farkın bağırsak kökenli hormonlardan kaynaklandığını göstermiştir. Oral glukoz yüklemesinden sonra ölçülen insülin konsantrasyonları, hem öglisemik glukoz infüzyonları sonrası elde edilen değerlere hem de başlangıç değerlerine göre daha yüksektir. İnkretin etki oral ve öglisemik intravenöz glukoz uyarımı sonrası elde edilen yanıtlar arasındaki farkı temsil eder. İzoglisemik intravenöz glukoz infüzyonu, oral glukozla elde edilenin sadece üçte biri kadar bir insülin sekresyonu sağlamaktadır. Oral glukoz sonrası ortaya çıkan insülin sekresyon yanıtına inkretin hormonlarının katkısına ilişkin tahmin, kullanılan glukoz dozuna bağlı olarak %25 ile %75 arasında değişmektedir.

Glukozla bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) temel inkretinler olarak kabul edilir. Postprandiyal insülin yanıtının yaklaşık %70'inden inkretinler sorumludur. Yapılan bir çalışmada postprandiyal insülin sekresyonuna glukozun % 26, GLP-1'in % 29 ve GIP'in %45 katkısı olduğu hesaplanmıştır. İnkretinler, plazma glukoz düzeyleri yaklaşık 66 mg/dl'nin üzerine çıktığında insülin sekresyonunu artırmaya başlarlar.

İnkretinlerin Sentezi, Sekresyonu ve Etki Mekanizmaları

GIP ve GLP-1, bağırsakta bulunan enteroendokrin hücrelerden dolaşıma salınan peptid yapıda inkretin hormonlardır. GIP başlangıçta mide üzerine inhibitör etkileri olan intestinal bir hormon olarak tanımlanmış ve bu nedenle Gastrik İnhibitör Polipeptid

olarak adlandırılmıştır. Sonraki çalışmalar glukoza bağlı olarak insülin sekresyonunu arttırdığını göstermiştir. Bunun üzerine inkretin etkiden sorumlu bir hormon olarak kabul edilmiş ve glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid şeklinde adlandırılmıştır.

GIP, tanımlanan ilk inkretin olup 42 aminoasitten oluşmaktadır. GIP, daha çok duodenum ve üst jejunumda bulunan enteroendokrin K hücreleri tarafından, glukoz veya yağ alımına yanıt olarak salgılanır. GIP, bir öncül propeptid (pro-GIP) olarak sentezlenir ve daha sonra post-translasyonel süreçlerle GIP'e dönüştürülür. GIP düzeyi yemekten 30-60 dakika sonra zirveye ulaşır. Biyolojik aktif GIP (1-42)'in yarı ömrü sadece 5-7 dakikadır. GIP dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından NH₂-terminalindeki ilk iki aminoasit koparılarak hızla inaktive edilir ve GIP (3-42)'e dönüştürülür. GIP, hem insülinomimetik (insülin benzeri etkiler) hem de insülinotropik (insülin salınımını artıran) etkilere sahiptir. GIP postprandial insülin yanıtının %60-80'ini oluşturan temel inkretin hormondur. Hem glukoz hem de yağ GIP salınımını uyarır. Oral yolla alınan glukoz SGLT-1 aracılığı ile GIP sekresyonunu uyarır. Lipidler GIP sekresyonunu glukozdan daha fazla uyarmaktadır. Yüksek yağlı bir diyet dolaşımdaki GIP düzeylerini artırırken, düşük yağlı bir diyet insanlarda plazma GIP düzeylerini azaltmaktadır. Yüksek yağ alımını takiben oral glukoz verilmesi plazma GIP düzeylerini daha da artırmaktadır. İnsanlarda protein alımının GIP sekresyonunu uyarmadığını raporlayan çalışmalar olmakla beraber intraduedenal verilen aminoasitlerin GIP sekresyonunu uyardığı raporlanmıştır.

GLP-1, glukagonun öncülü olan proglukagondan üretilen 30 aminoasitlik bir peptiddir. Proglukagon, farklı dokularda eksprese edilen preproglukagon geninin ürünüdür. Preproglukagon; pankreatik α -hücrelerinde, özellikle distal ileum ve kolonda olmak üzere gastrointestinal sistemde yer alan enteroendokrin L-hücrelerinde ve beynin bazı bölgelerinde (hindbrain ve nükleus tractus solitarii gibi) eksprese edilir. Proglukagon molekülü prohormon konvertaz enzimleri aracılığı daha küçük peptid moleküllere ve hormonlara parçalanır. Bunun sonucunda glisentin, glisentine ilişkili pankreatik polipeptid (glisentin-related pancreatic polypeptide=GRPP), glukagon, oksintomodulin, majör proglukagon fragmanı (major proglucagon fragment=MPGF), glukagon-

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

benzeri peptid 1 (GLP-1) ve glukagon-benzeri peptid 2 (GLP-2) oluşur. Proglukagon kaynaklı bu peptidler gıda alımı, tokluk hissinin modülasyonu, gastrointestinal motilite ve mide boşalması gibi fonksiyonlar üzerine sistemik etkilere sahiptir. Aktif GLP-1'in yarı ömrü sadece 1–2 dakikadır. DPP-4, aktif GLP-1 (7–36 amid) ve GLP-1 (7–37) moleküllerini N-terminal dipeptidinden keserek inaktif olan GLP-1 (9–36 amid) ve GLP-1 (9–37)' parçalar. Aktif GLP-1'in %75 kadar bir kısmı bağırsakta yıkılır. Karaciğere ulaşan GLP-1'inin yaklaşık %50'si sistemik dolaşıma geçmeden yıkıma uğramakta ve aktif GLP-1'in yalnızca %10–15'i dolaşım yoluyla pankreasa ulaşabilmektedir.

Hem GLP-1 salgılayan L hücreleri hem de GIP salgılayan K hücreleri SGLT1 eksprese etmekte olup bu hücrelerin sekretuar yanıtları bu taşıma mekanizmasına bağımlıdır. Bundan dolayı inkretin hormonların sekresyonu, glukozun emilim hızıyla orantılıdır. Glukoz dışında galaktoz ve fruktoz gibi monosakkaritler, lipidler ve protein/ aminoasitler de GIP ve GLP-1 sekresyonunu uyarmaktadır. Proteinler görece zayıf uyaranlardır.

GLP-1 ve GIP, etkilerini birbirinden farklı G-proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla gösterir. GIP reseptörleri (GIPR) ve GLP-1 reseptörleri (GLP-1R), başta pankreas olmak üzere bir çok doku ve organda yaygın olarak eksprese edilirler. GLP-1 ve GIP, reseptörlerinin eksprese edildiği dokular üzerindeki direkt ve nöronal yollar aracılığıyla gerçekleşen indirekt mekanizmalarla çok sayıda dokuda farklı fizyolojik etkiler gösterirler. GLP-1 ve GIP; adacık hücrelerinden hormon sekresyonunu, glukoz düzeylerini, lipid metabolizmasını, gastrointestinal motiliteyi, iştahı ve vücut ağırlığını düzenlerler. GLP-1R, glukagon reseptör ailesine ait bir reseptör olup GLP-2, glukagon, GIP ve sekretin reseptörleri ile yapısal benzerlikler gösterir. GLP-1, GLP-2, glukagon ve GIP biyolojik etkilerini G proteini ile eşleşmiş reseptörlere (G protein-coupled receptors=GPCR) bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler G α s ile eşleşmiş reseptörlerdir ve adenilat siklazın aktivasyonu yoluyla cAMP düzeylerini artırır. Bu reseptörler kendine özgü endojen ligandlar temel alınarak adlandırılmıştır (GLP-1 reseptörü, GLP-2 reseptörü, GCG resptörü, GIP reseptörü). Çalışmalar peptid ligandlar ile reseptörler arasında anlamlı bir çapraz aktivite olmadığını raporlamıştır.

GIP ve GLP-1'in bazal açlık plazma konsantrasyonları düşüktür.

Besin alımından dakikalar sonra GIP ve GLP-1'in konsantrasyonları yükselmeye başlar. Açlık durumunda GIP'in plazma düzeyleri 10–20 pM arasındadır ve öğün sonrasında tepe değerler olan 80–150 pM'e ulaşır. Biyolojik olarak aktif GLP-1'in açlık plazma düzeyleri ise 5–15 pM aralığında olup postprandiyal dönemde 3–5 kat kadar artış gösterebilir. GIP düzeyleri GLP-1 düzeylerine göre 3–4 kat daha yüksektir. GLP-1 sekresyonu, insülin yanıtlarıyla paralellik gösteren bir doz–yanıt ilişkisine sahiptir. GIP sekresyonunda ise erken dönemde, tüm glukoz dozlarında hemen hemen aynı düzeyde olan, bir pik ortaya çıkmaktadır. Bu pikin ardından GIP sekresyonu glukoz dozuyla orantılı şekilde devam eden bir plato fazı gösterir. Bu profil glukozun mide boşalmasını yansıtmakta olup, GIP'nin büyük kısmının salındığı duodenal mukozanın glukoz maruziyetinin nispeten sabit kaldığını ve midede glukoz kaldığı sürece artmış bir GIP sekresyonunun devam ettiğini düşündürmektedir. Besin alımını takiben GIP ve GLP-1 artışları korelasyon göstermekte olup GIP ve GLP-1 insülin sekresyonu üzerinde additif etkilere sahiptir.

GIP, duodenum ve üst jejunumda yerleşik olan K hücrelerinde, GLP-1 ise ileum ile kolona doğru sayıları artan L hücrelerinde üretilir. Daha distal konumlarına rağmen L hücrelerinden GLP-1 sekresyonu, besin alımından kısa süre sonra, neredeyse GIP sekresyonu ile paralel olarak gerçekleşir. Bunun, duodenum ve üst jejunumda bulunan az sayıdaki L hücrelerinden mi yoksa distaldeki L hücrelerinden GLP-1 salınımını tetikleyen üst bağırsak kökenli bağırsak otonom sinir sistemi sinyallerinden mi kaynaklandığı tartışmalıdır. Besinlerin bağırsakların distal bölümlerine kısa sürede ulaşmasının beklenmemesi nedeniyle GLP-1 salınımını tetikleyen başka nöral ve/veya hormonal mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Besin alımından hemen sonra plazma GLP-1 konsantrasyonları dakikalar içinde artar. Erken dönemde görülen bu yükseliş proksimal bağırsaktaki L hücrelerinin doğrudan uyarılmasının sonucudur. Paradoksal olarak, L hücrelerinin sayısı terminal ileum ve kolonda, proksimal ince bağırsağa kıyasla daha yüksektir. Dolayısı ile distal L hücrelerinin lüminal besinlerle doğrudan uyarılması, yemek sırasında ve sonrasında plazma GLP-1 düzeylerinin sürdürülen yüksekliğini açıklayabilir. Distal bağırsağın hızlı GLP-1 salınımına, proksimal–distal bağırsak arasında nöral ve/veya endokrin

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

bir eksen aracılığıyla katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Bazı prelinik çalışmalar, proksimal bağırsaktaki K hücrelerinden erken dönemde salınan GIP'in vago-vagal bir döngüyü aktive ederek distal bağırsaktan GLP-1 sekresyonuna yol açtığını düşündürmüştür. Ancak bazı çalışmalar proksimal ince bağırsaktaki L hücrelerinin öğüne bağlı erken ortaya çıkan GLP-1 artışını açıklamak için yeterli olduğu göstermiştir.

İNKRETİNLERİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

GLP-1 ve GIP, kendi reseptörleri üzerinden direkt etkilerle ve başka hormonların veya bazı nöral mekanizmaların aktivitelerini düzenleyerek gösterdikleri indirekt etkilerle farklı doku ve organlarda bir çok fizyolojik süreçte rol alırlar (Tablo 1).

Pankreas

GLP-1, β -hücreleri üzerine olan direkt etkileri ile glukoz bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu artırır. GLP-1; insülin sentezini ve glukozla dirençli β -hücrelerinde glukoz duyarlılığını artırır, β -hücre apoptozunu inhibe eder, β -hücre proliferasyonu ve neogenezini uyarır. GLP-1'in glukozla bağlı insülin salınımı üzerindeki etkisinin bir kısmı vago-vagal bir refleks aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ganglion nodosumda bulunan GLP-1 reseptörünün baskılanması sıçanlarda postprandial insülin yanıtını belirgin biçimde azaltmaktadır. GIP de glukozla bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyarır. Sağlıklı bireylerde GIP ve GLP-1'in insülinotropik etkileri aditif olup GIP ve GLP-1'in birlikte uygulanması, GIP ve GLP-1'in tek başlarına oluşturdukları yanıtların toplamına eşdeğer bir insülin sekresyonuna yol açar. GIP pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarmanın yanında β hücre hacminin korunmasında da rol oynamaktadır. GIP'nin antiapoptotik özelliklere sahip olduğu ve böylece β -hücrelerinin yaşam süresini desteklediği gösterilmiştir.

İnkretin hormonlar, insülinotropik etkilerine ek olarak, glukagon salınımını da etkilerler. GIP, düşük glukoz konsantrasyonlarında glukagon sekresyonunu uyarırken GLP-1 hiperglisemi durumunda glukagon sekresyonunu baskılamaktadır. GIP, hipoglisemi sırasında pankreatik α -hücrelerde glukagonotropik etki gösterirken, hiperglisemi sırasında bu yönde bir etkisi yoktur. GLP-1'in ise hiperglisemi sırasında glukagonostatik etkisi mevcutken hipoglisemi sırasında belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

İnkretin etkiye ve glisemik kontrole GIP ve GLP-1'in görece katkıları tartışma konusudur. Postprandiyal konsantrasyonları ekzojen infüzyon yoluyla artırıldığında, GLP-1'in daha güçlü bir insülin yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgu GLP-1'in bir inkretin olarak GIP'e kıyasla daha yüksek bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık, endojen GIP'in, endojen GLP-1'e göre, insülin sekresyonunun uyarılmasında ve postprandiyal plazma glukoz dalgalanmalarının azaltılmasında daha önemli olduğu düşünülmektedir. GIP ve GLP-1'in önemleri, öğün içeriğine göre değişebilir. Hem karbonhidrat hem de yağ alımı GIP sekresyonunda belirgin bir artışa yol açarken, plazma GLP-1 düzeyleri esas olarak glukozdan zengin öğünlerden sonra belirgin şekilde yükselmektedir.

Bağırsaklardaki L hücrelerinden salınan GLP-1, vagal duysal nöronlar üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olarak etki göstermektedir. Doğrudan etki, esas olarak mekanoduyarlı vagal duysal nöronlar üzerindeki GLP-1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Dolaylı etki ise muhtemelen kromaffin hücrelerden salınan serotonin yoluyla vagal afferent tokluk sinyalinin aktive edilmesi ve bu sinyalin arka beyine iletilmesidir. GLP-1, bağırsak duvarında ve hepatic portal ven duvarında sonlanan vagal afferentler üzerindeki GLP-1R'lerin aktivasyonu ile tetiklenen vago-vagal refleks yoluyla dolaylı olarak da glukozla bağımlı insülin salınımını uyarır. Santral GLP-1 de pankreas ve karaciğer üzerindeki eşgüdümlü etkiler yoluyla vücut glukoz homeostazına da katkıda bulunur. Bir hayvan çalışmasında doğal GLP-1'in kronik periferik infüzyonu, glukozla bağımlı insülin salınımını artırarak ve karaciğerde insülin etkilerini güçlendirerek glukoz metabolizmasını iyileştirmiştir. Ancak santral GLP-1R sinyalinin bloke edilmesi ile bu etkiler belirgin şekilde azalmıştır. Bu bulgular sistemik dolaşımdaki doğal GLP-1 tarafından uyarılan santral GLP-1R'nin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

İştah, kalori alımı ve vücut ağırlığı

GLP-1, hipotalamus ve beyin sapında yer alan GLP-1R üzerinden tokluk hissini artırarak besin alımının azalmasına ve kilo kaybına yol açar. Santral sinir sistemine ve periferik dolaşıma verilen GLP-1'in iştahı ve besin alımını azalttığı, tokluk hissini artırdığı gösterilmiştir. GLP-1, öğünün sonlandırılmasına katkıda bulunan sinyallerden biridir. Bu etkiler, GLP-1 reseptörlerinin uzun süreli uyarılmasıyla

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

ortaya çıkan kilo kaybının temelini oluşturur.

İştah üzerindeki etki ve besin alımının azalması esas olarak beyinde gerçekleşir. Besin alımı sırasında, enterik nöronlar ve vagal afferent lifler üzerindeki GLP-1R, tokluk sinyallerini bağırsaktan beyne iletir. Afferent sinyaller, mide boşalmasının gecikmesine de katkıda bulunur. Dolaşımdaki GLP-1, kan-beyin bariyerini geçebildiği sirkumventriküler organlardan beyne girerek buradaki nöronları aktive eder ve buradan iştah ve ödül düzenleyici merkezlere projeksiyon yaparak iştahı düzenler. Dolaşımdaki GLP-1'in yüksek konsantrasyonları, area postrema ve nucleus tractus solitarii'de eksprese edilen GLP-1R'ler üzerine de etki ederek beyin sapı bölgelerinde tokluk sinyallerinin entegrasyonunu potansiyel olarak düzenler. Normal koşullarda periferik GLP-1, hipotalamus ve beyin sapındaki iştah ve ödül düzenleyici merkezler de dahil olmak üzere çeşitli bölgelere projeksiyon yapan beyin sapındaki preproglukagon nöronlarını aktive etmemektedir.

Gastrointestinal sistem

Endojen GLP-1 mide boşalma zamanını uzatır ve gastrointestinal geçişi inhibe eder. Periferik GLP-1 mide boşalmasını, kısmen de olsa, vagal afferentler üzerindeki GLP-1 reseptörleri aracılığıyla ve bir vago-vagal refleksi aktive ederek inhibe etmektedir. Eksojen GLP-1 hem fizyolojik hem de farmakolojik konsantrasyonlarda mide boşalmasını yavaşlatır. Besinlerin intestinal lümeneye geçişi geciktiğinden ve azaldığından dolayı emilim de gecikmiş ve azalmış olur. Bunun sonucunda yemek sonrası plazma glukoz ve trigliserid düzeylerinde daha yatay artışlar görülür. GLP-1'in, öğünle indüklenen gastrik antral kontraksiyonları azalttığı ve pilorik tonusu artırdığı gösterilmiştir. GLP-1'in mide boşalması üzerindeki inhibitör etkisine aracılık eden beyin bölgeleri (örneğin nucleus tractus solitarius), sağlam bir vagal afferent girdi varlığına bağımlıdır. GLP-1'in mide boşalması ve tokluk üzerindeki etkilerine aracılık eden beyin bölgeleri farklıdır. Bazı çalışmalar GIP'in de enterogastron aktivitesi olduğunu göstermiş olmakla beraber, diğer çalışmalar bunu desteklememiştir.

Göreceli olarak daha hızlı mide boşalması, besinlerin ince bağırsağa daha hızlı ulaşmasına yol açar. İnce bağırsağa ulaşan besinler iştahı baskılayabilen GLP-1, peptid YY, kolesistokinin ve oksintomodulin

gibi hormonların salgısını artırır. GLP-1 ve PYY, ağırlıklı olarak distal ince bağırsakta bulunan intestinal L hücrelerinden birlikte salgılanır ve her ikisi de mide boşalmasını yavaşlatan ileal fren (ileal brake) olarak adlandırılan negatif feedback mekanizmasını oluştururlar. Gastrointestinal motilitenin yavaşlamasına ikincil olarak mide asidi ve pankreatik ekzokrin sekresyonlar azalır. İleal fren, glukoz ve diğer monosakkaritler ileuma ulaştıklarında mide boşalmasını ve gastrointestinal geçişi inhibe ederek gastrointestinal geçişi ince bağırsağın emilim kapasitesiyle uyumlu hale getirir. Mide boşalma hızı ince bağırsaktan glukoz emiliminin önemli bir belirleyicisidir. Mide boşalması inhibe edildiğinde glukoz emilimi azaldığından dolayı ileal fren GLP-1'in postprandiyal glukoz regülasyonu üzerindeki yararlı etkilerine de katkıda bulunmuş olur.

Kardiyovasküler sistem

GLP-1R aktivasyonu, kardiyovasküler sistem üzerine anti-inflamatuvar, antiaterojenik, pozitif inotropik, glukoz alımını artırıcı ve vazodilatör etkiler gibi olumlu bazı etkiler gösterir. GLP-1 iskemi/reperfüzyon sonrası ortaya çıkan miyokardiyal ve vasküler hasarı azaltır ve miyokardi reentri aritmilerine karşı dirençli hale getirir.

Besin alımı sonrası etkin sindirim ve emilimi kolaylaştırmak için bir dizi kardiyovasküler adaptasyon süreci gerçekleşir. Nitrik oksit ve adenosin gibi vazodilatör maddeler aracılığıyla gastrointestinal sisteme kan akımı artar. Sistemik kan basıncını korumak için kardiyak debi ve kalp hızında geçici bir artış ortaya çıkar. Besin alımına bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu da bu hemodinamik değişikliklere katkıda bulunur. Bu yanıtlarda ortaya çıkan bozulmalar artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Gastrointestinal hormonlar, besin alımına yönelik gerçekleşen bu kardiyovasküler adaptasyonların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynarlar. İnkretinler, kardiyak debi, bölgesel kan akımı dağılımı ve vasküler tonus üzerine yaptıkları etkilerle postprandiyal dönemde hemodinamik stabilitenin sağlanmasına katkı sağlarlar. Özellikle splanknik ve periferik dolaşımda nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyonu artırarak endotelial fonksiyonu, vasküler elastisiteyi ve kan basıncı kontrolünü iyileştirirler. Böylelikle doku perfüzyonunu destekler ve artan metabolik gereksinimlerin karşılanmasına katkı sağlarlar. GLP-1 ayrıca hafif inotropik etkilere

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

sahiptir ve kalbi zorlamadan etkin dolaşımı teşvik eder. Eş zamanlı olarak vazodilatasyon, glukoz ve lipid alımını artırarak sindirimi doğrudan enerji metabolizmasına bağlar. Bu mekanizmalar vasküler direnci azaltır, kardiyak iş yükünü düşürür ve miyokardın glukoz kullanımını iyileştirir. Bu özellikler, özellikle iskemik olaylar sırasında büyük önem taşır. Ayrıca inkretinler, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip olup ateroskleroz riskini azaltırlar.

İnkretinler beyinde perfüzyonu artırır. İnkretin temelli ilaçlar kan akımını artırmakta, kan-beyin bariyerini iyileştirmekte ve beyin fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler göstermektedirler. İnkretinler iskelet kası perfüzyonunu da artırır. İskelet kasında GIP, splanknik perfüzyonu güvence altına almak amacıyla GLP-1 aracılı kan akımı artışlarını dengeler. İnkretinler; renal perfüzyonu, yağ dokusu perfüzyonunu ve postprandiyal dönemde koroner kan akımını artırır. İnsanlarda doğal olarak salgılanan GLP-1, başlıca endotelial ve düz kas hücreleri arasındaki nitrik oksit bağımlı etkileşimler aracılığıyla koroner arter vazodilatasyonunu indükleyerek intramyokardiyal kan akımında artışa neden olur.

GLP-1R agonistlerinin uygulanmasına yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncında hızlı artışlar ortaya çıkabilir. Normoglisemi koşullarında bu etkiler, otonom sempatik preganglionik nöronların aktivasyonu ile ilişkilidir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, kardiyak outputta kalıcı ve sistolik kan basıncında akut bir artış olduğunu göstermiştir. Kardiyak outputun kan basıncından daha fazla arttığı ve bu artışın muhtemelen splanknik yatak, kas veya yağ dokusu gibi diğer damar yataklarındaki vazodilatasyona bağlı olduğu öne sürülmüştür.

Kardiyak ve ekstrakardiyak GLP-1R'ler, GLP-1'in doğrudan ve dolaylı kardiyoprotektif etkilerinden sorumludur. GLP-1R eksprese eden mekanosensitif vagal duysal nöronlar kalbe projekte olan nöronların refleks aktivasyonuna yol açarak kardiyoproteksiyona katkı sağlar. Karotis cisimcikleri üzerindeki GLP-1R aktivasyonu kan basıncında azalmaya neden olur. Dolaşımdaki GLP-1'in atriyumlarda GLP-1R'leri aktive etmesi, kan basıncını düşürücü etkileri bilinen atriyal natriüretik peptidin salınımını uyarır. İntrinsik kardiyak gangliyonlardaki parasempatik vagal nöronlar üzerindeki GLP-1R aktivasyonu, ventriküler terminallerden asetilkolin ve nitrik oksit salınımına yol açar. Bu mediyatörler endotelial hücreler, vasküler

düz kas hücreleri ve perisitler üzerinde etkili olarak vazodilatasyona neden olur ve ventriküler kardiyomiyositler üzerindeki etkilerle artımı riskini azaltır. Kardiyak vagal nöronlar üzerindeki GLP-1R aktivasyonu, ventriküler uyarılabilirlik üzerindeki β -adrenerjik stimülasyonun etkilerini azaltır.

Santral GLP-1R aktivasyonu preganglionik kardiyak parasempatik nöronları inhibe eder ve böylece kalp hızının parasempatik modülasyonunu zayıflatır. GLP-1R aracılı sempatik aktivasyona preproglukagon nöronlarının görelî katkısı olduğu bildirilmiştir. Preproglukagon nöronları beyindeki preempatik çekirdeklere ve ayrıca omurilikteki sempatik preganglionik nöronlara projekte olur. Hem doğrudan preproglukagon projeksiyonları hem de GLP-1R aracılı mekanizmalar, kan basıncı ve kalp hızındaki akut artışlara katkıda bulunabilir. Ayrıca, belirli koşullar altında preproglukagon nöronlarının aktivasyonu, omuriliğe GLP-1 salınımı yoluyla sempatik uyarılma oluşturabilir. Sistemik GLP-1R aktivasyonunun istirahat sistolik kan basıncı üzerinde etkisi yokken, omurilikteki preganglionik nöronların aktivasyonu yoluyla belirgin taşikardi oluşturduğu gösterilmiştir. Preproglukagon nöronlarının kalbe tonik bir sempatik uyarı sağlamadığı, ancak stres gibi belirli fizyolojik koşullar altında omuriliğe GLP-1 salınımı yoluyla sempatik uyarılmayı artırabileceği düşünülmektedir. Bir hayvan modelinde ise GLP-1'in kronotropik etkilerinin sempatik veya parasempatik uyarıdan bağımsız olduğu ve sinoatriyal düğümdeki pacemaker hücreler üzerindeki doğrudan etkisiyle olduğu gösterilmiştir.

GIP'in kalp hızını artırdığı, vazodilatasyonu ve kan akımını dokuya özgü bir biçimde düzenlediği gösterilmiştir. GIP'in portal venöz kan akımı ve subkutanöz adipöz doku kan akımını artırdığını rapor bildirilmiştir. GIP'in insan endotel hücrelerinde oksidatif stresi azaltabileceği gösterilmiştir. GIP endotel rejenerasyonu uyarır ve anti-aterosklerotik etkiler gösterir. GIP köpük hücre oluşumunu ve makrofaj infiltrasyonunu inhibe eder. Buna ek olarak GIP, endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır; bu da vazodilatasyona, inflamasyonun azalmasına ve olumsuz arteriyel remodelinge karşı korumaya katkıda bulunur.

Böbrek ve su metabolizması

Merkezi sinir sistemine GLP-1 enjeksiyonu, renal su ve sodyumun

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

atılımını artırmıştır. Yapılan çalışmalar GLP-1 veya GLP-1R agonistlerinin susama üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. GLP-1'in farmakolojik uygulanması su alımını %36 oranında azaltmıştır. İnsanlarda GLP-1R agonist tedavisinin su alımı üzerindeki etkileri, besin alımı üzerindeki etkilerinden bağımsızdır. Su ve sodyum alımının inhibisyonu esas olarak merkezi sinir sistemi kaynaklı GLP-1 etkisine bağlıdır. Preproglukagon nöronları, içme davranışıyla ilişkilendirilen birçok beyin bölgesine projekte olur. Bununla birlikte, GLP-1'in sıvı ve sodyum alımı üzerindeki etkilerinden hangi özgül beyin bölgelerinin sorumlu olduğu henüz bilinmemektedir.

GLP-1, bağırsaklar ve böbrekler üzerinden de elektrolit taşınmasını ve dolayısıyla su hareketlerini etkilemektedir. GLP-1, bağırsaktan sodyum emilimini azaltıp böbreklerde ise sodyum atılımını artırarak su ihtiyacını azaltmaktadır. Büyük ve orta çaplı renal arterlerde bulunan GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu, medüller ve kortikal perfüzyonu artırır. GLP-1 glomerul aferent arteriolünde vazodilatasyona yol açar ve bu durum natriürece katkıda bulunur. Bu natriüretik etki GLP-1'in kan basıncını düşürücü etkisine de katkıda bulunabilir. GLP-1 bu etkilere ek olarak intrarenal renin-angiyotensin sistemi ve insülin duyarlılığı üzerinden de kan basıncını düşürmektedir.

Beyin

GLP-1ve GLP-1 reseptör agonistleri; santral sinir sisteminde tokluk, termogenez, kan basıncının düzenlenmesi, nörodejenerasyon ve enerji homeostazı gibi çeşitli beyin fonksiyonlarını etkilemektedir. GLP-1, ağırlıklı olarak beyin sapında olmak üzere preproglukagon nöronları tarafından üretilir ve bir nörotransmitter olarak işlev görerek metabolik, kardiyovasküler, nöroprotektif etkiler oluşturur. Endojen santral GLP-1R sinyalizasyonu, periferik GLP-1'de olduğu gibi, glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırmakta ve glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Santral ve periferik GLP-1 sistemleri, birbirinden bağımsız yollar aracılığıyla besin alımını inhibe etmektedir. GLP-1, GLP-1R aracılığıyla vagal duysal nöronları doğrudan aktive ederek direkt ve muhtemelen enterokromafin hücrelerden serotonin salınımını tetikleyerek dolaylı yoldan besin alımını inhibe eder. GLP-1 ve kolesistokinin gibi bazı peptidler mide boşalmasını geciktirir ve vagal aferent uyarı yoluyla besin alımını

inhibe ederek besinlerin ince bağırsağa geçişini sınırlarlar.

GIP ve GLP-1, merkezi sinir sisteminde hipotalamus gibi farklı bölgelerdeki reseptörlerini aktive ederek tokluk hissini artırır. Dikkat çekici olarak GLP-1, GIP'ten farklı biçimde, beyinde (örneğin nucleus tractus solitarii ve hipotalamus) doğrudan üretilir. Her iki hormon da sistemik dolaşımdan kan-beyin bariyerini geçebilir. Merkezi sinir GLP-1 sinyalini ileterek sempatik tonusu artırır ve bu da yağ dokusunda lipolizi artırır. Merkezi sinir sistemi afferent ve efferent vagal sinirler arasında GLP-1 sinyalini ileterek mide boşalmasını geciktirir.

GLP-1'iştahı ve besin alımını azaltarak uzun vadede kilo kaybına yol açar. Dolaşımdaki faktörler ve vagal afferentler, nucleus tractus solitarii'de bulunan preproglukagon nöronlarına çok sayıda periferik input sağlar. İlginç olarak, bu vagal afferent girdiler GLP-1R eksprese eden mekanosensitif vagal afferentlerden değil, esas olarak oksitosin reseptörü eksprese eden vagal afferentlerden kaynaklanmaktadır. Bu durum, periferik ve santral GLP-1 sistemlerinin işlevsel olarak birbirinden ayrı olduğunu göstermektedir. Santral GLP-1 sistemi ağırlıklı olarak psikojenik stres ve büyük öğünlerle aktive edilen tokluk yolağında rol almaktadır.

Beynin çeşitli bölgelerinde eksprese edilen GLP-1 ve GIP reseptörleri iştahın düzenlenmesi, nöroproteksiyon ve bilişsel işlevlerde önemli rollere sahiptir. Çalışmalar endojen inkretinlerin beyin glukoz alımı ve kullanımını doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir. Yemek sonrası görülen pik GLP-1 düzeylerinin, tokluk ve besin alımının düzenlenmesiyle ilişkili beyin bölgelerinde artmış serebral kan akımıyla korele olduğu gösterilmiştir. GLP-1, glukoz taşınması ve fosforilasyonunu modüle ederek, insan beyninin belirli bölgelerinde glukoz metabolizmasını azaltır. GLP-1'in, heksokinazı aktive ederek ve glukoz klirensini artırarak beyin glukoz metabolizmasını düzenleyici etkisi inme ve Alzheimer hastalığında koruyucu etki gösteriyor olabilir. GLP-1 ve GIP, kısmen mikroglial aktiviteyi düzenleyerek oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltırlar. Her ikisi de bazı nörotrofik faktörlerin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu atırarak beyin metabolizmasını desteklerler. GLP-1 ve GIP, beyin perfüzyonunu, glukoz metabolizmasını ve oksidatif dengeyi çeşitli mekanizmalarla modüle ederler. Bu etkileri sayesinde nörodejeneratif hastalıkların

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir role sahip olabilirler.

GIP'in progenitör hücre proliferasyonunu indüklediği, öğrenme ve hafızayı iyileştirdiği ve sinaptik plastisiteyi artırdığı bildirilmiştir. GIP'in, hipokampal hücrelerde nörotransmitter salınımını etkilediği ve bunun gelişmiş öğrenme ve hafıza ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. GIPR'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerin daha gelişmiş sensörimotor koordinasyon ve bellek tanıma yeteneği sergilediği saptanmıştır. GIP analogları nörodejeneratif bozukluk modellerinde nöroprotektif özellikler göstermektedir. GIP, merkezi sinir sistemi üzerinden besin tüketimini ve vücut ağırlığının düzenlenmesini etkilemektedir. GIP'in iştah düzenlenmesindeki rolü henüz net olarak tanımlanmamıştır. Hipotalamustaki GIPR nöronlarının aktivasyonunun akut olarak besin alımını azalttığı bildirilmiştir. Başka bir çalışma ise hipotalamik GIPR'nin özgül ablasyonunun, kilo kaybı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Fare modellerinde, GIPR agonistlerinin santral GABAerjik nöronları içeren sinyal yolları üzerinden besin alımını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgularla paralel olarak, K hücrelerinin kemogenetik aktivasyonunun farelerde besin alımını baskıladığı ve bu etkinin GIPR antagonizması ile ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu durum bağırsak kaynaklı GIP'in besin alımının kısıtlanmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, endojen GIP'in pro-adipojenik etkilere sahip olduğu görüşü; GIPR eksikliği bulunan farelerin diyetle indüklenen obeziteye karşı korunmuş olması ve fonksiyon kaybı ile ilişkili GIPR varyantlarını taşıyan bireylerde ortalama vücut kitle indeksinin daha düşük bulunmasıyla desteklenmektedir.

Arka beyin (hindbrain) preproglukagon nöronları ödül, otonomik işlevler ve stresle ilişkili, GLP-1R eksprese eden birçok beyin bölgesine projeksiyon yaparlar. Preproglukagon nöronlarından köken alan GLP-1, büyük öğünlerin sonlandırılmasında rol oynar ve su alımının inhibisyonu ile ilişkilidir.

Beyindeki GLP-1R sinyalizasyonu, strese ve adversif uyarılara karşı akut santral sinir sistemi yanıtında önemli bir rol oynamaktadır. Preproglukagon-pozitif nükleus traktus solitarii nöronları, hipotalamik paraventriküler nükleus olmak üzere diğer beyin bölgelerine yoğun projeksiyonlar gönderir ve burada CRH (corticotropin-releasing hormon) salınan nöronları innerve eder.

Periferik olarak uygulanan GLP-1 reseptör agonistleri, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini geçici olarak uyararak kortikosteron, aldosteron ve ACTH (corticotropin) düzeylerini artırır.

Yağ dokusu

GIP ve GLP-1, yağ dokusu ve karaciğer üzerine doğrudan veya dolaylı etkiler göstererek lipid ve glukoz metabolizmasını düzenlerler. GIP, yağ dokusundaki GIPR'ne bağlanarak lipoprotein lipaz ekspresyonunu ve salınımını artırır. Lipoprotein lipaz, trigliseridlerin lipogenez için adipositlere taşınmasını kolaylaştırır ve visseral organlarda ektopik yağ birikimini azaltır. GLP-1, merkezi sinir sistemi üzerinden artan sempatik aktivite yoluyla dolaylı olarak lipolizi artırır. Hem GIP hem de GLP-1, yağ dokusundan adiponektin salınımını artırarak ve hipertrigliseridemiği azaltarak karaciğer üzerinde de dolaylı etkilere sahiptir. Bu mekanizmalar hepatik yağ birikimini azaltır, insülin direncini iyileştirir ve hepatik glukoneogenezi inhibe eder.

Adipoz dokudan kaynaklanan lipoprotein lipaz; şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoproteini hidrolize ederek yağ asitleri oluşturur ve böylece bu yağ asitlerinin adiposite alınıp depolanmasını sağlar. GIP'in, başlıca kalp, iskelet kası ve adipoz dokuda sentezlenen lipoprotein lipazın salınımını düzenlediği gösterilmiştir. Lipid içeren öğün sonrasında lipoprotein lipaz ve plazma GIP düzeylerinde paralel artışlar olmaktadır. GIP yağ dokusunda vazodilatasyona neden olarak kan akımını arttırmakta ve böylelikle yağ dokusuna glukoz ve trigliserid sunumunu artırmaktadır. GIP'in, adipositlerde insülin duyarlılığını iyileştirerek glukoz alımını artırdığı gösterilmiştir. GIP, adipositlerde glukoz alımını hem insülinomimetik özellikleri yoluyla doğrudan hem de insülin salınımını artırarak dolaylı olarak artırır. GIP adipositte insülin varlığında lipoprotein lipaz aktivitesini ve denovo lipogenezisi artırırken, insülin yokluğunda lipolizi ve insülin sensitivitesini artırmaktadır. Normal glukoz toleransına sahip bireylerde GIP sekresyonunun, vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Karaciğer ve iskelet kası da GIPR eksprese etmediklerinden dolayı bu organlarda enerji depolanmasının artışı yalnızca insülin salınımının uyarılması yoluyla dolaylı olarak gerçekleşir. GIP ve reseptörü, adiposit gelişiminde de önemli bileşenler olarak görünmektedir. Yüksek yağlı diyet ile obezite oluşturulan farelerde, hem GIP sekresyonunun hem de GIP'e

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

yanıt olarak insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet GIP sekresyonunu artırarak yağ dokusunda IL-6 düzeyini artırır. IL-6 insülin direncini ve hepatosteatozu artırır. GIP dolaylı olarak da insülin sekresyonunu, lipoprotein lipaz aktivitesini ve sonuçta yağ birikimini artırır. Bu bulgulara dayanarak, yüksek yağlı diyet ile beslenme sonrası artan GIP sekresyonunun obezite ve insülin direncinin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Postprandiyal GIP sekresyonunun artması, adipositlerde besin alımı ve depolanmasının artmasıyla karakterize bir kısır döngüyü başlatabilir ve bu durum insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açar.

GLP-1'in yağ dokusu üzerindeki etkileri ağırlıklı olarak dolaylı etkilerdir. GLP-1, sempatik tonusu artırarak lipolizi artırır. Bu etki trigliserid katabolizmasının artmasına ve yağ asidi oksidasyonunun güçlenmesine yol açar. GLP-1; adiposit gelişimini düzenler, plazmadaki yağ asitlerinin temizlenmesini hızlandırır, insülin sinyalizasyonunu iyileştirir ve kahverengi yağ dokusunda termogenez uyarır. Ayrıca GLP-1, beyin-adiposit eksenini aracılığıyla kahverengi ve beyaz yağ dokusunda lipid metabolizmasını da düzenler, GLP-1 gecikmiş gastrik boşalmaya bağlı olarak diyetle alınan lipidlerin intestinal emilimini azaltarak postprandiyal trigliserit ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarındaki artışı azaltabilir.

Hepatositlerde GIPR ve GLP-1R ekspresyonu edilmemesine rağmen, hem GIP hem de GLP-1 hepatik lipid ve glukoz metabolizması üzerinde dolaylı etkilere sahiptir. Her iki inkretin tarafından yağ dokusundan artırılan adiponektin salınımı, hepatositlerde cAMP/pAMPK yolları aracılığıyla açlık durumuna benzer bir sinyal oluşturur. Karaciğerde GLP-1 veya analoglarının indüklenmesi; hepatik glukoneogenez, glikojen sentezi ve glikoliz dahil olmak üzere çeşitli süreçleri düzenleyebilir. Ancak karaciğer dokusunda GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) ekspresyonu konusu halen tartışmalıdır. Hayvanlar ve insan çalışmaları, GLP-1'in AMP-aktive protein kinaz (AMPK)/memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yolları aracılığıyla hepatik lipid birikimini iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Kemik

GIP reseptörleri kemik dokusunda da ekspresyonu edilmekte olup GIP kemik döngüsünü etkilemektedir. GIP; osteoblastlarda cAMP ve

hücre içi Ca^{2+} düzeylerini, yeni kemik oluşumu belirteçleri olan alkalen fosfataz aktivitesini ve tip I kollajen mRNA düzeylerini artırmaktadır. GIP ayrıca sağlıklı insanlarda kemik rezorpsiyon belirteci olan tip I kollajenin C-terminal çapraz bağlı telopeptidini inhibe ederken, kemik oluşum belirteci olan prokollajen tip I N-terminal propeptidini artırır. GIP'in postprandiyal dönemde kemik oluşumunu artırırken kemik rezorpsiyonunu azalttığını bildirilmiştir. Ovariyektomize sıçanlarda GIP'in kemik mineral yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir. Farelerde GIP'in aşırı ekspresyonu, osteoblast aktivitesini ve kemik oluşumunun bir göstergesi olan osteokalsinin serum düzeylerini artırmakta ve yaşa bağlı kemik kaybını azaltmaktadır.

Farelerde GLP-1R aktivasyonunun osteoklast fonksiyonunun ve kemik rezorpsiyonunun baskılanmasıyla ilişkili olduğu, kemik kütlesini artırıp kırılabilirliği azalttığı gösterilmiştir. Kemikte, GLP-1 mezenkimal kök hücrelerinin osteoblast yönünde farklılaşmasını uyarırken yağ hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder. Bu etkilerle kemik oluşumunu artırır ve osteoporozu iyileştirir. Hayvan çalışmalarında GLP-1 reseptör agonistlerinin, kemik kütlesi kaybının ortaya çıkmasının beklendiği kilo kaybı ve ovariyektomi gibi durumlarda kemik oluşumunu artırma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda GLP-1 reseptör agonisti tedavisinin kemik üzerine tutarlı etkileri gösterilememiştir.

Kadın reproduktif sistemi

GLP-1 reseptörü, overlerde ve testislerde eksprese edilmektedir. GLP-1'in neden olduğu kilo kaybı, obezitenin neden olduğu gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve luteinizan hormon (LH) baskılanmasını geri çevirebilir. Ayrıca GLP-1'in, hem santral hem de periferik düzeyde hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen üzerinde doğrudan etkileri vardır. Çoğu çalışma, GLP-1'in GnRH ve LH salınımı üzerinde uyarıcı etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. GLP-1'in GnRH salınımını uyarmasının, GnRH nöronları aracılığıyla; presinaptik eksitator GABAerjik inputların modülasyonu ve kisspeptin nöronları üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. GLP-1'in LH artışı üzerindeki etkisinin ise ağırlıklı olarak GnRH salınımı yoluyla aracılık edildiği görülmektedir. Gonadlar ve endometriumda, GLP-1 ve onun mimetiklerinin doğrudan antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir.

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

	GLP-1	GIP
Pankreas	<p>İnsülin sekresyonu ↑ İnsülin sentezi ↑ Glukagon sekresyonu ↓ Plazma glukozu ↓ β hücre apoptozisi ↓ β hücre proliferasyonu ↑ β hücre survival ↑ Somatostatin sekresyonu ↑</p>	<p>İnsülin sekresyonu ↑ İnsülin sentezi ↑ Glukagon sekresyonu ↑ β hücre apoptozisi ↓ Somatostatin sekresyonu ↑</p>
Gastrointestinal sistem	<p>Gastrik boşalma zamanı ↑ Gastrointestinal motilite ↓ Asit sekresyonu ↓ Şilomikron yapımı ↓</p>	<p>Asit sekresyonu ↓ Gastrik boşalma zamanı =</p>
Beyin	<p>İştah ↓ Doygunluk ↑ Kalori alımı ↓ Yiyeceklerin lezzet ve cazibesi ↓ Ödül davranışı ↓ Vücut ağırlığı ↓ Su alımı ↓ Hafıza ↑ Öğrenme ↑ İnflamasyon ↓ Nöroproteksiyon ↑ Nörogenesis ↑ Apoptozis ↓ Bulantı-kusma ↑</p>	<p>Nöroproteksiyon ↑ Nörogenerasyon ↑ Bulantı ↓ Vücut ağırlığı ↓ İştah artışı ↑ Bulantı-kusma ↓ Nöroinflamasyon ↓</p>
Karaciğer	<p>Glukoneogenez ↓ Glukoz uptake ↑ Glikojen depoları ↑ Hepatik glukoz yapımı ↓ Steatoz ↓ İnflamasyon ↓</p>	<p>Hepatik glukoz yapımı ↑↓ Glukoz uptake ↑↓ Steatoz ↑ İnflamasyon ↑</p>

Kalp	Kalp hızı ↑ Kontraktilite ↑ Kardiyak output ↑ Miyosit survival ↑ Kardiyoproteksiyon ↑ Glukoz kullanımı ↑ Glukoz uptake ↑ Vazodilatasyon ↑ Sol ventrikül fonksiyonu ↑ Atrial natriüretik peptid ↑ Kan basıncı ↓	Kalp hızı ↑ Kan basıncı ↓ Nitrikoksit sentezi ↑ Vazodilatasyon ↑ İnflamasyon ↓ Endotelial rejenerasyon ↑
Kas	İnsülin sensitivitesi ↑ Glukoz uptake ↑ Perfüzyon ↑	
Böbrek	Natriürezis ↑ Diürez ↑	
Yağ dokusu		Trigliserid uptake/depolama ↑ (yüksek insülin varlığında) Lipogenez ↑ Lipoliz ↑ (düşük insülin varlığında) Lipoprotein lipaz ↑ Preadiposit differentiation ↑ Kan akımı ↑
Kemik	Kemik formasyonu ↑ Kemik kitlesi ↑	Osteoblast fonksiyonu ↑ Osteoklastik aktivite ↑ Kemik formasyonu ↑ Kemik rezorpsiyonu ↑ Yemekle ilişkili kemik remodelling ↑ Kemik matriks kalitesi ↑

Tablo 1: GLP-1 ve GIP'in direkt ve indirekt fizyolojik etkileri

İnkretinler İle İlişkili Diğer Moleküllerin Fizyolojik Etkileri

Glukagonun Fizyolojik Etkileri

Preproglukagon geninin ürünü olan proglukagonun, prohormon konvertaz aracılığı ile farklı yerlerden kesilmesiyle üretilen moleküllerden biri olan glukagon (33–61 aminoasitler) pankreas α hücrelerinin temel ürünüdür. Glukagon salınımı plazma glukozu,

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

yağ asitleri ve aminoasitler tarafından regüle edilir. Hipoglisemi glukagon salınımını uyarırken hiperglisemi ise glukagon salınımını inhibe eder. Alanin ve arginin glukagon sekresyonunun güçlü stimülatörleridir. β hücrelerinden salınan insülin, amilin, serotonin, gama-aminobütirik asit (GABA) ve delta hücrelerinden salınan somatostatin glukagon salınımını inhibe eder (183). Glukagon biyolojik etkilerini G proteini ile eşleşmiş reseptörlere (G protein-coupled receptors=GPCR) bağlanarak gösterir. Bu reseptörler $G_{\alpha s}$ ile eşleşmiş reseptörlerdir ve adenilat siklazın aktivasyonu yoluyla cAMP düzeylerini artırır. Glukagon reseptörleri başta hepatositlerde olmak üzere, pankreasta α ve β hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde, merkezi sinir sistemindeki spesifik nöronlarda, adipositlerde, gastrointestinal sistem hücreleri gibi birçok organda bulunmaktadır. Glukagon, glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarırken glikojenez ve glukolizi inhibe eder. Böylelikle hepatik glukoz yapımını artırarak kan glukoz düzeyini yükseltir. Glukagon, amino asitlerin karaciğer tarafından alımını artırarak, lipogenezi inhibe ederek ve beta-oksidasyon yoluyla lipidlerin parçalanmasını artırarak glukoneogenez için sustrat sağlar. İnsanlarda glukagon fizyolojik dozlarda hepatik metabolizmayı ve insülin salgılanmasını uyarır. Glukagon terapötik dozlarda uygulandığında ise tokluk hissinde artış, iştahta azalma, lipolizde artış, kalp hızında artış, kardiyak kontraktilitede artış, renal filtrasyonda artış ve glukoneogenezde artış meydana gelir.

Amilinin Fizyolojik Etkileri

Amilin 37 aminoasitten oluşan bir peptit olup, 12. kromozomu üzerindeki islet amyloid polypeptide (IAPP) geni tarafından kodlanan bir öncü proteinden post-translasyonel süreçle sentezlenir. Amilin ve insülin, pankreatik β hücrelerinin aynı salgı granüllerinde birlikte eksprese edilir ve buradan birlikte salgılanırlar. Glukoz, amilin sentezinin ve salınımının birincil düzenleyicisidir. Amilinin salgılanma ve dolaşım paternleri, genellikle insüline benzerdir. Sağlıklı bireylerde amilinin açlık seviyeleri daha düşüktür ve postprandiyal dönemde artış gösterir. Amilin ve insülinin birlikte sekresyonu, glukoz homeostazını korumak amacıyla koordineli ve sinerjik bir fizyolojik yanıt ortaya çıkarır. Amilin mide boşalmasını yavaşlatır ve doygunluk hissini uyarır. Amilinin gıda alımını azaltmanın yanında

enerji homeostazının kontrolünde, öğün miktarının sınırlamasında ve gastrointestinal doygunluk sinyalinin oluşmasında rolü vardır. Amilin, gıda alımının yarattığı haz ve motivasyonu etkiliyor gibi görünmektedir. Beyni leptinin katabolik etkilerine karşı duyarlı hale getirmektedir.

Kaynaklar

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. PLASMA INSULIN RESPONSE TO ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964 Oct;24:1076–82. doi:10.1210/jcem-24-10-1076 PubMed PMID: 14228531.
2. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia.* 1979 Feb;16(2):75–85. doi:10.1007/BF01225454 PubMed PMID: 32119.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696–705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5 PubMed PMID: 17098089.
4. Marks V. The early history of GIP 1969–2000: From enterogastrone to major metabolic hormone. *Peptides.* 2020 Mar;125:170276. doi:10.1016/j.peptides.2020.170276 PubMed PMID: 32081451.
5. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med.* 1969 Mar;123(3):261–6. PubMed PMID: 4885674.
6. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Aug;63(2):492–8. doi:10.1210/jcem-63-2-492 PubMed PMID: 3522621.
7. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jun;4(6):525–36. doi:10.1016/S2213-8587(15)00482-9 PubMed PMID: 26876794.
8. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes.* 1988 Feb;37(2):200–3. doi:10.2337/diab.37.2.200 PubMed PMID: 3292314.
9. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:5–21. doi:10.1111/dom.13129 PubMed PMID: 29364588.
10. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept.* 2002 Jul 15;107(1–3):1–13. doi:10.1016/S0167-0115(02)00039-3 PubMed PMID: 12137960.

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

11. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):91–117. doi:10.1002/dmrr.538 PubMed PMID: 15759282.
12. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, Christensen MB, Rosenkilde MM, Holst JJ, et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides.* 2020 Mar;125:170183. doi:10.1016/j.peptides.2019.170183 PubMed PMID: 31693916.
13. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1239–46. doi:10.1210/jcem.87.3.8355 PubMed PMID: 11889194.
14. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol.* 1970 Jul;209(1):57–64. doi:10.1113/jphysiol.1970.sp009155 PubMed PMID: 5499047; PubMed Central PMCID: PMC1396039.
15. Yamane S, Harada N, Inagaki N. Physiology and clinical applications of GIP. *Endocr J.* 2025 Jul 1;72(7):751–64. doi:10.1507/endocrj.EJ25-0087 PubMed PMID: 40175127; PubMed Central PMCID: PMC12260194.
16. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism.* 2006 Mar 1;3(3):153–65. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004 PubMed PMID: 16517403.
17. Kuhre RE, Wewer Albrechtsen NJ, Hartmann B, Deacon CF, Holst JJ. Measurement of the incretin hormones: glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide. *J Diabetes Complications.* 2015 Apr;29(3):445–50. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.12.006 PubMed PMID: 25623632.
18. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Nov;107(2):248–56. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010 PubMed PMID: 21820006.
19. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995 Aug;136(8):3585–96. doi:10.1210/endo.136.8.7628397
20. Wolfe MM, Boylan MO, Chin WW. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Incretin Physiology: Role in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2025 Jul 15;46(4):479–500. doi:10.1210/endrev/bnaf006 PubMed PMID: 39951489; PubMed Central PMCID: PMC12259236.
21. Wolfe MM, Boylan MO. Obesity and the gastrointestinal tract: you

- are what you eat. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(10):817–22. doi:10.1097/MCG.0000000000000149 PubMed PMID: 24828362.
22. Cataland S, Crockett SE, Brown JC, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulation by oral glucose in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Aug;39(2):223–8. doi:10.1210/jcem-39-2-223 PubMed PMID: 4423791.
 23. Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, et al. Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig.* 2012 Feb 20;3(1):80–5. doi:10.1111/j.2040-1124.2011.00143.x PubMed PMID: 24843549; PubMed Central PMCID: PMC4014936.
 24. Morgan LM, Tredger JA, Hampton SM, French AP, Peake JC, Marks V. The effect of dietary modification and hyperglycaemia on gastric emptying and gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion. *Br J Nutr.* 1988 Jul;60(1):29–37. doi:10.1079/bjn19880073 PubMed PMID: 3408703.
 25. Morgan LM, Hampton SM, Tredger JA, Cramb R, Marks V. Modifications of gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion in man by a high-fat diet. *Br J Nutr.* 1988 May;59(3):373–80. doi:10.1079/bjn19880046 PubMed PMID: 3293660.
 26. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute postprandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol.* 1993 Jul;138(1):159–66. doi:10.1677/joe.01380159 PubMed PMID: 7852887.
 27. Thomas FB, Mazzaferri EL, Crockett SE, Mekhjian HS, Gruemer HD, Cataland S. Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acid perfusion. *Gastroenterology.* 1976 Apr;70(4):523–7. PubMed PMID: 815125.
 28. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *Journal of Biological Chemistry.* 1986 Sep 5;261(25):11880–9. doi:10.1016/S0021-9258(18)67324-7
 29. Drucker DJ, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *Journal of Biological Chemistry.* 1988 Sep 25;263(27):13475–8. doi:10.1016/S0021-9258(18)68261-4
 30. Krieger JP, Daniels D, Lee S, Mastitskaya S, Langhans W. Glucagon-Like Peptide-1 Links Ingestion, Homeostasis, and the Heart. *Comprehensive Physiology.* 2025;15(1):e7 doi:10.1002/cph4.7
 31. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature.* 1983

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- Jul;304(5924):368–71. doi:10.1038/304368a0
32. Drucker DJ. Glucagon and the Glucagon-like Peptides. *Pancreas*. 1990 Jul;5(4):484.
 33. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec;30:72–130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010 PubMed PMID: 31767182; PubMed Central PMCID: PMC6812410.
 34. Hui H, Farilla L, Merkel P, Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jun 1;146(6):863–9. doi:10.1530/eje.01460863
 35. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*. 1999 Nov;140(11):5356–63. doi:10.1210/endo.140.11.7143 PubMed PMID: 10537167.
 36. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):952–7. doi:10.1210/jcem.80.3.7883856 PubMed PMID: 7883856.
 37. Tølhurst G, Reimann F, Gribble FM. Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *J Physiol*. 2009 Jan 15;587(1):27–32. doi:10.1113/jphysiol.2008.164012 PubMed PMID: 19001044; PubMed Central PMCID: PMC2670019.
 38. Kuhre RE, Frost CR, Svendsen B, Holst JJ. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes*. 2015 Feb;64(2):370–82. doi:10.2337/db14-0807 PubMed PMID: 25157092.
 39. Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med*. 2010 Jan 5;12:e1. doi:10.1017/S146239940900132X PubMed PMID: 20047700.
 40. Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulin-Releasing Polypeptide Plasma Levels in Response to Nutrients. *Digestion*. 2009 Feb 5;56(2):117–26. doi:10.1159/000201231
 41. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535–59. doi:10.1146/annurev-physiol-021113-170315 PubMed PMID: 24245943.
 42. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*. 2013 Jun 4;17(6):819–37. doi:10.1016/j.cmet.2013.04.008 PubMed PMID: 23684623.

43. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Göke B, Thorens B, et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family. *Pharmacological Reviews*. 2003 Mar 1;55(1):167–94. doi:10.1124/pr.55.1.6
44. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992 May 14;326(20):1316–22. doi:10.1056/NEJM199205143262003 PubMed PMID: 1348845.
45. Gjesing AP, Ekstrøm CT, Eiberg H, Urhammer SA, Holst JJ, Pedersen O, et al. Fasting and oral glucose-stimulated levels of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are highly familial traits. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1338–45. doi:10.1007/s00125-012-2484-6 PubMed PMID: 22349073.
46. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011 Dec;60(12):3103–9. doi:10.2337/db11-0979 PubMed PMID: 21984584; PubMed Central PMCID: PMC3219957.
47. Sarson DL, Wood SM, Kansal PC, Bloom SR. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augmentation of insulin. *Physiology or pharmacology?* *Diabetes*. 1984 Apr;33(4):389–93. doi:10.2337/diab.33.4.389 PubMed PMID: 6368294.
48. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes*. 2010 May;59(5):1117–25. doi:10.2337/db09-1899 PubMed PMID: 20427697; PubMed Central PMCID: PMC2857890.
49. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):824–30. doi:10.1016/S0140-6736(02)07952-7 PubMed PMID: 11897280.
50. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*. 2008 Mar;57(3):678–87. doi:10.2337/db07-1124 PubMed PMID: 18057091.
51. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. *Endocrinology*. 2021 Jul 1;162(7):bqab065. doi:10.1210/endocr/bqab065 PubMed PMID: 33782700; PubMed Central PMCID: PMC8168943.
52. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia*. 1993 Sep;36(9):857–62. doi:10.1007/BF00400362 PubMed PMID: 8405758.
53. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the Gut in Glucose Homeostasis. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):884–92. doi:10.2337/dc16-0351 PubMed PMID: 27222546.
54. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Apr;76(4):912–7. doi:10.1210/jcem.76.4.8473405 PubMed PMID: 8473405.
55. Buchan AM, Polak JM, Capella C, Solcia E, Pearse AG. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man. *Histochemistry*. 1978 Jun 2;56(1):37–44. doi:10.1007/BF00492251 PubMed PMID: 350814.
56. Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *European Journal of Clinical Investigation*. 1992;22(4):283–91. doi:10.1111/j.1365-2362.1992.tb01464.x
57. Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology*. 1991 Jun;128(6):3175–82. doi:10.1210/endo-128-6-3175 PubMed PMID: 1674688.
58. Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, Wahlgren CD, Mortensen B, Jepsen SL, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2018 Feb;61(2):284–94. doi:10.1007/s00125-017-4450-9 PubMed PMID: 28956082.
59. Svendsen B, Pedersen J, Albrechtsen NJW, Hartmann B, Töräng S, Rehfeld JF, et al. An analysis of cosecretion and coexpression of gut hormones from male rat proximal and distal small intestine. *Endocrinology*. 2015 Mar;156(3):847–57. doi:10.1210/en.2014-1710 PubMed PMID: 25535831.
60. Dolo PR, Li C, Zhu X, Yao L, Meng S, Hong J. The effect of distal-ileal exclusion after Roux-en-Y gastric bypass on glucose tolerance and GLP-1 response in type-2 diabetes Sprague-Dawley rat model. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Oct;14(10):1552–60. doi:10.1016/j.soard.2018.07.009 PubMed PMID: 30122358.
61. Krieger JP, Arnold M, Pettersen KG, Lossel P, Langhans W, Lee SJ. Knockdown of GLP-1 Receptors in Vagal Afferents Affects Normal Food Intake and Glycemia. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):34–43. doi:10.2337/db15-0973 PubMed PMID: 26470787.

62. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Nov;107(2):248–56. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010 PubMed PMID: 21820006.
63. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology.* 1993 Dec;133(6):2861–70. doi:10.1210/endo.133.6.8243312 PubMed PMID: 8243312.
64. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Apr;76(4):912–7. doi:10.1210/jcem.76.4.8473405 PubMed PMID: 8473405.
65. Gremlich S, Porret A, Hani EH, Cherif D, Vionnet N, Froguel P, et al. Cloning, functional expression, and chromosomal localization of the human pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor. *Diabetes.* 1995 Oct;44(10):1202–8. doi:10.2337/diab.44.10.1202 PubMed PMID: 7556958.
66. Harada N, Inagaki N. Role of GIP receptor signaling in β -cell survival. *Diabetol Int.* 2017 Jun;8(2):137–8. doi:10.1007/s13340-017-0317-z PubMed PMID: 30603316; PubMed Central PMCID: PMC6224956.
67. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia.* 2003 Jun;46(6):798–801. doi:10.1007/s00125-003-1103-y PubMed PMID: 12764578.
68. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol.* 2024 Jul 24;15. doi:10.3389/fendo.2024.1431292
69. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987 Dec 5;2(8571):1300–4. doi:10.1016/s0140-6736(87)91194-9 PubMed PMID: 2890903.
70. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN, Sparre-Ulrich AH, et al. Separate and Combined Glucometabolic Effects of Endogenous Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-like Peptide 1 in Healthy Individuals. *Diabetes.* 2019 May;68(5):906–17. doi:10.2337/db18-1123 PubMed PMID: 30626611.
71. Parlevliet ET, de Leeuw van Weenen JE, Romijn JA, Pijl H. GLP-1 treatment

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- reduces endogenous insulin resistance via activation of central GLP-1 receptors in mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Aug;299(2):E318-324. doi:10.1152/ajpendo.00191.2010 PubMed PMID: 20530733.
72. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409–39. doi:10.1152/physrev.00034.2006 PubMed PMID: 17928588.
73. Da S, Da D. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiological reviews.* 2015 Apr;95(2). doi:10.1152/physrev.00013.2014 PubMed PMID: 25834231.
74. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996 Jan 4;379(6560):69–72. doi:10.1038/379069a0 PubMed PMID: 8538742.
75. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998 Feb 1;101(3):515–20. doi:10.1172/JCI990 PubMed PMID: 9449682; PubMed Central PMCID: PMC508592.
76. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Mar;18(3):203–16. doi:10.1111/dom.12591 PubMed PMID: 26489970; PubMed Central PMCID: PMC4785614.
77. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol.* 2022 Feb;179(4):557–70. doi:10.1111/bph.15638 PubMed PMID: 34323288; PubMed Central PMCID: PMC8820179.
78. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid Tachyphylaxis of the Glucagon-Like Peptide 1-Induced Deceleration of Gastric Emptying in Humans. *Diabetes.* 2011 Apr 23;60(5):1561–5. doi:10.2337/db10-0474
79. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2021 Mar 8;5(6). doi:10.1172/jci.insight.133429 PubMed PMID: 0.
80. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996 Jan;379(6560):69–72. doi:10.1038/379069a0
81. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 1997

- Nov;273(5):E981-988. doi:10.1152/ajpendo.1997273.5.E981 PubMed PMID: 9374685.
82. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J, Hagemann D, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Apr;286(4):E621-625. doi:10.1152/ajpendo.00499.2003 PubMed PMID: 14678954.
83. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia.* 2006 Mar;49(3):452-8. doi:10.1007/s00125-005-0126-y PubMed PMID: 16447057.
84. Anvari M, Paterson CA, Daniel EE, McDonald TJ. Effects of GLP-1 on gastric emptying, antropyloric motility, and transpyloric flow in response to a nonnutrient liquid. *Dig Dis Sci.* 1998 Jun;43(6):1133-40. doi:10.1023/a:1018863716749 PubMed PMID: 9635598.
85. Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R, Göke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans. *Gut.* 2000 May;46(5):622-31. doi:10.1136/gut.46.5.622 PubMed PMID: 10764704; PubMed Central PMCID: PMC1727942.
86. İmeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol.* 1997 Oct;273(4):G920-927. doi:10.1152/ajpgi.1997273.4.G920 PubMed PMID: 9357836.
87. Villar HV, Fender HR, Rayford PL, Bloom SR, Ramus NI, Thompson JC. Suppression of gastrin release and gastric secretion by gastric inhibitory polypeptide (GIP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Ann Surg.* 1976 Jul;184(1):97-102. doi:10.1097/00000658-197607000-00016 PubMed PMID: 938120; PubMed Central PMCID: PMC1344314.
88. Yamagishi T, Debas HT. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) is not the primary mediator of the enterogastrone action of fat in the dog. *Gastroenterology.* 1980 May;78(5 Pt 1):931-6. PubMed PMID: 6445850.
89. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2116-30. doi:10.1053/j.gastro.200703.048 PubMed PMID: 17498507.
90. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006 Oct;8(5):367-73. doi:10.1007/s11894-006-0021-9 PubMed PMID: 16968603.
91. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci.* 1993 Apr;38(4):665–73. doi:10.1007/BF01316798 PubMed PMID: 8462365.
92. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016 Jul 12;24(1):15–30. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009 PubMed PMID: 27345422.
93. Basalay MV, Mastitskaya S, Mrochek A, Ackland GL, Del Arroyo AG, Sanchez J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res.* 2016 Dec;112(3):669–76. doi:10.1093/cvr/cvw216 PubMed PMID: 27702763; PubMed Central PMCID: PMC5157137.
94. Ang R, Mastitskaya S, Hosford PS, Basalay M, Specterman M, Aziz Q, et al. Modulation of Cardiac Ventricular Excitability by GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Oct;11(10):e006740. doi:10.1161/CIRCEP.118.006740 PubMed PMID: 30354404; PubMed Central PMCID: PMC6553567.
95. Weinzirl J, Garnitschnig L, Scheffers T, Andrae L, Heusser P. Splenic Rhythms and Postprandial Dynamics in Physiology, Portal Hypertension, and Functional Hyposplenism: A Review. *Digestion.* 2021;102(3):326–34. doi:10.1159/000507346 PubMed PMID: 32408299.
96. Fewkes JJ, Kellow NJ, Cowan SF, Williamson G, Dordevic AL. A single, high-fat meal adversely affects postprandial endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2022 Sep 2;116(3):699–729. doi:10.1093/ajcn/nqac153 PubMed PMID: 35665799; PubMed Central PMCID: PMC9437993.
97. Avogaro A, Fadini GP. Incretins and the cardiovascular system: bridging digestion with metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Sep;13(9):790–802. doi:10.1016/S2213-8587(25)00166-4 PubMed PMID: 40639391.
98. Aetesam-Ur-Rahman M, Giblett JP, Khialani B, Kyranis S, Clarke SJ, Zhao TX, et al. GLP-1 vasodilatation in humans with coronary artery disease is not adenosine mediated. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 May 1;21(1):223. doi:10.1186/s12872-021-02030-5 PubMed PMID: 33932990; PubMed Central PMCID: PMC8088691.
99. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(1):43–52. doi:10.1172/JCI15595 PubMed PMID: 12093887; PubMed Central PMCID: PMC151031.
100. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ, Frandsen E, et al.

- Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Apr 15;308(8):E641-649. doi:10.1152/ajpendo.00429.2014 PubMed PMID: 25670826.
101. Ang R, Mastitskaya S, Hosford PS, Basalay M, Specterman M, Aziz Q, et al. Modulation of Cardiac Ventricular Excitability by GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Oct;11(10):e006740. doi:10.1161/CIRCEP.118.006740 PubMed PMID: 30354404; PubMed Central PMCID: PMC6553567.
102. Griffioen KJ, Wan R, Okun E, Wang X, Lovett-Barr MR, Li Y, et al. GLP-1 receptor stimulation depresses heart rate variability and inhibits neurotransmission to cardiac vagal neurons. *Cardiovasc Res.* 2011 Jan 1;89(1):72-8. doi:10.1093/cvr/cvq271 PubMed PMID: 20736238; PubMed Central PMCID: PMC3002870.
103. Holt MK, Cook DR, Brierley DI, Richards JE, Reimann F, Gourine AV, et al. PPG neurons in the nucleus of the solitary tract modulate heart rate but do not mediate GLP-1 receptor agonist-induced tachycardia in mice. *Mol Metab.* 2020 Sep;39:101024. doi:10.1016/j.molmet.2020.101024 PubMed PMID: 32446875; PubMed Central PMCID: PMC7317700.
104. Lubberding AF, Veedefald S, Achter JS, Nissen SD, Soattin L, Sorrentino A, et al. Glucagon-like peptide-1 increases heart rate by a direct action on the sinus node. *Cardiovasc Res.* 2024 Oct 14;120(12):1427-41. doi:10.1093/cvr/cvae120 PubMed PMID: 38832935; PubMed Central PMCID: PMC11472427.
105. Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, Gasbjerg LS, Christensen MB, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides.* 2020 Mar;125:170174. doi:10.1016/j.peptides.2019.170174 PubMed PMID: 31689454.
106. Ding KH, Shi XM, Zhong Q, Kang B, Xie D, Bollag WB, et al. Impact of glucose-dependent insulinotropic peptide on age-induced bone loss. *J Bone Miner Res.* 2008 Apr;23(4):536-43. doi:10.1359/jbmr.071202 PubMed PMID: 18072880; PubMed Central PMCID: PMC2669161.
107. Asmar M, Asmar A, Simonsen L, Gasbjerg LS, Sparre-Ulrich AH, Rosenkilde MM, et al. The Gluco- and Liporegulatory and Vasodilatory Effects of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Are Abolished by an Antagonist of the Human GIP Receptor. *Diabetes.* 2017 Sep;66(9):2363-71. doi:10.2337/db17-0480 PubMed PMID: 28667118.
108. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Sep;23 Suppl 3:5-29. doi:10.1111/dom.14496 PubMed PMID: 34310013.

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

109. Nogi Y, Nagashima M, Terasaki M, Nohtomi K, Watanabe T, Hirano T. Glucose-dependent insulintropic polypeptide prevents the progression of macrophage-driven atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *PLoS One*. 2012;7(4):e35683. doi:10.1371/journal.pone.0035683 PubMed PMID: 22536426; PubMed Central PMCID: PMC3335006.
110. Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, Tomoyasu M, Nohtomi K, Kim-Kaneyama J, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia*. 2011 Oct;54(10):2649–59. doi:10.1007/s00125-011-2241-2 PubMed PMID: 21786155; PubMed Central PMCID: PMC3168747.
111. Ding KH, Zhong Q, Xu J, Isales CM. Glucose-dependent insulintropic peptide: differential effects on hepatic artery vs. portal vein endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 May;286(5):E773–779. doi:10.1152/ajpendo.005072003 PubMed PMID: 14709420.
112. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Møller M, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol*. 1996 Oct;271(4 Pt 2):R848–856. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.4.R848 PubMed PMID: 8897973.
113. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*. 2006;73(2–3):142–50. doi:10.1159/000094334 PubMed PMID: 16809911.
114. Winzeler B, da Conceição I, Refardt J, Sailer CO, Dutilh G, Christ-Crain M. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):292–8. doi:10.1007/s12020-020-02394-2 PubMed PMID: 32623637.
115. Hoorn EJ, Zietse R. Gut-kidney kaliuretic signaling: looking forward to feeding. *Kidney Int*. 2015 Dec;88(6):1230–2. doi:10.1038/ki.2015.272 PubMed PMID: 26649662.
116. Michell AR, Debnam ES, Unwin RJ. Regulation of renal function by the gastrointestinal tract: potential role of gut-derived peptides and hormones. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:379–403. doi:10.1146/annurev.physiol.69.040705.141330 PubMed PMID: 17988205.
117. Muskiet MHA, Tonnejck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Oct;13(10):605–28. doi:10.1038/nrneph.2017123 PubMed PMID: 28869249.
118. Martins FL, Bailey MA, Girardi ACC. Endogenous Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Contributes to Blood Pressure Control: Role of Proximal Tubule Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 3, Renal Angiotensin II,

- and Insulin Sensitivity. *Hypertension*. 2020 Sep;76(3):839–48. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14868 PubMed PMID: 32755467.
119. Imbernon M, Saponaro C, Helms HCC, Duquenne M, Fernandois D, Deligia E, et al. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions. *Cell Metab*. 2022 Jul 5;34(7):1054-1063.e7. doi:10.1016/j.cmet.2022.06.002 PubMed PMID: 35716660; PubMed Central PMCID: PMC7613793.
120. Yoon G, Kim YK, Song J. Glucagon-like peptide-1 suppresses neuroinflammation and improves neural structure. *Pharmacol Res*. 2020 Feb;152:104615. doi:10.1016/j.phrs.2019.104615 PubMed PMID: 31881271.
121. Lee SJ, Sanchez-Watts G, Krieger JP, Pignalosa A, Norell PN, Cortella A, et al. Loss of dorsomedial hypothalamic GLP-1 signaling reduces BAT thermogenesis and increases adiposity. *Mol Metab*. 2018 May;11:33–46. doi:10.1016/j.molmet.2018.03.008 PubMed PMID: 29650350; PubMed Central PMCID: PMC6001878.
122. Kabahizi A, Wallace B, Lieu L, Chau D, Dong Y, Hwang ES, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2022 Feb;179(4):600–24. doi:10.1111/bph.15682 PubMed PMID: 34519026; PubMed Central PMCID: PMC8820188.
123. Brierley DI, Holt MK, Singh A, de Araujo A, McDougale M, Vergara M, et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):258–73. doi:10.1038/s42255-021-00344-4 PubMed PMID: 33589843; PubMed Central PMCID: PMC7116821.
124. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev*. 1998 Oct;78(4):1087–108. doi:10.1152/physrev.1998.78.4.1087 PubMed PMID: 9790570.
125. Liu CM, Killion EA, Hammoud R, Lu SC, Komorowski R, Liu T, et al. GIPR-Ab/GLP-1 peptide-antibody conjugate requires brain GIPR and GLP-1R for additive weight loss in obese mice. *Nat Metab*. 2025 Jun;7(6):1266–81. doi:10.1038/s42255-025-01295-w PubMed PMID: 40301582; PubMed Central PMCID: PMC12198008.
126. Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem*. 2005 Feb;92(4):798–806. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x PubMed PMID: 15686481.
127. Pannacciulli N, Le DSNT, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- intake regulation in humans. *Neuroimage*. 2007 Apr 1;35(2):511–7. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.035 PubMed PMID: 17317222; PubMed Central PMCID: PMC1991301.
128. Gejl M, Lerche S, Egefjord L, Brock B, Møller N, Vang K, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) raises blood-brain glucose transfer capacity and hexokinase activity in human brain. *Front Neuroenergetics*. 2013;5:2. doi:10.3389/fnene.2013.00002 PubMed PMID: 23543638; PubMed Central PMCID: PMC3608902.
129. Fu Z, Gong L, Liu J, Wu J, Barrett EJ, Aylor KW, et al. Brain Endothelial Cells Regulate Glucagon-Like Peptide 1 Entry Into the Brain via a Receptor-Mediated Process. *Front Physiol*. 2020;11:555. doi:10.3389/fphys.2020.00555 PubMed PMID: 32547420; PubMed Central PMCID: PMC7274078.
130. Gejl M, Brock B, Egefjord L, Vang K, Rungby J, Gjedde A. Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment. *Sci Rep*. 2017 Dec 13;7(1):17490. doi:10.1038/s41598-017-17718-y PubMed PMID: 29235507; PubMed Central PMCID: PMC5727512.
131. Gejl M, Egefjord L, Lerche S, Vang K, Bibby BM, Holst JJ, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases intracerebral glucose content by activating hexokinase and changing glucose clearance during hyperglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Dec;32(12):2146–52. doi:10.1038/jcbfm.2012.118 PubMed PMID: 22929437; PubMed Central PMCID: PMC3519409.
132. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Incretin hormones regulate microglia oxidative stress, survival and expression of trophic factors. *Eur J Cell Biol*. 2017 May;96(3):240–53. doi:10.1016/j.ejcb.2017.03.004 PubMed PMID: 28336086.
133. Chen B, Yu X, Horvath-Diano C, Ortuño MJ, Tschöp MH, Jastreboff AM, et al. GLP-1 programs the neurovascular landscape. *Cell Metab*. 2024 Oct 1;36(10):2173–89. doi:10.1016/j.cmet.2024.09.003 PubMed PMID: 39357509.
134. Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Ström AK, Brederlau A, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci*. 2005 Feb 16;25(7):1816–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.4920-04.2005 PubMed PMID: 15716418; PubMed Central PMCID: PMC6725940.
135. Faivre E, Hamilton A, Hölscher C. Effects of acute and chronic administration of GIP analogues on cognition, synaptic plasticity and neurogenesis in mice. *Eur J Pharmacol*. 2012 Jan 15;674(2–3):294–306. doi:10.1016/j.ejphar.2011.11.007 PubMed PMID: 22115896.
136. Gault VA, Hölscher C. Protease-resistant glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *J Neurophysiol*. 2008

- Apr;99(4):1590–5. doi:10.1152/jn.01161.2007 PubMed PMID: 18234983.
137. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2131–57. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054 PubMed PMID: 17498508.
138. Zhang ZQ, Hölscher C. GIP has neuroprotective effects in Alzheimer and Parkinson's disease models. *Peptides*. 2020 Mar;125:170184. doi:10.1016/j.peptides.2019.170184 PubMed PMID: 31705913.
139. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2710–2716. doi:10.1210/clinem/dgaa327 PubMed PMID: 32459834; PubMed Central PMCID: PMC7308078.
140. Adriaenssens A, Broichhagen J, de Bray A, Ast J, Hasib A, Jones B, et al. Hypothalamic and brainstem glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor neurons employ distinct mechanisms to affect feeding. *JCI Insight*. 2023 May 22;8(10):e164921. doi:10.1172/jci.insight.164921 PubMed PMID: 37212283; PubMed Central PMCID: PMC10322681.
141. Liskiewicz A, Khalil A, Liskiewicz D, Novikoff A, Grandl G, Maity-Kumar G, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide regulates body weight and food intake via GABAergic neurons in mice. *Nat Metab*. 2023 Dec;5(12):2075–85. doi:10.1038/s42255-023-00931-7 PubMed PMID: 37946085; PubMed Central PMCID: PMC10730394.
142. Lewis JE, Nuzzaci D, James-Okoro PP, Montaner M, O'Flaherty E, Darwish T, et al. Stimulating intestinal GIP release reduces food intake and body weight in mice. *Mol Metab*. 2024 Jun;84:101945. doi:10.1016/j.molmet.2024.101945 PubMed PMID: 38653401; PubMed Central PMCID: PMC11070708.
143. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):738–42. doi:10.1038/nm727 PubMed PMID: 12068290.
144. Kizilkaya HS, Sørensen KV, Madsen JS, Lindquist P, Douros JD, Bork-Jensen J, et al. Characterization of genetic variants of GIPR reveals a contribution of β -arrestin to metabolic phenotypes. *Nat Metab*. 2024 Jul;6(7):1268–81. doi:10.1038/s42255-024-01061-4 PubMed PMID: 38871982; PubMed Central PMCID: PMC11272584.
145. Herman JP. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Jan 1;38(1):25–35. doi:10.1007/s10571-017-0543-8
146. Ghosal S, Packard AEB, Mahbod P, McKlveen JM, Seeley RJ, Myers B, et al. Disruption of Glucagon-Like Peptide 1 Signaling in Sim1 Neurons Reduces

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- Physiological and Behavioral Reactivity to Acute and Chronic Stress. *J Neurosci*. 2017 Jan 4;37(1):184–93. doi:10.1523/JNEUROSCI.1104-16.2016
147. Gil-Lozano M, Pérez-Tilve D, Alvarez-Crespo M, Martís A, Fernandez AM, Catalina PAF, et al. GLP-1(7-36)-amide and Exendin-4 Stimulate the HPA Axis in Rodents and Humans. *Endocrinology*. 2010 Jun 1;151(6):2629–40. doi:10.1210/en.2009-0915
148. Song DH, Wolfe MM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and its role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Feb;14(1):46–51. doi:10.1097/MED.0b013e328011aa88 PubMed PMID: 17940419.
149. Murphy MC, Isherwood SG, Sethi S, Gould BJ, Wright JW, Knapper JA, et al. Postprandial lipid and hormone responses to meals of varying fat contents: modulatory role of lipoprotein lipase? *Eur J Clin Nutr*. 1995 Aug;49(8):578–88. PubMed PMID: 7588508.
150. Müller TD, Adriaenssens A, Ahrén B, Blüher M, Birkenfeld AL, Campbell JE, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). *Molecular Metabolism*. 2025 May 1;95:102118. doi:10.1016/j.molmet.2025.102118
151. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiol*. 1985 Dec;249(6 Pt 1):E603–607. doi:10.1152/ajpendo.1985.249.6.E603 PubMed PMID: 3909828.
152. Hauner H, Glatting G, Kaminska D, Pfeiffer EF Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. *Ann Nutr Metab*. 1988;32(5–6):282–8. doi:10.1159/000177467 PubMed PMID: 3076052.
153. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*. 1998 Sep;139(9):4004–7. doi:10.1210/endo.139.9.6288 PubMed PMID: 9724057.
154. Wolfe MM, Boylan MO. Obesity and the gastrointestinal tract: you are what you eat. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):817–22. doi:10.1097/MCG.000000000000149 PubMed PMID: 24828362.
155. Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, et al. Plasma gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 levels after glucose loading are associated with different factors in Japanese subjects. *J Diabetes Investig*. 2011 Jun 5;2(3):193–9. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00078.x PubMed PMID: 24843483; PubMed Central PMCID: PMC4014918.
156. Song DH, Getty-Kaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide enhances adipocyte development and glucose uptake in part through Akt activation. *Gastroenterology*. 2007 Dec;133(6):1796–805. doi:10.1053/j.gastro.200709.005 PubMed PMID: 18054552; PubMed Central PMCID: PMC2185546.

157. Maekawa R, Ogata H, Murase M, Harada N, Suzuki K, Joo E, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is required for moderate high-fat diet- but not high-carbohydrate diet-induced weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;314(6):E572–83. doi:10.1152/ajpendo.00352.2017 PubMed PMID: 29406782.
158. Harada N, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada C, Nakamura Y, Mukai E, et al. A novel GIP receptor splice variant influences GIP sensitivity of pancreatic beta-cells in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jan;294(1):E61–68. doi:10.1152/ajpendo.00358.2007 PubMed PMID: 17971513.
159. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, Morgan DA, Varela L, Haynes WG, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci.* 2009 May 6;29(18):5916–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009 PubMed PMID: 19420258; PubMed Central PMCID: PMC6665241.
160. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. *Drugs.* 2017 Apr;77(5):493–503. doi:10.1007/s40265-017-0706-4 PubMed PMID: 28233273; PubMed Central PMCID: PMC5357258.
161. Challa TD, Beaton N, Arnold M, Rudofsky G, Langhans W, Wolfrum C. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling. *J Biol Chem.* 2012 Feb 24;287(9):6421–30. doi:10.1074/jbc.M111.310342 PubMed PMID: 22207759; PubMed Central PMCID: PMC3307265.
162. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes.* 2014 Oct;63(10):3346–58. doi:10.2337/db14-0302 PubMed PMID: 24917578.
163. Kooijman S, Wang Y, Parlevliet ET, Boon MR, Edelschaap D, Snaterse G, et al. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia.* 2015 Nov;58(11):2637–46. doi:10.1007/s00125-015-3727-0 PubMed PMID: 26254578; PubMed Central PMCID: PMC4589565.
164. Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, Chabenne JR, Morgan DA, Veyrat-Durebex C, et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes.* 2012 Nov;61(11):2753–62. doi:10.2337/db11-1556 PubMed PMID: 22933116; PubMed Central PMCID: PMC3478556.
165. Chen J, Zhao H, Ma X, Zhang Y, Lu S, Wang Y, et al. GLP-1/GLP-1R Signaling in Regulation of Adipocyte Differentiation and Lipogenesis. *Cell Physiol*

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- Biochem. 2017;42(3):1165–76. doi:10.1159/000478872 PubMed PMID: 28668964.
166. Krieger JP, Santos da Conceição EP, Sanchez-Watts G, Arnold M, Pettersen KG, Mohammed M, et al. Glucagon-like peptide-1 regulates brown adipose tissue thermogenesis via the gut-brain axis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Oct 1;315(4):R708–20. doi:10.1152/ajpregu.00068.2018 PubMed PMID: 29847161; PubMed Central PMCID: PMC6230883.
167. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology*. 1993 Dec;133(6):2861–70. doi:10.1210/endo.133.6.8243312 PubMed PMID: 8243312.
168. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014 Apr;155(4):1280–90. doi:10.1210/en.2013-1934 PubMed PMID: 24467746.
169. Cantini G, Mannucci E, Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2016 Jun;27(6):427–38. doi:10.1016/j.tem.2016.03.017 PubMed PMID: 27091492.
170. Pérez-García A, Hurtado-Carneiro V, Herrero-De-Dios C, Dongil P, García-Mauriño JE, Sánchez MD, et al. Storage and Utilization of Glycogen by Mouse Liver during Adaptation to Nutritional Changes Are GLP-1 and PASK Dependent. *Nutrients*. 2021 Jul 26;13(8):2552. doi:10.3390/nu13082552 PubMed PMID: 34444712; PubMed Central PMCID: PMC8399311.
171. He Q, Sha S, Sun L, Zhang J, Dong M. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Aug 5;476(4):196–203. doi:10.1016/j.bbrc.2016.05.086 PubMed PMID: 27208776.
172. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R, et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000 Mar;141(3):1228–35. doi:10.1210/endo.141.3.7366 PubMed PMID: 10698200.
173. Skov-Jepesen K, Christiansen CB, Hansen LS, Windeløv JA, Hedbäck N, Gasbjerg LS, et al. Effects of Exogenous GIP and GLP-2 on Bone Turnover in Individuals With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 17;109(7):1773–80. doi:10.1210/clinem/dgae022 PubMed PMID: 38217866; PubMed Central PMCID: PMC11180509.
174. Bollag WB, Ding KH, Choudhary V, Xu J, Zhong Q, Elsayed R, et al. Protein kinase D1 conditional null mice show minimal bone loss following

- ovariectomy. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Oct 15;474:176–83. doi:10.1016/j.mce.2018.03.006 PubMed PMID: 29530783; PubMed Central PMCID: PMC6733406.
175. Yamada Y, Seino Y. Physiology of GIP--a lesson from GIP receptor knockout mice. *Horm Metab Res*. 2004;36(11–12):771–4. doi:10.1055/s-2004-826162 PubMed PMID: 15655707.
176. Meng J, Ma X, Wang N, Jia M, Bi L, Wang Y, et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports*. 2016 Apr 12;6(4):579–91. doi:10.1016/j.stemcr.2016.02.002 PubMed PMID: 26947974; PubMed Central PMCID: PMC4834036.
177. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2909–17. doi:10.1210/jc.2015-1176 PubMed PMID: 26043228.
178. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, Hopkinson M, Al-Jazzar A, Roux JP, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomised mice. *Bone*. 2015 Dec;81:459–67. doi:10.1016/j.bone.2015.08.006 PubMed PMID: 26314515.
179. Driessen JHM, Henry RMA, van Onzenoort HAW, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int*. 2015 Aug;97(2):104–12. doi:10.1007/s00223-015-9993-5 PubMed PMID: 25894068; PubMed Central PMCID: PMC4491344.
180. Nishiyama Y, Hasegawa T, Fujita S, Iwata N, Nagao S, Hosoya T, et al. Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;178:82–8. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.11.004 PubMed PMID: 29129645.
181. Zhang E, Xu F, Liang H, Yan J, Xu H, Li Z, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Attenuates the Detrimental Effects of Obesity on Inflammatory Profile in Testis and Sperm Quality in Mice. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Nov;74(5):457–66. doi:10.1111/aji.12420 PubMed PMID: 26287267.
182. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):504–17. doi:10.1093/humupd/dmz019 PubMed PMID: 31260047.

İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLERİN, GLUKAGONUN VE AMİLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

183. Gasbjerg LS, Nielsen CK, Suppli MP, Grøndahl MFG, Holst JJ, Knop FK, et al. Proglucagon-derived peptides: human physiology and therapeutic potential. *Physiol Rev.* 2026 Jan 1;106(1):529–86. doi:10.1152/physrev.000572024 PubMed PMID: 40720286.
184. Dunphy JL, Taylor RG, Fuller PJ. Tissue distribution of rat glucagon receptor and GLP-1 receptor gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 1998 Jun 25;141(1):179–86. doi:10.1016/S0303-7207(98)00096-3
185. Glucagon and regulation of glucose metabolism | American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism | American Physiological Society. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Internet]. [cited 2026 Mar 9]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00492.2002>
186. Mallette LE, Exton JH, Park null. Effects of glucagon on amino acid transport and utilization in the perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1969 Oct 25;244(20):5724–8. PubMed PMID: 4310605.
187. Perry RJ, Zhang D, Guerra MT, Brill AL, Goedeke L, Nasiri AR, et al. Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):279–83. doi:10.1038/s41586-020-2074-6
188. Mosselman S, Höppener JW, Zandberg J, van Mansfeld AD, Geurts van Kessel AH, Lips CJ, et al. Islet amyloid polypeptide: identification and chromosomal localization of the human gene. *FEBS Lett.* 1988 Nov 7;239(2):227–32. doi:10.1016/0014-5793(88)80922-0 PubMed PMID: 3181427.
189. Kanatsuka A, Makino H, Ohsawa H, Tokuyama Y, Yamaguchi T, Yoshida S, et al. Secretion of islet amyloid polypeptide in response to glucose. *FEBS Lett.* 1989 Dec 18;259(1):199–201. doi:10.1016/0014-5793(89)81527-3 PubMed PMID: 2689229.
190. Gasa R, Gomis R, Casamitjana R, Novials A. High glucose concentration favors the selective secretion of islet amyloid polypeptide through a constitutive secretory pathway in human pancreatic islets. *Pancreas.* 2001 Apr;22(3):307–10. doi:10.1097/00006676-200104000-00013 PubMed PMID: 11291934.
191. Martin C. The physiology of amylin and insulin: maintaining the balance between glucose secretion and glucose uptake. *Diabetes Educ.* 2006;32 Suppl 3:101S–104S. doi:10.1177/01457217062885237 PubMed PMID: 16751350.
192. Lutz TA, Geary N, Szabady MM, Del Prete E, Scharrer E. Amylin decreases meal size in rats. *Physiol Behav.* 1995 Dec;58(6):1197–202. doi:10.1016/0031-9384(95)02067-5 PubMed PMID: 8623020.
193. Chance WT, Balasubramaniam A, Stallion A, Fischer JE. Anorexia following the systemic injection of amylin. *Brain Research.* 1993 Apr 2;607(1):185–8. doi:10.1016/0006-8993(93)91505-M

194. Lutz TA. Role of amylin in feeding and satiation. *Neuropharmacology*. 2025 Nov 1;278:110587. doi:10.1016/j.neuropharm.2025.110587
195. Baisley SK, Baldo BA. Amylin Receptor Signaling in the Nucleus Accumbens Negatively Modulates μ -opioid-Driven Feeding. *Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;39(13):3009–17. doi:10.1038/npp.2014.153
196. Early postnatal amylin treatment enhances hypothalamic leptin signaling and neural development in the selectively bred diet-induced obese rat | *American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* | American Physiological Society. *American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. [cited 2026 Mar 10]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00326.2016>

**TIP 2 DİYABET
PATOGENEZİNDE
İNKRETİN
SİSTEMİ VE
ENTERO-
PANKREATİK
HORMON
ETKİLEŞİMİ**

İ
D
B
2

TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

1. Inkretin Etkisinin Tanımı ve Fizyolojik Önemi

Sağlıklı bireylerde benzer glisemi seviyelerine yol açmasına rağmen, oral alınan glukoz intravenöz glukozla oranla daha yüksek insülin salınımına yol açar. Bu duruma inkretin etkisi denir, çünkü besinle uyarılan inkretin hormonlarının salınımı ve bunların pankreas β hücreleri üzerindeki insülinotropik etkisi nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu fizyolojik fark, bağırsaktan salınan iki temel hormon aracılığıyla oluşur:

- **GLP-1 (glucagon-like peptide-1)** – L hücreleri (ileum, kolon)
- **GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)**-K hücreleri (duodenum, jejunum)

Bu hormonlar intestinal mukozadaki enteroendokrin hücrelerden salınır ve enteroinsüler aks üzerinden pankreas β -hücresine ulaşarak glukozla bağımlı insülin sekresyonunu artırır. Inkretin hormonlarının bazal plazma konsantrasyonları düşüktür ve fizyolojik besinlerin alınmasından sonra salınarak, hiperglisemi durumunda insülin salgılayıcı yanıtları artıracak konsantrasyonlara ulaşırlar; düşük glukoz konsantrasyonlarında ise etkisizdirler. Sağlıklı bireylerde postprandiyal insülin yanıtının yaklaşık %50–70'i inkretin hormonlarına bağlıdır. GLP-1 ayrıca: Glukagon sekresyonunu baskılar, mide boşalmasını yavaşlatır ve santral yolla iştahı azaltır. Bu nedenle inkretin sistemi yalnızca insülin sekresyonunu artıran bir mekanizma değil, postprandiyal glisemik regülasyonun temel belirleyicisidir.

2. GLP-1'in Hücresel ve Moleküler Etkileri

2.1. Reseptör Aktivasyonu ve İkinci Haberci Yanıtı

GLP-1, pankreas β -hücresinde bulunan GLP-1 reseptörü (GLP-1R) üzerinden, G proteini aracılı çok katmanlı sinyal ağlarını aktive eder. GLP-1R, Gs proteinine bağlı bir yedi transmembranlı reseptördür ve aktivasyonu sonrası hücre içi ikinci haberci sistemlerde belirgin artış oluşur. GLP-1R aktivasyonu ile:

- Adenilat siklaz (AC; adenylyl cyclase) uyarılır,
- Siklik adenozin monofosfat (cAMP; cyclic adenosine monophosphate) düzeyi artar. cAMP iki ana efektör yol üzerinden etki gösterir:

- o Protein kinaz A (PKA; protein kinase A)
- o Epac2 (Exchange protein directly activated by cAMP-2)

PKA ve Epac2 aktivasyonu; voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açık kalma süresini artırır, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu yükseltir, SNARE proteinleri (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) üzerinden granül membran füzyonunu kolaylaştırır. Bu süreç, glukoz varlığında insülin salınımını belirgin artırırken, hipoglisemi riskini artırmaz; çünkü etki glukoz bağımlıdır. cAMP oluşumu için beta hücre içinde belirli bir oranda glukoz varlığı gerekir. Bu durum GLP-1 reseptör analoglarının neden hipoglisemi yapmadan insülin sekresyonunu arttırabildiğini açıklar.

2.2. Anti-apoptotik ve Proliferatif Etkiler

GLP-1 sinyalinin anti-apoptotik ve proliferatif etkileri vardır. GLP-1'ler, β -hücre sağkalımını artıran yolları aktive ederler:

- **PI3K/Akt yolu (Phosphoinositide 3-kinase / Protein kinase B)** aktivasyonu,
- **Bcl-2 (B-cell lymphoma-2)** artışı ile apoptoz baskılanması,
- **MAPK yolu (Mitogen-activated protein kinase)** ile proliferasyon artışı.

Bu mekanizmalar, kronik hipergliseminin oluşturduğu glukotoksisiteye karşı koruyucu etki sağlar.

2.3. Gen Ekspresyonu ve β -Hücre Fonksiyonunun Artışı

cAMP/PKA yolunun nükleer etkileri:

- **PDX-1 (Pancreatic and duodenal homeobox-1)** aktivasyonu artar,
- **INS geni (insülin geni)** transkripsiyonu artar,
- Proinsülin biyosentezi hızlanır,
- Glukoz sensörleri (ör. **GLUT-2; Glucose transporter-2**) ve **glukokinaz** ekspresyonu artar.

Bu etkiler β -hücresinin yalnızca akut sekresyon kapasitesini değil, fonksiyonel rezervini de güçlendirir.

2.4. α -Hücre Üzerine Etki ve Glukagon Baskılanması

GLP-1'in α -hücre üzerindeki etkisi hem doğrudan hem de parakrin mekanizmalarla olur:

TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

- Somatostatin aracılığıyla indirekt baskılama,
- α -hücrede cAMP yolunun modülasyonu,
- Postprandiyal dönemde glukagon sekresyonunun azalması.

Bu etki, hepatik glukoz üretiminin baskılanmasında kritik rol oynar.

2.5. Gastrik Boşalma ve Santral Etkiler

GLP-1 reseptörleri yalnız pankreasta değil, vagal afferent liflerde, beyin sapında (nucleus tractus solitarius) ve hipotalamusta da bulunur.

Bu bölgelerdeki aktivasyon:

- Mide boşalmasını yavaşlatır,
- İştahı azaltır,
- Erken tokluk hissi oluşturur.

Sonuç olarak, GLP-1 sinyali, β -hücrede yalnızca sekreтуvar bir uyarı oluşturmaz; aynı zamanda gen ekspresyonu, beta hücresinde hücresel sağkalım, gastrointestinal motilite ve santral iştah kontrolü üzerinden çok eksenli bir metabolik düzenleyici olarak görev yapar.

3. Tip 2 Diyabette İnkretin Etkisinin Kaybı

Tip 2 diyabette inkretin etkisinin kaybı, postprandiyal hipergliseminin en erken ve en belirgin biyokimyasal belirleyicilerindedir. Bu kayıp üç ana başlık altında incelenir: GIP direnci, GLP-1 sekresyon azalması ve DPP-4 aracılı yıkımın göreceli artışı. Bu üç mekanizma birlikte, oral glukozu karşı oluşması gereken fizyolojik insülin yanıtını belirgin biçimde zayıflatır.

3.1. GIP Direnci: Reseptör ve Post-reseptör Düzeyde Yanıt Kaybı

Sağlıklı bireylerde GIP, postprandiyal insülin sekresyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Ancak T2DM'de GIP düzeyleri normal hatta yüksek olmasına rağmen β -hücresi GIP'e yanıt veremez. Bu direncin olası mekanizmaları:

- GIP reseptör ekspresyonunda azalma: Kronik hiperglisemi ve lipotoksiste, β -hücre yüzeyinde GIP reseptör yoğunluğunu düşürür.
- Post-reseptör sinyal kusuru: Gs-adenilat siklaz-cAMP yolunda

yanıt zayıflar; PKA/Epac2 aktivasyonu yetersiz kalır.

- Glukotoksisite etkisi: Uzamış hiperglisemi, GIP'e duyarlılığı daha da azaltan geri besleme kusuru oluşturur.
- Lipotoksisite ve inflamasyon: Serbest yağ asitleri ve sitokinler, GIP sinyalini baskılar.

Sonuçta GIP'in fizyolojik rolü diyabette neredeyse fonksiyonel olarak kaybolur; bu durum inkretin etkisinin yarısının ortadan kalkması anlamına gelir.

3.2. GLP-1 Sekresyonunda Azalma: L Hücre Disfonksiyonu

T2DM'de GLP-1'e β -hücre sel yanıt korunmuş olmasına rağmen GLP-1 salınımı azalmıştır. Bu azalmanın nedenleri:

- L hücre duyarlılığında azalma: Besin uyarılarına verilen sekretuar yanıt zayıflar.
- Barsak mikrobiyotası değişiklikleri: Kısa zincirli yağ asitleri ve safra asidi sinyalleri üzerinden L hücre uyarımı azalır.
- İnsülin direnci ve obezite: Enteroendokrin fonksiyonu baskılar.
- Nöral-hormonal geri bildirim bozukluğu: Vagal ve enterik sinyallerin GLP-1 salınımını tetikleyici etkisi azalır.

Klinik olarak bu durum, yemek sonrası yeterli GLP-1 pikinin oluşmaması ve glukagon baskılanmasının yetersiz kalmasıyla sonuçlanır.

3.3. DPP-4 Aktivitesi: İnkretinlerin Hızlı İnaktivasyonu

GLP-1 ve GIP, dolaşımda çok kısa yarı ömre sahiptir ($\approx 1-2$ dk) ve hızla DPP-4 tarafından yıkılır. T2DM'de:

- DPP-4 ekspresyonu adipöz doku ve endotelde artabilir,
- Artmış inflamasyon ve obezite DPP-4 aktivitesini yükseltir,
- Zaten azalmış GLP-1'in biyoyararlanımı daha da düşer.

Bu nedenle T2DM'de inkretin hormonları hem az salgılanır hem de daha hızlı yıkılır. Ortaya çıkan tablo, inkretin aksının çift yönlü baskılanmasıdır.

4. İnkretin Defektinin Diyabet Patogenezindeki Yeri

İnkretin defekti (azalmış inkretin etkisi), tip 2 diyabetin yalnızca

TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

" β -hücre yetersizliği + insülin direnci" ikilisinden ibaret olmadığını; gastrointestinal sistem–pankreas–karaciğer–beyin ekseninde çoklu bozulmaların birlikte seyrettiğini gösteren temel patogenetik halkalardan biridir. Bu yaklaşım, özellikle "ominous octet" (uğursuz sekizli) çerçevesinde gastrointestinal traktın (inkretin eksikliği/direnci) patogenezdaki merkezi rolünü vurgular. Gastrointestinal trakt, tip 2 diyabette hiperglisemiyi sürdüren sekiz ana "oyuncu"dan biridir; burada sorun hem GLP-1 yanıtının yetersizliği hem de GIP'e direnç ile inkretin etkisinin kaybıdır. Bu defekt, postprandiyal dönemde fizyolojik olarak beklenen glukoz bağımlı insülin artışını zayıflatır; aynı anda glukagon baskılanması yetersiz kaldığı için hepatik glukoz üretimi daha kolay devreye girer.

Klinikte tip 2 diyabetin erken evresinde çoğu hastada ilk bozulma postprandiyal glisemi üzerinden görünür. Bunun nedeni, oral besin/glukoz alımında devreye girmesi gereken inkretin aracılı "hızlı ve yeterli" insülin yanıtının azalmasıdır. Bu durum, OGTT'de bozulma ve yemek sonrası piklerin belirginleşmesiyle uyumludur. İnkretin defekti, β -hücresini iki açıdan olumsuz etkiler:

- **Zamanlama/örüntü bozulması:** Postprandiyal dönemde gereken erken faz insülin yanıtı zayıflar.
- **β -hücre üzerine kronik yük:** Tekrarlayan glisemik pikler glukotoksititeyi artırır; β -hücre rezervi azaldıkça inkretin yanıtı daha da zayıflar. Bu durum kısır döngüye neden olur.

İnkretin defekti çoğunlukla β -hücre üzerinden anlatılır; ancak α -hücre üzerindeki etki patogenezdde en az bunun kadar önemlidir. Normalde GLP-1 postprandiyal glukagonu baskılar. T2DM'de bu baskı ortadan kalkınca karaciğer "yemek yenmiş" bilgisini doğru algılayamaz ve hepatik glukoz üretimi devam eder, Postprandiyal hiperglisemi daha da artar ve açlık hiperglisemisine zemin hazırlanır. Bu nedenle inkretin defekti, β -hücre yetersizliği + α -hücre aşırı aktivitesi kombinasyonunu tetikler.

Tip 2 diyabette inkretin etkisinin kaybı, yalnızca bağırsak kaynaklı iki hormonun (GLP-1 ve GIP) azalması olarak görülmemelidir. Bu durum, enteroinsüler aksın bütüncül işlev kaybı ile karakterizedir ve pankreas, karaciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi arasında normalde var olan senkronizasyonun bozulması

TIP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

olarak düşünölmelidir. Sağlıklı bireyde oral besin alımı sonrası süreç aşğıdaki sırayla ilerler:

1. Barsak L ve K hücrelerinden GLP-1 ve GIP salınır,
2. Pankreas β -hücresi glukozu bağımlı güçlü bir insülin yanıtı verir,
3. α -hücrede glukagon baskılanır,
4. Mide boşalması yavaşlar,
5. Beyinde tokluk sinyalleri artar.

T2DM'de inkretin defektiyle bu senkronizasyon bozulur. Pankreas, karaciğer ve beyin aynı metabolik mesajı aynı anda alamaz. Bu "zamanlama hatası", postprandiyal gliseminin yükselmesinde temel belirleyici olmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1. Tip 2 Diyabette İnkretin Defektinin Patofizyolojik ve Klinik Yansımaları

İnkretin Defekti	Patofizyolojik Sonuç	Klinik Yansıma
GIP direnci	Glukozu bağımlı insülin yanıt kaybı	Postprandiyal hiperglisemi
GLP-1 sekresyon azalması	Glukagon baskılanmasının yetersizliği	Artmış hepatik glukoz üretimi
Gastrik etkinin kaybı	Hızlı mide boşalması	Erken ve yüksek glisemik pikler
Santral etkinin kaybı	Tokluk hissinin azalması	Obezite ve insülin direnci artışı
β -hücre stresi	Fonksiyonel rezerv kaybı	Hastalık progresyonunun hızlanması

5. İnkretin Sistemi ile Pankreatik Hormonlar Arasındaki Etkileşim: Amilin ve Glukagonun Rolü

İnkretin sistemi temel olarak bağırsak kaynaklı hormonları tanımlasa da, bu hormonların pankreas üzerindeki etkileri yalnızca insülin sekresyonunun artırılması ile sınırlı değildir. Güncel çalışmalar inkretin sinyalinin pankreas hormon sekresyonunun genel düzenlenmesinde rol oynadığını ve insülin, amilin ve glukagon arasında koordineli bir hormonal yanıt oluşturduğunu göstermektedir.

TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

Fizyolojik koşullarda oral besin alımını takiben bağırsaktan salınan inkretin hormonları pankreas β -hücrelerinde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken, aynı zamanda insülin ile birlikte amilin sekresyonunu da uyarır. Amilin, pankreas β -hücrelerinden insülin ile eş-sekretuar olarak salınan bir peptid hormondur ve postprandiyal metabolik regülasyonda tamamlayıcı bir rol oynar. Gastrik boşalmanın yavaşlatılması, santral sinir sistemi aracılığıyla tokluk hissinin artırılması ve postprandiyal glukagon sekresyonunun baskılanması gibi etkileri sayesinde amilin, inkretin sistemi ile birlikte postprandiyal glisemik dalgalanmaların sınırlandırılmasına katkıda bulunan önemli bir düzenleyici faktör olarak kabul edilmektedir.

Tip 2 diyabette β -hücre fonksiyonunun bozulmasına paralel olarak yalnızca insülin değil, aynı zamanda amilin sekresyonu da azalır. Bununla birlikte insan amilininin pankreas adacıklarında amiloid fibril oluşturma eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Adacık dokusunda biriken bu amiloid agregatlar β -hücre membran bütünlüğünü bozabilir, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı artırabilir ve sonuçta β -hücre kaybına katkıda bulunabilir. Pankreas adacıklarında amiloid birikimi tip 2 diyabetin karakteristik histopatolojik bulgularından biri olarak kabul edilmektedir.

Diyabet patogeneğinde pankreas hormon dengesini etkileyen bir diğer önemli bileşen glukagon sekresyonundaki düzensizliktir. Glukagon pankreas α -hücrelerinden salgılanan ve başlıca etkisi hepatik glukoz üretimini artırmak olan bir hormondur. Karaciğerde glukagon reseptörlerinin aktivasyonu glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini uyararak hepatik glukoz çıkışını artırır. Sağlıklı bireylerde yemek sonrası dönemde artan glisemi ve inkretin hormonlarının etkisiyle glukagon sekresyonu baskılanır ve böylece hepatik glukoz üretimi fizyolojik olarak sınırlanır.

Tip 2 diyabette ise bu düzenleyici mekanizma bozulur ve hem açlık hem de postprandiyal dönemde uygunsuz glukagon sekresyonu ortaya çıkabilir. Artmış glukagon düzeyleri hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi artırarak hipergliseminin sürdürülmesine katkıda bulunur. Hiperglukagonemi diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynamakta ve hastalığın yalnızca insülin eksikliği ile değil aynı zamanda α -hücre disfonksiyonu ile de karakterize olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle güncel patofizyolojik yaklaşımlar diyabeti yalnızca insülin sekresyonunun yetersiz olduğu bir hastalık olarak değil, aynı zamanda insülin ve glukagon arasındaki fizyolojik dengenin bozulduğu kompleks bir metabolik hastalık olarak tanımlamaktadır. Tip 2 diyabette inkretin etkisinin azalması, amilin sekresyonunun bozulması ve glukagon baskılanmasının yetersiz kalması birlikte değerlendirildiğinde hastalığın yalnızca β -hücre yetersizliği ile değil entero-pankreatik hormon aksındaki çok yönlü bir dengesizlik ile karakterize olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, Tip 2 diyabette inkretin etkisinin kaybı, hastalığın yalnızca insülin direnci ve β -hücre yetersizliği ile açıklanamayacağını; barsak-pankreas-karaciğer-beyin ekseninde fizyolojik senkronizasyonun bozulduğunu gösteren temel patogenetik düğüm noktalarından biridir. GIP'e gelişen β -hücre direnci, azalmış GLP-1 sekresyonu ve artmış DPP-4 aracılığıyla sonucunda postprandiyal dönemde olması gereken glukozaya bağımlı insülin artışı ve glukagon baskılanması yetersiz kalır; buna eşlik eden hızlı mide boşalması ve zayıflamış tokluk sinyalleri ise glisemik pikleri ve obezite-insülin direnci döngüsünü güçlendirir. Tekrarlayan postprandiyal hiperglisemi β -hücre üzerinde glukozaya ve lipotoksik stres oluşturarak inkretin yanıtını daha da zayıflatan bir kısır döngü başlatır ve hastalık progresyonunu hızlandırır. Güncel kılavuzların inkretin temelli tedavilere (özellikle GLP-1 reseptör agonistleri ve dual agonistler) tedavi algoritmalarında öncelik vermesi, bu patofizyolojik gerçeğin klinik pratiğe yansımalarıdır.

Kaynaklar

1. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):5-21.
2. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153-65.
3. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev.* 2007;87:1409-39.
4. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-57.
5. Nauck MA et al. Preserved incretin activity of GLP-1 but not GIP in T2DM. *J Clin Invest.* 1993;91:301-7.
6. Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101309.
7. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet. *Diabetes.* 2009;58:773-95.

TİP 2 DİYABET PATOGENEZİNDE İNKRETİN SİSTEMİ VE ENTERO-PANKREATİK HORMON ETKİLEŞİMİ

8. Holst JJ, Rosenkilde MM. The incretin system in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63:531-40.
9. Campbell JE, Drucker DJ. Islet α cells and glucagon. *Cell Metab*. 2021;33:51-65.
10. Young AA. Amylin physiology. *Diabetes Care*. 2005;28:1967-75.
11. Hay DL et al. Amylin pharmacology. *Physiol Rev*. 2015;95:1237-79.
12. Hull RL et al. Islet amyloid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3629-43.
13. Westermark P et al. Islet amyloid polypeptide. *Physiol Rev*. 2011;91:795-826.
14. Cao P et al. Islet amyloid in type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19:173-89.
15. Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes. *J Clin Invest*. 2012;122:4-12.
16. Holst JJ et al. Insulin and glucagon: partners for life. *Diabetologia*. 2017;60:2113-24

**OBEZİTE
PATOGENEZİNDE
İNCRETİNERJİK
ETKİ**

İN
D
B
M

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

GİRİŞ

Obezite, enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki kronik dengesizliğin ötesinde; gastrointestinal sistem, pankreas, santral sinir sistemi (SSS), adipöz doku ve immün-metabolik ağların karşılıklı etkileşimiyle şekillenen kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda bu çoklu organ etkileşimlerini açıklamada bağırsak kaynaklı hormonların merkezi rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu hormonlar arasında yer alan inkretinler, yalnızca glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde değil aynı zamanda iştah kontrolü, enerji dengesi ve yağ dokusu biyolojisinde de kritik rol oynamaktadır.

İnkretin etkisi, oral glukoz yükünün aynı glisemik profili oluşturacak intravenöz glukoz uygulamasına kıyasla daha güçlü bir insülin yanıtı oluşturmasını ifade eder. Bu etkinin başlıca mediyatörleri glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) hormonlarıdır. Bu hormonlar pankreatik β -hücrelerden glukozla bağımlı insülin salınımını artırırken aynı zamanda gastrik boşalma, iştah regülasyonu ve enerji homeostazi üzerinde de etkili olmaktadır.

İnkretin temelli farmakolojik tedavilerin klinikte sağladığı belirgin kilo kaybı, inkretin sisteminin obezite patogenezindeki rolünü daha görünür hâle getirmiştir. GLP-1 reseptör agonistleri ve GIP/GLP-1 dual agonistleri ile yapılan klinik çalışmalarda %15–25'e ulaşan kilo kaybı ve kardiyometabolik riskte anlamlı azalma bildirilmiştir. Bu bulgular, bağırsak-beyin-pankreas eksenindeki sinyallemenin enerji dengesi üzerindeki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır.

İnkretinler

İnkretin sisteminin periferik kaynağı, intestinal epitel içine serpiştirilmiş enteroendokrin hücrelerdir (EEC). K-hücreleri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumda yerleşik olup GIP üretir; L-hücreleri ise ileum ve kolonda daha yoğundur ve GLP-1 başta olmak üzere PYY ve oksintomodulin gibi peptidleri sentezler. Bu hücreler klasik endokrin bezlerden farklı olarak, lümen içeriğini doğrudan algılayan kemoreseptif yapılara sahiptir. Apikal yüzeylerindeki taşıyıcılar ve G-protein bağlı reseptörler aracılığıyla glukoz (SGLT1), uzun zincirli yağ asitleri (FFAR1/GPR40), monoasilgliseroller, aminoasitler, ayrıca kısa zincirli yağ asitleri

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

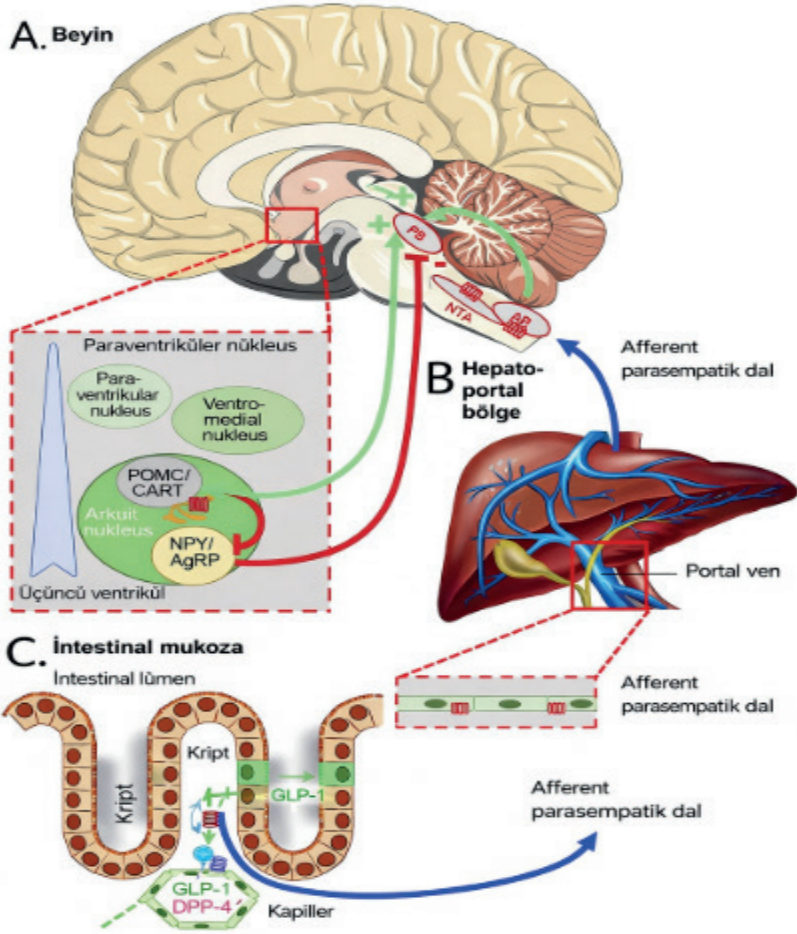
(FFAR2/3) ve sekonder safra asitleri (TGR5) gibi sinyalleri algırlarlar.

Besin alımıyla birlikte bu sensörlerin aktive olması, hücre içi Ca^{2+} artışı, cAMP yükselmesi ve veziküler ekzositoz yoluyla inkretinlerin hızla dolaşıma verilmesini başlatır. Önemli bir fizyolojik özellik, sekresyonun yalnız kimyasal değil mekanik (distansiyon), nöral (enterik ve vagal) ve parakrin uyarılarla da modüle edilmesidir. Böylece inkretin salınımı, öğünün bileşimi, hacmi ve bağırsakta ilerleme hızı ile hassas biçimde eşleşir. Bu dinamik eşleşme, obezitede sık görülen hızlı gastrik boşalma ve distal bağırsak uyarısının azalması durumlarında sekresyon profilinin bozulmasına zemin hazırlar.

İnkretinlerin temel etkileri, GLP-1 reseptörü (GLP-1R) ve GIPreseptörü (GIPR) üzerinden yürür. Her iki reseptör de Gs proteinine kenetli olup cAMP artışı pankreasın β -hücresinden glukozaya bağımlı insülin salınımını artırır. "Glukoza bağımlılık", hipoglisemi riskini sınırlayan temel güvenlik mekanizmasıdır. GLP-1, özellikle hiperglisemide glukagon sekresyonunu baskılama eğilimindedir. GLP-1R aktivasyonu, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve ince bağırsağa besin geçiş hızını düzenler. GLP-1R, beyin sapı ve hipotalamusta yoğun olup tokluk, iştah baskılanması ve ödül devrelerinin modülasyonu ile ilişkilidir.

GLP-1'in önemli bir bölümü endokrin yolla kana geçse de, fizyolojik etkinin anlamlı kısmı nörokrin/parakrin iletimle oluşur. GLP-1, intestinal mukozada kapiller dolaşıma geçerken DPP-4 tarafından kısmen inaktive edilir. Bununla birlikte, hepato-portal bölgede bulunan GLP-1 reseptörleri ve vagal afferent parasempatik lifler aracılığıyla sinyal beyin sapındaki soliter traktus çekirdeği ve area postrema'ya taşınır. Buradan hipotalamustaki arkuat nükleus (POMC/CART ve NPY/AgRP nöronları), ventromedial ve paraventriküler nükleuslar uyarılarak tokluk sinyali güçlendirilir ve enerji alımı baskılanır. (Şekil 1). Bu yol, postprandiyal tokluk hissini hızla oluşmasını sağlar. Obezitede bu nöral entegrasyonun duyarlılığının azalması, daha yüksek kalori alımına rağmen tokluk sinyalinin yetersiz kalmasına katkıda bulunabilir. Bu çoklu hedef dağılımı, inkretin sistemini yalnız "insülinotropik" değil, enerji dengesi düzenleyicisi konumuna yerleştirir.

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ



Şekil 1: GLP-1 Aracılı Bağırsak–Beyin Eksenini ve Hepato-portal GLP-1 Reseptörlerinin Nöral Sinyal Yolaklarına Katkısı

Obezitede İnkretinlerin Patogenezdeki Yeri

İnkretin sistemi, fizyolojik koşullarda besin alımı ile pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi arasında zamanlanmış ve senkronize bir iletişim kurarak enerji homeostazını düzenler. Bu sistem; postprandiyal insülin yanıtını glukoza bağımlı biçimde artırır, gastrik boşalmayı yavaşlatır. Vagal afferentler ve beyin sapı çekirdekleri üzerinden hipotalamik tokluk merkezlerini uyarır ve böylece enerji alımını sınırlar. Obezitede ise bu ince ayarlı ağ, yalnızca zayıflamakla kalmaz; patogenezin aktif bir bileşeni haline gelir.

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

Obeziteli bireylerde inkretin etkisinin azalması, üç temel düzeyde ortaya çıkar: sekresyonun bozulması, hedef dokularda inkretin direnci ve artan enzimatik yıkım. Hızlanmış gastrik boşalma ve proksimal bağırsakta baskın emilim nedeniyle distal ileum ve kolondaki L-hücreleri yeterince uyarılamaz; postprandiyal GLP-1 pikleri küntleşir. Bu durum, öğün sonrası oluşması gereken güçlü tokluk sinyalinin zayıf kalmasına ve kısa aralıklarla yeniden yeme isteğine zemin hazırlar. Klinik olarak "porsiyon kontrolünde zorlanma" ve "sık yeme davranışı"nın altında yatan fizyolojik temellerden biri budur.

Bununla eş zamanlı olarak, vagal afferent lifler ve beyin sapındaki Nucleus Tractus Solitarius üzerinden hipotalamusa iletilen GLP-1 sinyallerine karşı santral duyarsızlaşma gelişir. Arkuat nükleustaki POMC/CART nöronlarının aktivasyonu yetersiz kalırken, NPY/AgRP baskılanması eksik olur. Sonuçta tokluk eşiği yükselir ve daha fazla enerji alımı gerekir. Yani obezitede sorun yalnız inkretinlerin az salgılanması değil, beynin bu sinyali yeterince algılayamamasıdır.

Pankreatik düzeyde ise kronik hiperglisemi, lipotoksisite ve metabolik stres; β -hücre GLP-1R ve GIPR sinyal iletimini zayıflatır. "Glukoza bağımlı insülinotropik etki" etkinliğini kaybeder ve kompensatuvar hiperinsülinemi gelişir. Hiperinsülinemi lipogenezi artırarak yağ depolanmasını kolaylaştırır ve kilo artışını pekiştirir. Böylece inkretin direnci, obeziteyi sürdüren metabolik döngünün parçası haline gelir.

Bu tabloya visseral yağ dokudan artmış DPP-4 salınımı eklenir. DPP-4, GLP-1 ve GIP'i hızla inaktive ederek biyoyararlanımı azaltırken; aynı zamanda proinflamatuvar bir adipokin gibi davranarak metabolik bozulmayı derinleştirir. Böylece inkretin sistemi hem nicelik hem nitelik açısından baskılanır.

Fizyolojide K-hücrelerinden salınan GIP, glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artıran başlıca inkretindir; ancak obezitede ve insülin direnci ortamında bu klasik insülinotropik etkinin belirgin biçimde zayıfladığı gösterilmiştir. Erkendönem insan çalışmalarında, obeziteli ve tip 2 diyabetli bireylerde GIP infüzyonuna karşı β -hücre yanıtının anlamlı derecede azaldığı, buna karşın GLP-1 yanıtının daha iyi korunduğu rapor edilmiştir. Bu durum, pankreatik düzeyde GIP/GIPR desensitizasyonu ve post-reseptör sinyal kusuru kavramını gündeme

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

getirmiştir. Obezitede GIP, insülinotropik rolünün ötesine geçerek enerji depolanmasını kolaylaştıran bir sinyal ağına dönüşebilir. Kronik hiperglisemi, lipotoksisite ve hiperinsülinemik ortam; pankreatik β -hücrelerde GIPR sinyal iletiminde desensitizasyona yol açar. Bu durum, GIP'in insülinotropik etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır; yani fizyolojide pankreas üzerinde "yararlı" olan etki, obezitede belirgin biçimde zayıflar. Böylece GIP, pankreatik düzeyde işlevsel etkinliğini kaybederken, periferik dokulardaki etkileri görece daha baskın hâle gelir. Bu periferik etkilerin başında adipöz doku gelir. Adipositlerde GIPR ekspresyonu mevcuttur ve GIP sinyali:

- Lipoprotein lipaz aktivitesini artırabilir,
- Trigliserid depolanmasını kolaylaştırabilir,
- Lipogenezi destekleyebilir.

Dolayısıyla obezitede GIP, pankreasta zayıflayan ama yağ dokusunda enerji depolanmasını teşvik eden bir profile kayabilir. Bu durum literatürde sıklıkla **"GIP paradoksu"** olarak isimlendirilir.

Santral düzeyde ise GIP'in hipotalamik enerji dengesi ağları üzerindeki etkilerinin obezitede değiştiği ve iştah regülasyonu üzerindeki fizyolojik katkısının zayıfladığı düşünülmektedir. Böylece GIP sinyali, enerji alımını sınırlamak yerine, dolaylı yoldan enerji depolanmasını kolaylaştıran bir ortam yaratır.

Bu patofizyolojik çerçeve, GIP/GLP-1 dual-agonistlerinin (ör. tirzepatid) neden beklenenden daha güçlü kilo kaybı sağladığını açıklamada anahtar rol oynar. GIP agonizmi farmakolojik düzeyde ve bias agonizmi özellikleriyle, obezitedeki desensitize olmuş sistemi yeniden duyarlı hâle getirebilir ve GLP-1 ile sinerjik etki oluşturarak:

- Santral tokluk ağlarını güçlendirir,
- İnsülinotropik yanıtı yeniden optimize eder,
- Adipöz dokudaki metabolik akışı enerji depolama yönünden uzaklaştırır.

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, GIP biyolojisinin bu paradoksal yönünü daha da belirgin hâle getirmiştir. İlginç bir şekilde hem GIP reseptör agonizmi hem de GIP reseptör antagonizmi bazı deneysel modellerde kilo kaybı ve metabolik

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum literatürde "GIP paradoksu" olarak adlandırılmaktadır. Güncel çalışmalar, GIP reseptörlerinin özellikle hipotalamik enerji dengesi ağlarında yer alan nöronal devreleri modüle edebildiğini ve GLP-1 sinyali ile sinerjik etkileşimler oluşturabildiğini göstermektedir.

Bu yeni kavramsal çerçeve, GIP'in obezite patogenezindeki rolünün yalnız pankreatik insülinotropik etkilerle sınırlı olmadığını; aynı zamanda santral iştah regülasyonu, adipöz doku metabolizması ve enerji harcaması üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim GIP ve GLP-1 reseptörlerini eş zamanlı olarak aktive eden dual agonist moleküller ile elde edilen belirgin kilo kaybı, inkretin temelli tedavilerin obezite yönetimindeki önemini daha da artırmıştır.

Obezitede inkretinerjik sistemin patogenezdeki yeri Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo-1. Obezitede İnkretin Sistemindeki Bozulmalar

İnkretin Sistem Basamağı	Patofizyolojik Sonuç	Klinik Yansıma
Enteroendokrin (L/K hücre) sekresyonunun azalması	GLP-1 ve GIP postprandiyal piklerinin küntleşmesi	Yetersiz tokluk, sık yeme eğilimi
Vagal afferent - beyin sapı (NTS) iletiminin zayıflaması	Tokluk sinyalinin santrale yetersiz iletilmesi	Tokluk eşliğinin yükselmesi, artmış enerji alımı
Hipotalamik inkretin yanıtının azalması	POMC/CART aktivasyonunun yetersizliği, NPY/AgRP baskılanamaması	Porsiyon kontrolünde zayıflık, iştah artışı
Pankreatik β -hücre inkretin direnci	Glukoza bağımlı insülinotropik etkinin kaybı	Hiperinsülinemi ve artmış lipogenez
GIP reseptör desensitizasyonu (GIP paradoksu)	Pankreatik etkinin azalması, adipöz etkinin korunması	Yağ depolanmasının kolaylaşması

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

Artmış DPP-4 aktivitesi (adipokin etkisi)	İnkretinlerin hızlı yıkımı ve biyoyararlanım kaybı	İnflamasyon artışı ve inkretin etkisinin zayıflaması
Hızlanmış gastrik boşalma	Distal bağırsak uyarısının azalması	GLP-1 sekresyonunun azalması, erken glisemik pikler
Bağırsak-beyin-pankreas senkronizasyonunun bozulması	Enerji homeostaz sinyallerinde uyumsuzluk	Kronik pozitif enerji dengesi ve kilo artışı

Sonuç olarak,

Obezitede inkretin sistemi zayıflamış ve etkisi azalmış bir düzenleyici ağ hâline gelir. GLP-1 ve GIP'in yeterli oranda ve zamanında salgılanamaması, beyne iletilen tokluk sinyalinin zayıflaması ve pankreasta inkretin yanıtının bozulması; daha fazla yeme ve daha kolay yağ depolanması ile sonuçlanır. Visseral yağ dokudan artan DPP-4 aktivitesi de inkretinlerin etkisini daha da azaltarak bu durumu pekiştirir. Özellikle GIP ekseninin pankreasta etkisini kaybedip yağ dokuda etkin kalması, obezitede enerji depolama yönünü güçlendirir. Bariatrik cerrahi ve inkretin temelli ilaçlarla sağlanan belirgin kilo kaybı, bu sistemin obezite patogenezinde merkezî bir rol oynadığını açıkça göstermektedir. Bu nedenle inkretinler, obezitenin hem önemli bir nedeni hem de güçlü bir tedavi hedefidir.

Kaynaklar

- Alcaino C, Reimann F, Gribble FM. Incretin hormones and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(1):1-8.
- Holst JJ. GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. *Nat Metab.* 2024;6(10):1866-1885.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvayl, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.

OBEZİTE PATOGENEZİNDE İNKRETİNERJİK ETKİ

5. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
6. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic disease. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl 3):5-29.
7. Holst JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 and the regulation of glucose homeostasis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(8):423-430.
8. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: implications for obesity treatment. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):557-570.
9. Brierley DI, Holt MK, Singh A, de Araujo A, Vergara M, Afaghani MH, et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab*. 2021;3(2):258-273.
10. Rabbani N, Thornalley PJ. Unraveling the impaired incretin effect in obesity and type 2 diabetes: role of hyperglycemia-induced glycolytic overload. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111905.
11. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) as a novel adipokine: implications for metabolic diseases. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306.
12. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301-307.
13. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-742.
14. Hansotia T, Maida A, Flock G, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, et al. Extraprostatic incretin receptors modulate body weight and adiposity. *Endocrinology*. 2007;148(6):2688-2696.
15. Finan B, Ma T, Ottaway N, Müller TD, Habegger KM, Heppner KM, et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra151.
16. Campbell JE, Drucker DJ. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and obesity. *Cell Metab*. 2023.
17. Davies I, Tan TM. Targeting the GIP receptor for obesity therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2023.
18. Gutgesell RM et al. GIP receptor signaling and central regulation of body weight. *Nat Metab*. 2025.

***DIYABET
TEDAVİSİNDE
İNKRETİNERJİK
MOLEKÜLLER***

**İN
K
R
E
T
İ
N
E
R
J
İ
K
M
O
L
E
K
Ü
L
L
E
R**

DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

İnkretin sistemi, son yıllarda tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde önemli bir odak haline gelmiştir. İnkretinler, besinlerin ağız yoluyla alınmasına yanıt olarak bağırsak mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilerek dolaşıma salgılanan ve pankreatik beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salgılanmasını artırarak kan glukoz düzeylerini düşüren moleküllerdir. Önceki bölümlerde özetlendiği gibi İki inkretin hormonu tanımlanmıştır: glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1). GLP-1, glukoz düşürücü etkileri ve mide boşalmasını yavaşlatma ile glukagon salgısını baskılama yeteneği nedeniyle hem tip 2 diyabet hem de obezite tedavisi için özel bir ilgi konusudur. Eksenatid'in 2005'de tip 2 diyabet tedavisi için onay olarak kullanıma girmesinden sonra liraglutide 2010 yılında önce tip 2 diyabet tedavisi için ardından da 2014 yılında 3.0 mg dozuyla obezite tedavisi için onay olarak kullanıma girdi.

GLP-1bazlı bir tedaviyekarar verildiğinde, hastanın komorbiditeleride göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçlar; aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) varlığında, Kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığında, HbA1C hedef değerinde oldukça üzerinde olduğu durumlarda tek başına veya diğer glukoz düşürücü ajanlarla birlikte kullanılabilir. Kilo kaybı sağlanması ve hipoglisemiye neden olmaması avantajları arasındadır.

Hiperglisemisi ön planda olan hastalarda, kısa etkili GLP-1 bazlı tedavilerden ziyade uzun etkili GLP-1 bazlı tedaviler önerilmektedir. Yapılan çalışmalara göre ülkemizde şu anda inkretin bazlı ajanların glisemik etkinlik sıralaması şu şekilde özetlenebilir.

Tirzepatid 5-15 mg haftalık sc > Semaglutid 1 mg haftalık sc> dulaglutid 1.5 mg haftalık sc = liraglutide 1.8 mg günlük sc> exenatid 10 mg günde 2 kez sc = lixisenatid günlük sc (tablo 3)

GLP-1 bazlı tedaviye başlanan çoğu hastada, mevcut antidiyabetik ajan(lar)ın dozunda bir azaltma gerekli olmamakla birlikte tüm hastalar hipoglisemi olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. Hipoglisemi riski, insülin, sülfonilüre veya meglitinid kullanan hastalarda daha yüksektir. GLP-1 bazlı ajanlar insülin ile birlikte kullanılabilir. GLP-1 reseptör agonistlerinin, uzun etkili insülin ile kombine formları da bulunmaktadır. Hipoglisemi riski olan hastalarda GLP-1 bazlı

DİYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

tedaviler ekleneceğinde insülin ve sulfonilüre gibi hipoglisemik ajanların dozunda azaltma yapmak yerinde bir davranış olacaktır.

Meta analizler sonuçlarına göre GLP-1 reseptör agonistleri, oral ajanlara eklendiğinde HbA1C'yi yaklaşık % 0,5 ila 1,8 oranında düşürmüştür ve oral ajanlardan veya bazal insülininden daha fazla HbA1C düşüşü sağlamışlardır.

GLP-1 RA'ların etkinliği ve güvenliği büyük ölçüde faz-3 randomize kontrollü klinik çalışma ile gösterilmiştir. Her molekül için birden fazla randomize kontrollü çalışmayı içeren geniş araştırmalar yürütülmüştür. Bunlar arasında LEAD (liraglutid), SUSTAIN (semaglutid), AWARD (dulaglutid), DURATION (exenatid) ve GetGoal (lixisenatid) çalışmaları öne çıkmaktadır (tablo 1).

Tablo 1: GLP-1 reseptör agonistleri: Faz-3 klinik çalışmaların özeti

İlaç	Klinik çalışma programı	Başlıca faz-3 çalışmaları	Hasta popülasyonu	HbA1c değişimi	Kilo etkisi	Önemli bulgular
Semaglutid	SUSTAIN	SUSTAIN-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Metformin ± OAD veya insülin	-1.0 – -1.8 %	-3 – -6 kg	Güçlü glisemik kontrol ve belirgin kilo kaybı
Liraglutid	LEAD	LEAD-1-6	Metformin, SU veya TZD kombinasyonu	-1.0 – -1.5 %	-2 – -3 kg	Glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk azalması
Dulaglutid	AWARD	AWARD-1-11	Metformin ± diğer OAD veya bazal insülin	-0.8 – -1.5 %	-2 – -3 kg	Haftalık uygulama ile etkili glisemik kontrol
Exenatid (haftalık)	DURATION	DURATION -1-6	Metformin ± diğer OAD	-0.8 – -1.3 %	-2 – -3 kg	Haftalık formülasyon ile daha stabil glisemik kontrol
Lixisenatid	GetGoal	GetGoal-Mono, GetGoal-S, GetGoal-L vb.	OAD veya bazal insülin tedavisi	-0.5 – -1.0 %	-1 – -2 kg	Postprandial glisemi üzerinde belirgin etki

DİYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

GLP-1 bazlı tedavilerin avantajlarından biri kilo kaybı sağlanabilmesidir. Bu etki lixisenatid ve dulaglutidde çok belirgin değilken diğer ajanlarla farklı boyutlarda kilo kaybının olduğu gösterilmiştir.

Bu ajanların kardiyovasküler güvenlik çalışmaları çalışmaları tablo 2 de özetlenmiş olup tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler açıdan oldukça güvenli hatta pozitif etkilere sahip ajanlar olduğu söylenebilir.

Tablo 2: GLP-1 reseptör agonistlerinin kardiyovasküler klinik sonuçları çalışmaları

İlaç	Çalışma	Hasta sayısı	Popülasyon	Takip süresi	Temel sonuç
Liraglutid	LEADER	9340	Yüksek KV riskli T2DM	3.8 yıl	MACE %13 azalma
Semaglutid	SUSTAIN-6	3297	Yüksek KV riskli T2DM	2.1 yıl	MACE %26 azalma
Dulaglutid	REWIND	9901	KV hastalık ± risk faktörü	5.4 yıl	MACE %12 azalma
Exenatid ER	EXSCEL	14752	Geniş T2DM popülasyonu	3.2 yıl	KV güvenlilik gösterildi
Lixisenatid	ELIXA	6068	Akut koroner sendrom sonrası T2DM	2.1 yıl	KV nötr etki

Mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde bazı GLP-1 bazlı ajanlar renal koruyucu etkiler göstermekte ancak retinopati açısından olumlu sonuçlar göstermemektedir. Kardiyovasküler sonuçlarını değerlendirirken üzere planlanmış çalışmalarda, dulaglutid, liraglutid, subkutan semaglutid ve tirzepatid renal koruyucu etkiler gösterirken, subkutan semaglutid ile retinopati progresyonunda bir artış gözlemlenmiştir.

Bu nedenle GLP-1 RA bazlı tedavi başlanması planlanan hastalarda tedaviye başlamadan önce; yeni veya progrese olan retinopati belirtileri varsa, önceki 12 ayda retinopati değerlendirmesi yapılmamışsa göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

GLP-1 agonistlerinin glisemik etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar tablo üçte özetlenmiştir. (Tablo 3)

DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Tablo 3: GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğini karşılaştıran klinik çalışmalar

Çalışma	Karşılaştırılan ilaçlar	Hasta sayısı	Süre	Başlıca sonuç
SUSTAIN-7	Semaglutid vs Dulaglutid	1201	40 hafta	Semaglutid daha fazla HbA1c ve kilo azalması
DURATION-6	Exenatid haftalık vs Liraglutid	911	26 hafta	Liraglutid HbA1c düşüşünde daha etkili
LEAD-6	Liraglutid vs Exenatid günde 2 kez	464	26 hafta	Liraglutid HbA1c düşüşünde üstün
AWARD-6	Dulaglutid vs Liraglutid	599	26 hafta	HbA1c düşüşü benzer, dulaglutid non-inferior
SUSTAIN-3	Semaglutid vs Exenatid ER	813	56 hafta	Semaglutid HbA1c ve kilo azalmasında üstün

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde GLP-1 reseptör agonistlerinin: güçlü glisemik kontrol sağladığı, kilo kaybına yol açtığı, hipoglisemi riskinin düşük olduğu ve bazı ajanlarla kardiyovasküler faydalanımlar elde edildiği gösterilmiştir. Özellikle liraglutid, semaglutid ve dulaglutid için kardiyovasküler sonuç çalışmalarında MACE azalması gösterilmiş olması bu ajanların kardiyometabolik hastalık riski yüksek bireylerde tercih edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Özetle;

GLP-1 bazlı tedaviler HbA1c'yi yaklaşık % 0.5 ila % 1.8 oranında düşürmektedir. Bireysel farklılık göstermekle beraber kilo kaybına yol açarlar.

Dulaglutid , liraglutid , semaglutid (subkutan ve oral) , mevcut ASKH olan bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) sonuçlarını azaltmaktadır. Dulaglutid, liraglutid, subkutan semaglutid renal koruyucu etkiler gösterirken, subkutan semaglutid ile retinopati progresyonunda bir artış gözlemlenmiştir.

Genellikle gastrointestinal yan etkiler görülmektedir özellikle bulantı, kusma ve ishal hastaların %10 ila %50'sinde görülür. Hipoglisemi riski düşüktür ancak hipoglisemi riski olan ajanlarla birlikte kullanıldığında risk artmaktadır.

DİYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Tip 2 diyabet tanısı almış tüm hastalarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak kombine veya monoterapide kullanılabilirler. Başlamak için mutlak bir kontraindikasyonun olmaması gerekir. İnsülin ve sulfonilüre gibi hipglisemik ajanların dozunun riskli hastalarda GLP-1 bazlı tedavi verildiğinde azaltılması önerilir. GİS yan etkiler açısından en düşük dozdan başlanıp etkin olan doza çıkılması hedeflenmelidir. Obezite , kardiyovasküler hastalık yada risk varlığı, diyabetik böbrek hastalığı ,mash gibi eşlik eden komorbid durumların varlığı , etkin ve hipoglisemi riski olmadan glisemik kontrol isteği bu ilaçların kullanımını öne çıkarmaktadır.

Kaynaklar

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–2157
2. Meier JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:402–410
3. Hinnen D. GLP1R Agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30:202-210.
4. Drucker DJ. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and Obesity. *Diabetes Care* 2024;47:1–16
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65:1925.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026; 49:S183.
7. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503.
8. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41:258.
9. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:275.
10. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46:100.

DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

11. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B ve diğerleri. Tip 2 diyabet ve orta-şiddetli kronik böbrek hastalığı olan hastalarda dulaglutid ile insülin glargin karşılaştırması (AWARD-7): çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:605.
12. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57:1571.
13. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014; 46:406.
14. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2228.
15. Guo L, Dong X, Ma J, et al. Efficacy and safety of tirzepatide added to basal insulin in patients with type 2 diabetes in China (SURPASS-CN-INS): a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13:1015.
16. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385:2057.
17. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:524.
18. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2255.
19. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006423.
20. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:355.
21. Buse JB, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide in type 2 diabetes (DURATION-6). *Lancet*. 2013.
22. Nauck M, et al. Liraglutide versus exenatide in type 2 diabetes (LEAD-6). *Lancet*. 2009.
23. Dungan KM, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus exenatide (AWARD-1). *Lancet*. 2014.

DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

24. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome (ELIXA). NEJM. 2015.
25. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012; 344:d7771.
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311.
27. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834.
28. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2025; 392:2001.
29. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394:121.
30. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2025; 393:2409.
31. Nauck MA, Tuttle KR, Tschöp MH, Blüher M. Glukagon benzeri reseptör agonistleri ve yeni nesil inkretin bazlı ilaçlar: metabolik, kardiyovasküler ve renal faydalar. Lancet 2026; 407:892.
32. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri ile kardiyovasküler, mortalite ve böbrek sonuçları: kardiyovasküler sonuç denemelerinin sistematik incelemesi ve meta-analizi. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7:776.
33. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y ve diğerleri. Kardiyovasküler hastalığı olan kişiler için dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri: bir ağ meta-analizi. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10:CD013650.
34. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K. GLP-1 Reseptör Agonistleri ve Tip 2 Diyabette Olumsuz Serebrovasküler Sonuç Riski: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistematik İncelemesi ve Meta-Analizi. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108:1806.
35. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL ve diğerleri. Yüksek Riskli Tip 2 Diyabette Oral Semaglutid ve Kardiyovasküler Sonuçlar. N Engl J Med 2025; 392:2001.
36. Rury R Holman, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Likhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239.
37. Marc A Pfeffer, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
38. Wai KM, Mishra K, Koo E, et al. Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. Am J Ophthalmol 2024; 265:39.

DIYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

39. Buckley AJ, Tan GD, Gruszka-Goh M, et al. Early worsening of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes treated with tirzepatide: a real-world cohort study. *Diabetologia* 2025; 68:2069.
40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.

**OBEZİTE
TEDAVİSİNDE
İNKRETİNERJİK
MOLEKÜLLER**

İ
N
K
R
E
T
İ
N
E
R
J
İ
K
M
O
L
E
K
Ü
L
L
E
R

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

GİRİŞ

Faz III çalışmalarında bir veya daha fazla GLP-1 ilacı ile yapılan klinik çalışmalardan belirlenen, faydası kanıtlanmış endikasyonlar ve bozukluklar:

- Obezite
- Tip 2 diabetes mellitus
- Obstrüktif uyku apne
- Kardiyovasküler hastalık (myokart infarktüsü, kalp yetersizliği, strok)
- Metabolik karaciğer hastalığı
- Diyabetik böbrek hastalığı
- Osteoartrit

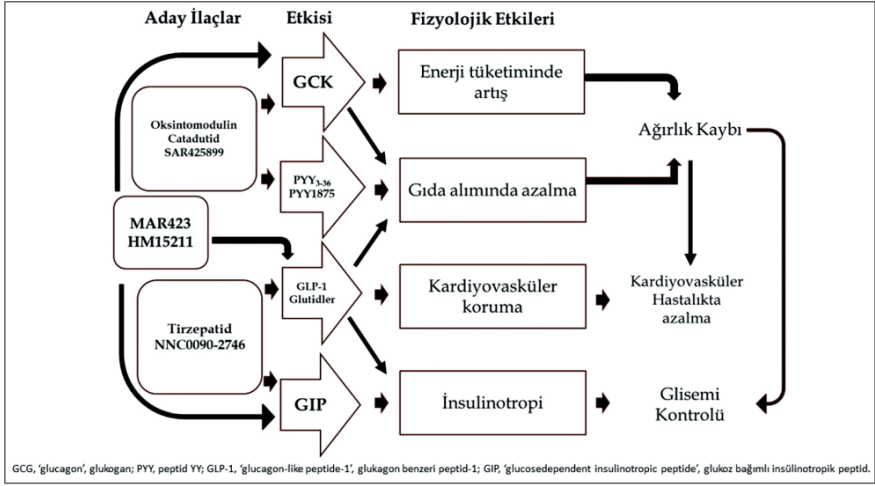
Klinik çalışmalarda araştırılmakta olan endikasyonları:

- Santral sinir sistemi hastalıkları (nörodejeneratif bozukluklar, madde bağımlılığı bozuklukları, nöropsikiyatrik hastalıklar, monogenik obezite)
- Tip 1 diabetes mellitus
- Allerjik solunum yolu hastalıkları
- Periferel arter hastalığı
- Kronik böbrek yetersizliği
- Hipertansiyon
- Psöriatrik artrit
- Alkole bağlı karaciğer hastalığı

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Taner Bayraktaroğlu ve ark.

Obezite Yönetiminde Yenilikler



ŞEKİL 2: Obezite yönetiminde farmakolojik aday ilaçlar, etki mekanizmaları, fizyolojik etkileri ve klinik sonuçları. GCG, 'glucagon', glukogan; PYY, peptid YY; GLP-1, 'glucagon-like peptide-1', glukagon benzeri peptid-1; GIP, 'glucosedependent insulinotropic peptide', glukoz bağımlı insülinotropik peptid.⁴⁹

GLUKAGON BENZERİ PEPTİD 1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ (GLP-1RA)

Glukagon benzeri peptid 1 reseptörü agonistleri, GLP-1'in karmaşık yapısal modifikasyonlarından oluşur. Bu sentetik protein preparatları, endojen GLP-1 ile kısmi veya tam amino asit dizisi homolojisi sergiler. Onları bozulmaya karşı dirençli hale getirerek yarı ömrünün uzamasına ve biyolojik aktivitesinin artmasına neden olur.

Doğal GLP-1'in biyolojik aktivitesini taklit ederek, GLP-1RA'lar GLP-1'in rolünü etkili bir şekilde yerine getirir, hipoglisemi riskini artırmadan kan şekeri seviyelerini etkili bir şekilde düşürür ve olumlu güvenlik profilleri sergiler. GLP-1RA'lar, yetişkin hastalarda tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) yönetiminde diyet ve egzersize yardımcı tedaviler olarak onaylanmıştır. Potansiyel diğer tıbbi durumların ele alınmasında umut vaat eden enjekte edilebilir hipoglisemik ajanların farmakoterapötik bir kategorisidir. Araştırmacılar bu ilaçların çok yönlü özelliklerini daha derinlemesine inceledikçe, bu ilaçların insan popülasyonlarında çeşitli hastalıklarda tedavi edici faydalar sunma potansiyeli gösterdiği görülmektedir.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Güncel ve Onaylı Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptörü Agonistleri (GLP-1RA)

Tablo-1: GLP-1 Yoluyla Etkili ve Onaylanmış Tedaviler

GLP-1 R Agonistleri	Onay Yılı	Etki Mekanizması	Endikasyonları	Kullanım Şekli	Yarılanma Süresi	Dozları	Onay Araştırma
Eksenatid	2005	GLP-1R	Tip 2 DM	Günde iki kez	2,4 saat	10 mcg/günde iki ciltaltı	AMIGO
Eksenatid ER (haftada bir)	2012	GLP-1R	Tip 2 DM	Haftada bir kez	2 hafta	2 mg/haftada bir ciltaltı	EXSCEL
Liksisenatid	2016	GLP-1R	Tip 2 DM	Günde bir kez	2 – 4 saat	20 mg/gün ciltaltı	ELIXA
Liraglutid	2010	GLP-1R	Tip 2 DM	Günde bir kez	11 – 13 saat	1,8 mg/gün ciltaltı	LEADER
Liraglutid	2014	GLP-1R	Obezite	Günde bir kez	11 – 13 saat	3,0 mg/gün ciltaltı	SCALE
Dulaglutid	2014	GLP-1R	Tip 2 DM	Haftada bir kez	108 – 112 saat	4,5 mg/hafta ciltaltı	REWIND
Semaglutid	2017	GLP-1R	Tip 2 DM	Haftada bir kez	6 – 7 gün	1,0 -2,0 mg/hafta ciltaltı	SUSTAIN-6
Semaglutid	2021	GLP-1R	Obezite	Haftada bir kez	6 – 7 gün	2,4 mg/hafta ciltaltı	SELECT
Semaglutid	2019	GLP-1R	Tip 2 DM	Günde bir kez ağızdan	24 saat	3 – 7 mg/gün ağızdan	PIONEER-6 SOUL
Tirzepatid	2025	GLP-1R/ GIPR	Tip 2 DM	Haftada bir kez	5,4 gün	15 mg/hafta ciltaltı	SURPASS CVOT
Tirzepatid	2027	GLP-1R/ GIPR	Obezite	Haftada bir kez	5,4 gün	15 mg/hafta ciltaltı	SUR-MOUNT- MMO

DM, diabetes mellitus; GLP-1, glukagon benzeri peptid 1 reseptörü “glucagon-like peptide 1 receptor”; GIPR, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid reseptörü, “glucose-dependent insulinotropic polipeptide receptor”.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

- **AMIGO-** Lecube A, Bueno M, Suárez X. Exenatida diaria y semanal: perfil clínico de dos formulaciones pioneras en la modulación incretínica [Twice-daily and weekly exenatide: clinical profile of two pioneer formulations in incretin therapy]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143 Suppl 2:23-7. Spanish. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70105-8. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25437462.
- **EXSCEL-** Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes . *N Engl J Med* 2017; 377: pp. 1228-1239.
- EXSCEL-** Neves JS, Leite AR, Mentz RJ, Holman RR, Zannad F, Butler J, Packer M, Ferreira JP. Cardiovascular outcomes with exenatide in type 2 diabetes according to ejection fraction: The EXSCEL trial. *Eur J Heart Fail*. 2025 Mar;27(3):540-551. doi: 10.1002/ehf.3478. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39381950.
- **LEADER-** Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome . *N Engl J Med* 2015; 373: pp. 2247-2257.
- **LEADER-** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes . *N Engl J Med* 2016; 375: pp. 311-322.
- **SCALE-** Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes . *N Engl J Med* 2017; 377: pp. 839-848.
- **SCALE-** Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):687-99. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):90. doi: 10.1001/jama.2015.17311. PMID: 26284720.
- **REWIND-** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
- **SUSTAIN- 6-** Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- **SELECT-** Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, Kushner RF, Marso S, Plutzky J, Brown-Frandsen K, Gronning MOL, Hovingh GK, Holst AG, Ravn H, Lincoff AM. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J.* 2020 Nov;229:61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.070008. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32916609.

- **PIONEER 6-** Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118

- **SOUL** - A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes (SOUL). *Clinicaltrials.gov.* Updated August 24, 2020. Accessed March 21, 2026. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.

- **SURPASS-CVOT-** Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM, McGuire DK, Miller D, Nauck MA, Nishiyama H, Nissen SE, Sattar N, Weerakkody G, Wiese RJ, Zinman B, Zoungas S, Basile J, Davies MJ, Giorgino F, Kellner M, Ji L, Varkonyi T, Menon V, Broder JC, Herschtal A, D'Alessio D; SURPASS-CVOT Investigators. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025 Dec 18;393(24):2409-2420. doi: 10.1056/NEJMoa2505928. PMID: 41406444.

- **SURMOUNT-MMO-** A study of tirzepatide (LY3298176) on the reduction on morbidity and mortality in adults with obesity Accessed March 21, 2026. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512>.

GLP-1RA'lar, vücutta bulunan GLP-1 ile kısmi veya tam amino asit dizisi homolojisine sahip, kolayca parçalanmayan, daha uzun yarı ömürleri olan ve daha güçlü biyolojik aktiviteye sahip sentetik protein preparatlarıdır. GLP-1'in rolünü oynayabilirler. GLP-1RA öncelikle Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır ve bağırsaklar tarafından besin alımına yanıt olarak salınan doğal olarak oluşan hormon GLP-1'in etkisini taklit ederek çalışır. GLP-1, insülin salınımını uyararak, glukagon salgısını (kan şekerini yükselten) baskılayarak ve midenin boşalma hızını yavaşlatarak kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olur, bu da tokluk hissi ve iştah azalmasına yol açar. Diyabet yönetimindeki kullanımına ek olarak, GLP-1RA'nın diğer araştırma alanlarında da potansiyel gösterdiği görülmüştür. Çalışmalar, ağırlık kaybı, NAFLD ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Ayrıca, GLP-1RA'nın diyabetli veya diyabetsiz hastalarda kardiyovasküler olay riskini azaltma potansiyeli araştırılmıştır. Herhangi bir ilaç gibi, GLP-1RA'ların da bulantı, kusma, ishal ve enjeksiyon yeri reaksiyonları dahil olmak üzere yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve zamanla iyileşme eğilimindedir. Nadir ancak ciddi yan etkiler arasında pankreatit ve alerjik reaksiyonlar yer alabilir. Obezite medikal tedavisinde

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

onaylanmış farmakolojik ajanların uygun hastalarda algoritmik seçimi şekilde gösterilmiştir.

Özet olarak; obezite tedavisinde temelde sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve birtakım davranışsal değişiklikler gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile başlar. Bununla birlikte başlangıçtan itibaren klinisyen hastalarda özellikle tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kalp hastalıkları, obstruktif uyku apnesi, semptomatik osteoartrit, hepatik steatoz gibi obezite ilişkili komplikasyonları da değerlendirmelidir.

Yaşam tarzı değişikliği ile 3-6 aylık bir periyotta hedeflenen kilo kaybı sağlanamıyorsa ve de vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² veya VKİ 27-29.9 kg/m² ve beraberinde obezite ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda farmakolojik ajan olarak GLP-1 bazlı tedaviler düşünülebilir. Bu komorbiditeler kardiyovasküler hastalık veya tip 2 diyabet varlığı, hipertansiyon, dislipidemi, obstruktif uyku apne sendromu, metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı ve osteoartrittir. Bu komorbid durumlardan birinin varlığı VKİ >27 olan bireyde GLP-1 bazlı tedavilere başlamak için yeterlidir.

Obezite tedavisinde kullanılan GLP-1RA'dan liraglutidin başlangıç dozu 0.6 mg/gün (sc) olup doz hastada görülen etkinlik ve yan etki durumuna göre kademeli olarak artırılarak 3 mg/güne kadar çıkılabilir. Semaglutid, haftada 1 kez 0.25 mg (sc) başlanıp kademeli olarak 2.4 mg/haftaya çıkılabilir. Tirzepatidin haftada bir kez 5,10,15 mg (sc) formları olup 2.5 mg/hafta başlanarak doz artırılır (Tablo 2).

GLP-1 RA'nun farklı gruplarında kilo kaybı farklı oranlarda bildirilmektedir. Örneğin Liraglutid 3 mg ile yapılan SCALE IBT çalışmasında, 56 haftada %75 luk bir kilo kaybı sağlanmıştır. Semaglutid ile yapılan STEP 4 çalışmasında 2.4 mg sc semaglutid ile 20 haftada %10.6 'lık bir kilo kaybı sağlanırken tedavinin 48 haftalık devamı ile 20-68 haftalar arasında % 7.9 luk kilo kaybı izlendi, plasebo grubunda % 6.9'lık kilo artışı saptandı. STEP 2 çalışmasında ise 68 haftalık semaglutid 2.4 mg tedavisi ile diyabet ve obezitesi bulunanlarda % 9.6'lık bir kilo kaybı izlenmiştir. STEP 3'de ise semaglutid ile kilo kaybı %16 iken plasebo grubunda kilo kaybı % 5.7 olarak bulunmuştur. Tirzepatid ile yapılan devam çalışmalarına bakıldığında; SURMOUNT 3 çalışmasında obezite tedavisinin idamesinde 72 haftalık süreçte tirzepatid grubunda %21.2'lık kilo

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

kaybı gözlenirken plasebo grubunda % 3.3 kilo alımı gözlenmiştir. SURMOUNT 4 çalışmasında 36 haftada ortalama % 20.9'luk bir kilo kaybı izlenirken, 88 haftaya kadar devam eden grupta tirzepatid ile %5.5'luk bir kilo kaybı daha izlenirken plasebo grubunda % 14'lük bir kilo alımı izlenmiştir. SURMOUNT 5 çalışmasında Tirzepatid 10 ve 15 mg haftalık sc formları kilo kaybı açısından semaglutid 1.7 ve 2.4 mg haftalık sc formuna göre daha etkili bulunurken (tirzepatid ile -20.2% (95% confidence interval [CI], -21.4 to -19.1) ve semaglutid ile -13.7% (95% CI, -14.9 to -12.6) (P<0.001)) , STEP UP çalışmasında ise Semaglutidin yeni geliştirilen 7.2 mg lık haftalık sc formu , Semaglutid 2.4 mg haftalık sc 'a göre kilo kaybı açısından üstün bulunmuştur.

Bu grup ilaçların en sık yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastalarda bulantı, kusma, ishal, kabızlık, dispepsi görülebilir. Allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Gebelik, laktasyon, medüller tiroid kanseri ve MEN 2 öyküsü, gastroparezi, kontrendikasyonları arasında yer alır. Pankreatit öyküsü olan ve riski devam eden hastalarda verilmemelidir. Pankreatit öyküsü olup durumu çözümlenmiş hastalarda ise hasta bazında ayrıntılı ve dikkatli değerlendirme gerekmektedir. Hastaları takip ederken akut pankreatit, safra yolu ve safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi ve gastrointestinal yan etkilere bağlı dehidratasyon gelişimi açısından dikkat edilmelidir. Literatürde GLP-1 RA kullanımı ile nonarteritik anterior iskemik optik nöropati vakaları bildirilmiş olup, hastalar retinopati progresyon riski açısından da takip edilmelidirler. Gastrik boşalmayı geciktirmesi nedeni ile anestezi gerektiren cerrahi prosedürler öncesi ilaç kesilmelidir. İleri yaş gibi riskli bireylerde kilo kaybının yanında olası sarkopeniden korumak özellikle dikkat edilmesi gereken husustur. Bu nedenle bu bireylerde kilo kaybını sağlayıp devam ettiren mümkün olan en düşük dozda tedaviye devam etmek , günlük yeterli protein alımını karşılatıp özellikle direnç egzersizleri ile sarkopeni riskini azaltmak son derece önemlidir.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Tablo 2: Obezitenin medikal tedavisinde kullanılan GLP-1 RA'ları ve Dual etkili GLP-1 ve GIP reseptör agonisti

	Doz	Ortalama kilo kaybı *	Kontrendikasyon
Liraglutid	Başlangıç dozu 0.6 mg/gün (sc) olup kademeli (1.2, 1.8, 2.4) olarak 3 mg/güne kadar artırılır.	% 6.4-%75	Gebelik Medüller tiroid kanseri öyküsü MEN 2 sendrom öyküsü Pankreatit öyküsü ♦ Emzirme Gastroparezi, inflamatuvar barsak hastalığı [⌘]
Semaglutid	Başlangıç dozu haftada 1 kez 0.25 mg (sc) olup kademeli (0.5, 1,1.7) olarak 2.4 mg/haftaya artırılır	% 14.9-%16	Gebelik Medüller tiroid kanseri öyküsü MEN 2 sendrom öyküsü Pankreatit öyküsü ♦ Emzirme Gastroparezi, inflamatuvar barsak hastalığı [⌘]
Tirzepatid	Başlangıç dozu haftada 1 kez 2.5 mg (sc) olup kademeli (5,10) olarak 15 mg/haftaya artırılır	% 20.9 (72 haftalık tedavi)	Gebelik Medüller tiroid kanseri öyküsü MEN 2 sendrom öyküsü Pankreatit öyküsü ♦ Emzirme Gastroparezi, inflamatuvar barsak hastalığı [⌘]

♦ Pankreatit öyküsü olan ve riski devam eden hastalarda verilmemelidir. Pankreatit öyküsü olup durumu çözümlenmiş hastalarda ise hasta bazında ayrıntılı ve dikkatli değerlendirme gerekmektedir.

⌘ Ciddi inflamatuvar barsak hastalığı ve gastroparezi vakalarında kullanılmamalıdır.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

YENİ GLP-1RA Tedavileri

Tablo 3: Gelecekteki Obezite İlaçları Geliştirme Aşamaları

İsim	Doz		Etki mekanizması	Şirket	Beklenen tamamlanma tarihi	Klinik Araştırmalar	Diğer belirtiler
Faz 3 obezite çalışmaları							
Semaglutid*	50 mg	PO, OD	GLP-1 RA	Novo Nordisk	Tamamlanmış	NCT05035095	Faz 3 - Tip 2 Diyabet
Orforglipron	NA	PO, OD	GLP-1 RA	Eli Lilly	Eylül-2027	NCT05869903	Faz 3 - Tip 2 Diyabet, Tip 2 Diyabette Kardiyovasküler Sonuçlar
Semaglutid	72 mg	SC, OW	GLP-1 RA	Novo Nordisk	NA	NA	NA
Tirzepatid*	5-15 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA	Eli Lilly	Tamamlanmış	NCT04184622	Faz 3 - Tip 2 Diyabet, HFpEF, OSA, Tip 2 Diyabette Kardiyovasküler Sonuçlar, Obezitede Morbidite ve Mortalite Faz 2 - MASH, Kronik Böbrek Hastalığı
CagriSema	2,4 mg/2,4 mg	SC, OW	GLP-1 RA + Amylin RA	Novo Nordisk	Ekim-2026	NCT05567796	Faz 3 - Tip 2 Diyabet, Kardiyovasküler Sonuçlar
Survodutide	3,6-6 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Boehringer Ingelheim	Tamamlanmış	NCT04667377	Faz 2 - Tip 2 Diyabet, MASH
Mazdutide	4-6 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Innovent Biyolojik Ürünleri	Nisan-2024	NCT05607680	Faz 3 - Tip 2 Diyabet Faz 1 Kronik Böbrek Hastalığı
Mazdutide	9 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Innovent Biyolojik Ürünleri	Eylül 2025	NCT06164873	NA
Retatrutid	4-12 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA + GCG RA	Eli Lilly	Mayıs-2026	NCT05929066	Faz 3 - Tip 2 Diyabet, Osteoartrit Faz 2 - Kronik Böbrek Hastalığı

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

İsim	Doz		Etki me-kanizması	Şirket	Beklenen tamam- lanma tarihi	Klinik Araş- tırmalar	Diğer belirtiler
Faz 2 obezite çalışmaları							
Danug- lipron	40–200 mg	PO, BD	GLP-1 RA	Pfizer	Tamam- lanmış	NCT04707313	NA
Cagrilintide	0,3–4,5 mg	SC, OW	Amylin RA	Novo Nor- disk	Tamam- lanmış	NCT03856047	Aşama 1 - MASH
PYY1875	0,03–2,4 mg	SC, NA	PYY RA	Novo Nor- disk	Tamam- lanmış	NCT03707990	NA
Efinopeg- dutid	5–10 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Hanmi İlaç	Tamam- lanmış	NCT03486392	Faz 2 - Tip 2 Diya- bet, MASH, MASLD
Pemvidu- tide	1,2–2,4 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GCG RA	Altim- mune	Tamam- lanmış	NCT05295875	Faz 2 - MASH, MASLD Faz 1 – T2D
AMG 133	NA	SC, ayda bir kez	GLP-1 RA + GIP reseptör antago- nisti	Amgen	Ocak 2025	NCT05669599	NA
NNC0165- 1875 + Semaglutid	1–2 mg + 2,4 mg	SC, 2 ila 4 hafta- da bir	GLP-1 RA + PYY RA	Novo Nor- disk	Tamam- lanmış	NCT04969939	NA
Dapigliutid	4–6 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GLP2 RA	Zea- land Phar- ma	Ağustos 2024	NCT05788601	NA
Bimagru- mab + Semaglutid	30 mg/kg + 1–2,4 mg	IV, 4 haftada bir (Bi- magru- mab) + SC, OW	Aktivin reseptör II inhibisyonu + GLP-1 RA	Ver- sanis Biyog- rafisi	Eylül-2025	NCT05616013	NA
S-309309	NA	PO, OD	MGAT2	Shio- nogi	Ma- yıs-2024	NCT05925114	NA
Faz 1 obezite çalışmaları							
CT-996	NA	PO, OD	GLP-1 RA	Car- mot Te- rapötikleri	Ka- sim-2024	NCT05814107	NA
Uzun et- kili amilin agonisti	NA	NA	Amylin RA	Eli Lilly	NA	NA	NA
AZD6234	NA	SC, OW	Amylin RA	Astra- Zeneca	Ara- lık-2025	NCT05511025	NA
ZP8396	NA	SC, OW	Amylin RA	Zea- land Phar- ma	Ma- yıs-2024	NCT05613387	NA
HM15136	NA	SC, frekans belirtil- memiş	Glukagon RA	Hanmi İlaç	Tamam- lanmış	NCT04032782	NA

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

İsim	Doz		Etki me- kanizması	Şirket	Beklenen tamam- lanma tarihi	Klinik Araş- tırmalar	Diğer belirtiler
NNC0165-1562	NA	SC, OW	PYY RA	Novo Nor-disk	Tamam- lanmış	NCT02568306	NA
Y-14	9-36 mg	SC, OW/2 haftada bir	PYY RA	Zihipp	Tamam- lanmış	NCT0367311	NA
VK2735	NA	PO, sıklığı belirtilmemiş	GLP-1 RA + GIP RA	Viking Terapi-leri	NA	NA	Aşama 1 – MASH
VK2735	NA	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA	Viking Terapi-leri	Ara- lık-2023	NCT05203237	Aşama 1 – MASH
SCO-094	NA	PO, sıklığı belirtilmemiş	GLP-1 RA + GIP RA	Schoia Pharma	NA	NA	Faz 1 - Tip 2 Diya- bet, MASH
CT-388	5-12 mg	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA	Car- mot Te- rapö- tikleri	Tamam- lanmış	NCT04838405	Faz 1 - Tip 2 Di- yabet
Amikretin (NNC0487-0111)	1-100 mg	PO, OD	GLP-1 RA + Amylin RA	Novo Nor-disk	Ka- sım-2024	NCT05369390	NA
Dacra QW II	NA	NA	Amylin RA + kalsitonin RA	Eli Lilly	NA	NA	NA
NNC0165-1562 ve Semaglutid	NA	SC, OW	PYY RA + GLP-1RA	Novo Nor-disk	Tamam- lanmış	NCT03574584	NA
HM15211	NA	SC, OW	GLP-1 RA + GIP RA + GCG RA	Hanmi ilaç	Tamam- lanmış	NCT03374241	Faz 2 – MASH
NNC0247-0829	NA	SC, OW	GDF15 analogu	Novo Nor-disk	Tamam- lanmış	NCT04010786	NA
JNJ-9090/ CIN-109	NA	SC, OW/ Haftada iki kez	GDF15 analogu	CinRx Pharma	NA	NA	NA
SCO-267	NA	PO, OD	G-prote- in-bağlan- tılı reseptör 40	Schoia Pharma	Tamam- lanmış	JapicC- TI-195057	Aşama 1 - MASH

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

İsim	Doz		Etki me- kanizması	Şirket	Beklenen tamam- lanma tarihi	Klinik Araş- tırmalar	Diğer belirtiler
Klinik öncesi durum							
ZP6590	NA	NA	GIPRA	Zea- land Phar- ma	NA	NA	NA

***Obeziteye yönelik 3. faz klinik denemeleri tamamlanmış. T2D tip 2 diyabet, HFpEF korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, MASH metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit, MASLD metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, CKD kronik böbrek hastalığı, CV kardiyovasküler, OA osteoartrit, OSA obstrüktif uyku apnesi, RAreseptör agonisti, GLP-1 glukagon benzeri peptid-1, GIPglukoz bağımlı insülinotropik polipeptid, GCG glukagon, PYY peptid YY, GDF15 Büyüme/farklılaşma faktörü-15, MGAT2 Monoasilgliseroltransferaz 2, SC deri altı, PO ağızdan, IV intravenöz, OD günde bir kez, BD günde iki kez, OW haftada bir kez, NA veri mevcut değil.**

Beinaglutid, Çin'de obezite tedavisinde onaylanan ilk orijinal ilaç ve dünya çapında onaylanan üçüncü GLP-1 sınıfı azaltıcı ilaç olup, aşırı kilolu ve obez hastalar için yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Rekombinant insan GLP-1 (rhGLP-1) polipeptidi olan beinaglutid, insan GLP-1(7-36)'ya neredeyse %100 benzerlik göstermektedir. Glisemik kontrolü düzenlemede, iştahı bastırmada, mide boşalmasını geciktirmede ve kilo vermeyi kolaylaştırmada doza bağımlı etkinlik göstermektedir. Sonuç olarak, beinaglutid, aşırı kilo/obezite ve alkolsüz steatohepatit (NASH) alanlarındaki araştırmaları ilerletmek için önemli bir potansiyel taşımaktadır. Beinaglutid, Escherichia coli'de ifade edilen doğal bir insan GLP-1(7-36)-NH₂'dir. Bu ürün, tip 2 diyabet tedavisinde onaylanmıştır; yarı ömrü 11 dakikadır ve günde 3 enjeksiyon gerektirir.

Polietilen glikol liraglutid (PEG-loksenatid), uzun etkili bir GLP-1RA'dır. Dünyanın ilk PEG'lenmiş uzun etkili GLP-1RA'sıdır. PEG-loksenatid, tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda kan şekeri kontrolü için kullanılır. Yapısal olarak, ürün ekksenatid baz alınarak optimize edilmiş ve polipeptid omurgasına dayalı olarak enzim stabilitesini ve kimyasal stabilitesini iyileştirmek için glisin 2, metiyonin 14 ve asparagin 28 pozisyonları modifiye edilmiştir. Ayrıca, peptidin C-terminal serini, polietilen glikol ile gerçekleştirilen bölgeye özgü mutasyon yoluyla sistein ile değiştirilmiştir. PEG-loksenatidin yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

ÇOKLU AGONİSTLER

Son yıllarda, GLP-1 ile ilgili çift ve üçlü agonistlerin geliştirilmesi yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Bu çoklu agonistlerin tasarım konsepti, kan şekeri, vücut ağırlığı ve genel metabolik sağlık üzerinde daha etkili kontrol sağlamak için birden fazla temel metabolik yolu eş zamanlı olarak düzenlemektir. Şu anda bu ilaçlar öncelikle geliştirme ve klinik deneme aşamalarında, ancak ön araştırma sonuçları kan şekeri ve vücut ağırlığını azaltmada potansiyel güçlü etkilerini göstermiştir.

ÇİFT AGONİSTLER

Çift agonistler hem GLP-1R'yi hem de başka bir spesifik reseptörü hedef alır. Yaygın bir kombinasyon GLP-1 ile GIP veya insülin benzeri büyüme faktörüdür. Popüler bir çift agonist olan Tirzepatid hem GLP-1'i hem de GIPR'yi aktive eder. Araştırmalar ve klinik çalışmalar, tirzepatidin sadece kan şekeri seviyelerini iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Çift agonistler etkinlik açısından avantajlar gösterse de, güvenlikleri ve toleransları sürekli olarak izlenmeye devam etmektedir.

Şu anda araştırılmakta olan çift agonistler arasında Efinopegdutid ve Kotadutid de bulunmaktadır.

ÜÇLÜ AGONİST

Üçlü agonistler aynı anda üç farklı agonisti hedef alarak etki gösterir: GLP-1R, GIPR ve GCGR (glukagon reseptörü). Bu reseptörlerin her birinin diyabet ve obezite tedavisinde bağımsız ancak tamamlayıcı rolleri vardır.

- GLP-1R aktivasyonu insülin salgısını artırabilir, glukagon salgısını azaltabilir, mide boşalmasını geciktirebilir ve iştahı baskılar.
- GIPR aktivasyonu ayrıca, özellikle yemeklerden sonra insülin salınımını ile glikoz kullanımını iyileştirmeye yardımcı olur. İnsülin veya İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) reseptörünün aktivasyonu insülin duyarlılığını artırabilir, hücreler tarafından glikoz emilimini ve kullanımını iyileştirebilir ve potansiyel olarak kardiyovasküler sağlık ve uzun vadeli enerji dengesi üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir. Şu an itibarıyla, GLP-1 ile ilgili üçlü agonistler esas olarak

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

hala geliştirme aşamasındadır ve yaygın olarak kullanım için onaylanmamıştır.

- HM15211: Klinik çalışmalarda bazı potansiyeller göstermiştir. Güney Kore'deki Hanmi Pharmaceutical tarafından geliştirilen ve GLP-1R, GIPR ve GCGR'yi aktive eden bir üçlü agonist olan HM15211, obezite ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NASH) tedavisi için erken klinik çalışmalara girmiştir.

- Retatrutide (LY-3437943): Eli Lilly tarafından geliştirilen ve GLP-1R, GIPR ve GCGR'yi hedefleyen yeni bir üçlü agonist olan Retatrutide (LY-3437943), ön klinik verilerde mükemmel kan şekeri kontrolü ve önemli kilo kaybı sağlama potansiyeli göstermiştir. Birden fazla reseptörün aktive edilmesi daha karmaşık yan etkilere yol açabilir ve bazı deneylerde, ikili ve üçlü agonistlerin daha ciddi yan etkiler gösterdiği görülmüştür. Retatrutid şu anda Faz III klinik çalışmalarına girmiştir. Retatrutidin 24 haftalık bir süre boyunca tüm doz grupları, özellikle daha yüksek doz gruplarında olmak üzere, plasebo grubuna kıyasla glikozile hemoglobın (HbA1c) ve vücut ağırlığını azaltmada önemli iyileşmeler göstermiştir. Güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından, yan etkiler çoğunlukla hafif ila orta şiddette gastrointestinal reaksiyonlar olup, ciddi hipoglisemi veya ölüm vakası bildirilmemiştir.

GLP-1 ile ilgili çift ve üçlü agonistler, diyabet tedavisi alanında önemli ilerlemeler temsil etmekte olup, birden fazla biyobelirteci hedefleyerek terapötik etkileri artırma yönündeki gelecekteki eğilimi göstermektedir. Klinik verinin birikmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesiyle, bu tedavi seçeneklerinin diyabet hastaları için daha etkili ve kapsamlı tedavi seçenekleri sunması beklenmektedir.

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ GLP-1RA'LAR

GLP-1RA'lerin çoğu protein veya peptit bazlıdır ve genellikle enjeksiyon yoluyla uygulanan büyük moleküllerdir. Küçük molekül GLP-1RA'lar kimyasal olarak sentezlenir ve protein bazlı ilaçlara kıyasla genellikle daha küçük moleküler boyutlara sahiptirler. Küçük molekül GLP-1RA'ların geliştirilmesi, enjeksiyon gerekliliği gibi geleneksel protein veya peptit bazlı GLP-1RA'ların bazı sınırlamalarının üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır. Küçük molekül ilaçlar, hastalar için daha uygun ve kabul edilebilir olan oral uygulama olanağı sunar. Daha

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

iyi doku geçirgenliğine, vücutta daha uzun yarı ömre ve daha düşük üretim maliyetlerine sahip olabilir.

Küçük molekül GLP-1RA'lar üzerindeki araştırmalar çoğunlukla laboratuvar ve erken klinik deneme aşamalarındadır. Bu ilaçların geliştirilmesindeki zorluklar arasında, etkinlik ve seçiciliği korurken büyük molekül GLP-1RA'ların biyolojik aktivitesini etkili bir şekilde taklit edebilmelerini sağlamak yer almaktadır.

Orforglipron

Orforglipron, (Eli Lilly ve Chia Tai Tianqing İlaç Grubu ortaklığı) oral yolla alınan küçük moleküllü bir GLP-1RA'dır.

Orforglipron, 26 haftalık, çeşitli dozlarda %8,6 ile %12,6 arasında değişen ağırlık kaybıyla, doza bağlı önemli bir ağırlık kaybı etkisi göstermiştir (plaseboda bu sadece %2,0). ACHIEVE-1 (NCT05971940) çalışmasında: 36. haftada bu ağırlık kaybı etkisi daha da belirginleşmiş, %9,4'ten %14,7'ye yükselmiştir (plasebo grubunda %2,3). Ek olarak, tip 2 diyabetli hastaları hedefleyen başka bir Faz II çalışmasında, orforglipron ayrıca A1C ve kilo kaybında önemli etkiler göstermiş ve çalışmanın birincil ve ikincil hedeflerine ulaşmıştır. Bu çalışmada, 26. haftada ortalama %2,1'lik bir A1C düşüşü ve ortalama 10,1 kilogramlık bir ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Bu, plasebo ve dulaglutid gruplarındaki katılımcılara göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuş. Orforglipron alanların %65-%96'sı 26. haftada %7,0'ın altında bir A1C seviyesine ulaşmıştır. Obezite, aşırı kilo ve tip 2 diyabet tedavisinde orforglipronun etkinliğini ve güvenliğini daha ayrıntılı araştırmak için bir Faz III programı başlatmıştır.

Danuglipron

Danuglipron, (Pfizer) oral bir GLP-1RA'dır. Faz 2b klinik çalışmasında tip 2 diyabetli hastalara farklı dozlarda danuglipron veya plasebo verilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak tasarlandı. 16 haftalık tedavi boyunca, en yüksek dozda (günde iki kez 120 mg) danuglipron alan hastaların HbA1c'lerinde ortalama 1,16 puanlık bir azalma ve 4,17 kilogramlık bir ağırlık kaybı yaşadığı gösterilmiş. Danuglipron'un tüm dozları, hastaların HbA1c ve açlık kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Plasebo grubuna kıyasla 80 mg ve 120 mg dozlarında belirgin ağırlık kaybı etkileri gözlemlenmiştir. Yaygın yan etkiler arasında bulantı, ishal ve kusma yer almaktadır.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

GSBR-1290

GSBR-1290, (Structure Therapeutics) tip 2 diyabet ve obeziteyi tedavi etmeyi amaçlayan oral yolla alınan küçük molekülü bir GLP-1RA'dır. Faz 2a randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tip 2 diyabetik ve obezite grubunda 12 haftalık bir klinik çalışmadan geçmektedir. Güvenlik açısından, bildirilen yan etkilerin çoğu, belirli çalışma grubuna bağlı olarak %88 ila %96 arasında değişen hafif - orta şiddette olmuştur. Klinik sonuçlara gelince, tip 2 diyabet grubunda, 12 haftalık tedaviden sonra HbA1c'de anlamlı bir azalma (%1,01-%1,02 oranında) ve vücut ağırlığında klinik olarak anlamlı bir azalma (%3,26 ila %3,51) gözlemlenmiş. Obezite grubunda ise sekizinci haftada vücut ağırlığında anlamlı ve klinik olarak önemli bir azalma (%4,74) görülmüş ve tedavi süresi boyunca sürekli olarak azalmaya devam etmiş.

KAS KORUYUCU AJANLAR VE GLP-1 RA İLE YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Bimagrumab ve Semaglutid

Bimagrumab (vücut ağırlığının kilogramı başına 30 mg intravenöz olarak 4., 16., 28. ve 40. haftalarda) ± semaglutid (haftalık 2,4 mg), 48 hafta, BELIEVE (NCT05616013): Kombinasyon tedavisi, bimagrumab tek başına kullanıldığında %10,8 ve semaglutid tek başına kullanıldığında %15,7'ye kıyasla %22,1 oranında kilo kaybına yol açmıştır. Kombinasyon, öncelikli olarak yağ kaybı ve daha az kas kütlesi kaybı (%2,9'a karşılık semaglutid tek başına kullanıldığında %7,4) göstermiştir. Bimagrumab ile görülen yan etkiler arasında kas spazmları, ishal, akne ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri yer almaktadır.

Semaglutid ± Trevogrumab ± Garetosmab

Semaglutid ± trevogrumab ± garetosmab; semaglutid 2,4 mg tek başına veya trevogrumab 200 mg (düşük doz), trevogrumab 400 mg (yüksek doz) veya yüksek doz trevogrumab artı garetosmab 10 mg/kg vücut ağırlığı (üçlü kombinasyon) ile birlikte, 26 hafta, COURAGE (NCT06299098):

- Ağırlık kaybı: Semaglutid tek başına veya trevogrumab ile birlikte kullanıldığında yaklaşık %10,
- Semaglutid + trevogrumab + garetosmab kombinasyonunda

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

yaklaşık %13,2. Yağsız kas kütlesi kaybı: %34,5 (tek başına semaglutid), yaklaşık %17 (trevogrumab ile birlikte) ve %6,6 (her iki antikor ile birlikte).

- Kombinasyonlarda daha fazla yağ kütlesi kaybı görülür. Yan etkiler arasında kas spazmları bulunur.

Tirzepatid (haftalık) ± apitegromab

Tirzepatid (haftalık) ± apitegromab (vücut ağırlığının kilogramı başına 10 mg intravenöz olarak 4 haftada bir), 24 hafta, EMBRAZE (NCT06445075); Kombinasyonla ek kilo kaybı gözlenmedi. Bununla birlikte, apitegromab + tirzepatid ile yaklaşık %50 daha az kas kütlesi kaybı gözlemlendi.

SON DÖNEM ARAŞTIRMA HALİNDEKİ GLP-1 İLAÇLARI

Cagrilintid ve Semaglutid

Cagrilintid ve semaglutid için her biri 2,4 mg Cagri-Sema subkutan, 68 hafta, REDIFINE-1 (NCT05567796) REDIFINE-2 (NCT05394519); REDEFINE-2'de (aşırı kilolu/obez ve Tip 2 diyabetli):

- %10,4 oranında ağırlık kaybı;
- %73,5'i %8'lik başlangıç değerinden HbA1c < %6,5'e ulaşmış.
- Kilo kaybı %51,6'sında > %15, %29,2'sinde > %20 oldu.
- REDEFINE-1'de (Tip 2 diyabeti olmayan), %17,3 oranında ağırlık kaybı.
- Vücut kompozisyonu (DXA): Plasebo ile karşılaştırıldığında % -5,7 yağ ve % -4,2 yağsız kütle kaybına karşılık % -35,7 yağ ve % -14,4 yağsız kütle kaybı.
- Cagri-Sema katılımcılarının %57,4'ünde maksimum doza ulaşılmış.
- Güvenlik, GLP-1 sınıfıyla tutarlı.

Amikretin (Zenagantide)

Amikretin Cagrilintid ve Semaglutidin dual agonisti olarak geliştirilen tek bir moleküldür; En fazla 60 mg deri altı enjeksiyonu, 36 haftaya kadar, NCT06064006: 125 katılımcı üzerinde çalışıldı (101 aktif, 24 plasebo);

- Dozlar 0,3–60 mg haftada bir.
- Vücut Kitle İndeksi (BMI) %23,2'ye kadar ağırlık kaybı.
- Her iki grupta da yüksek oranda çalışmayı bırakma oranı.
- Tam tolere edilebilirlik değerlendirmesi için örneklem boyutu çok küçük.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

- Faz 3 çalışmaları 2026'da başlayacak.

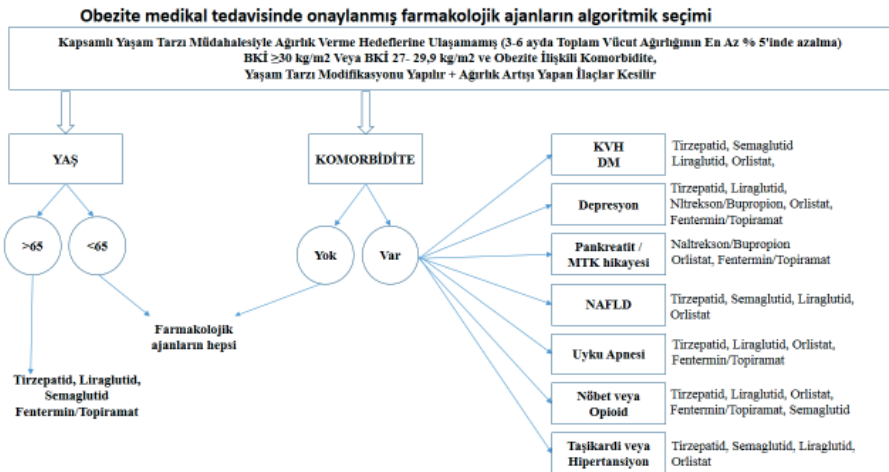
Maridebart cafraglutide (Maritide)

- Dört haftada bir kez en fazla 420 mg, 52 hafta (NCT05669599),
- GLP-1R'yi aktive ederken GIPR'yi bloke eden antikor.
- Tip 2 diyabetli olmayanlarda %17,3, Tip 2 diyabetlilerde ise %16,6 ağırlık kaybı.
- HbA1c düşüşleri: plasebo ile %0,1'e karşılık-%1,2-%1,6.
- Gastrointestinal yan etkiler daha yüksek.

Survodutide

- Haftada en fazla 4,8 mg, 46 hafta: NCT04667377:
- Bir GCGR-GLP-1 reseptör ko-agonisti
- Aşırı kilolu veya obez kişilerde plaseboya kıyasla %12,1'e kadar ağırlık kaybı
- Yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal.

Obezite farmakoterapisi hızla gelişen bir alan ve uzun vadeli klinik etkinlik, güvenlik ve maliyet etkinliği üzerine yapılacak daha fazla araştırma, önümüzdeki yıllarda obezite ve obeziteyle ilişkili komplikasyonların tedavi algoritmalarındaki yerini daha iyi belirlememize yardımcı olacaktır.



KVH, kardiyovasküler hastalık; DM, diabetes mellitus; MTK, medüller tiroid kanseri; NAFLD, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı;

Şekil: Obezite medikal tedavisinde onaylanmış farmakolojik ajanların algoritmik seçimi.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Bayraktaroğlu T, Yivli E. Obezite yönetiminde yenilikler. Baştemir M, editör. *Endokrin Hastalıkların Yönetiminde Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2026. p.37-48. (<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-obezite-yonetiminde-yenilikler-114643.html>, Erişim Tarihi:28.02.2026)

Kaynaklar

1. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):234. doi: 10.1038/s41392-024-01931-z.
2. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2025;49(3):433-451. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
3. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 2(Suppl 2):66-88. doi: 10.1111/dom.16364.
4. Jiang Y, Zhu H, Gong F. Why does GLP-1 agonist combined with GIP and/or GCG agonist have greater weight loss effect than GLP-1 agonist alone in obese adults without type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(3):1079-1095. doi: 10.1111/dom.16106.
5. Alhomoud IS, Talasaz AH, Chandrasekaran P, Brown R, Mehta A, Dixon DL. Incretin hormone agonists: Current and emerging pharmacotherapy for obesity management. *Pharmacotherapy*. 2024;44(9):738-752. doi: 10.1002/phar.4607.
6. Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2025 Aug;24(8):631-650. doi: 10.1038/s41573-025-01183-8. Epub 2025 Apr 25. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2025 Jul;24(7):570. doi: 10.1038/s41573-025-01231-3.
7. Drucker DJ. The expanding landscape of GLP-1 medicines. *Nat Med*. 2026;32(1):47-57. doi: 10.1038/s41591-025-04124-5.
8. Özaçmak HS, Bayraktaroğlu T. The Effects of Glucagon Like Peptid-1 on Nervous System and Appetite. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2017; 1(1):1 – 6.
9. Turan I, Sayan Ozacmak H, Ozacmak VH, Ergenc M, Bayraktaroğlu T. The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, and anxiety- and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. *Brain Res Bull*. 2021 Sep;174:194-202. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.06.011.
10. Özaçmak HS, Özduran S, Keçeci M, Bayraktaroğlu T. GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Modulates the Oxidative Stress and SIRT1/PGC1 Alpha Levels on Liver Tissue in Ovariectomized Rats *Türkiye Diyabet ve Obezite*

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

Dergisi, 2025; 9(1):9 – 18.

11. Turan İ, Sağlam C, Erdem S, Özaçmak HS. Ovariektomize Sıçanlarda Liraglutid'in Kalp Fonksiyonları Üzerine Etkisi, Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, 2022 ;6(1):1 – 9. 10.25048/tudod.1074076
12. Bayraktaroğlu T, Topaloğlu Ö, Tekin S. Glukagon Benzeri Reseptör – 1 Agonistleri ve Obezitedeki Çalışma Sonuçları. Türkiye Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. Türk Diyabet Yıllığı, 2020-2021 Yıllığı, sayfa 193 -205 (<https://diyabetcemiyeti.org/uploads/yillik/2021-diyabet-yilligi.pdf>, Erişim Tarihi:28.02.2026)
13. Bayraktaroğlu T, Yivli E. Obezite yönetiminde yenilikler. Baştemir M, editör. Endokrin Hastalıkların Yönetiminde Yenilikler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2026. p.37-48. (<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-obezite-yonetiminde-yenilikler-114643.html>, Erişim Tarihi:28.02.2026)
14. Hepşen S, Haymana C, Cavnar Helvacı B, Durantaş H, Toros B, Çakmak R, Güven M, Demirci İ, Keskin L, Kıyıcı S, Şahin Alak ZY, Sargın M, Tamer G, Balcı D, Aydoğan Bİ, Or Koca A, Aydemir M, Tarkun İ, Köksal P, Oğuz A, Demir Önal E, Baldane S, Kızılgül M, Çakal E, Çakır B, Polat ŞB, Yetkin İ, Bozkırlı E, Karaahmetli G, Fakı S, Yaghji NI, Öge A, Özbaş B, Topsakal Ş, Fırat SN, Bostan H, Karagün B, Bakiner OS, Kargılı Çarlıoğlu A, Evren B, Uğur K, Kılınç F, Batman A, Çakmak Demir S, Yazıcı D, Deyneli O, Arslan M, Topaloğlu O, Kocatepe K, Karagözoğlu K, Tekin S, Bayraktaroğlu T, Ertek Yalçın S, Kubat Üzüm A, Kocamaz GY, Şahin M, Aydın Y, Kutlu M, Sabuncu T, Cesur M, Yumuk VD, Bayram F, Sönmez A. Comprehensive analysis of real-world data on liraglutide treatment in patients with obesity: a multicenter national study. Eur J Med Res. 2025 Oct 10;30(1):956. doi: 10.1186/s40001-025-02836-5. PMID: 41074095; PMCID: PMC12512425.
15. AMIGO: Lecube A, Bueno M, Suárez X. Exenatida diaria y semanal: perfil clínico de dos formulaciones pioneras en la modulación incretínica [Twice-daily and weekly exenatide: clinical profile of two pioneer formulations in incretin therapy]. Med Clin (Barc). 2014 Sep;143 Suppl 2:23-7 Spanish. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70105-8. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25437462.
16. EXSCEL- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes . N Engl J Med 2017; 377: pp. 1228-1239.
17. EXSCEL -Neves JS, Leite AR, Mentz RJ, Holman RR, Zannad F, Butler J, Packer M, Ferreira JP. Cardiovascular outcomes with exenatide in type 2 diabetes according to ejection fraction: The EXSCEL trial. Eur J Heart Fail. 2025 Mar;27(3):540-551. doi: 10.1002/ejhf.3478. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39381950.
18. LEADER - Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome . N Engl J Med 2015; 373: pp. 2247-2257.
19. LEADER- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

- cardiovascular outcomes in type 2 diabetes . N Engl J Med 2016; 375: pp. 311-322.
20. SCALE- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes . N Engl J Med 2017; 377: pp. 839-848.
 21. SCALE- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):687-99. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: JAMA. 2016 Jan 5;315(1):90. doi: 10.1001/jama.2015.17311. PMID: 26284720.
 22. REWIND- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
 23. SUSTAIN-6- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
 24. SELECT- Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, Kushner RF, Marso S, Plutzky J, Brown-Frandsen K, Gronning MOL, Hovingh GK, Holst AG, Ravn H, Lincoff AM. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J. 2020 Nov;229:61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32916609.
 25. PIONEER 6- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
 26. SOUL - A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes (SOUL). Clinicaltrials.gov. Updated August 24, 2020. Accessed March 21, 2026. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.
 27. SURPASS-CVOT- Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM, McGuire DK, Miller D, Nauck MA, Nishiyama H, Nissen SE, Sattar N, Weerakkody G, Wiese RJ, Zinman B, Zoungas S, Basile J, Davies MJ, Giorgino F, Kellerer M, Ji L, Varkonyi T, Menon V, Broder JC, Herschtal A,

OBEZİTE TEDAVİSİNDE İNKRETİNERJİK MOLEKÜLLER

- D'Alessio D; SURPASS-CVOT Investigators. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025 Dec 18;393(24):2409-2420. doi: 10.1056/NEJMoa2505928. PMID: 41406444.
28. SURMOUNT-MMO- A study of tirzepatide (LY3298176) on the reduction on morbidity and mortality in adults with obesity Accessed March 21, 2026. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512> .
 29. Wadden T, Tronieri J, Sugimoto D, Lund M, Auerbach P, Jensen C, and Rubino D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2020; 28(3): 529-536.
 30. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-1425.
 31. Davies M, Færch L, Jeppesen O, Pakseresht A, Pedersen S, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden T, Lingvay I, for the STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971–84.
 32. Wadden T, Bailey T, Billings L, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(14):1403-1413.
 33. Hamza M, Papamargaritis D, Davies M. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2025; 26(1): 31-49.
 34. Aronne L, Sattar N, Horn D, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity The SURMOUNT4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331(1):38-48.
 35. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etmnan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA* 2023; 330:1795.
 36. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205.
 37. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:138.
 38. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989.

**DİYABET
VE OBEZİTE
TEDAVİSİNDE
GLP-1 RA İLE
BİRLEŞTİRİLEN
DİĞER
MOLEKÜLLER**

**NE
Dİ
BİR
BİR
BİR**

DİYABET VE OBEZİTE TEDAVİSİNDE GLP-1 RA İLE BİRLEŞTİRİLEN DİĞER MOLEKÜLLER

GIP/GLP-1 reseptör dual agonistleri

İnkretin hormonları olan glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeripeptit 1 (GLP-1), glikoz ve diğer besin maddelerinin alınmasına yanıt olarak enteroendokrin hücrelerinden dolaşıma salınır. GIP ve GLP-1 her ikisi de inkretin etkisine katkıda bulunur, yani eşleştirilmiş plazma glikoz (PG) konsantrasyonlarına rağmen intravenöz glikoz uygulamasına kıyasla oral glikoz uygulamasından sonra daha fazla insülin salgılanmasına neden olur. GIP ve GLP-1'in birlikte besin maddelerinin alınmasını takiben insülin salgılanmasının yaklaşık %60-75'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

GIP, besinlere yanıt olarak ince bağırsağın üst kısmındaki K hücrelerinden salgılanan bir inkretindir. Yemek sonrası GIP düzeyleri, normal fizyolojik koşullar altında GLP-1'e kıyasla yaklaşık 4 kat daha yüksektir. GLP-1'in aksine, GIP, glukoz düzeylerine bağımlı bir şekilde hem glukagonotropik hem de insülinotropiktir; hipoglisemi durumunda doza bağımlı olarak glukagon salgılanmasını ve hiperglisemik ortamda ise insülin salgılanmasını uyarır. GIP reseptörleri (GIPR) ve GLP-1 reseptörlerinin (GLP-1R) her ikisi de beta hücrelerinde mevcut olmasına rağmen, GIPR ekspresyonu pankreas dışı dokularda farklı şekilde dağılır; çünkü GIPR yağ dokusunda bol miktarda ve merkezi sinir sisteminin birçok farklı bölgesinde de bulunmaktadır. GIP'nin adipositler üzerindeki biyolojik aktivitesi bir süredir araştırılmaktadır ve oldukça farklı olsa da, GIP'nin glikoz alımını, lipolizi ve lipoprotein lipaz aktivitesini düzenlemeylemleriyle, yağ dokusu, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mekanizlardan bazıları, GIPR eksikliği olan farelerin obeziteye dirençli olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu olarak, GIP'nin yağ birikimindeki rolünü desteklemektedir.

Ayrıca, insanlara akut GIP infüzyonu yağ dokusu kan akışını artırır, bu da ek etki mekanizmalarına işaret eder. Transgenik bir fare modelinde GIP seviyelerinin kronik olarak yükseltilmesinin, diyet kaynaklı obeziteyi (DKO) azalttığı ve insülin duyarlılığını, glukoz toleransını ve beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, GIPR'nin farmakolojik aktivasyonunun periferik enerji metabolizması üzerinde terapötik bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bunu desteklemek için, DKO farelerinde

yapılan çalışmalar, GLP-1RA'nın vücut ağırlığını düşürücü etkilerinin uzun etkili bir GIP analogunun birlikte uygulanmasıyla arttığını göstermiştir.

Ancak GIP'in vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerindeki rolü tartışmalıdır. Genetiği değiştirilmiş farelerden elde edilen gözlemler kafa karıştırıcıdır, çünkü hem GIPR eksikliği olan hem de GIP aşırı ekspresyonu gösteren fareler obeziteden korunmuştur.

Prelinik çalışmalar hem GIP reseptörlerinin agonizmi, hem de antagonizminin hiperglisemiye ve vücut ağırlığını azaltabileceğini göstermiştir. GIP ile ilgili agonizm-antagonizm bilmecesi, GIP reseptör etkileşimlerindeki türe özgü farklılıklar nedeniyle daha da karmaşık hale gelmektedir; bu farklılıklar, prelinik bulguların klinik ilaç geliştirme sürecine olağan şekilde aktarılmasını engellemiştir.

GIP, tip 2 diyabette glikoz düşürücü etkinliğini kaybettiği için başlangıçta terapötik olarak benimsenmemiştir. GIP bilmecesine rağmen, ilk onaylanan GIP reseptörü/GLP-1 reseptörü ko-agonisti tirzepatid, dual agonistin sinerjistik etkisi olduğunu doğruladı. Tirzepatid, hem GIP hem de GLP-1 reseptörlerinde agonist aktiviteye sahip, 39 amino asitten oluşan sentetik bir peptittir ve GIP reseptörlerine daha yüksek bir afinite göstermektedir. Esas olarak GIP amino asit dizisine dayanan yapısı, etki süresini uzatan ve böylece haftada bir kez cilt altı uygulamasına olanak sağlayan bir C20 yağ asidi kısmı içerir.

Tirzepatid Molekül özellikleri:

1) Yapı: Doğal GIP dizisine dayalıdır.

2) Reseptör aktivitesi: Tirzepatid'in GIPreseptörü üzerindeki aktivitesi doğal GIP hormonuna benzemekle birlikte, GLP-1 reseptörü üzerindeki aktivitesi doğal GLP-1 hormonuna kıyasla daha düşük düzeydedir.

3) Yarılanma ömrü: Yaklaşık 5 gündür, haftada bir dozlama imkanı verir.

Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde terapötik etkinlik (glisemik kontrol ve vücut ağırlığı azalması), güvenlik ve toleransı kanıtlamak üzere tasarlanan önemli klinik araştırma programına SURPASS programı adı verilmiştir ve SURPASS1-6 çalışmalarını kapsamaktadır.

DİYABET VE OBEZİTE TEDAVİSİNDE GLP-1 RA İLE BİRLEŞTİRİLEN DİĞER MOLEKÜLLER

Bu çalışmalarda, Tirzepatid üç farklı son dozda (haftada 5, 10 ve 15 mg) kullanılmakta, tedaviye 2,5 mg ile başlanmakta ve doz her 4 haftada bir artırılmaktadır. Bazı SURPASS çalışmaları tirzepatidi plasebo tedavisiyle karşılaştırırken, diğerleri semaglutid veya bazal insülin preparatları (degludek veya glarjin) ile karşılaştırılmıştır.

Haftada 5 ila 15 mg arasında değişen tirzepatid dozlarında, SURPASS 1-5 çalışmasında HbA1c düzeyleri %1,69-%2,58 oranında azalmıştır. Tirzepatid ile tedavi edilen diyabetlilerin, %81,0 - 92,9'u HbA1c <70%, %66,0 - 86,0'ı HbA1c \leq 6,5% ve %23,0 - 62,4'ü HbA1c < 5,7% düzeyine ulaşmıştır. Tirzepatidin her üç dozunda da, hem glisemik kontrol parametreleri hem de vücut ağırlığı azalması açısından plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Dikkat çekici olan tirzepatidin titre edilmiş bazal insülinler degludek ve glarjine kıyasla anlamlı derecede daha etkili olmasıydı. Bu çalışmalarda, daha yüksek dozlardaki tirzepatid, açlık plazma glikozunu kontrol etmede, en az bazal insülin preparatları kadar etkiliydi. Beklendiği üzere, yemek sonrası glisemik dalgalanmalar bazal insüline kıyasla tirzepatid ile daha iyi kontrol altına alındı. Bununla birlikte, tip 2 diyabet çalışmalarının çoğunda kullanılan standart doz olan haftada 1,0 mg semaglutid ile karşılaştırıldığında, tirzepatid hem HbA1c hem de vücut ağırlığı azalması açısından daha etkin bulunmuştur.

Tirzepatid molekülünün obeziteli bireylerde kilo kontrolü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmış olan faz 3 klinik çalışmaları da mevcuttur (SURMOUNT 1-5). SURMOUNT-1 çalışmasına, BKİ (kg/m²) \geq 30 veya \geq 27 olan ve en az fazla kilo ile ilgili bir komorbiditesi olan 2539 katılımcı dahil edildi ve bu katılımcılar 72 hafta boyunca 5, 10 veya 15 mg tirzepatid veya plasebo gruplarına randomize edildi. Vakaların başlangıç ağırlığı 104,8 kg ve başlangıç BKİ: 38,0 kg/m² idi. Tirzepatid 5, 10, 15 mg ve plasebo ile ortalama kilo düşüşü sırasıyla %15,0, %19,5, %20,9 ve plaseboda %3,1 olmuştur. Vücut ağırlığında \geq %5 azalma sağlanan vaka oranları 5 mg ile %85, 10 mg ile %89 ve 15 mg ile %91 olarak bildirilmiştir. Haftada 10 mg Tirzepatid kullanan obeziteli bireylerin %50'sinde, haftada 15 mg Tirzepatid kullanan hastaların %57'sinde vücut ağırlığında \geq %20 oranında azalma olduğu saptanmıştır.

Tirzepatidin obezite tedavisinin idamesinde etkinliğinin

değerlendirildiği çalışmaları da mevcuttur. Oniki haftalık yoğun yaşam tarzı müdahalesi sonrasında tirzepatid kullanımını plaseboyla karşılaştıran SURMOUNT-3 çalışmasında, 72 haftanın sonunda plasebo grubu %3,3 kilo alırken, tirzepatid kullananlarda %21,1 kilo kaybı gözlenmiştir. SURMOUNT-4 çalışmasında ise 36 hafta tirzepatid kullanan katılımcıların yarısı 88. haftaya kadar tedaviye devam ederken, diğer yarısı plaseboya geçmiştir. Plasebo alan grup %14 kilo alırken, tirzepatid tedavisine devam eden grupta ek %5,5 kilo kaybı saptanmıştır. 88. haftanın sonunda tirzepatid grubunda, toplamda vücut ağırlığında %26 oranında azalma olduğu gözlenmiştir.

SURMOUNT-5 çalışmasında, tip 2 diyabeti olmayan obeziteli bireyler, 72 hafta boyunca tirzepatidin (10 mg veya 15 mg) veya semaglutidin (1,7 mg veya 2,4 mg) maksimum tolere edilebilir dozunun almak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Tirzepatid grubunda %20,2 ve semaglutid grubunda %13,7 kilo kaybı saptanmıştır.

Obezite ve/veya diyabet tedavisinde tirzepatid başlangıç dozu haftada bir kez subkutan 2,5 mg olarak önerilmektedir. Dört hafta sonra obezite/diyabet tedavisi için onaylanan dozu olan 5 mg/haftaya çıkarılır. Tedavi bu dozla devam edebileceği gibi ihtiyaç halinde 4 haftada bir 2,5 mg doz artışı yapılarak maksimum doz olan haftada 15 mg'a kadar çıkılabilir.

Kaynaklar

1. Thomas Karagiannis, Apostolos Tsapas, Aris Liakos, Stefano Del Prato, David R. Matthews, Ioannis Avgerinos, Eleni Bekiari. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* (2022) 65: 1251–1261.
2. Michael A. Nauck, David A. D'Alessio. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21: 169.
3. Thinzar Min, Stephen C. Bain. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther.* (2021) Jan;12(1):143-157.
4. Clifford J. Bailey. Pharmacological therapies for type 2 diabetes: future approaches. *Diabetologia* (2026) 69: 20–35.

DİYABET VE OBEZİTE TEDAVİSİNDE GLP-1 RA İLE BİRLEŞTİRİLEN DİĞER MOLEKÜLLER

5. TamerCoskun, KyleWSloop, Corina Loghin, JorgeAlsina-Fernandez, Shweta Urva, Krister B Bokvist, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab.* (2018); 18:3-14.
6. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezitede Farmakolojik Tedavi. In: Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 11. Baskı (Çevrim içi yayın): Kasım (2024): 85-111.
7. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* (2021); 385(6):503-515.
8. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* (2021); 398(10295):143-155.
9. De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(1):3-17.
10. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* (2022); 387(3):205-216.
11. Louis J Aronne, Deborah Bade Horn, Carel W le Roux, Wayne Ho, Beverly L Falcon, Elisa Gomez Valderas, et al, SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* (2025) Jul 3;393(1):26-36.

***PREDİYABETLİ
HASTALARDA
GLP-1 RESEPTÖR
AGONİSTLERİNİN
KULLANIMI***

**İN
DÜ
BÖ
B
Z**

PREDİYABETLİ HASTALARDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN KULLANIMI

Giriş

Prediyabet; bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve/veya HbA1c yüksekliği ile karakterize, tip 2 diyabet gelişimi için yüksek risk taşıyan bir durumdur (1). Prediyabet prevalansının dünya genelinde yetişkinlerde % 6 ile %9 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Prediyabetli bireylerde yıllık diyabete dönüşüm oranı %5–10 arasında olup bu hastalarda diyabet gelişmeden önce prediyabet aşamasındada kardiyovasküler hastalık için riskler artmakta ve prediyabet döneminde diyabet komplikasyonları gelişebilmektedir.

Prediyabet görülme sıklığı vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Obezitesi olan kişilerin, obez olmayanlara göre tip 2 diyabet geliştirme olasılığı neredeyse üç kat daha fazladır. Obez hastalarda ek olarak prediyabet varlığında tip 2 diyabet geliştirme riski daha fazla artmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), ile bel çevresi ve tip 2 diyabet geliştirme riski arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Prediyabette GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Etki Mekanizmaları

GLP-1 reseptör agonistlerinin prediyabetli hastalardaki olumlu etkilerinden sorumlu olası mekanizmalar;

- Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırması
- Glukagon sekresyonunun baskılanması
- Gastrik boşalmayı geciktirmesi
- Santral sinir sistemi aracılığıyla iştahı azaltması
- Kilo kaybına (yağ dokusunun azalması) bağlı insülin duyarlılığını artırması

Bu mekanizmalar, aynı zamanda prediyabet patofizyolojisinde rol oynayan faktörlerdir.

Prediyabetli Hastalarda GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Kullanımı:

Yaşam tarzı değişiklikleri prediyabet tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte uzun dönemde çoğu zaman tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle prediyabetli hastalarda obezite, insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonunu iyileştirmeyi hedefleyen farmakolojik yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

GLP-1A'leri başlangıçta tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş olmalarına rağmen, çok yönlü metabolik etkileri ve etki mekanizmaları nedeniyle diyabet/prediyabet yönetiminde de potansiyel bir rol üstlenebileceği öngörülmüştür.

Bu öngörü daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda (RCT'ler) desteklenmiş ve GLP-1 reseptör agonistlerinin prediyabetli hastalarda açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerini anlamlı biçimde düşürdüğü ortaya konulmuştur. Ayrıca normoglisemisi olan hastalarda prediyabete, prediyabetli hastalarda ise tip 2 diyabete progresyonunu anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Faz çalışmaları

Liraglutid

Liraglutid ile yapılan 56 haftalık SCALE(Satiety and Clinical Adiposity—Liraglutide Evidence) çalışmasında alt gruplar değerlendirildiğinde başlangıçta kan şekeri normal olanlarda prediyabete ilerleme liraglutid kullanımlarda plaseboya göre daha az olmuştur (%72'e karşın %20.7). Başlangıçta prediyabeti olan hastalarda ise normoglisemiye dönme oranı liraglutid kullananlarda daha fazla olmuştur (% 67.3 karşın %30.8). SCALE Obesity and Prediabetes çalışmasının 3 yıllık uzatma dönemi sonuçlarında ise liraglutide 3.0 mg kullanımı diyabet gelişimine kadar geçen süreyi plaseboya göre **yaklaşık 2,7 kat uzatmıştır**. Liraglutid grubunda 160. haftada yalnızca % 2'si diyabet geliştirirken, plasebo grubunda bu oran % 6 olarak bulunmuştur.

Semaglutid

"STEP" (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) çalışması kapsamında semaglutid tedavisinin obezite ve prediyabet üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Alt grup analizlerinde başlangıçta prediyabeti olan ve semaglutid başlanan hastaların

PREDİYABETLİ HASTALARDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN KULLANIMI

%84.1'i tamamen normoglisemiye dönmüştür . Plasebo grubunda ise (diyet ve egzersiz) normoglisemiye dönme oranı % 47.8'de kalmıştır. Aynı çalışmada, semaglutid kullanan prediyabetik hastaların yalnızca % 0.5'inde tip 2 diyabet gelişirken, plasebo grubunda bu oran % 3.0 olmuştur . Başlangıçta kan şekeri normal olan (normoglisemik grup) katılımcıların prediyabete ilerleme oranında semaglutid kullananlarda plaseboya göre düşük bulunmuştur (%2.9 e karşın %10.9).

STEP 10 çalışması sadece obezitesi ve prediyabeti olan bireylerde planlanan, birincil sonlanım noktası normoglisemiye dönüşü değerlendiren 52 haftalık bir faz 3 çalışmasıdır. Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak semaglutid 2.4 mg veya plasebo uygulanmıştır. Semaglutid 2.4 mg alan katılımcıların tam % 81'i (103/127 hasta) prediyabetten normoglisemiye (HbA1c < % 6.0 ve APG < 5.5 mmol/L)dönmüştür. Bu oran plasebo grubunda %14 (9/64 hasta) olarak gerçekleşmiştir.

Dual reseptör agonistleri: Tirzepatid

Tirzepatid'in obezite veya fazla kilolu hastalardaki etkileri SURMOUNT Faz 3 çalışmalarında değerlendirilmiştir.

SURMOUNT-1 çalışmasının posthoc analizleri tirzepatid kullanımının plaseboya kıyasla 10 yıllık öngörülen tip 2 diyabet (T2D) gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Özellikle tirzepatid tedavisinde T2D riskindeki azalmanın büyük kısmı ilk 24 haftalık süreçte elde edilmiştir. Tirzepatid, T2D gelişme riskini 24. haftada yaklaşık yarıya, 72. haftada ise yaklaşık üçte ikisine düşürmüştür.

Tirzepatid kullanan prediyabetik hastaların 3 yıllık (176 hafta) tedavi sonrasında yalnızca % 1.3'ünde tip 2 diyabet geliştiği saptanmıştır. Buna karşılık plasebo grubundaki hastaların % 13.3'ünde diyabet gelişimi izlenmiştir.

Triple Reseptör Agonistleri: Retatrutid:

Retatrutid; GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini aynı anda hedefleyen üçlü hormon reseptör agonistidir. 48 haftalık faz 2 çalışmalarında prediyabetli hastaların % 72'sinin normoglisemiye döndüğü bildirilmiştir. Molekülün Faz 3 çalışmaları (TRIUMPH) devam etmektedir.

Metaanalizler:

Salamah ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, GLP-1 reseptör agonisti kullanan prediyabetli hastalarda normoglisemiye dönüş olasılığı yaklaşık % 70–80 oranında artarken, yeni diyabet gelişme riski yaklaşık %70 oranında azalmıştır.

Fazlakiloluveobezprediyabetli hastaların verilerinin değerlendirildiği meta-analizde GLP-1 RA'ların prediyabetli hastaları normal glukoz toleransına döndürmede etkili olduğu (OR = 4.56, 95% CI:3.58, 5.80, P = 0.004) ortaya konulmuştur.

Çok yeni yayınlanan, sekiz randomize kontrollü çalışmadaki prediyabete ek olarak obezite hastalığı olan 14.564 hastanın verilerinin değerlendirildiği büyük bir meta-analizde de GLP-1 RA kullananlarda plaseboya göre normoglisemiye dönüş çok daha fazla görülmüştür (OR 4,62, %95 CI 2,85, 7,49; p değeri <0.00001). Moleküller ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hem semaglutid (OR 4.87, % 95 CI 2.61, 9.09; p-değeri <0.00001) hem de liraglutid (OR 5.43, %95 CI 1.34, 22.04; P değeri 0.02) kullananlarda normoglisemiye dönüş anlamlı bulunmuştur. Ancak bu ilişki eksenatid kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç

Yaşam tarzı değişikliği (beslenme ve fiziksel aktivite dahil) obezite tedavisinin temelidir. Bu değişiklikler hastaların bireysel özellikleri, risk faktörleri ve sağlık hedeflerine göre düzenlenmelidir. Tek başına yaşam tarzı değişikliği çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir. Bu noktada uygun hastalarda ek olarak medikal ve cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir.

Medikal tedaviler içinde günümüzde GLP-1 RA ön plana çıkmaktadır. GLP-1 RA' lar prediyabetli hastalarda tip 2 diyabete dönüşümü azaltan, kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştiren ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler sağlayan güçlü farmakolojik ajanlardır. Özellikle obezite ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanımları prediyabetin/diyabetin önlenmesine yönelik stratejilerde her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. GLP-1 RA'leri yalnızca glisemik parametreleri iyileştirmekle kalmayıp prediyabetin doğal seyrini değiştirebilir. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan prediyabetik obezbireylere ve ya kilo ile ilişkili ek komorbiditesi olan vücut kitle

PREDİYABETLİ HASTALARDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN KULLANIMI

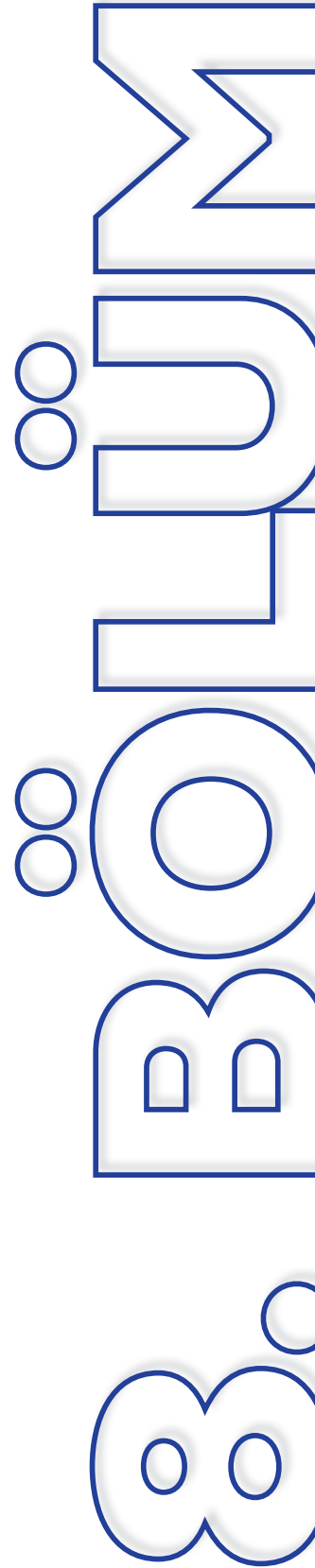
indeksi > 27 kg/m² olan prediyabetik bireylere önerilebilir.

Kaynaklar

1. Tabák AG, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379:2279–2290. PMID: 22683128.
2. Tsironikos GI, Tsolaki V, Zakynthinos G, Rammou V, Kyprianidou D, Antonogiannis T, Zakynthinos E, Bargiota A. Effectiveness of GLP-1 RAs in Restoring Normoglycemia in Patients with Prediabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2026 Jan;42(1):e70114. doi: 10.1002/dmrr.70114. PMID: 41398448.
3. Genç S, Evren B, Çankaya C, Tecelioğlu M, Bozbay A, Yavuz AÖ, Aykaç KN, Şahin IS, Eren H, Yıldız B, Önalın E, Yakar B, Şahin I. Vascular complications and associated comorbidities in newly diagnosed prediabetes: is it the tip of the iceberg? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Aug;27(16):7557-7568. doi: 10.26355/eurrev_202308_33407. PMID: 37667932
4. Y. Mu, X. Bao, F. G. Eliaschewitz, et al., "Efficacy and Safety of once Weekly Semaglutide 2.4 Mg for Weight Management in a Predominantly East Asian Population With Overweight or Obesity (STEP 7): A Double-Blind, Multicentre, Randomised Controlled Trial," *Lancet Diabetes&Endocrinology* 12, no. 3 (2024): 184–195, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00388-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00388-1)
5. Cameron NA, Petito LC, McCabe M, et al. Quantifying the sex race/ethnicity-specific burden of obesity on incident diabetes mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e018799.
6. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–2290.
7. Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2022;376: e067516.
8. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018; 27:740–756. PMID: 29514057.
9. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, Naguib MM, Malnev D, Durrani J, Bailey R, Tsyunchyk A, Ibrahim L, Zavgorodneva Z, Sherazi A. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jun 14;16(1):129. doi: 10.1186/s13098-024-01371-3. PMID: 38877565; PMCID: PMC11177512.
10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized controlled rial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoal411892

11. Roux CW le, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
12. Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care*. 2022;45(10):2396-2405. doi:10.2337/dc21-1785
13. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):631-642. doi:10.1016/S2213-8587(24)00182-7
14. Horn DB, Aronne LJ, Wharton S, et al. Tirzepatide for the Maintenance of Body Weight Reduction: Rationale, Design, and Baseline Characteristics of SURMOUNT-MAINTAIN. *Obesity*. 2025;33(10):1873-1885. doi:10.1002/oby.70014
15. Hankosky ER, Wang H, Neff LM, Kan H, Wang F, Ahmad NN, Stefanski A, Garvey WT. Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: Post hoc analysis of the SURMOUNT-1 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec;25(12):3748-3756. doi:10.1111/dom.15269. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37700443.
16. Jastreboff AM, Roux CW le, Stefanski A, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2025;392(10):958-971. doi:10.1056/NEJMoa2410819
17. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972
18. Madsbad S, Holst JJ. The promise of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) for the treatment of obesity: a look at phase 2 and 3 pipelines. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025;34(3):197-215. doi:10.1080/13543784.2025.2472408
19. Giblin K, Kaplan LM, Somers VK, et al. Retatrutide for the treatment of obesity, obstructive sleep apnea and knee osteoarthritis: Rationale and design of the TRIUMPH registrational clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(1):83-93. doi:10.1111/dom.70209
20. Wang W, Wei R, Huang Z, Luo J, Pan Q, Guo L. Effects of treatment with Glucagon-like peptide-1 receptor agonist on prediabetes with overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Oct;39(7):e3680. doi:10.1002/dmrr.3680. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37356073.

**GLP-1 RA VE
DUAL-TRİPLE
AGONİSTLER İLE
KARDİYO-
VASKÜLER
HASTALIKLARIN
ÖNLENMESİ**



GLP-1 RA VE DUAL-TRIPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), 21. yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, KVH'ler her yıl yaklaşık 18 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmakta ve bu rakam tüm küresel ölümlerin yaklaşık %32'sini oluşturmaktadır. Aterosklerotik KVH (ASKVH), bu ölümlerin büyük bir kısmından sorumlu olan miyokart enfarktüsü (MI), inme ve periferik arter hastalığı gibi durumları kapsar. Tip 2 diyabet (T2D) ve obezite, ASKVH için en güçlü ve yaygın risk faktörleri arasında yer almaktadır. Diyabetli bireyler, diyabeti olmayanlara göre 2 ila 4 kat daha yüksek KVH riski taşımakta ve kardiyovasküler olaylar bu hasta grubundaki ölümlerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır.

Uzun yıllar boyunca, T2D tedavisinin birincil hedefi glisemik kontrolü sağlamak olmuştur. Ancak, UKPDS gibi büyük çalışmalarda yoğun glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilse de, makrovasküler faydaları daha az belirgin kalmıştır. Bu durum, sadece kan şekerini düşürmenin ötesinde, doğrudan kardiyovasküler koruma sağlayan yeni tedavi stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koymuştur. 2008 yılında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), tüymeni antidiyabetik ilaçları için kardiyovasküler güvenliklerini kanıtlayan uzun süreli sonuç çalışmalarını zorunlu kılmıştır. Bu zorunluluk, sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) gibi yeni ilaç sınıflarının kardiyovasküler faydalarının keşfedildiği bir dönemi başlatmıştır.

GLP-1 RA'lar, başlangıçta glukoz düşürücü etkileri için geliştirilmiş olsalar da, kısa sürede kilo kaybı, kan basıncında düşüş ve lipid profili üzerinde olumlu etkiler gibi ek faydalar gösterdikleri anlaşılmıştır. Bu pleiotropik etkilerin, majör advers kardiyak olaylarda (MACE) gözlenen azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ve SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) gibi dönüm noktası niteliğindeki çalışmalar, bu ilaç sınıfının kardiyovasküler koruyucu potansiyelini kesin olarak ortaya koymuştur.

Bilimsel araştırmalar, GLP-1'in değil, aynı zamanda glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon gibi diğer hormonların da metabolik düzenlemede önemli roller oynadığını göstermiştir. Bu bilgi, tek bir molekülde birden fazla reseptörü hedefleyen dual ve triple agonistlerin geliştirilmesine yol açmıştır. GIP ve GLP-1 reseptörlerini aynı anda aktive eden tirzepatid ve GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini hedefleyen retatrutid gibi yeni nesil ajanlar, hem glisemik kontrol hem de kilo kaybı açısından etkinliklerini göstermiştir.

Kardiyovasküler Sonuç Çalışmaları (CVOTs)

GLP-1 RA'ların kardiyovasküler faydaları, yüksek riskli T2D hastalarında yürütölen bir dizi büyük, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmaların temel amacı, bu ilaçların kardiyovasküler güvenliğini göstermekti, ancak sonuçlar beklenenden çok daha fazlasını ortaya koydu: belirgin bir kardiyovasküler koruma.

• **LEADER (Liraglutide):** 9.340 yüksek KVH riskli T2D hastasını içeren bu çalışma, liraglutidin plaseboya kıyasla birleşik birincil sonlanım noktası olan MACE'yi (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme) %13 oranında anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Daha da önemlisi, kardiyovasküler ölümlerde %22 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %15'lik bir azalma saptanmıştır.

• **SUSTAIN-6 (Semaglutide):** 3.297 yüksek KVH riskli T2D hastasında yürütölen bu çalışma, haftalık semaglutidin MACE riskini plaseboya göre %26 oranında azalttığını bulmuştur. Bu azalma temel olarak ölümcül olmayan inme riskindeki %39'luk düşüşten kaynaklanmıştır. Ancak, bu çalışmada mortalite üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

• **REWIND (Dulaglutide):** 9.901 T2D hastasını içeren bu çalışma, diğer CVOT'lardan farklı olarak, katılımcıların çoğunluğunun bilinen bir KVH öyküsü olmamasıyla (birincil önleme popölasyonu) dikkat çekmiştir. Dulaglutid, MACE riskini plaseboya kıyasla %12 oranında azaltmıştır. Bu etki, hem bilinen KVH olanlarda hem de sadece risk faktörleri olanlarda tutarlı bulunmuştur.

• **EXSCEL (Exenatide - Haftalık):** 14.752 T2D hastasında yapılan bu çalışma, haftalık exenatidin MACE riskini plaseboya göre istatistiksel

GLP-1 RA VE DUAL-TRİPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

olarak anlamlı bir şekilde azaltmadığını, ancak %4'lük bir azalma eğilimi gösterdiğini bulmuştur. Bununla birlikte, tüm nedenlere bağlı mortalitede %9'luk anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Bu ve diğer CVOT'ların (ELIXA, HARMONY, PIONEER 6) meta-analizleri, GLP-1 RA sınıfının bir bütün olarak MACE riskini yaklaşık %13, kardiyovasküler ölümü %15 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %10 oranında azalttığını doğrulamıştır. Bu tutarlı bulgular, GLP-1 RA'ları diyabet ve KVH yönetiminde temel taşlarından biri haline getirmiştir.

SELECT Çalışması: Obezite ve İkincil Koruma

GLP-1 RA'ların diyabet dışı popülasyondaki rolünü tanımlayan en kritik çalışma, 2023-2024 döneminde sonuçları yayımlanan **SELECT** çalışmasıdır. Bilinen T2D'si olmayan ancak obezite (BMI ≥ 27 kg/m²) ve yerleşik aterosklerotik KVH'si olan 17604 hastada, haftalık 2.4 mg Semaglutid tedavisi değerlendirilmiştir.

- **Birincil Sonlanım:** Semaglutid, MACE riskini plaseboya kıyasla %20 oranında (HR 0.80; $p < 0.001$) azaltmıştır.
- **Kilo Kaybından Bağımsız Fayda Analizi:** SELECT çalışmasının 2025 yılında yayımlanan önceden belirlenmiş analizleri, kardiyovasküler faydanın, tedavi ile elde edilen kilo kaybı miktarından bağımsız olduğunu ortaya koymuştur. Hastalar %5'ten az kilo kaybetmiş olsalar bile, MACE riskinde azalma gözlenmiştir. Bu bulgu, ilacın faydasının sadece adipozite azalmasıyla açıklanamayacağını, doğrudan moleküler (anti-enflamatuar, plak stabilize edici, endotel fonksiyonunu düzeltici) etkilerin baskın olduğunu kanıtlamaktadır.
- **Mortalite:** Çalışma, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %20 'lik bir azalma göstermiştir.
- **Kan Basıncı Etkileşimi:** Semaglutid, başlangıç kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak sistolik kan basıncını düşürmüştü ve MACE riskini tüm kan basıncı kategorilerinde tutarlı bir şekilde azaltmıştır.

Kardiyovasküler Koruma Mekanizmaları

GLP-1 RA'ların kardiyovasküler faydaları, tek bir mekanizmadan ziyade, bir dizi dolaylı ve doğrudan etkinin birleşiminden kaynaklanmaktadır. Bu pleiotropik etkiler, aterosklerotik sürecin

farklı aşamalarına müdahale ederek kapsamlı bir koruma sağlar.

Dolaylı Etkiler:

- **Glisemik Kontrol:** Geliştirilmiş glisemik kontrol, endotel disfonksiyonunu, oksidatif stresi ve glikasyon son ürünlerinin oluşumunu azaltarak aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatır.
- **Kilo Kaybı:** GLP-1 RA'lar, merkezi iştah kontrolü ve mide boşalmasının yavaşlatılması yoluyla anlamlı kilo kaybı sağlarlar. Kilo kaybı, insülin direncini azaltır, kan basıncını düşürür ve dislipidemiye düzelterek kardiyovasküler riski doğrudan azaltır.
- **Kan Basıncı:** Bu ajanlar, kilo kaybından bağımsız olarak sistolik kan basıncında 1-2 mmHg'lik bir düşüşe neden olurlar. Bu etkinin, natriürez ve vazodilatasyon gibi mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- **Lipid Profili:** GLP-1 RA'lar, özellikle postprandiyal lipid seviyelerini iyileştirir. Trigliseridlerde ve LDL kolesterolde azalmalara yol açabilirler.

Doğrudan Etkiler:

- **Anti-inflamatuar Etkiler:** Ateroskleroz, kronik bir inflamatuvar süreçtir. GLP-1 RA'ların, C-reaktif protein (CRP) ve interlekin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini düşürdüğü ve makrofajların aterom plağı içindeki aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir.
- **Endotel Fonksiyonu:** GLP-1 reseptörleri endotel hücrelerinde bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, güçlü bir vazodilatör ve anti-trombotik molekül olan nitrik oksit (NO) üretimini artırır. Bu, kan damarlarının gevşemesine, kan akışının iyileşmesine ve trombosit agregasyonunun azalmasına yardımcı olur.
- **Doğrudan Kardiyak Etkiler:** GLP-1 reseptörleri kardiyomiyositlerde de eksprese edilir. Hayvan çalışmaları ve bazı insan verileri, GLP-1 RA'ların miyokardiyal kontraktileti artırabildiğini, iskemik hasara karşı koruma sağlayabildiğini ve apoptozu azaltarak kalp hücrelerini koruyabildiğini göstermektedir.

Dual Agonistler: GIP/GLP-1 Reseptör Agonistleri

Tirzepatid: Dual Agonist

Tirzepatid, GIP ve GLP-1 reseptörlerini tek bir molekülde birleştiren, haftalık enjeksiyonla uygulanan dual agonisttir.

GLP-1 RA VE DUAL-TRİPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

SURPASS Programı ve Kardiyovasküler Sonuçlar:

Tirzepatidin etkinliği ve güvenliği, geniş bir klinik çalışma programı olan **SURPASS**'ta kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, tirzepatidin farklı T2D popülasyonlarında plaseboya, GLP-1 RA'lara (semaglutid, dulaglutid) ve insülinlere karşı glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine etkilerini araştırmıştır.

Tirzepatidin kardiyovasküler sonuçlarını değerlendiren **SURPASS-CVOT**'tur. Bu çalışma, 13.299 T2D ve bilinen ASKVH hastasında tirzepatidi, kanıtlanmış kardiyovasküler faydaları olan bir GLP-1 RA olan dulaglutid ile karşılaştırmıştır. Sonuçlar, tirzepatidin MACE riskini azaltmada dulaglutide non-inferior olduğu, superiorite için de güçlü bir eğilim göstermiştir. Tirzepatid, dulaglutide kıyasla MACE riskini %13 daha fazla azaltmıştır. Ayrıca, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda %38'lik ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %14'lük daha belirgin azalmalar sağlamıştır. Bu bulgular, GIP reseptör aktivasyonunun ek kardiyovasküler faydalar sağladığını düşündürmektedir.

Dual Agonistlerin Kardiyovasküler Koruma Mekanizmaları

Tirzepatidin kardiyovasküler faydaları, GLP-1 aracılı etkilere ek olarak GIP'nin getirdiği mekanizmalara bağlanmaktadır:

- **Gelişmiş İnsülin Duyarlılığı:** GIP'nin, özellikle adipoz (yağ) dokuda insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve yağ depolanmasını daha sağlıklı bir şekilde düzenlediği düşünülmektedir.
- **Lipid Metabolizması:** GIP, postprandiyal trigliserid klirensini artırarak ve aterosjenik lipoproteinlerin seviyelerini düşürerek lipid profili üzerinde olumlu etkiler gösterir.
- **Anti-inflamatuar Etkiler:** Hem GIP hem de GLP-1, inflamatuvar yolları baskılayarak sinerjistik bir anti-inflamatuar etki yaratır.
- **Daha Fazla Kilo Kaybı:** İki inkretin yolunun aynı anda hedeflenmesi, beyindeki iştah merkezleri üzerinde daha güçlü bir etki yaratarak, %22.5'e varan bir kilo kaybına yol açar.

Triple Agonistler:

İnkretin araştırmalarındaki bir sonraki adım GLP-1 ve GIP'e ek olarak Glukagon reseptör (GCGR) agonizmini de içeren "triple" (üçlü) agonistlerdir. Retatrutid (LY3437943), Mazdutide ve Survodutide bu sınıfın önde gelen molekülleridir.

Glukagon, geleneksel olarak kan şekerini yükselten bir karşı-düzenleyici etkisi olsada, aynı zamanda enerji harcamasını artırma, iştahı baskılama ve karaciğer yağını azaltma gibi potansiyel olarak faydalı etkilere de sahiptir.

Retatrutid: Triple Agonist

Retatrutid, GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini dengeli bir şekilde aktive eden, geliştirme aşamasındaki bir triple agonisttir.

Obezitesi olan ancak diyabeti olmayan bireylerde yapılan bir Faz 2 çalışmasında, 48 haftalık retatrutid tedavisi (12 mg), vücut ağırlığında ortalama %24.2'lik (yaklaşık 26 kg) azalma sağlamıştır. Katılımcıların tamamı en az %10, %93'ü en az %15 ve %83'ü en az %20 kilo kaybı yaşamıştır.

Retatrutid, trigliseritlerde %40'a, ApoC-III seviyelerinde %38'e ve non-HDL kolesterolde %27'ye varan düşüşler sağlamıştır. Aterojenik potansiyeli yüksek olan "küçük yoğun LDL" partiküllerinin ve toplam ApoB seviyelerinin (%24 azalma) belirgin şekilde düşmesidir.

Retatrutidin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini değerlendiren CVOT'lar (TRIUMPH-CVOT) şu anda devam etmektedir. Bu çalışma, BMI ≥ 27 kg/m² olan ve yerleşik ASCVD veya KBH bulunan hastalarda Retatrutid'in MACE olaylarını önleme kapasitesini değerlendirecektir.

Mazdutide ve Survodutide

Mazdutide (GLP-1/Glukagon dual agonist, ancak fonksiyonel olarak triple agonist benzeri etkiler gösterebilir), Faz 2 çalışmalarında 24 haftada %15'in üzerinde kilo kaybı ve trigliseritlerde %43'lük azalma göstermiştir. Ürik asit seviyelerinde %37'lik düşüş, kardiyometabolik sendromun bir diğer bileşeninin de hedeflendiğini göstermektedir. Benzer şekilde, Survodutide için SYNCHRONIZE-CVOT çalışması, aşırı kilolu ve KV risk taşıyan hastalarda kardiyovasküler güvenliği test etmektedir.

Klinik Kılavuzlar ve Gelecek Perspektifleri

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) gibi kuruluşların kılavuzları, bilinen ASKVH veya yüksek KVH riski olan T2D hastalarında, glisemik hedeflerden ve metformin

GLP-1 RA VE DUAL-TRİPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

kullanımından bağımsız olarak, kanıtlanmış kardiyovasküler faydası olan bir GLP-1 RA veya SGLT2 inhibitörünün tedaviye eklenmesini güçlü bir şekilde önermektedir. SELECT çalışmasının sonuçları, obezitesi olan ancak diyabeti olmayan bireylerde de semaglutidin MACE'yi azalttığını göstererek, bu ilaçların kullanım alanını daha da genişletmiştir.

Sonuç

GLP-1 reseptör agonistleri, T2D ve obezite tedavisinde önemli bir atılım olmuş ve kanıta dayalı kardiyovasküler faydalarıyla KVH önlenmesinde önemli bir alan açmıştır. Bu ajanlar, glisemik kontrolün ötesinde, kilo kaybı, kan basıncı düşüşü, anti-inflamatuar ve doğrudan vasküler etkiler gibi çok yönlü mekanizmalarla aterosklerotik sürece müdahale etmektedir. GIP ve glukagon gibi diğer inkretin yollarını da hedefleyen dual ve triple agonistlerin geliştirilmesi, bu alandaki terapötik potansiyeli daha da ileriye taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022;146(24):1882-1894.
2. Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2023;4:1293926.
3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232.
4. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662.
5. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(24):2409-2420.
6. Chuang MH, Yen FS, Cheng SN, et al. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonist in Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2210209.
7. Dani SS, Patel D, Sharma A, et al. An Observational Study of Cardiovascular

Outcomes of Tirzepatide versus GLP-1 Receptor Agonist. *J Am Coll Cardiol Adv.* 2025;4(2):101740.

8. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526.
9. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-113.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.
11. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol.* 2020;54:1-8.
12. del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4020492.
13. Lorber D. GLP-1 receptor agonists: effects on cardiovascular risk reduction. *Cardiovasc Ther.* 2013;31(1):3-13.
14. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(4):909-918.
15. Ma X, Xu Z, Liu Y, et al. GLP1-RAs lower plasma lipid levels and lower blood pressure. *Atherosclerosis.* 2021;282:1-8.
16. Reed J, Bain SC, Kanamarlapudi V. Mechanism of cardiovascular disease benefit of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):889-897.
17. Sedrak P, Hussain M, Lehrke M, et al. Evolving role of double and triple therapy with GLP-1 receptor agonists. *Curr Diab Rep.* 2025;25(1):1-12.
18. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):239-247.
19. Le R, Liang Y, Zeng Y, et al. Cardiovascular Protective Properties of GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Med.* 2024;13(16):4674.
20. Mullur R, Morissette A, Morrow NM, et al. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol.* 2024;263(1):JOE-24-0046.
21. Wen J, Nadora D, Truong A, et al. Next Generation Dual GLP-1/GIP, GLP-1/Glucagon, and Triple GLP-1/GIP/Glucagon Agonists: A Literature Review.

GLP-1 RA VE DUAL-TRİPLE AGONİSTLER İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2025;35(2):367-379.

22. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(1):e1-e12.
23. Cho YK, Lee SH, Hur KY, et al. The Cardiovascular Effect of Tirzepatide. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):213-224.
24. Sodhi M, Lowe KA, Ference BA, et al. GLP-1 Agonists and Gastrointestinal Adverse Events. *JAMA.* 2023;330(16):1512-1524.
25. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Complications. *Dig Dis Sci.* 2025;70(2):445-456.
26. Ismaiel A, Dumitrascu DL, Gheonea DI, et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity. *Eur J Clin Invest.* 2025;55(1):e14298.
27. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):146-152.

**KALP
YETMEZLİĞİNDE
GLP-1
AGONİSTLERİ**

NE
D
B
e

KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

DeneySEL kanıtlar ve potansiyel mekanizmalar

Eski ve yeni nesil GLP1 agonistlerinin glisemik kontrolden bağımsız kardiyak koruyucu etkileri ortaya çıktıkça, bu etkinin mekanizması ilgi odağı olmuştur. Aslında sentetik GLP1 agonisti ailesinin geliştirilmesine ilham veren öncü ligand olan glukagon, bizzat beta blokör intoksikasyonlarında yaşam kurtaran bir antidot etkisi gösterir. Beta adreno reseptörleri bypass ederek kalp hızı ve kardiyak kontraktiletiyi artırır, atriyoventriküler iletiyi düzeltir.

Koroner endotel, koroner düz kas hücreleri, kardiyomyositler, umbilikal ven endoteli ile monosit ve makrofajlar GLP1 reseptörleri eksprese etmektedir. DeneySEL iskemi-reperfüzyon ve infarkt modellerinde iskemiye cevaben kardiyak fonksiyonları koruyucu etkileri şu mekanizmalara bağlanmıştır:

- Pro-apoptotik yolların baskılanması, infarkt alanının küçülmesi
- Myokard dolaşımında düzelme, kontraktiletinin artışı
- Myokardda GLUT-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak ATP üretiminde artış, kardiyak verimin artışı
- İskemik, infarktli kalpte inflamasyonda baskılanma
- PI3K, ERK1/2, cAMP, PKA, Akt ve P70S6K gibi reperfüzyon hasarı sinyal kinaz (RISK) yollarının aktivasyonu

Kalp yetmezliği hayvan modellerinde GLP1 infüzyonuyla dolaşan glukagon ve norepinefrin düzeyleri düşerken; kardiyak debinin arttığı, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının düzeldiği, ejeksiyon fraksiyonunun ve atım hacminin arttığı, sistemik vasküler direncin düştüğü, natriürezisin uyarıldığı farklı gruplar tarafından tutarlı olarak teyit edilmiştir.

Fizyolojik koşulların aksine, yetmezlik halindeki kardiyomyositlerde enerji temini yağ asitlerinden glukozaya kaymıştır; inkretinlerce uyarılan kardiyak GLUT-1/-4 taşıyıcı ekspresyonu; iskemiye rağmen kalbin enerji açığının telafi edilmesini sağlar.

Klinik kanıtlar

Diyabetlilerin yaklaşık % 20'sinde kalp yetmezliği; kalp yetmezliği olgularının ise % 40 - % 50'sinde DM söz konusudur. Dolayısıyla her

KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

iki hastalık aynı hastada birlikte seyredilebilmekle birlikte, güncel kalp yetmezliği tedavileri diyabetliler ve diyabetli olmayanlar için benzerdir. Ama kalp yetmezliğinde uygulanacak antidiyabetik tedavinin öncelikle güvenli, mümkünse kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkili olması beklenir.

Kilo kaybının özellikle diyabetlilerde, kan basıncını düşürüp, egzersiz kapasitesini artırıp; diyastolik doluşu düzelterek kalp yetmezliğine karşı koruyucu olması beklenir. Nitekim bir meta-analizde antidiyabetiklerin hipoglisemik etkileriyle değil; kilo verdirebildikleri ölçüde kalp yetmezliğine bağlı yatışları azalttığı gösterilmiştir . Fakat kalp yetmezliği de kompleks bir hasta grubudur, korunmuş EF ile azalmış EF olan vakalardaki kilo kaybı, farklı; hatta paradoks klinik sonuçlar doğurabilir. Azalmış EF olan KY vakalarında kilo kaybı, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir . Dolayısıyla GLP1 agonistlerinin kalp yetmezliği üzerine etkilerinin mutlaka EF düşük ve korunmuş hastalarda, ayrı ayrı değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

2020 yılına kadar yayınlanmış GLP1 kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında kardiyovasküler koruyucu etkilerin ağırlıklı olarak anti-iskemik profile bağlı olduğu; kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonları anlamlı azaltamadıkları, kalp yetmezliğini önleyici bir kanıt bulunmadığı görülür (Tablo 1). 2017 yılında diyabetli olan veya olmayan düşük ejeksiyon fraksiyonlu stabil kronik KY hastalarında (n: 241), bağımsız araştırmacılar tarafından, liraglutid ile yürütülen LİVE çalışmasında, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bir düzelme olmadığı, kalp hızının arttığı, tedavi kolunda advers olayların daha yüksek seyrettiği saptanmıştır.

Bu kanıtlar ışığında, 2021 itibariyle ESC-Kalp yetmezliği kılavuzu, kalp yetmezliğinin önlenmesi amacıyla GLP1 agonistlerinin kullanımını önermemiştir.

Fakat 2020 yılına dek yürütülen bu GLP1 klinik araştırmalarında kalp yetmezliğinin genelde primer sonlanım olmadığı, hasta profillerinin benzer olmadığı, kalp yetmezliğinin tanımlamalarının standart olmadığı, çoğunlukla da EF durumuna göre ayrı değerlendirme yapılmadığı göze çarpar.

2023 yılına dek yayınlanmış GLP1 agonisti kardiyovasküler sonlanım çalışmalarından; özellikle bazal kalp yetmezliği olan ve

KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

olmayan hastaların dökümente edildiği 10 randomize kontrollü klinik araştırma (N: toplam 68 653 hasta) ile yürütülen bir metaanaliz göstermiştir ki; GLP1 agonistleri kalp yetmezliği öyküsü olmayan hastalarda potansiyel bir fayda sağlamakla birlikte, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskini azaltmaz; ancak kalp yetmezliğinin varlığından bağımsız olarak iskemik olayları azaltmaktadır.

Diyabeti olmayan obez veya aşırı kilolu koroner arter hastalarında semaglutid ile yürütülen faz 3 klinik araştırma SELECT'in 2024 yılında sonuçları yayınlanan kalp yetmezliği verilerine bakıldığında; çalışmaya dahil edilirken kalp yetmezliği olanlarda semaglutid majör kardiyovasküler olaylarda ve bileşik kalp yetmezliği (kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon veya kalp yetmezliğine bağlı hastane vizitleri) sonlanımlarında düşük EF (majör KVO için HR 0.65, 95% CI 0.49–0.87, bileşik KY sonlanımları için HR 0.79, 0.58–1.08) ve korunmuş EF (majör KVO için HR 0.69, 0.51–0.91, bileşik KY sonlanımları için HR 0.75, 95% CI 0.52–1.07) gruplarında farketmeksizin plaseboya kıyasla, tedaviye cevaben benzer anlamlı azalma sağlayabilmiştir.

2025 yılında yayınlanan, EF korunmuş kalp yetmezliği olan diyabetli obez hastalarda semaglutid (2.4 mg, haftalık) ile yürütülen STEP-HFpEF DM çalışmasında, glisemik kontrolden bağımsız biçimde, etkin kilo kaybıyla birlikte fiziksel aktivite artmış, kalp yetmezliği semptomları anlamlı azalmıştır.

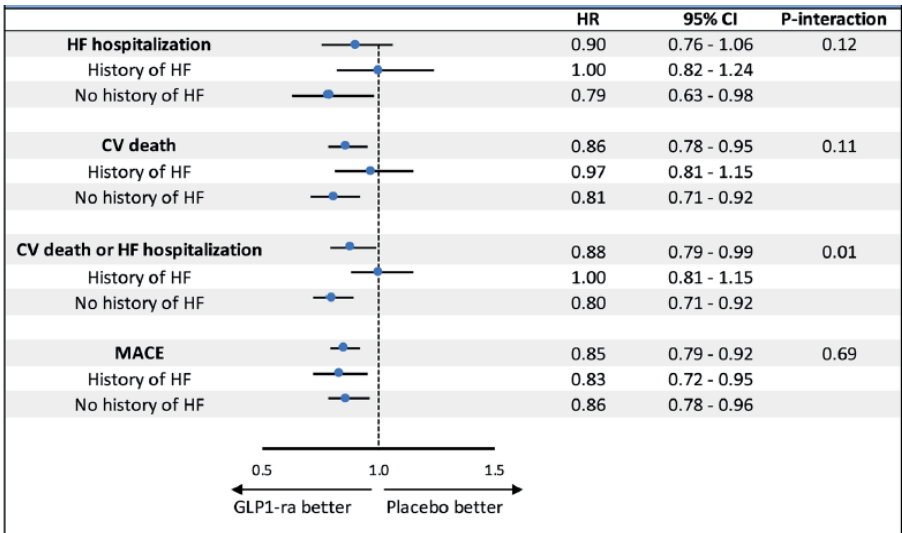
Sonuç olarak GLP1 agonistleri kalp yetmezliği olan hastalardaki güvenli bir seçenek olabilirler, ama kalp yetmezliği gelişimini önlediklerine dair ileri kanıtlara ihtiyaç vardır. Kalp yetmezliği olmayan vakalara benzer biçimde bu grupta da majör kardiyovasküler olayları azaltmaktadırlar. Fakat düşük EF olan malnütrisyonlu ve kaşektik KY hasta grubunda, GLP1 kullanımına bağlı sarkopeni prognozu kötüleştirilebilir, dikkatli kullanılmalıdır.

KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

Tablo: GLP1 Kardiyovasküler klinik araştırmalarında (2015–2020) kalp yetmezliği (KY) sonuçları

Klinik Araştırma	Yıl	N	Bazal KY sıklığı (%)	Takip süresi (yıl)	KY'ne bağlı hospitalizasyon sıklığı	KY'ne bağlı hospitalizasyon için Hazard Oranları	Primer KVO sonuçları	Primer KVO sonuçları için Hazard Oranları
ELIXA	2015	6068	22.4	2.1	1.8 vs 1.9	0.96 (0.75–1.23)	6.4 vs 6.3	1.02 (0.89–1.17)
LEADER	2016	9340	17.8	3.8	1.2 vs 1.4	0.87 (0.73–1.05)	3.4 vs 3.9	0.87 (0.78–0.97)
SUSTAIN-6	2017	3297	23.6	2.1	1.8 vs 1.6	1.11 (0.77–1.61)	3.2 vs 4.4	0.74 (0.58–0.95)
EXSCEL	2017	14752	16.2	3.2	0.9 vs 1.0	0.94 (0.78–1.13)	3.7 vs 4.0	0.91 (0.83–1.00)
HARMONY	2018	9463	20.3	1.5	2.5 vs 2.9	0.71 (0.53–0.94)	4.6 vs 5.9	0.78 (0.68–0.90)
PIONEER-6	2019	3183	12.2	1.3	1.0 vs 1.2	0.86 (0.48–1.55)	2.9 vs 3.7	0.79 (0.57–1.11)
REWIND	2019	9901	8.6	5.4	0.8 vs 0.9	0.93 (0.77–1.12)	2.4 vs 2.7	0.88 (0.79–0.99)

Şekil 1: Bazal kalp yetmezliği durumuna göre GLP1 randomize kontrollü çalışmalarındaki kardiyovasküler sonuçları, 2023 (12 numaralı kaynaktan alınmıştır).



KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

Kaynaklar

1. Peterson, Charles D., J. Steven Leeder, and Steve Sterner. "Glucagon therapy for β -blocker overdose." *Drug intelligence & clinical pharmacy* 18, no. 5 (1984): 394-398.
2. Oyama, Jun-ichi, and Koichi Node. "Incretin therapy and heart failure." *Circulation Journal* 78, no. 4 (2014): 819-824.
3. Nikolaidis, Lazaros A., Dariush Elahi, Teresa Hentosz, Aaron Doverspike, Rhonda Huerbin, Lee Zourelis, Carol Stolarski, You-tang Shen, and Richard P. Shannon. "Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy." *Circulation* 110, no. 8 (2004): 955-961.
4. Rowlands, Jordan, Julian Heng, Philip Newsholme, and Rodrigo Carlessi. "Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function." *Frontiers in endocrinology* 9 (2018): 672.
5. Dei Cas, Alessandra, Sadiya S. Khan, Javed Butler, Robert J. Mentz, Robert O. Bonow, Angelo Avogaro, Diethelm Tschoepe et al. "Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure." *JACC: Heart Failure* 3, no. 2 (2015): 136-145.
6. Ghosh-Swaby, Olivia R., Shaun G. Goodman, Lawrence A. Leiter, Alice Cheng, Kim A. Connelly, David Fitchett, Peter Jüni, Michael E. Farkouh, and Jacob A. Udell. "Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials." *The lancet Diabetes & endocrinology* 8, no. 5 (2020): 418-435.
7. Anker, Stefan D., Muhammad Shahzeb Khan, Javed Butler, Anne Pernille Ofstad, Barbara Peil, Egon Pfarr, Wolfram Doehner et al. "Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced." *European journal of heart failure* 25, no. 1 (2023): 117-127.
8. Cosentino, Francesco, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici et al. "2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *European heart journal* 41, no. 2 (2020): 255-323.
9. Khan, Muhammad Shahzeb, Gregg C. Fonarow, Darren K. McGuire, Adrian F. Hernandez, Muthiah Vaduganathan, Julio Rosenstock, Yehuda Handelsman et al. "Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart

KALP YETMEZLİĞİNDE GLP-1 AGONİSTLERİ

failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization." *Circulation* 142, no. 12 (2020): 1205-1218.

10. Jorsal, Anders et al. "Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial." *European journal of heart failure* vol. 19,1 (2017): 69-77.
11. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726
12. Villaschi, Alessandro, Giuseppe Ferrante, Francesco Cannata, Daniela Pini, Matteo Pagnesi, Elena Corrada, Bernhard Reimers et al. "GLP-1-ra and heart failure-related outcomes in patients with and without history of heart failure: an updated systematic review and meta-analysis." *Clinical Research in Cardiology* 113, no. 6 (2024): 898-909.
13. Deanfield, John, Subodh Verma, Benjamin M. Scirica, Steven E. Kahn, Scott S. Emerson, Donna Ryan, Ildiko Lingvay et al. "Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial." *The Lancet* 404, no. 10454 (2024): 773-786.
14. Davies, Melanie J., Peter van der Meer, Subodh Verma, Shachi Patel, Khaja M. Chinnakondapalli, Barry A. Borlaug, Javed Butler et al. "Semaglutide in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes across baseline HbA1c levels (STEP-HFpEF DM): a prespecified analysis of heart failure and metabolic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 13, no. 3 (2025): 196-209.

**GLP-1 RESEPTÖR
AGONİST BAZLI
TEDAVİLERİN
RENAL ETKİLERİ**

10. BÖLÜM

GLP-1 RESEPTÖR AGONİST BAZLI TEDAVİLERİN RENAL ETKİLERİ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az üç ay boyunca idrarda albümin atılımının artması ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması ile tanımlanan, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli kişilerde yaygın görülen bir sorundur. Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH) son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en yaygın nedenidir. Güncel kılavuzların çoğunda DBH gelişimini tespit etmek için diyabetli kişilerde düzenli olarak GFR ve albüminüri ölçümü önerilmektedir.

KBH ve DBH olan hastalarda sigara kullanımının engellenmesi, yaşam tarzı değişimi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite yapılması, iyi glisemik kontrol sağlanması, kan basıncı kontrolü, vücut ağırlığı kontrolü ve lipid değerlerinin hedefte olması önemlidir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri etkili kilo kaybı ve glukoz düşürücü ilaçlardır. Bu ilaçların aynı zamanda DBH olan hastalarda böbrek ve kardiyovasküler faydaları vardır. DBH olan hastalarda, subkutan semaglutid, oral semaglutid, liraglutid ve dulaglutid gibi bazı GLP-1 reseptör agonistlerinin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerinde faydalı etkileri bildirilmiştir.

Bu grup ilacın en iyi verilerinden birisi Semaglutid ile yapılmış olan 'Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly (FLOW)' çalışmasından gelmektedir. Bu çalışma Tip 2 diyabetli, ortalama yaş 66,6 yıl, ortalama A1C'si %7,8, eGFR'si 25-75 mL/min/1,73 m² arasında olan (ortalama 47 mL/min/1,73 m²), maksimum tolere edilebilir dozda RAAS blokajı yapılmasına rağmen albüminürisi olan (yaklaşık üçte ikisinde UACR \geq 300 mg/g) 3533 hastanın haftalık subkutan semaglutid veya plaseboya randomize edilerek yapılmıştır. FLOW çalışması haftalık 1 mg semaglutid kullanımının plaseboya kıyasla böbrek hastalığının ilerleme riskini ve kardiyovasküler ve böbrek kaynaklı ölümleri %24 oranında azalttığına dair kanıtlar nedeniyle planlanan süreden daha erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada ortalama 3,4 yıllık takipte, semaglutide kullanan hastalarda plasebo koluyla kıyaslandığında böbrek yetmezliği başlangıcı, başlangıç değerine göre eGFR'de \geq %50 azalma veya böbrek veya kardiyovasküler kaynaklı ölümden oluşan birincil sonlanım noktaları insidansını azalttığı saptanmıştır (plasebo ile 410 olaya karşılık 331; HR 0,76, p=0,0003). Ayrıca semaglutid plaseboya kıyasla eGFR'deki yıllık düşüşü de azaltmıştır. Bu bulgulara ek olarak semaglutid kullanan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranları (%12,8'e

karşı %15,8), kardiyovasküler ölüm oranları (%7'ye karşı %9,6) ve eGFR'de \geq %50 azalma oranları (%9,3'e karşı %12,1) daha düşüktü. Semaglutid kullanan hastalarda böbrek replasman tedavisine başlama ihtiyacı ve kalıcı eGFR <15 mL/min/1.73 m² insidansı da istatistiksel olarak olmasa da sayısal olarak daha düşük bulundu. Çalışmada semaglutid ile kilo kaybı daha fazlaydı (-5,6'ya karşı -1,5 kg). Hastaların sadece %16'sı başlangıçta bir SGLT-2 inhibitörü ile tedavi ediliyordu; bu grupta, birincil bileşik böbrek ve kardiyovasküler sonuç insidansı tedavi grupları arasında farklılık göstermedi (%14,8 semaglutid ile, %13,9 plasebo ile). Semaglutid alan hastalarda elde edilen sonuçlar bazalde SGLT-2 inhibitörü alan ve almayanlar arasında istatistiksel olarak farklı değildi.

Toplam 2735 diyabetik hastada yapılan kardiyovasküler sonlanım çalışmasında sc. Semaglutid grubunda 62 hastada (%3,8) ve plasebo grubunda 100 hastada (%6,1) yeni veya kötüleşen nefropati meydana geldi (risk oranı, 0,64; P=0,005).

STEP çalışmalarında semaglutid (68 hafta boyunca haftada 2,4 mg), aşırı kilolu/obez diyabetik olmayan yetişkinlerde eGFR üzerinde anlamlı bir etki olmaksızın idrar albümin-kreatinin oranını (UACR) %32 oranında azaltmıştır. Benzer şekilde, SELECT çalışmasında semaglutid (3 yıl boyunca haftada 2,4 mg), makroalbüminüri ve kardiyovasküler hastalığı olan aşırı kilolu/obez diyabetik olmayan bireylerde UACR'yi %31 oranında azaltmıştır.

Liraglutid ile yapılmış olan LEADER çalışmasında (tip 2 diyabetli ve en az bir eşlik eden kardiyovasküler rahatsızlığı olan 9340 hasta, ortalama takip süresi 3,8 yıl), ikincil sonlanım noktası (yeni başlayan kalıcı makroalbüminüri, serum kreatinin düzeyinin kalıcı olarak ikiye katlanması, son dönem böbrek hastalığı veya böbrek hastalığına bağlı ölümden oluşan bir bileşik sonuç) liraglutid alan hastalarda daha az görüldü (plasebo ile karşılaştırıldığında %5,7'ye karşılık %7,2, HR 0,78). Liraglutid kullanan hastalarda özellikle yeni başlayan kalıcı makroalbüminüri insidansının daha düşük olduğu görülmekle birlikte diğer üç bileşenin insidansında anlamlı bir etki görülmedi.

Öte yandan GRADE çalışmasında (tip 2 diyabetli ve düşük başlangıç seviyesinde kardiyovasküler hastalık veya böbrek hastalığı bulunan 5047 hasta, ortalama beş yıllık takip süresi), liraglutid kullanan hastaların, glargin, glimepirid veya sitagliptin kullanan hastalarla benzer oranlarda orta veya şiddetli derecede artmış albüminüri ve

GLP-1 RESEPTÖR AGONİST BAZLI TEDAVİLERİN RENAL ETKİLERİ

böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) yaşadığı görüldü.

Dulaglutid ile yapılan REWIND çalışmasında dulaglutid kullanan hastalarda, retinal veya böbrek ilişkili bileşik klinik mikrovasküler olay daha az görülmüştür (plasebo ile %20,6'ya karşılık %18,4, HR 0,87). Daha sonra yapılan bir analizde dulaglutid kullanan hastalarda yeni makroalbuminüri oranında önemli bir azalma saptanmıştır (%8,9'a karşılık %11,3, HR 0,77).

52 haftalık, açık etiketli bir çalışmada, tip 2 diyabetli ve orta ila şiddetli KBH'li (ortalama eGFR 38,3 mL/min/1,73 m²) 577 hasta haftalık dulaglutid ve insülin lispro (1,5 veya 0,75 mg) veya günlük insülin glargine ve insülin lispro kombinasyon kollarına rastgele ayrılmıştır. Bu çalışmada dulaglutid böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmış ve albuminürinin kötüleşmesini önlemiştir.

Tip 2 diyabet (T2D) ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ve/veya kronik böbrek hastalığı (CKD) olan, ortalama Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 73,8 mL/min/1,73 m² olan, toplam 9650 hastanın ortalama 47,5 ay takip edildiği SOUL çalışmasında oral semaglutidin böbrek sonuçları üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Glomerüler filtrasyon hızında [eGFR] \geq %50 azalma, sürekli eGFR <15 mL/min/1.73 m², kronik böbrek hastalığı için replasman tedavisine başlama veya böbrek veya KV nedenlerden ölüm parametrelerinden oluşan birleşik sonuç açısından yapılan değerlendirmede semaglutid ve plasebo grubunda elde edilen veriler benzer bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada eGFR'de yıllık düşüş plaseboya göre daha az bulunmuştur (-1,67'ye karşı -2,06 mL/min/1,73 m²; tahmini tedavi farkı 0,40 [%95 CI 0,27, 0,53; P < 0,0001]) Yine oral semaglutid 14 mg /gün MACE 'de (majör kardiyovasküler birleşik sonuçlar)%14 daha fazla relatif risk azalması ile plasebodan üstün bulunmuştur.

Tirzepatid ile yapılan kardiyovasküler güvenlik çalışmasında, tirzepatid grubundaki katılımcılar, dulaglutid grubundakilere kıyasla üç yıllık süreçte eGFR'de daha küçük bir azalma gösterdi. Tip 2 diyabet ve albuminüri olan katılımcılar için beş çalışmadan elde edilen verileri birleştiren bir analizde, tirzepatid tedavisi, plasebo veya aktif karşılaştırılan ilaçlara kıyasla idrar albumin-kreatinin oranında daha büyük bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetik hastalarda retatrutid 36 haftalık sürede plaseboya

kıyasla UACR'de %-37,0'lık bir azalma göstermiş ancak eGFR düzeyleri plaseboya kıyasla değişmemiştir. Aşırı kilolu veya obez katılımcılarda, 48. haftada plaseboya kıyasla 8 mg ve 12 mg retatrutid, sırasıyla UACR'de %-28,0 ve %-31,5 azalma göstermiştir. Aynı çalışmada eGFR'de sırasıyla 5,3 ml/dk/1,73 m² ve 8,5 ml/dk/1,73 m² artış saptanmıştır.

Tip 2 diyabetik olup KBH olan veya olmayan 67000'den fazla katılımcının yer aldığı meta-analiz GLP-1 reseptör agonistlerinin böbrek sonuçları üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu metaanalizde plaseboya kıyasla, GLP-1 reseptör agonistleri, böbrek yetmezliği (böbrek replasman tedavisi veya sürekli eGFR <15 mL/min/1.73 m²), eGFR'de en az %50'lik sürekli azalma veya böbrek hastalığına bağlı ölüm olarak tanımlanan bileşik böbrek sonucu riskini azalttığı belirtilmiştir (yüzde 2,7'ye karşı yüzde 3,3; HR 0,82, %95 CI 0,73-0,93). GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi, böbrek yetmezliği riskini %16 oranında anlamlı şekilde azalttı (tip 2 diyabetli katılımcılar için HR 0,84 [95% CI 0,72-0,99]; diyabetli veya diyabetsiz katılımcılar için HR 0,84 [0,72-0,98]). GLP-1 Reseptör Agonistleri böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi riskini de azalttı (tip 2 diyabetli katılımcılar için HR 0,79 [95% CI 0,68-0,92]; diyabetli veya diyabetsiz katılımcılar için HR 0,78 [0,68-0,91]).

GLP-1 Reseptör Agonistlerinin renal etkileri için olası mekanizmalar:

Büyük ve orta büyüklükteki renal arterlerde bulunan ancak tübüllerde veya glomerüllerde bulunmayan GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu, insan böbreğinde medüller ve kortikal perfüzyonu artırabilmektedir. Farmakolojik dozlarda GLP-1 alan kemirgenlerde gözlemlenen akut olarak artmış renal plazma akışı ve glomerüler filtrasyon hızı, GLP-1 reseptör aktivasyonunun renal damarlar üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Sağlıklı erkeklerde, fizyolojik düzeylerde GLP-1'in akut infüzyonu renal plazma akışını artırmamış, ancak plazma renin düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla birlikte, sağlıklı erkek katılımcıları içeren başka bir çalışmada, GLP-1 infüzyonu plaseboya kıyasla medüller perfüzyonu %32 ve kortikal perfüzyonu %13 oranında artırdı. GLP-1'in etkisi, renal arteriyel kan akışında önemli değişiklikler olmaksızın bölgesel perfüzyonu genel kan akışı değişikliklerinden bağımsız olarak yeniden düzenlediğini düşündürmektedir. GLP-1, sodyum maruziyeti durumunda böbrek hipoperfüzyonunu ve iskemiye önlemek için böbrek oksijenlenmesini muhtemelen anjiyotensin-II'yi

GLP-1 RESEPTÖR AGONİST BAZLI TEDAVİLERİN RENAL ETKİLERİ

baskılama yeteneği aracılığıyla koruyabilir.

GLP-1 Reseptör Agonistlerinin glisemi, kilo ve kan basıncından bağımsız olarak böbrek fonksiyonunu nasıl etkileyebileceğini değerlendiren çalışmalar, olası bir mekanizma olarak azalmış inflamasyon ve fibrozis olabileceğini desteklemektedir. Bu ilaçlar ayrıca, ileri glikasyon son ürünleri reseptörünü (RAGE) baskılayarak ve NAD(P)H oksidaz aktivitesini azaltarak, oksidatif hasarı azaltarak glomerüler yapıları korumaya yardımcı olabilir. Fare ve sıçan modelleri, GLP-1 reseptör agonistlerinin, muhtemelen GLP-1'in merkezi sinir sistemindeki etkilerini içeren ve parasempatik ve opioid efferent aktivite yoluyla immünomodülasyona yol açan proinflamatuvar yolları etkileyebileceğini de göstermektedir.

Buna karşın böbrekte GIP reseptörlerinin ekspresyonu açıkça rapor edilmemiş olup GIP'in bu organ üzerindeki doğrudan etkisi hala belirsizdir.

Kronik böbrek hastalığında GLP-1 Reseptör Agonistlerinin kullanımı:

Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinin yanı sıra, GLP-1 reseptör agonistleri glisemik kontrol ve kilo yönetimi üzerinde önemli metabolik faydalar sağlar. Üstelik bu ajanlar çok düşük eGFR değerlerinde bile güçlü glisemik etki gösterir. Liraglutid, dulaglutid, subkutan semaglutid ve tirzepatid çalışmalarında, hafif-orta veya orta-şiddetli böbrek yetmezliğinin varlığı tedavi sonuçlarını etkilememiştir. Bu ajanlar böbrekler tarafından atılmaz ve böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda doz azaltımı gerekli değildir. Orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR'si 30-45 mL/min/1.73 m² arasında) olan hastalarda dulaglutid, liraglutid, subkutan semaglutid veya tirzepatid kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) GLP-1 bazlı tedavilerin çoğuyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Özetle; güncel kanıtlar dikkate alındığında, DBH olan hastalarda diğer GLP-1 reseptör agonistlerine kıyasla sc. semaglutid ön planda tercih edilmelidir. Çünkü bu hastalarda böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm) ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının önlenmesinde olumlu kanıtları en fazla olan ilaç subkutan semaglutidtir.

Kaynaklar

1. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:605.
2. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839-848.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:131.
4. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 392:2001.
5. Mann JFE, Marx N, Deanfield JE, et al. Impact of Oral Semaglutide on Kidney Outcomes in People With Type 2 Diabetes: Results From the SOUL Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2026 1;49(2):257-265.
6. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391:109.
7. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024; 30:2849.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
9. Heerspink HJL, Apperloo E, Davies M, et al., Effects of semaglutide on albuminuria and kidney function in people with overweight or obesity with or without Type 2 diabetes: Exploratory analysis from the STEP 1, 2, and 3 trials, *Diabetes Care* 2023;46:801-810.
10. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, J. Deanfield, K. Brown-Frandsen, S. E. Kahn SE, et al., Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial, *Nat. Med.* 2024; 30: 2058-2066.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
12. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1075.
13. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393:2409.

GLP-1 RESEPTÖR AGONİST BAZLI TEDAVİLERİN RENAL ETKİLERİ

14. Apperloo EM, Tuttle KR, Pavo I, et al. Tirzepatide Associated With Reduced Albuminuria in Participants With Type 2 Diabetes: Pooled Post Hoc Analysis From the Randomized Active- and Placebo-Controlled SURPASS-1-5 Clinical Trials. *Diabetes Care* 2025; 48:430.
15. Heerspink HJL, Lu Z, Du Y, Duffin KL, Coskun T, Haupt A, Hartman ML. The Effect of Retatrutide on Kidney Parameters in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and/or Obesity. *Kidney Int Rep.* 2025;10(6):1980-1992.
16. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, Ruff CT, McMurray JJV, Rossing P, Bakris G, Mahaffey KW, Mann JFE, Colhoun HM, Tuttle KR, Pratley RE, Perkovic V. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(1):15-28.
17. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, et al. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F867-F877.
18. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308:E641-E649.
19. Haddock B, Kristensen KB, Tayyab M, et al. GLP-1 promotes cortical and medullary perfusion in the human kidney and maintains renal oxygenation during NaCl loading. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12, e027712.
20. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15:197-207.
21. Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation. *Kidney Int* 2024;105:132-149.
22. Usdin TB, Mezey E, Button DC, et al. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology.* 1993; 133:2861-2870
23. Bulum T. Nephroprotective properties of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *Biomedicines.* 2022; 10, 2586.
24. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, Leelarathna L, Thabit H, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, van Staa TP, Sattar N, Ashcroft DM, Rutter MK. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(4):909-918.
25. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract.* 2011;17(3):345-55.

26. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(2):222-30.
27. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-527.
28. Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Tuttle K, Vrhnjak B, Rasmussen S, Bain SC. Hemoglobin A1c Reduction With the GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide Is Independent of Baseline eGFR: post hoc Analysis of the SUSTAIN and PIONEER Programs. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2345-2355.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(1):1-21.
30. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1381-1390.
31. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine.* 2014;46(3):406-19.

**GLP-1RA BAZLI
TEDAVİLERİN
MASLD ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİ**

İN
Ü
L
B
B
T

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Obezitenin komplikasyonları arasında, daha önce nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak bilinen metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), dünya nüfusunun %32,4'ünü etkilemektedir. Obezite, MASLD'nin yaygınlığı ve şiddetinde belirleyici bir faktördür. Bu hastalık, obezitenin şiddeti ve süresinden etkilenir. Obezite ve metabolik sendromlu hastalarda, MASLD'nin yaygınlığı sırasıyla yaklaşık %75 ve %90-95'tir. MASLD'nin ana nedeni, değişmiş beslenme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik ve sedanter davranış gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. MASLD, obezite ve T2DM ile ortak bir patofizyolojiye sahiptir. Bu hastalıklar insülin direnci ve metabolik inflamasyondan kaynaklanır ve ateroskleroz ve kanser gibi sistemik komplikasyonlara yol açar.

MASLD'nin ilerlemesi ayrıca obeziteyle ilişkili komorbiditelere de bağlıdır. MASLD, dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olan T2DM ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. MASLD, hepatik steatozdan hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar değişen dismetabolik karaciğer hastalıklarını kapsar. Hepatik steatoz, hepatositlerde lipid birikimini ifade eder ve kronik inflamasyon ve artmış hepatosit ölümü ile karakterize edilen metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatite (MASH) ilerleyebilir. İleri evrede fibrozis, siroz ve HCC oluşabilir. MASH, MASLD vakalarının %25 ila %40'ında gelişebilir, ardından fibrozis gelir ve bu da vakaların %9 ila %20'sinde siroza ilerleyebilir. Geç evrelerde HCC oluşabilir. Bu hastalığın yaygınlığı ve artan sıklığı, özellikle diyabetologlar ve hepatologları içeren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir. Doza bağlı olarak karaciğer yağ içeriğini azaltan kilo kaybının MASLD tedavisinin temel taşı olduğunu vurgulamak önemlidir. Diyet ve egzersizin yanı sıra, inkretin bazlı tedavilerle obezitenin farmakolojik tedavisindeki son gelişmeler, MASLD tedavisinde önemli etki yaratacak potansiyeline sahiptir.

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır. GLP-1, bağırsak enteroendokrin hücreleri tarafından üretilen ve insülin ve glukagon salgılanmasını, besin alımını ve bağırsak hareketliliğini etkileyen ve yemek sonrası glukoz homeostazını koruyan bir peptid hormondur. GLP-1RA'lar, pankreas ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere çeşitli organlarda

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

bulunan GLP-1 reseptörünü uyararak işlev görür. Bu, insülin salgılanmasının artmasına, glukagon salgılanmasının azalmasına ve mide boşalmasının gecikmesine neden olarak glisemik kontrolü iyileştirir.

MASLD ile obezite ve T2DM gibi metabolik bozukluklar arasındaki güçlü ilişki, GLP-1'i hedeflemenin MASLD için umut vadeden bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar GLP-1RA'ların MASLD yönetiminde de faydalı etkileri olabileceğini göstermiştir. Çeşitli hayvan modelleri ve insan çalışmaları, GLP-1RA'ların hepatik steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi azaltabileceğini göstermiştir. GLP-1RA'ların MASLD üzerindeki rolü, vücut ağırlığı azalması, oksidatif stres ve bağırsak-karaciğer eksenini üzerindeki etkileriyle de açıklığa kavuşturulabilir. Ek olarak, GLP-1/glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP)-1 dual agonistleri, MASLD tedavisinde umut vaat eden nispeten yeni bir ilaç sınıfıdır.

Yağ dokusundaki GLP-1 reseptörlerinin GLP-1 agonistleri tarafından aktivasyonu, yağ dokusu inflamasyonunda azalmaya ve adiponektin salgılanmasında artışa yol açabilir ve her ikisi de karaciğer üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. Yağ dokusundaki inflamasyonun azalması, pro-inflamatuar sitokinlerin kan dolaşımına salınımını azaltabilir ve bu da karaciğer fonksiyonunun iyileşmesine yol açabilir. Artan adiponektin salgılanması, insülin duyarlılığını artırabilir ve hepatik lipid birikimini azaltabilir.

GLP-1RA'ların etkisinin, hepatik doğrudan aktivasyonundan mı yoksa kilo kaybı, glisemik kontrol, lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler veya iyileştirilmiş insülin duyarlılığından kaynaklanan dolaylı biretkiden mi kaynaklanıp kaynaklanmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. GLP-1 agonistlerinin etkileri Tablo-1 de özetlenmiştir.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

GLP-1 Agonistlerinin Etkileri			
Sistemik etkiler	Pankreas üzerine etkileri	Yağ dokusu üzerine etkileri	Karaciğer üzerine etkileri
Tokluk hissini arttırmak	Plazma glikoz seviyesini azaltmak	Adipoz doku insülin rezistansını azaltmak	De novo lipogenezini azaltmak
Kalori alımını azaltmak	Alfa hücrelerinden Glukagon sekresyonunu baskılamak	Lipolizi azaltmak	Hepatik glikoz çıkışını azaltmak
Kilo kaybı sağlamak	Beta hücrelerinden insülin sekresyonunu arttırmak	TNF- α azaltmak	Hepatik insülin sensitivitesini arttırmak
Mide boşalmasını geciktirmek		Interlökin-6 azaltmak	Oksidatif stresi azaltmak
		Leptini azaltmak	Endoplazmik redukilin stresinin azalması
		Karaciğere yağ asiti girişininin azalması	Stellate hücre aktivasyonun azalması

İncretin bazlı tedaviler ve MASLD üzerine olan etkileri

Liraglutid

LEAN çalışmasında, günde bir kez uygulanan liraglutidin (1,8 mg) tedavi etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş, 48 hafta liraglutid uygulamasından sonra, klinik olarak NASH bulgusu olan 52 aşırı kilolu hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Olguların %39'unda NASH de çözülme görülmüş ve liraglutid grubunda fibrosiz ile ilgili bulgular daha az gözlenmiştir.

Ondört hastayı içeren LEAN çalışmasının bir alt çalışmasında, liraglutid düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol, ALT, serum leptin, adiponektin ve anlamlı derecede azaltmıştır (tüm $p < 0,05$). Ek olarak, liraglutid grubunda yağ dokusu insülin duyarlılığında anlamlı bir artış ve karaciğerde de novo lipogenezde azalma gözlemlenmiştir. (tüm $p < 0,05$). Diğer çalışmalarda, T2DM'li ve T2DM'siz MASLD'li hastalarda karaciğer yağlanması için liraglutid tedavisinin etkisi,

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tabanlı bir değerlendirme kullanılarak araştırıldı. Metformin kullanılarak yetersiz glisemik kontrol altında olan T2DM ve MASLD'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 26 hafta boyunca liraglutid, sitagliptin ve insülin glarginin tedavi etkileri karşılaştırıldı. Yirmialtı hafta boyunca günde bir kez liraglutid (1,8 mg) ile tedavi, MRI-proton yoğunluğu yağ fraksiyonunu (PDFF) insüline göre anlamlı derecede azaltmıştır, $p < 0,001$ ve MRI-PDFF'deki başlangıç değerine ancak bu değişiklikler liraglutid ve sitagliptin arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Liraglutid ile ilgili çalışmalar Tablo-2 de gösterilmiştir.

Araştı- rıcı	Çalışma grubu	Karşılaş- tırma	Süre	Belirle- me yöntemi	Bulgular	Güvenlik, yan etki
Armstrong ve ark.	Fazla kilo- lu NASH'li hastalar	Liraglutid- de 1,8 mg/ gün (n = 26) Plasebo (n = 26)	48 hafta	Histoloji	NASH'ın fibroziste kötüleşme olmaksızın düzelmesi: Liraglutid ile %39, plasebo ile %9 ($p =$ 0,019) Fibroziste ilerleme: Liraglutid ile %9, plasebo ile %36 ($p = 0,04$)	Liraglutid kullanan hastaların %8'inde ciddi ad- vers olay (SAE) ve %8'inde advers olay nedeniyle tedaviye son veril- mesi görüldü.
Yan ve Ark.	T2DM ve MASLD	Liraglutid 1,8 mg/ gün (n = 24) Sitagliptin 100 mg/ gün (n = 27) İnsülin glargin 0,2 IU/kg/ gün (n = 24)	26 hafta	MRI, PDFF, (Proton Yoğun- luğu Yağ Fraksiyo- nu)	Karaciğer yağ içeriğindeki değişim liraglutid ile %-4,0, sitagliptin ile %-3,8 ve insü- lin glargin ile %-0,8 (liraglu- tid ile sitagliptin arasında $p = 0,911$; liraglutid ile insülin glargin arasında $p = 0,039$; sitagliptin ile insülin glargin arasında $p = 0,043$)	Liraglutid kullanan hastaların %20,8'inde yan etki, %16,7'sinde ise gastro- intestinal bozukluklar görüldü.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Bizino ve Ark.	Obezitesi olan T2DM hastaları ve kontrolsüz diyabet hastaları	Liraglutide 1.8 mg/gün (n = 23) Plasebo (n = 26)	26 hafta	MRI, PDFF, (Proton Yoğunluğ u Yağ Fraksiyonu)	Karaciğ er yağ içindeki değişim: liraglutid ile %18,1'den %12,0'ye, plasebo ile %18,4'ten %14,7'ye (tahmini tedavi etkisi -%2,1 [%95 CI -5,3 ila 1,0])	Rapor edilmemiş
Feng ve Ark.	T2DM ve MASLD	Liraglutide 1.8 mg/gün (n = 31) Gliklazide 120 mg/gün (n = 31) Metformin 2000 mg/day (n = 31)	24 hafta	Ultrasonografi	Liraglutid ile LFC'deki değişim: %36,7'den %13,1'e; gliklazid ile %33,0'dan %19,6'ya; metformin ile %35,1'den %18,4'e (liraglutid ve gliklazid için p < 0,01).	Rapor edilmemiş
Guo ve Ark.	Kontrolsüz T2DM olan obez MASLD li hastalar	Insulin glargine (n = 30) Liraglutide 1.8 mg/gün (n = 31) Plasebo (n = 30)	26 hafta	MR spectroscopi	Liraglutid ile LFC'deki değişim: %26,4'ten %20,6'ya (p < 0,05) karşılık insülin glargin ile %25,0'ten %22,6'ya (p > 0,05)	Rapor edilmemiş
Bouchi ve Ark.	İnsülin tedavisi alan obez T2DM hastalar	Liraglutide 0.9 mg/gün+ insülin (n = 8) Insülin (n = 9)	36 hafta	Bilgisayarlı tomografi	Karaciğ er zayıflama indeksindeki değişim: liraglutid + insülin ile 0,84'ten 0,99'a, insülin ile ise 0,99'dan 1,06'ya (p = 0,065).	Ciddi yan etki yok

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Khoo ve ark.	MASLD ve obezitesi olup diyabet gelişmemiş hastalar	Liraglutide 3 mg/gün (n = 15) Orta yoğunlukta egzersiz (n = 15)	26 hafta	MR	Karaciğer yağ içeriğindeki değişim: Liraglutid ile $-70 \pm 7\%$, egzersiz ile $-8,1 \pm 13,2\%$ ($p = 0,78$) Karaciğer sertliğindeki değişim: Liraglutid ile $-0,25 \pm 0,27$ kPa, egzersiz ile $-0,12 \pm 0,19$ kPa ($p = 0,17$)	Liraglutid kullanan hastaların %80'inde bulantı, %100'ünde karın ağrısı ve %33'ünde ishal görülmüştür.
--------------	---	--	----------	----	--	--

Tablo-2: liraglutidin MASLD üzerine etkilerinin çalışıldığı çalışmalar

Semaglutid

Semaglutid, T2DM tedavisi için onaylanmış bir başka GLP-1RA'dır. Semaglutid, liraglutide benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve daha güçlü metabolik etkilere sahiptir. Haftada bir kez subkutan semaglutidin plaseboya kıyasla etkinliği, biyopsi ile doğrulanmış NASH ve karaciğer fibrozisi (F1, F2 veya F3 evresi) olan 320 hastada araştırılmıştır. Sirotik hastalar hastalar çalışmadan dışlanmıştır. F2 veya F3 evre fibrozlu hastalar arasında, 72 hafta sonra birincil sonlanım noktası (yani, fibrozda kötüleşme olmaksızın NASH'ın düzelmesi) 0,1 mg semaglutid ile %40, 0,2 mg semaglutid ile %36 ve 0,4 mg semaglutid ile %59 oranında elde edildi; plasebo grubunda ise bu oran %17 idi (0,4 mg semaglutid ile plasebo arasında $p < 0,001$); bu bulgular semaglutid'in LEAN çalışmasında liraglutide daha göre güçlü verilere sahip olduğunu düşündürmektedir. İkincil sonuca ulaşan hastaların yüzdesi (yani, NASH'da kötüleşme olmaksızın karaciğer fibroz evresinde iyileşme) iki grup arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi ancak anlamlı değildi (%43 0,4 mg semaglutid ve %33 plasebo; $p = 0,48$). Semaglutid 0,4 mg grubundaki hastaların %5'inde fibrozis kötüleşirken, plasebo grubunda bu oran %19 idi. Ayrıca, semaglutid doz bağımlı vücut ağırlığı azalmasına neden oldu; 0,1 mg semaglutid, 0,2 mg, 0,4 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla ortalama % -5, % -9, % -13 ve % -1 oranında azalma gözlemlendi.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Semaglutidin NASH tedavisindeki faz II denemesine sirozlu hastaların dahil edilmemesi nedeniyle, NASH ile ilişkili sirozda etkinliği ve güvenliği bilinmemektedir. Son zamanlarda, çok merkezli bir faz II denemesi, obezite ve biyopsi ile doğrulanmış NASH ile ilişkili kompanse sirozlu hastalarda semaglutidin etkinliğini ve güvenliğini araştırmıştır. Kırk sekiz hafta sonra, semaglutid ve plasebo grubu arasında NASH'ın kötüleşmesi olmaksızın karaciğer fibrozunda bir veya daha fazla aşamada iyileşme gösteren hastaların oranında anlamlı bir fark yoktu. Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c düzeylerinde azalma sadece semaglutid grubunda gözlemlendi. Güvenlik profilleri semaglutid ve plasebo arasında benzerdi ve en sık görülen yan etki gastrointestinal sistem ile ilgili idi. Bu, NASH ile ilişkili sirozlu hastalarda GLP-1RA üzerine yapılan ilk çalışma olmasına rağmen, kabul edilebilir güvenliğe rağmen etkinlik anlamlı değildi. Tablo-3 de semaglutid ile yapılan çalışmalar yer almaktadır.

Araştı- rıcı	Çalışma grubu	Karşılaş- tırma	Süre	Belirle- me yön- temi	Bulgular	Güvenlik, yan etki
Nweso- me ve Ark. (UK)	Biyopsiy- le doğ- rulanmış NASH ve F1-3 evre karaciğer fibrozisi ve obe- zite	Semaglu- tide 0,1 mg (n = 80), 0,2 mg (n = 78), 0,4 mg/gün (n = 82) Plasebo (n = 80)	72 hafta	Histolojik	NASH'ın fibro- ziste kötüleş- me olmaksızın düzelmeleri: Semaglutid 0,1 mg ile %40, 0,2 mg ile %36, 0,4 mg ile %59 ve plasebo ile %17 (semag- lutid 0,4 mg ile plasebo arasında p < 0,001). Fibrozis evresinde iyileşme: Semaglutid 0,4 mg'da %43, plasebo- da %33 (p = 0,48).	Semaglu- tid kullanan hastaların %40'ında bu- lantı, %22'sin- de kabızlık, %15'inde kus- ma ve %1'inde malignite görüldü.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Volpe ve Ark. (Italy)	kontrol-süz T2DM ve MASLD olan hastalar	Semaglutide 0.5 mg/hafta (n = 40)	52 hafta	Ultrasonografi	Dört noktalı yarı niceliksel evrelemede %70 oranında en az bir sınıf düşüşü elde edildi (p <0,001).	Rapor edilmemiş
Flint ve Ark. (Multi-national)	MASLD ve obezite	Semaglutide 0.4 mg/gün (n = 34) Plasebo (n = 33)	48 hafta	MRI, PDFF, (Proton Yoğunluğ u Yağ Fraksiyonu)	Karaciğer yağ içeriğinde \geq %30 azalma: Semaglutid ile %76,5, plasebo ile %30,3 (tahmini tedavi oranı 0,47 [%95 CI 0,36 ila 0,60; p <0,001]) Karaciğer sertliğinde \geq %15 azalma: Semaglutid ile %17,6, plasebo ile %15,2 (tahmini tedavi oranı 0,96 [%95 CI 0,89 ila 1,03; p = 0,2798])	Semaglutid kullanan hastaların %93,9'unda yan etki, %12,1'inde ciddi yan etki görülmüş ve %3,0'ünde yan etki nedeniyle ilaç tedavisi sonlandırılmıştır.
Loomba ve Ark. (USA)	Biyopsiy ile doğrulanmış NASH'e bağlı siroz ve BMI \geq 27 kg/m ²	Semaglutide 2.4 mg/hafta (n = 47) Plasebo (n = 24)	48 hafta	Histolojik	NASH'ın kötüleşmesi olmaksızın karaciğer fibrozunda bir veya daha fazla evre iyileşme: Semaglutid ile %11, plasebo ile %29 (OR 0,28 [%95 CI 0,06 ila 1,24; p = 0,087]) NASH'ın düzelmesi: Semaglutid ile %34, plasebo ile %21 (OR 1,97 [%95 CI 0,56 ila 7,91; p = 0,29]) oranında görüldü.	Semaglutid kullanan hastalarda yan etki %89, ciddi yan etki %13, bulantı %45, ishal %19 ve kusma %17 oranında görüldü.

Tablo-3: Semaglutitidin MASLD üzerine etkilerinin çalışıldığı çalışmalar

Ekzenatid

MASLD'de ekzenatid tedavisinin etkisi yalnızca MRI değerlendirmeleri kullanılarak incelenmiştir. T2DM'li (antidiyabetik ilaçsız %7 ile %10 arasında HbA1c) ve MASLD'li (manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak ölçülen LFC >%10) 76 hastanın katıldığı bir çalışmada, günde iki kez 10 µg ekzenatid ve insülin glargin ile yapılan tedavinin 24 haftalık etkisi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi de LFC'yi önemli ölçüde iyileştirmiştir ($p < 0,001$]; insülin glargin, $p < 0,05$]), iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p = 0,1248$). Ekzenatid grubunda fibrozis-4 indeksi (FIB-4) hafifçe azaldığı saptanmıştır ($p = 0,0448$); ancak insülin glargin grubunda azalma gözlenmemiştir ($p = 0,8475$), bu da iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p = 0,2149$). Ekzenatid, insülin glargine göre AST, ALT ve GGT seviyelerinde daha anlamlı düşümlere neden olmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca, ekzenatid grubunda vücut ağırlığı, bel çevresi, yemek sonrası plazma glukozu ve LDL-kolesterolde insülin glargin grubuna göre daha büyük iyileşmeler gözlenmiştir (tüm $p < 0,05$).

Bir başka çalışmada çalışmaya obezite ve kontrolsüz tip 2 diyabeti olan hastalar dâhil edilmiş, günde iki kez 10 µg ekzenatidin, referans tedaviye kıyasla karaciğer trigliserid içeriğinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir ($p = 0,007$).

Dulaglutid

Dulaglutid, T2DM'li hastalarda glisemik kontrolün tedavisi için onaylanmıştır ve diğer GLP-1RA'lara göre daha iyi hasta toleransına sahiptir. Dulaglutidin karaciğeryağlanması üzerindeki etkisi (D-LIFT) çalışması, başlangıçta MRI-PDFF \geq %6,0 olan 64 T2DM hastası ile yapılmıştır. Yirmidört hafta sonra, 1,5 mg dulaglutid tedavisi, kontrole kıyasla LFC'de daha büyük bir azalmaya neden olmuştur ($p = 0,004$). Elastografi kullanılarak ölçülen karaciğer sertliğindeki mutlak değişim, iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p = 0,123$). Ek olarak, dulaglutid, GGT'de anlamlı bir azalmaya neden olurken ($p = 0,025$), oysa AST'de ($p = 0,075$) ve ALT'de ($p = 0,10$) düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Dulaglutid, tip 2 diyabetli hastalarda MASLD'nin erken tedavisi için düşünülebilir; ancak bu sonuçların doğrulanması için daha büyük randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dual GIP ve GLP-1 Reseptör Agonisti (Tirzepatid)

Tirzepatid, hem GIP hem de GLP-1 reseptörlerinde agonist aktivite gösteren 39 amino asitten oluşan sentetik bir peptittir. Yaklaşık 5 günlük yarı ömrü nedeniyle, tirzepatid haftada bir kez uygulanabilir. Bir faz II çalışmasında, 5, 10 ve 15 mg tirzepatid, 1,5 mg dulaglutid ve plasebonun NASH ve fibroz biyomarkerları üzerindeki etkisi T2DM'li hastalarda karşılaştırılmıştır. Tirzepatid, 1,5 mg dulaglutid ile karşılaştırıldığında ALT seviyesini (10, 15 mg) önemli ölçüde düşürdüğü ve plasebo ile karşılaştırıldığında keratin-18'i (10 mg) ve Pro-C3'ü (15 mg) azalttığı (tüm p <0,05) gözlenmiştir.

Randomize faz 3 çalışmasının (SURPASS-3) bir alt çalışmasında, MRI-PDFF kullanılarak ölçülen (karaciğeryağ içeriği) (LFC), tirzepatid ile (sırasıyla 5, 10 ve 15 mg/hafta ile %29,8, %47,1 ve %39,6'lık göreceli azalma) insülin degludec'e göre daha kapsamlı bir şekilde azaltıldığı gözlenmiştir (%11,2) [20]. Özellikle, LFC'deki azalma, vücut ağırlığı, subkutan adipoz doku ve visseral adipoz doku'taki azalma ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir ve bu da ağırlık ve yağ dokusundaki azalmanın LFC'deki iyileşme için olası bir mekanizma olduğunu düşündürmüştür.

Ek olarak, faz 3 SURMOUNT-1 çalışmasında, diyabetik olmayan aşırı kilolu/obez hastalarda vücut ağırlığı azalması tirzepatid ile plaseboya göre daha fazla olarak gözlenmiştir. Ortalama vücut ağırlığı azalması, 72 hafta sonunda sırasıyla 5, 10 ve 15 mg/hafta tirzepatid ile %15,0, %19,5 ve %20,9 iken, plasebo ile %3,1 olarak saptanmıştır. Tirzepatid ile elde edilen kilo kaybının büyüklüğü, karaciğer fibrozunda iyileşme için önerilen %10'luk eşiği aştığı için, yakın gelecekte NASH'li hastaların yönetiminde potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir. Tablo-4 de exanatid, dulaglutid ve tirzepatid ile ilgili yapılan çalışmalar gösterilmiştir.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Araştırıcı	Çalışma grubu	Karşılaştırma	Süre	Belirleme yöntemi	Bulgular	Güvenlik, yan etki
Liu ve Ark.	Yeni tanı konmuş T2DM ve MASLD li hastalar	Exenatide 5 µg/10 µg (n = 38) Insulin glargine 0,1-0,3 IU/kg/gün (n = 38)	24 hafta	MR spectroscopi	Karaciğer yağ içeriğindeki 'deki değişim: Ekzenatid ile $-17,55 \pm 12,93\%$ ($p < 0,05$) ve insülin glargin ile $-10,49 \pm 11,38\%$ ($p < 0,05$).	Ekzenatid kullanan hastaların %13,16'sında yan etki, %7,89'unda ise hipoglisemi görüldü.
Du-tour, ve Ark.	Unregüleli T2DM ve obezitesi olan hastalar	Exenatid 5 µg/10 µg (n = 22) Kontrol (n = 22)	26 hafta	MR spectroscopi	LFC'deki değişim: Ekzenatid ile $-23,8 \pm 9,5\%$, kontrol grubu ile $+12,5 \pm 9,6\%$ ($p = 0,007$)	Rapor edilmemiş
Shao ve Ark. (China)	Yeni tanı konmuş T2DM ve MASLD li obez hastalar	Exenatide + Insulin glargine (n = 30) Insulin (n = 30)	12 hafta	Ultrasonografi	Karaciğer yağının düzelme oranı: Ekzenatid ile %93,3, insülin ile %66,7 ($p < 0,01$)	Rapor edilmemiş
Kuc-hay ve Ark	T2DM ve MASLD	Dulaglutid 1,5 mg/hafta (n = 27) kontrol (n = 25)	24 hafta	MRI-PDFP proton yoğunluğu yağ fraksiyonu ve VCTE, titreşim kontrollü geçici elastografi	Karaciğer yağ içeriğindeki değişim: Dulaglutid ile $-5,8 \pm 1,0\%$, kontrol grubu ile $-2,3 \pm 1,2\%$ (gruplar arası fark $-3,5\%$ [95% CI $-6,6$ ila $-0,4$; $p = 0,025$]) Karaciğer sertliğindeki değişim: Dulaglutid ile $-1,43 \pm 0,56\%$, kontrol grubu ile $-0,12 \pm 0,63\%$ (gruplar arası fark $-1,31\%$ [95% CI $-2,99$ ila $0,37$; $p = 0,123$])	Üç hastada üst gastrointestinal sistem rahatsızlığı nedeniyle tedavi sonlandırıldı bunun dışında dulaglutid kullanan hastalarda ciddi bir yan etki görülmedi.
Seko ve Ark.	Biopsi ile saptanmış MASLD si olan T2DM li hastalar	Dulaglutid 0,75 mg/hafta (n = 15)	12 hafta	VCTE, titreşim kontrollü geçici elastografi	LFC'deki değişim: 313,6'dan 333,4 dB/m'ye ($p = 0,080$) Karaciğer sertliğindeki değişim: 9,3'ten 6,9 kPa'ya ($p = 0,043$)	Bir hastada diyare görüldüğü Rapor edilmiş

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Gas-taldelli ve Ark.	Unregüle T2DM ve Obesitesi olan hastalar	Tirzepatide 5 mg (n = 71); 10 mg (n = 79); 15 mg (n = 72) Insulin degludec (n = 74)	52 hafta	MRI-PDFF (proton yoğunluğu yağ fraksiyon)	Karaciğer yağ içeriğindeki değişim: 10 mg ve 15 mg tirzepatid gruplarının birleştirilmiş sonuçlarında $-8,09 \pm 0,57\%$; insülin degludec grubunda ise $-3,38 \pm 0,83\%$ (tahmini tedavi farkı $-4,71\%$ [95% CI $-6,72$ ila $-2,70$; $p < 0,0001$])	Bir hasta yan etki nedeniyle çaişmayı bıraktı
----------------------	--	---	----------	---	---	---

Tablo-4: Exanatid, dulaglutid ve tirzepatidin MASLD üzerine etkilerinin çalışıldığı çalışmalar

İnkretinlerin MASH ve Karaciğer Fibrozisi Çözünürlüğü Üzerindeki Etkisini Değerlendiren Klinik Çalışmalar

Burada, birincil sonlanım noktasının fibroziste kötüleşme olmaksızın MASH'ın çözülmesi veya MASH'ta kötüleşme olmaksızın fibroziste iyileşme amaçlandığı çalışmalar gözden geçirilecektir (Tablo-5). Bu çalışmalar plasebo ile karşılaştırmalı olarak yürütülmüştür ve çoğunlukla Faz 2 çalışmalarıdır. Liraglutid, aşırı kilolu deneklerde veya obezite ve MASH'lı hastalarda, %35'i T2DM'li olan hastalarda, 48 hafta boyunca günde bir enjeksiyonla subkutan olarak test edilmiştir. Tedavi, plaseboya kıyasla fibroziste kötüleşme olmaksızın MASH'ı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Tedavi, kilo kaybı ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Ancak karaciğer fibrozunda önemli bir iyileşme bildirilmemiştir.

ESSENCE çalışması (NCT04822181), sirozu olmayan ve hastaların %55,9'unda T2DM bulunan MASH hastalarında haftalık subkutan uygulama ile 2,4 mg dozunda semaglutid'i test eden devam eden bir Faz 3 çalışmasıdır. Yakın zamanda (AASLD-2024) sunulan 72 haftalık orta dönem analizinin sonuçları, semaglutid grubundaki hastaların %63'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %34'ünde fibroziste kötüleşme olmaksızın MASH'ın önemli ölçüde düzeldiğini göstermişti. Benzer şekilde, yazarlar MASH'ın kötüleşmesi olmaksızın karaciğer fibrozisinde önemli bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın akabinde haftalık sc semaglutid F2-F3 düzeyde MASH olgularının tedavisinde FDA onayı almıştır.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

GIP/GLP-1 reseptör dual agonisti tirzepatid ile ilgili olarak, farklı dozlarda, haftalık subkutan uygulama ile aşırı kilolu veya MASH'lı obez hastalarda (karaciğer sirozu tanısı olmayan) çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların %58'inde Tip 2 diyabet vardı. Elliiki haftaboyuncatirzepatid tedavisi, değerlendirilen tüm dozlarda fibrozis kötüleşmeden MASH'ı önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Tüm hastalar kilo verirken, karaciğer fibrozisinde önemli bir iyileşme gözlenmediği bildirilmiştir. Çift Glukagon/GLP-1 agonisti survodutid de farklı dozlarda, haftalık subkutan enjeksiyon ile değerlendirildi. Sirozsuz MASH hastalarında, (olguların %39'ü Tip 2 diyabet hastalarından oluşuyordu), Test edilen tüm dozlarda, 48 hafta boyunca survodutid tedavisi, fibrozis kötüleşmeden MASH'ı önemli ölçüde çözdü. Survodutid tedavisi ayrıca araştırılan tüm dozlarda kilo kaybına da neden oldu. Tirzepatid veya semaglutid gibi, fibrozda anlamlı bir iyileşme görülmedi.

MASH hastalarında ve obezite ile yaşayan hastalarda survodutid'i değerlendiren bir Faz 3 çalışması devam etmektedir (NCT06309992). Bu tedaviler genellikle iyi tolere edilir. Başlıca yan etkiler gastrointestinaldir (ishal, kabızlık, bulantı ve kusma), ancak baş ağrısı, yorgunluk, eklem ağrısı ve iştahsızlık da bildirilmiştir. Bu yan etkiler hafif ila orta şiddettedir. GLP-1RA tedavisinin etkileri geçici görünmektedir ve tedavinin sürekli olması gerekir, Çünkü yapılan bir çalışmada haftada bir kez deri altına uygulanan semaglutid tedavisinin kesilmesinden bir yıl sonra hastaların önceki kilo kayıplarının üçte ikisini geri aldıkları gözlemlenmiştir. [Tablo-5]

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Çalışma referans	Çalışma ilacı	Katılımcılar	Süre	Amaç	Sonuçlar
Armstrong ve ark. 2016	Liraglutid ve plasebo karşılaştırmalı çalışmada (Faz2)	Histolojik MASH ve FO-F4 tanısı konmuş aşırı kilolu/obez yetişkinler	48 Hafta	MASH'ın fibroziste kötüleşme olmaksızın iyileşmesi	<p>MASH'ın fibrozis kötüleşmesi olmaksızın çözülmesi:</p> <p>liraglutid grubunda %39 ve plasebo grubunda %9 ($p = 0,019$)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibroziste iyileşme gösteren hastalar: liraglutid grubunda %26 ve plasebo grubunda %14 ($p = 0,46$) Fibroziste kötüleşme gösteren hastalar: liraglutid grubunda %9 ve plasebo grubunda %36 ($p = 0,04$) <p>Newsome ve ark. 2021</p> <p>[80]</p> <p>II Semaglutid (GLP-1RA)</p> <p>0,1/0,2/0,4 mg/gün</p> <p>(n =80/72/82)</p> <p>Plasebo</p> <p>(n =80)</p> <p>Histolojik MASH ve F1-F2-F3 fibrozisi olan aşırı kilolu/obez yetişkinler</p> <p>fibrozis</p> <p>72 hafta MASH'ın fibrozis kötüleşmesi olmaksızın çözülmesi</p>

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Loomba ve Ark 2023	Semaglutide ve plasebo karşılaştırmalı çalışma Faz2	Histolojik MASH ve F4 fibrozisi olan aşırı kilolu/obez yetişkinler	48 hafta	MASH'ın kötüleşmesi olmaksızın karaciğer fibrozunda bir veya daha fazla evrede iyileşme	En az bir fibrozis evresinde iyileşme (MASH'ın kötüleşmesi olmaksızın): semaglutid grubunda %11 ve plasebo grubunda %29 (p = 0,087) • MASH'ın düzelmesi: semaglutid grubunda %34 ve plasebo grubunda %21
Newsome ve Ark Devam eden çalışma (ESSENCE çalışması, NCT04822181)	Semaglutide ve plasebo karşılaştırmalı çalışma Faz3	Histolojik MASH tanısı konmuş yetişkinler F2-F3 fibrozis	247 hafta (Ara analiz: 72 hafta)	MASH'ın düzelmesi ve fibroziste kötüleşme olmaması ve karaciğer fibrozisinde iyileşme MASH'ın kötüleşmesi olmaması	Ara analiz sonuçları: • MASH'ın düzelmesi (fibrozis kötüleşmeden): Semaglutid grubunda %63 ve plasebo grubunda %34 (p < 0,001) • Karaciğer fibrozisinde iyileşme (MASH'ın kötüleşmeden): Semaglutid grubunda %37 ve plasebo grubunda %23
Loomba ve Ark 2024	Tirzepatid (GLP-1 ve GIP reseptör dual agonisti) 5/10/15 mg/hafta plasebo karşılaştırmalı Faz2	Histolojik MASH ve F2-F3 tanısı konmuş aşırı kilolu/obez yetişkinler	52 hafta	MASH'ın fibrozde kötüleşme olmaksızın iyileşmesi	• MASH'ın fibroziste kötüleşme olmaksızın düzelmesi: tirzepatid 15 mg grubunda %62 ve plasebo grubunda %10 (p < 0,001) • MASH'ın kötüleşme olmaksızın en az bir fibrozis evresinde iyileşme: tirzepatid 5 mg grubunda %55 ve plasebo grubunda %30

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Sanyal ve ark.	Survodutid (Glukagon ve GLP-1 reseptör dualagonisti) 2,4/4,8/6,0 mg/hafta plasebo ile karşılaştırılması	Histolojik MASH tanısı konmuş yetişkinler	48 hafta	MASH'ın fibroziste kötüleşme olmaksızın düzelmesi	MASH'ın fibroziste kötüleşme olmaksızın düzelmesi: Survodutid 4,8 mg grubunda %62 ve plasebo grubunda %14 (p <0,001) • En az bir fibrozis evresinde iyileşme, MASH'ın kötüleşmesi olmaksızın: Survodutid 4,8 mg grubunda %36 ve plasebo grubunda %22
----------------	--	---	----------	---	--

Tablo-5: Histolojik olarak MASH tanısı konmuş hastalarda yapılan çalışmalar

İncretinlerin Metabolik Disfonksiyon ve Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı (MetALD)üzerine etkisi

Kadınlarda haftada 140-350 g ve erkeklerde haftada 210-420 g alkol tüketimiyle ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ile ilişkili metabolik disfonksiyon tanımlandı. Bu durum, metabolik disfonksiyon ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı anlamına gelen MetALD olarak bilinir. Steatotik karaciğer hastalığı olan hastalar arasında MetALD prevalansı yaklaşık %10 olup, erkeklerde daha yaygındır. MetALD'li hastaların manyetik rezonans elastografisinde MASLD hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek karaciğer sertliği değerleri vardır. İncretinler, kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkileri sayesinde, yeni tanımlanan bu patolojinin ilk tedavilerinden biri olabilir. GLP-1RA'nın ayrıca alkol tüketimini ve isteğini azaltarak hastalığın ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasını önlediği düşünülmektedir. Metabolik Hastalık Yönetiminde bağımlılık uzmanlarıyla işbirliği şart olacaktır.

Karaciğer Komplikasyonlarının Önlenmesi

Elsaid ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, GLP-1RA'ların karaciğer komplikasyonlarını önlemedeki rolünü araştırmıştır. 2012 ve 2020 yılları arasında, metabolik sirozlu ve GLP-1RA (dulaglutid, eksenatid, liraglutid veya semaglutid ile) ile tedavi edilen T2DM hastalarından veriler toplanmıştır. Karaciğer komplikasyonları, ilk hepatik dekompanseman (asit, hepatik ensefalopati, hepato-renal sendrom, spontan bakteriyel peritonit,

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

varis kanaması), portal hipertansiyon, hepatosellüler karsinom gelişimi veya karaciğer transplantasyonu dahil olmak üzere bileşik kriterlerle tanımlanmıştır. GLP-1RA alan hastalarda karaciğer olaylarında önemli bir azalma ve karaciğer yan etkilerinde %36'lık bir azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışma, inkretinlerin sirozlu hastalarda koruyucu bir rol oynadığını ve siroz dekompanasyon riskini azalttığını göstermektedir. 2025 yılında Havranek ve arkadaşları, 14 ülkeden elde edilen verilerle retrospektif bir çalışma yayınladılar. MASLD veya MASH tanısı konmuş hastalar, GLP-1RA tedavisinin varlığına veya yokluğuna göre iki kohorta ayrıldı. GLP-1RA grubunda hastaların %84,9'unda tip 2 diyabet bulunurken, tedavi görmeyen grupta bu oran %81,6 idi (iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu). 7 yıllık takipten sonra, GLP-1RA grubundaki hastaların portal hipertansiyonla ilgili klinik olay riskinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca, hastalarda daha az kalp yetmezliği, daha az kardiyovasküler olay gelişti ve tedavi görmeyen hastalara göre daha düşük ölüm oranı görülmüştür. Kilo kaybı veya HbA1c düşüşü üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Bu raporlar, GLP-1RA'nın siroz ve portal hipertansiyon komplikasyonlarını önlemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. GLP-1RA'nın karaciğerle ilgili başlıca sonuçlar (hepatik dekompanasyon olayları ve hepatoselülerkarsinom) üzerindeki koruyucu etkisi bir meta-analizde incelenmiştir. Bu meta-analiz, 1 milyondan fazla T2DM hastasını içeren 11 retrospektif gözlemsel kohort çalışmasını içermektedir. Amaç, GLP-1RA tedavisinin karaciğerle ilgili başlıca olaylar üzerindeki etkilerini anti-diyabetik tedavilerle karşılaştırmaktır. GLP-1RA ile tedavi edilen hastalarda karaciğerle ilgili başlıca sonuçların ve siroz dekompanasyonunun görülme sıklığı anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. GLP-1RA tedavisi ile antidiyabetik tedaviler arasında HCC açısından anlamlı bir fark yoktu, ancak görülme sıklığı GLP-1RA ile tedavi edilen hastalarda insülinle tedavi edilen hastalara göre daha düşüktü. Tüm bu veriler, GLP-1RA'nın karaciğerle ilgili olaylar üzerindeki faydalı etkisini desteklemektedir, ancak bunları doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni Dual ve Triple Agonistler

Kotaglutid, hem GLP-1R hem de glukagon reseptörünü (GcGr)

GLP-1RA BAZLI TEDAVILERIN MASLD ÜZERINE OLAN ETKILERI

hedefleyen çift reseptör agonistidir. GLP-1R aracılığıyla olan etkisi esas olarak iştah ve vücut ağırlığında azalmaya ve glisemik kontrolün önemli ölçüde iyileşmesine neden olur. Dahası, GcGr'yi aktive etme yeteneği esas olarak hepatositleri ilgilendirir ve karaciğer lipogenezinin azalmasına ve mitogenezin, mitokondriyal fonksiyonun yanı sıra glikojen döngüsünün iyileşmesine neden olur. Obez fare modellerinde, kotaglutid karaciğer yağlanmasını önemli ölçüde azaltır ve aynı zamanda özellikle glukoz toleransını artırarak ve kan insülin seviyelerini düşürerek metabolik profili iyileştirir. İlginç bir şekilde, kotaglutid ayrıca, metalopeptidaz inhibitörü TIMP-1 ve kemokin ligand 2 gibi karaciğer fibrozis belirteçlerinin ekspresyonunu azaltmada liraglutide göre üstün etkinlik göstermiştir. Kotaglutid ayrıca 74 MASH hastasında (41'i T2DM hastası) 19 hafta boyunca 600 µg dozunda değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, kotaglutid karaciğer içi yağ içeriğini önemli ölçüde azaltmıştır.

Retatrutid, GIPR, GLP-1R ve GcGr üzerinde etkili olan yeni bir üçlü reseptör agonistidir. Önemli kilo kaybı oluşturabilir, ancak aynı zamanda GcGr'nin aktivasyonu yoluyla karaciğer metabolizması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. İkincisi, artan yağ asidi oksidasyonu ve azalan hepatik lipogenez ile ilişkilendirilmiştir. Rastgele faz 2 klinik çalışmasında 98 MASLD hastasında (HbA1c >%5,7 olan 31 hasta), 24 hafta boyunca uygulanan retatrutid, karaciğeryağlanmasında belirgin doza bağımlı bir azalmaya neden oldu: göreceli ortalama azalma %42,9 (1 mg doz), %57,0 (4 mg doz), %81,4 (8 mg doz) ve %82,4 (12 mg doz), plasebo grubundaki +%0,3 ile karşılaştırıldığında. Yirmi dördüncü haftada, en yüksek dozu (12 mg) alan hastaların %86'sında karaciğer yağının normalleşmesi (<%5) sağlandı. Bu faydalı etkiler, vücut ağırlığında azalma ile ilişkilendirildi (%25,9, 48. haftada en yüksek dozlar için). Retatrutid ayrıca keratin-18 ve pro-konvertaz 3 gibi karaciğer fibrozisi ile ilişkili bazı biyobelirteçleri de azaltmıştır.

Sonuç olarak

GLP-1 RA bazlı tedavilerin karaciğer üzerindeki faydalı etkileri olduğu kanaati oluşmuştur. Halihazırda GLP-1 RA bazlı tedavilerin steatoz, MASH ve fibrozis tedavisindeki yerini araştıran birçok çalışma devam etmektedir. GLP-1 RA bazlı tedavilerin MASLD tedavisinin yanında fibrotik MASH tedavisinde yer alacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78:1966. <https://doi.org/10.1097/HEP0000000000000520>.
2. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:851–61. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\) 00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22) 00165-0).
3. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2024;31:S32-50. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024. 0431>.
4. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020;19:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020. 03.001>.
5. Müller, T.D.; Finan, B.; Bloom, S.R.; D'Alessio, D.; Drucker, D.J.; Flatt, P.R.; Fritsche, A.; Gribble, F.; Grill, H.J.; Habener, J.F.; et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab*. 2019, 30, 72–130.
6. Meier, J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012, 8, 728–742.
7. Nauck, M.A.; Holst, J.J.; Willms, B.; Schmiegel, W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1997, 105, 187–195.
8. Kucukoglu O, Sowa J-P, Mazzolini GD, Syn W-K, Canbay A. Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2021;74:442–57. <https://doi.org/10.1016/j.>
9. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab*. 201
10. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021, 44 (Suppl. S1), S111–S124.
11. Nauck, M.A.; Holst, J.J.; Willms, B.; Schmiegel, W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1997, 105, 187–195.
12. Wettergren, A. Glucagon-like peptide-1. Gastrointestinal function and possible mechanism of action. *Dan. Med. Bull*. 2001, 48, 19–28.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

13. Armstrong, M.J.; Gaunt, P.; Aithal, G.P.; Barton, D.; Hull, D.; Parker, R.; Hazlehurst, J.M.; Guo, K.; LEAN Trial Team; Abouda, G.; et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016, 387, 679–690.
14. Newsome, P.N.; Buchholtz, K.; Cusi, K.; Linder, M.; Okanou, T.; Ratziu, V.; Sanyal, A.J.; Sejling, A.S.; Harrison, S.A.; NN9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1113–1124.
15. Ben-Shlomo, S.; Zvibel, I.; Shnell, M.; Shlomai, A.; Chepurko, E.; Halpern, Z.; Barzilai, N.; Oren, R.; Fishman, S. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J. Hepatol.* 2011, 54, 1214–1223.
16. Gupta, N.A.; Mells, J.; Dunham, R.M.; Grakoui, A.; Handy, J.; Saxena, N.K.; Anania, F.A. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010, 51, 1584–1592.
17. Armstrong, M.J.; Hull, D.; Guo, K.; Barton, D.; Hazlehurst, J.M.; Gathercole, L.L.; Nasiri, M.; Yu, J.; Gough, S.C.; Newsome, P.N.; et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2016, 64, 399–408.
18. Hartman, M.L.; Sanyal, A.J.; Loomba, R.; Wilson, J.M.; Nikooienejad, A.; Bray, R.; Karanikas, C.A.; Duffin, K.L.; Robins, D.A.; Haupt, A. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020, 43, 1352–1355.
19. Gastaldelli, A.; Cusi, K.; Fernández Landó, L.; Bray, R.; Brouwers, B.; Rodríguez, Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): A substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jun;10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
20. Kim Chung le, T.; Hosaka, T.; Yoshida, M.; Harada, N.; Sakae, H.; Sakai, T.; Nakaya, Y. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2009, 390, 613–618.
21. Polyzos, S.A.; Kountouras, J.; Zavos, C.; Tsioulos, E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2010, 12, 365–383.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

22. Volpe, S.; Lisco, G.; Fanelli, M.; Racaniello, D.; Colaianni, V.; Triggiani, D.; Donghia, R.; Crudele, L.; Rinaldi, R.; Sabbà, C.; et al. Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide Improves Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A 52-Week Prospective Real-Life Study. *Nutrients* 2022, 14, 4673.
23. Yan, J.; Yao, B.; Kuang, H.; Yang, X.; Huang, Q.; Hong, T.; Li, Y.; Dou, J.; Yang, W.; Qin, G.; et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019, 69, 2414–2426.
24. Bizino, M.B.; Jazet, I.M.; de Heer, P.; van Eyk, H.J.; Dekkers, I.A.; Rensen, P.C.N.; Paiman, E.H.M.; Lamb, H.J.; Smit, J.W. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: A pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia* 2020, 63, 65–74.
25. Feng, W.; Gao, C.; Bi, Y.; Wu, M.; Li, P.; Shen, S.; Chen, W.; Yin, T.; Zhu, D. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes* 2017, 9, 800–809.
26. Guo, W.; Tian, W.; Lin, L.; Xu, X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 170, 108487.
27. Bouchi, R.; Nakano, Y.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiyama, H.; Hashimoto, K.; Yoshimoto, T.; Ogawa, Y. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: A randomized control trial. *Endocr. J.* 2017, 64, 269–281.
28. Khoo, J.; Hsiang, J.C.; Taneja, R.; Koo, S.H.; Soon, G.H.; Kam, C.J.; Law, N.M.; Ang, T.L. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019, 39, 941–949.
29. Loomba, R.; Abdelmalek, M.F.; Armstrong, M.J.; Jara, M.; Kjær, M.S.; Krarup, N.; Lawitz, E.; Ratziu, V.; Sanyal, A.J.; Schattenberg, J.M.; et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023, 6, 511–522.
30. Flint, A.; Andersen, G.; Hockings, P.; Johansson, L.; Morsing, A.; Sundby-Palle, M.; Vogl, T.; Loomba, R.; Plum-Mörschel, L. Randomised clinical trial: Semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021, 54, 1150–1161.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

31. Liu, L.; Yan, H.; Xia, M.; Zhao, L.; Lv, M.; Zhao, N.; Rao, S.; Yao, X.; Wu, W.; Pan, B.; et al. Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36, e3292.
32. Dutour, A.; Abdesselam, I.; Ancel, P.; Kober, F.; Mrad, G.; Darmon, P.; Ronsin, O.; Pradel, V.; Lesavre, N.; Martin, J.C.; et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: A prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes. Metab.* 2016, 18, 882–891. [CrossRef]
33. Shao, N.; Kuang, H.Y.; Hao, M.; Gao, X.Y.; Lin, W.J.; Zou, W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014, 30, 521–529.
34. Kuchay, M.S.; Krishan, S.; Mishra, S.K.; Choudhary, N.S.; Singh, M.K.; Wasir, J.S.; Kaur, P.; Gill, H.K.; Bano, T.; Farooqui, K.J.; et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: Randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* 2020, 63, 2434–2445.
35. Seko, Y.; Sumida, Y.; Tanaka, S.; Mori, K.; Taketani, H.; Ishiba, H.; Hara, T.; Okajima, A.; Umemura, A.; Nishikawa, T.; et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol. Res.* 2017, 47, 1206–1211.
36. Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J.; Kutner, M.E.; Cui, X.; Benson, C.; Urva, S.; Gimeno, R.E.; Milicevic, Z.; Robins, D.; et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018, 392, 2180–2193.
37. Frías, J.P.; Davies, M.J.; Rosenstock, J.; Pérez Manghi, F.C.; Fernández Landó, L.; Bergman, B.K.; Liu, B.; Cui, X.; Brown, K.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 503–515.
38. Jastreboff, A.M.; Aronne, L.J.; Ahmad, N.N.; Wharton, S.; Connery, L.; Alves, B.; Kiyosue, A.; Zhang, S.; Liu, B.; Bunck, M.C.; et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 205–216.
39. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, Kliers I, Østergaard L, Vanni D, Bugianesi E, Rinella ME, Roden M, Ratziu V. Semaglutide 2.4 mg in participants with metabolic dysfunction-associated Steatohepatitis: baseline characteristics and Design of the 56 Page 20 of 22 Current Obesity Reports (2025) 14:56 Phase 3 ESSENCE trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60(11– 12):1525–33. <https://doi.org/10.1111/apt.18331>.

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

40. Huang R, Ji F, Jiang Y, Li S, Su M, Zhong Y, et al. The Liver Meeting: Late Breaking Abstract Supplement 2024.
41. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>.
42. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 randomized trial of survodutide in mash and fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:311–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401755>
43. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1553–64. <https://doi.org/10.1111/dom.14725>.
44. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:511–22. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7).
45. Lee C, Yoon EL, Kim M, Kang B-K, Cho S, Nah E-H, et al. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology*. 2024;79:1393. <https://doi.org/10.1097/HEP0000000000000664>.
46. Vallöf D, Maccioni P, Colombo G, Mandrapa M, Jörnulf JW, Egecioglu E, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide attenuates the reinforcing properties of alcohol in rodents. *Addict Biol*. 2016;21:422–37. <https://doi.org/10.1111/adb.12295>.
47. Marek GW, Malhi H. MetALD: Does it require a different therapeutic option? *Hepatology*. 2024;80:1424. <https://doi.org/10.1097/HEP0000000000000935>.
48. Elsaid MI, Li N, Firkins SA, Rustgi VK, Paskett ED, Acharya C, et al. Impacts of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the risk of adverse liver outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease cirrhosis and type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59:1096–110. <https://doi.org/10.1111/apt.17925>.
49. Havranek B, Loh R, Torre B, Redfield R, Halegoua-DeMarzio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease outcomes. *Sci Rep*. 2025;15:4947. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89408-z>.
50. Celsa C, Pennisi G, Tulone A, Ciancimino G, Vaccaro M, Infantino G, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with a lower risk of major adverse liver-related outcomes: a meta-analysis of

GLP-1RA BAZLI TEDAVİLERİN MASLD ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

observational cohort studies. *Gut*. 2025;74:815–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334591>

51. Boland ML, Laker RC, Mather K, Nawrocki A, Oldham S, Boland BB, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R and GCGR dual-agonist cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis. *Nat Metab*. 2020;2:413– 31. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0209-6>.
52. Shankar SS, Daniels SJ, Robertson D, Sarv J, Sánchez J, Carter D, et al. Safety and efficacy of novel incretin Co-agonist cotadutide in biopsy-proven noncirrhotic MASH With Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1847-1857.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.017>.
53. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 202

**GLP-1 BAZLI
TEDAVİLERİN
NÖROPROTEKTİF
ETKİLERİ:
NÖRODEJENERATİF
HASTALIKLAR VE
İSKEMİK İNME**

12. BÖLÜM

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

Nörodejeneratif Hastalıkların Metabolik Temeli

Demans ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar hafıza, öğrenme, bilişsel fonksiyonlar ve davranışları etkileyebilir. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon demans hastası bulunmaktadır ve bu durum 7. önde gelen ölüm nedenidir. Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif hastalıkların büyük bir kısmını oluşturur. AH temel olarak amiloid β proteininin hücre dışı birikimi, hiperfosforile τ (tau) proteininin ligamentöz formda hücre içi birikimi, nöroinflamasyon ve beynin glikoz kullanımında azalma ile karakterizedir. Öte yandan PH, nöronal mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle dopaminerjik nöron kaybıyla birlikte nöronal a-sinüklein ve Lewy cisimciklerinin birikimi ile karakterizedir. Nörodejeneratif hastalıkların ortak özellikleri arasında nörotoksik agregatların oluşumu, artmış oksidatif stres, apoptotik yolların aktivasyonu, nörotransmitter yetersizliği ve nöral farklılaşma başarısızlığı yer alır.

Serebral insülin direnci nedeniyle nöronal glikoz kullanımında azalma, AH'nin önemli bir özelliğidir. Başlangıçta beyin insüline duyarsız olduğu düşünülse de, beyin belirli bölgelerinde insülin reseptörlerinin varlığının keşfi, bu molekülün hafıza ve öğrenmenin yanı sıra beyindeki metabolik, nörotropik, nöromodülatör ve nöroendokrin regülasyonda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Nöronlarda glikoz kullanımı insülin bağımsız glikoz taşıyıcı-3 (GLUT-3) proteini aracılığıyla gerçekleşirken; ön beyin, serebral korteks ve hipokampus, insülin bağımlı glikoz taşıyıcı-4 (GLUT-4) proteininin ko-ekspresyonunu gösterir. Öğrenme ve hatırlama gibi metabolik ihtiyaçları artıran aktivitelerin, transloke GLUT-4 ekspresyonuna neden olabileceği öne sürülmektedir. Benzer şekilde, metabolik kontrolde önemli rol oynayan hipotalamusta da GLUT-4 ekspresyonu gösterilmiştir. İnsülin, serebral glikoz kullanımının yanı sıra sinaptik plastisite, nörit çoğalması, nöroproteksiyon, hafıza oluşumu, bilişsel düzenleme, oligodendrositlerin çoğalması, farklılaşması ve miyelinasyonu ile asetilkolin ve norepinefrin gibi nörotransmitter seviyelerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar.

İnsülinin merkezi sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampusta sentezlendiği ve az miktarda pankreatik insülinin selektif transport ile KBB'yi geçerek beyin fonksiyonlarını etkileyebildiği gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) insülin seviyeleri plazmadaki

seviyelerle koreledir ve KBB yoluyla taşınması obezite, diyabet, inflamasyon ve yüksek plazma trigliserit seviyelerinden etkilenebilir. Periferik insülin direnci varlığının BOS/periferik insülin oranını ve kandan BOS'a insülin akışını azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik hayvan modellerinde, beyindeki insülin etkisi azalır ve bu durum demans ile ilişkilidir. Rotterdam çalışması, tip 2 diyabetik popülasyonda artmış demans riskine dikkat çeken öncü araştırmalar arasındadır. Bunu takiben, AH, insülin direnci ve beyin glikoz kullanımı arasındaki ilişki fikri ilk olarak 22 yıl önce hipotez edilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde demans riski, diyabetik olmayanlara göre %65 artmaktadır. Ayrıca, periferik insülin direnci; azalmış serebral glikoz kullanımı, azalmış serebral perfüzyon ve beyin atrofi ile ilişkilidir.

AH için risk faktörü olan obezite ve tip 2 diyabet, yağ dokusu kaynaklı pro-inflamatuar adipokinlerin ve plazma serbest yağ asitlerinin artışı ile ilişkilidir. Bu sitokinler, AH'de ve serebral dolaşımın azaldığı diğer durumlarda KBB'yi geçebilir. Nöronlarda, serin kinaz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substratı 1'in (IRS-1) fosforilasyonuna neden olabilirler. Böylece PI3K yolu bloke edilir ve insülin direnci oluşur. Öte yandan, insülin nöronal amiloid β 'nin hepatik temizlenmesini artırır. Periferik insülin direnci durumunda, amiloid β 'nin hepatik klirensinin azalması nedeniyle serebral amiloid β birikimi artar. Ancak bazı çalışmalar, AH patogenezindeki insülin direnci tipinin periferik insülin direnci değil, merkezi sinir sisteminde mevcut olan nöronal direnç olduğunu savunmaktadır. Sıkı glisemik kontrolün diyabetik hastalarda demans gerilemesine yardımcı olamaması ve sık hipoglisemi nedeniyle gerilemenin daha da şiddetlenmesi, intranasal insülinin periferik hipoglisemiye neden olmayan dozlarda bilişsel fonksiyonları ve hafızayı iyileştirmesi gerektiğini göstermektedir. Bu bulgular, santral insülin direncinin periferik dirençten ayırt edilmesi gerektiğini doğrulamaktadır. Buna göre, bazı araştırmacılar santral insülin direnci ile demans arasındaki ilişkiyi Tip-3 diyabet olarak adlandırmışlardır.

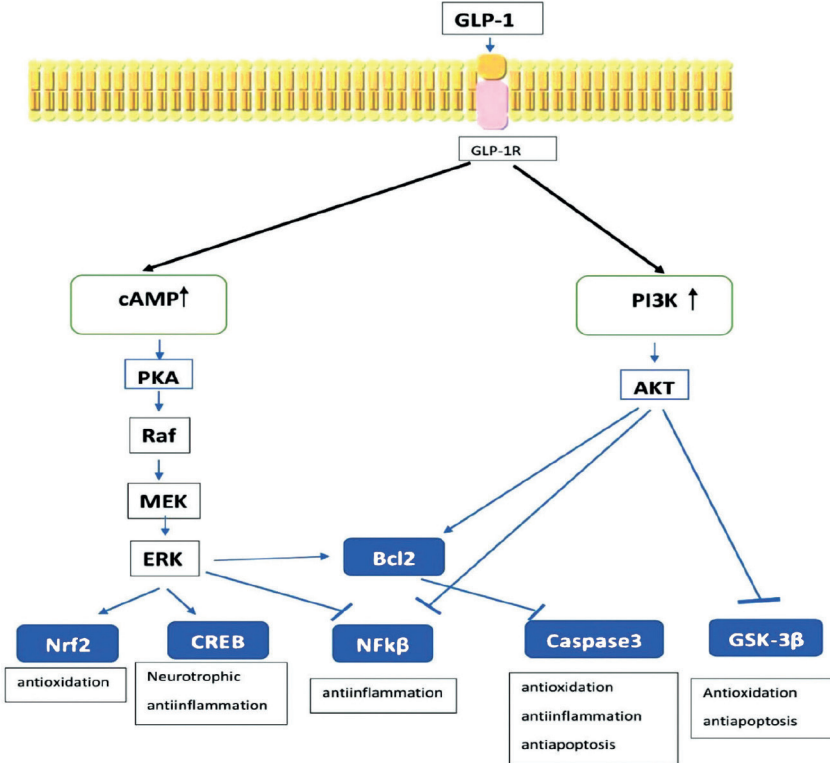
Serebral insülin direncinde, IRS-1'in fosforilasyonundan sonra AKT yolunun inhibisyonu, Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) seviyelerinde artışa neden olur. Ayrıca, bu yolak Protein Kinaz A'da (PKA) bir artışa neden olur ve her iki durum da τ -proteinin fosforilasyonuna neden olarak AH patogenezinde katkıda bulunur. Artan GSK-3 seviyeleri,

GLP-1 BAZLI TEDAVILERIN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

amiloid- β proteinlerinin üretiminde artışa neden olur. Nörotoksik amiloid oligomerleri ve plakları amiloid- β proteinlerinden oluşturulur. Amiloid- β oligomerleri; IRS-1 fosforilasyonunda artışa neden olarak, TNF- α sinyalini aktive ederek veya sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) sekresyonunu artırmak için glial hücreleri aktive ederek nöronal insülin direncine doğrudan katkıda bulunabilir. Son olarak, insülin direnci nedeniyle glikozun hücre içi girişinin azalması, nöronal ATP üretiminde azalmaya ve sinaptik aktivitenin bozulmasına neden olur. Böylece bilişsel disfonksiyon ortaya çıkar.

GLP-1'in Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri

GLP-1, GLP-1R üzerindeki temel anti-apoptotik, antioksidan ve nörotrofik etkileriyle beyni etkiler. PKA ve PI3K yolları, GLP-1R uyarımı sonucu oluşan cAMP artışı ile aktive olur. PKA aktivasyonu ERK'yi, PI3K aktivasyonu ise AKT'yi artırır. Hem ERK hem de AKT'deki artış; antioksidan, anti-apoptotik, nörotrofik ve anti-inflamatuar etkilerden sorumlu genlerin transkripsiyonunu tetikler (Şekil 2).



Şekil2: GLP-1 'in nöroprotektif sinyal yolları

GLP-1 beyindeki insülin direncini azaltabilir ve geri döndürebilir. Liraglutidin nöronal IRS-1 serin fosforilasyonunu ve AKT ile GSK-3 β seviyelerini normalize ettiği ve serebral insülin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. GLP-1'in ayrıca beyinde glikoz kullanımını artırarak bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. GLP-1 mikroglia aktivasyonunu modüle eder. PI3K/AKT yolağı aktivitesi ile spesifik kaspazları ve NF- κ B'yi (Nükleer Faktör- κ B) inhibe ederek immünomodülasyona neden olur ve pro-inflamatuar sitokinlerin sekresyonunu azaltır.

GLP-1 nöronları oksidatif stresten korur ve oksidatif stresi azaltır. Nöronlarda oksidatif stresten sorumlu ana faktör GSK-3 β 'dir. AKT seviyelerindeki artış GSK-3 β seviyelerini düşürür ve oksidatif stresi azaltır. GLP-1, mikroglia hücre içi ROS (Reaktif oksijen türleri) birikimini azaltır, nitrik oksit üretimini artırır ve antioksidan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz-1 seviyelerini yükseltir. Bu aktiviteler nöronları oksidatif stresten korur.

GLP-1, azalmış kaspaz 3/7 aktivitesi yoluyla mikroglial apoptozu da inhibe eder ve insülin direncini tetikleyen TNF α , IL1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sekresyonunu azaltır. İntraperitoneal olarak uygulandığında, ekstenatidin TNF-alfa seviyelerini ve nöroinflamasyonu azalttığı gözlenmiştir.

GLP-1 beyindeki sinaptik plastisiteyi artırır. Liksisenatid ile tedavi edilen sıçanlarda sinaptik plastisite ve öğrenmede artış gözlenmiştir. Nöritler, nöronlar arası fonksiyonel sinapsların oluşumunda ve nöronlar ile çevreleyen mikroçevre arasında kilit rol oynar. Deneysel olarak, ekstenatidin hücrelerde aktif nörit seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Sıçan modellerinde, liksisenatidin amiloid birikimine bağlı sinaptik hasarı inhibe ettiği ve uzamsal hafızayı güçlendirdiği gözlemlenmiştir.

GLP-1 beyindeki nörojenezisi düzenler. MAPK yolağı aracılığıyla yeni nöronların gelişimini ve hasarlı nöronlar yerine nöronal kök hücrelerden farklılaşmasını kolaylaştırır. Ayrıca nöritlerin olgunlaşmasını kolaylaştırır. Liraglutidin, nöral progenitör hücrelerin olgun nöronlara farklılaşmasını artırdığı deneysel olarak gösterilmiştir. PI3K/AKT yolağı aracılığıyla Bcl-2 ve Bcl-XL gibi sağkalım faktörlerinin seviyelerini artırarak nöron apoptozunu

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

inhibe eder. Aynı yollar aracılığıyla hücre proliferasyonunu artırır ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi büyüme faktörlerini artırarak nöronların farklılaşmasını ve nöritlerin büyümesini uyarır. Liraglutidin, nörodejenerasyonu ve sinaptik hasarı önleyerek deney hayvanlarında hafızayı artırdığı gösterilmiştir.

GLP-1, τ -proteinin fosforilasyonunu ve amiloid- β protein birikimini azaltır. Ayrıca PI3K yolağı aracılığıyla nöronlarda GSK-3 β üretimini azaltır. GSK-3 β , nöronal τ -proteinin fosforilasyonundan sorumludur. Liraglutidin diyabetik db/db sıçanlarda τ -proteinin hiperfosforilasyonunu önlediği gözlenmiştir. Ayrıca GLP-1, beyindeki endojen amiloid- β protein seviyelerini azaltır ve amiloid plaklarının birikimini önler. Dişi sıçan modellerinde deneysel olarak oluşturulan AH'de amiloid plak oluşumunun liksisenatid tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir.

DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör analogları gibi diyabet tedavisinde inkretinerjik ajanlar olarak kullanılır. Bu ilaçlar DPP-4 enzimini inhibe eder ve inaktive eder. KBB'yi geçemezler, bu nedenle merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri endojen GLP-1 seviyelerini artırmaları ile ilişkilidir. Ayrıca, DPP-4 enziminin inhibisyonu, stromal hücre kaynaklı faktör-1'in (SDF-1) yıkımını azaltır. SDF-1, nöron yüzeyindeki kemokin reseptörü-4'e (CXCR-4) bağlanır ve hücre proliferasyonu ile sağkalımına neden olan PI3K/AKT yolağını aktive eder. DPP-4 inhibitörleri ayrıca SDF-1 aracılığıyla vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak beyindeki vaskülarizasyonu olumlu etkiler.

Bugüne kadar, DPP-4 inhibitörleri veya GLP-1 agonistleri kullanılarak antidiyabetik etkiden farklı olarak nörobilişsel etkiyi incelemek için yeterli sayıda insan üzerinde randomize prospektif çalışma yapılmamıştır. Bir meta-analize göre, dahil edilme kriterlerini karşılayan yedi çalışma bulunmaktadır; bunların beşi girişimsel, ikisi gözlemseldir. Diyabetik hastalar üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışma, artmış plazma DPP-4 seviyelerinin bilişsel fonksiyonlarda hafif kayıpla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. 240 vakalı bir çalışmada, DPP-4 inhibitörlerinin sülfonilüreye kıyasla bilişsel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Altı ay süren, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma, liraglutidin plaseboya kıyasla

beyin glikoz metabolizmasını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Benzer sonuçlar eksenatid ile yapılan iki yıllık, randomize bir çalışmada da bildirilmiştir. Öte yandan, liraglutidi plasebo ile karşılaştıran altı ay süren randomize çift kör bir çalışma, beyinde amiloid plak oluşumu veya gerilemesinde bir fark bildirmemiştir. Başka bir çalışma, liraglutidin plaseboya kıyasla 17 günlük nispeten kısa bir süre içinde bilişsel fonksiyonlar üzerinde anlamlı derecede iyileştirici bir etki göstermediğini ortaya koymuştur. Bu alandaki klinik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu nedenle, GLP-1 analoglarının ve DPP-4 inhibitörlerinin glisemiden bağımsız olarak nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki faydaları tam olarak kanıtlanmamıştır. Önceki çalışmalar nispeten küçük örneklem boyutlarına sahiptir ve apo E4 taşıyıcılığı gibi bazı bireysel fenotipik farklılıklar nörodejeneratif-diyabet ve ilişkili tedaviyi değiştirebilir.

GLP-1'in Parkinson Hastalığı Üzerine Etkileri

Simüle edilmiş Parkinson hastalığının farklı deneysel modelleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda, GLP-1 reseptör agonistlerinin nöroprotektif etki ile dopaminerjik nöron kaybını azalttığı, beyin enerji metabolizmasını ve motor aktiviteyi düzenlediği gösterilmiştir. Bu etkiler, GLP-1 reseptörleri aracılığıyla PKA ve PI3K/AKT moleküler yollarının aktivasyonu ile AH'de tanımlananlara benzerdir. Toksik maddeler kullanılarak deneysel olarak dopaminerjik nöron kaybı oluşturulan sıçanlarda eksenatid tedavisi, toksisiteyi tamamen azaltmış ve dopaminerjik nöron canlılığını artırmıştır. Benzer şekilde, bir nörotoksin kullanılan başka bir klinik öncesi çalışmada, Exendin-4 uygulanan hayvanlarda daha yüksek dopamin seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu etki, dopaminerjik nöronların canlılığındaki artış ve öncüsü L-DOPA'dan dopamin üreten tirozin hidroksilaz enzim seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Hücre kültürü çalışmaları, liraglutid ve liksisenatidin de eksendine kıyasla tirozin hidroksilaz aktivitesini artırdığını ve anti-apoptotik mekanizmayı tetiklediğini göstermiştir. Liraglutidin uzun süreli kullanımının, db-/db- diyabetik fare modellerinde dopaminerjik nöron kaybını inhibe ettiği ve motor fonksiyon bozukluğu ile PH gelişimini önlediği gösterilmiştir. Deneysel olarak, liraglutidin L-DOPA tedavisinin önemli bir komplikasyonu olan diskineziyi azalttığı

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

gösterilmiştir. Semaglutidin, diğer GLP-1R agonistlerinin yararlı etkilerine ek olarak α -sinüklein birikimini azalttığı gösterilmiştir.

İnsanlar üzerinde yapılan ilk randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışma 2017 yılında 62 PH vakası üzerinde yayınlanmış, burada 2 mg/hafta eksenatid LAR sc plasebo ile karşılaştırılmıştır. Eksenatidin klinik olarak izlenen motor fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği gözlenmiştir . Bu bulgulara dayanarak, GLP-1 agonistlerinin dopaminerjik hücrelerin sağkalımı ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Uygun bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi için alan ek klinik çalışmalara açıktır.

Santral GLP-1'in Stres Üzerindeki Fizyolojik Etkileri

Son çalışmalar GLP-1'in organizmanın stres yanıtı üzerindeki etkisine odaklanmıştır. NTS, merkezi GLP-1 üreten hücrelere sahiptir ve periferden vagal uyarıların yanı sıra genel homeostaz için de uyarı alır. Stres vücutta iki paralel sistemi, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı ve sempatik sinir sistemini (SSS) aktive eder. NTS, her iki sistemde de etkili olan hipotalamik ve otonomik kontrol merkezlerine projekte olur. NTS nöronları tarafından üretilen GLP-1 hem HPA aksını hem de SSS'yi aktive edebilir. Adrenal kortekste GLP-1R yoktur ve izole adrenal korteks hücreleri GLP-1 uyarısı üzerine kortikosteron salgılamaz. Bu nedenle etkinin santral kökenli olduğu bilinmektedir. Santral olarak uygulandığında, exendin-4'ün kemirgenlerde kortikosteron seviyelerini artırdığı gözlenmiştir. Bu artış CRH seviyeleri aracılığıyla oluşturulur. CRH reseptörlerinin santral blokajı bu etkiyi ortadan kaldırır . Öte yandan, merkezi otonomik sistemdeki GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu, omurilik ve adrenal medulladaki sempatik nöronal hücreleri uyarabilir . Sonuç olarak GLP-1, vücudun stres yanıtını düzenleyebilir. Bu durumun klinik faydaları ve GLP-1RA uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İskemik İnme ve GLP-1

İnme hasarlı beyin bölgesi iki kısma ayrılabilir: iskemik çekirdek ve iskemik çekirdek etrafındaki penumbra. İskemik çekirdekte hasar hızla gerçekleşir ve genellikle geri döndürülemezdir. Çevreleyen penumbra kan akışı sağlar ve bu nedenle bu alandaki nöronlar iyi planlanmış, zamanında müdahalelerle korunabilir. Bu tedaviler,

trombotik pıhtının kimyasal veya cerrahi olarak uzaklaştırılmasını hedefler. Bu tedaviler genellikle inme başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde faydalıdır ve ne yazık ki geç başvuru, tanıdaki zorluklar veya hipertansiyon gibi kontrendikasyonlar nedeniyle birçok hasta için uygun olmayabilir.

İnmede GLP-1 bazlı tedavilerin etki mekanizmaları hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır, ancak insan inme hastaları üzerindeki çalışmalar yakın zamanda başlamıştır (ClinicalTrials.gov NCT02829502). LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) çalışmasında, liraglutid grubunda ölümcül olmayan inme oranlarında bir düşüş gözlenmiş olsa da, fark anlamlı değildi. Daha sonraki SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type-2 Diabetes) çalışmasında, semaglutidin liraglutid ile aynı birincil bileşik sonlanım noktası riskini önemli ölçüde azalttığı gözlemlendi. Her iki çalışma da majör kardiyovasküler sonuçlarda bir azalma olduğunu gösterdi; ancak LEADER çalışmasında gözlenen kardiyovasküler mortalitede azalma, SUSTAIN-6 çalışmasında gözlenmedi. Çalışmalar arasında önemli bir fark daha vardı. SUSTAIN-6 çalışmasında, majör KV sonuçtaki azalma, ölümcül olmayan inme oranındaki anlamlı (%39) bir azalmanın sonucu gibi görünüyordu. DPP-4 inhibitörleri kullanılarak yapılan geniş kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında, ölümcül olmayan inme veya diğer majör KV sonuçların oranlarında herhangi bir azalma bildirilmemiştir. GLP-1RA, KBB'yi geçebilir ve hipotalamik nöronlara ve sirkümventriküler organlara girebilirken, DPP-4 inhibitörleri giremez. Bu nedenle, GLP-1R agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri, farklı farmakolojik özellikleri nedeniyle iskemik beyin dokusu üzerinde farklı etkilere sahip görünmektedir. GLP-1R eksikliği olan farelerde, DPP-4 inhibitörlerinin nöroprotektif olduğu gözlenmiştir. DPP-4 inhibitörleri GLP-1R'den bağımsız hedefleri etkileyebilir. Deneysel modellerde Rohnert ve ark., selektif olmayan DPP-4 inhibitörlerinin enfarkt hacminde azalma ile ilişkili olduğunu, ancak bunun selektif DPP-4 inhibitörleri için geçerli olmadığını göstermiştir. Bu eylemlerin mekanizmaları henüz tam olarak netleşmemiştir. DPP-4 enzimi, GLP-1'den daha aktif olan, glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) dahil

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

olmak üzere peptitleri hedefler. Han ve ark., hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini hedefleyen ikili bir agonistinin, iskemik inmeye karşı tek başına GLP-1 analogundan daha güçlü nöroproteksiyon oluşturduğunu ve GIP'in inmeye karşı nöroprotektif etkilerini gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, DPP-4 inhibisyonunun glikoz regülasyonundan bağımsız olarak endotel bağımlı gevşemeyi ve serebrovasküler disfonksiyon ile yeniden şekillenmeyi (remodeling) iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan önceki çalışmalar, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hayvanlarda GLP-1RA'ların nöroprotektif etkisini vurgulamıştır. İnme kaynaklı inflamasyon, oksidatif stres ve nöronal apoptoz özellikle GLP-1 bazlı tedavilerden etkilenir.

İskemik İnmede GLP-1 Bazlı Tedavilerin Nöroprotektif Mekanizmaları

İskemik bir inmeden sonra, astrositlerde, GABAerjik internöronlarda ve mikroglia da GLP-1R upregüle edilir. Deneysel olarak indüklenen inmede GLP-1RA uygulanmasından sonra PI3K, siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz-B (Akt), protein kinaz-A (PKA) ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB) molekülleri uyarılır.

Enflamasyon, endotel sızıntısı ve eksitotoksisite: İnme sonrası GLP-1 bazlı tedavilerin inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Hem ekstenatid hem de sitagliptin, pro-inflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üretimini azaltmıştır. GLP-1 bazlı tedaviler KBB geçirgenliğini de etkiler. Exendin-4, nöroinflamasyon, ödem oluşumu ve astrogliozda rol oynayan aquaporin-4 (AQ-4) ve glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Dahası, exendin-4 hücreler arası adhezyon molekülü-1'i (ICAM-1) azaltır ve KBB sızıntısını inhibe eder. Vasküler homeostazın sürdürülmesinde rol oynayan endotel NOS (eNOS) ekspresyonu rekombinant GLP-1 ile artırılırken, ekstenatid immünoglobulin G'nin (IgG) vasküler ekstrasvazyonunu azaltarak iskemiyeye geç inflamatuvar yanıtta endotel sızıntısını azaltır. Alogliptin ile iskemi öncesi tedavi ile beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üretimi artırılmış, bu da nörotoksik glutamat salınımını azaltmış ve sürekli maruziyetle nöroprotektif GABAerjik sinapsları stabilize etmiştir.

Oksidatif stres: Hem liraglutid hem de ekstenatid, diyabetik farelerde

serebral arter tıkanıklığından sonra reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltmıştır. Exendin-4 süperoksit anyonunu (O₂) azaltmıştır.

Apoptoz ve nöronal hasar: DNA hasarını tanımlamak için "terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP nick-end labeling" (TUNEL) testi kullanılır. İskemik lezyonlarda, TUNEL pozitif hücre sayısı eksenatid, liraglutid ve modifiye GLP-1R agonistleri ile önemli ölçüde azaltılmıştır. Eksenatid ayrıca apoptozda yer alan Kaspaz-3 aktivitesini de azaltmıştır.

Enfarkt hacmi: İskemi öncesi veya sonrası uygulandığında, GLP-1R agonistlerinin enfarkt hacmini azalttığı gözlenmiştir. Yüksek doz eksenatidin iskemi sonrası 1.5 ve 3. saatte uygulandığında nöroprotektif olduğu, geç uygulamada aktivitenin azaldığı gözlenmiştir. Erken uygulanan eksenatid, geç uygulamaya kıyasla enfarkt hacminde en büyük azalmayı sağlamıştır. Buna karşılık, DPP-4 inhibitörlerinin etkileri daha değişkendir.

Fonksiyonel sonuç ve serebral kan akımı: GLP-1R agonistleri üzerine yapılan çalışmalar genellikle iyileşmiş fonksiyonel sonuçlar bildirirken, GLP-1RA'ların serebrovasküler etkileri için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada, exendin-4 tedavisinin kan akışını artırdığı gözlenmiş ve GLP-1RA'ların iskemide vasküler fonksiyonu bozduğu öne sürülürken, başka bir çalışma liraglutidin serebral kan akışını etkilemediğini bildirmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, GLP-1 bazlı tedaviler esas olarak diyabet ve obezitede kullanılmıştır, ancak son çalışmalar merkezi sinir sistemindeki koruyucu rollerini ortaya koymuştur. Hem nörodejeneratif hastalıklarda hem de iskemik nöronal yaralanmalarda deneysel olarak kanıtlanmış faydaları olan bu ajanlar, klinik çalışmalarla bu alanda incelenmelidir. Randomize, plasebo kontrollü, prospektif, çift kör, açık uçlu çalışmalar ve sistematik meta-analizler, GLP bazlı tedavilerin antidiyabetik etkiden bağımsız olarak klinik pratikte nöroprotektif etkilere sahip olup olmadığını gösterecektir. Dahası, GIP ve glukagon agonistleri ile birlikte geliştirilen yeni GLP-1 kombinasyonlarının da faydaları deneysel olarak gösterilmiş olsa da, iyi planlanmış klinik çalışmalara ihtiyacı vardır. Bu ajanların yakın gelecekte diyabetik veya diyabetik olmayan hastalarda

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

nöroprotektif ajanlar olarak kullanılması uzak bir ihtimal olarak görünmemektedir.

GLP-1 reseptör agonistleri ve yeni nesil dual/triple agonistler, diyabet ve obezite tedavisindeki metabolik faydalarının ötesinde, demans ve inme riskini azaltma potansiyeli açısından giderek daha fazla araştırılmaktadır. Son yıllarda kullanımı gittikçe artan Semaglutide üzerine yürütülen Faz 3 Alzheimer denemeleri, bilişsel gerilemeyi yavaşlatma ve nöroinflamasyonu azaltma yönünde umut verici erken bulgular sunarken, diyabet kohortlarında demans ve inme riskinde azalma rapor edilmiştir. Yine son zamanların popüler dual agonisti Tirzepatide için doğrudan demans odaklı Faz 3 denemeler henüz başlatılmamış olsa da, geniş ölçekli kohort analizlerinde bu ilacın demans ve inme riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Dual ve triple agonistler ise erken fazda olup, metabolik ve kardiyovasküler faydaları dolaylı olarak nörolojik koruma sağlayabileceği yönünde hipotezleri desteklemektedir. Mevcut veriler, bu ilaçların nörodejeneratif hastalıklar ve serebrovasküler olaylar üzerine etkilerini doğrulamak için daha kapsamlı klinik çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Mevcut çalışmalar ve son durumları tablo 2 de özetlenmiştir. GLP-1 reseptör agonistleri ve yeni nesil dual agonistler, kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında inme riskine dair önemli veriler sunmuştur. SUSTAIN-6 çalışmasında semaglutide, tip 2 diyabetli hastalarda majör advers kardiyovasküler olayları anlamlı şekilde azaltmış ve özellikle nonfatal inme riskinde belirgin azalma göstermiştir. SURPASS-CVOT çalışmasında tirzepatid, dulaglutid ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler sonuçlar açısından non-inferior bulunmuş, inme olaylarında azalma eğilimi gözlenmiş ancak istatistiksel üstünlük sağlanmamıştır. SELECT çalışması ise obezite ve kardiyovasküler hastalığı olan diyabeti olmayan bireylerde yürütülmüş ve semaglutid'in majör kardiyovasküler olayları %20 oranında azalttığını göstermiştir; bu azalma içinde inme riskinde anlamlı düşüş de yer almaktadır.

Bu üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde, semaglutid'in hem diyabetli hem de diyabetsiz yüksek riskli popülasyonlarda inme riskini azalttığı klinik olarak kanıtlanmıştır. Tirzepatid için ise kardiyovasküler güvenlik doğrulanmış, inme üzerine olumlu eğilimler saptanmış ancak henüz kesin üstünlük kanıtlanmamıştır.

GLP-1 BAZLI TEDAVILERIN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

Bu veriler, GLP-1 tabanlı tedavilerin serebrovasküler koruma açısından güçlü bir potansiyele sahip olduğunu, dual agonistlerin ise bu alanda gelecek yıllarda daha net sonuçlar ortaya koyacağını göstermektedir.

Tablo 1. GLP-1 bazlı tedaviler ve demans riski arasındaki ilişkileri tanımlayan insan klinik çalışmaları

Araştırmacı, Yıl (Referans)	Çalışma Tasarımı	Katılımcılar	Örneklem Özellikleri	Sonuçlar
Zheng, 2016 (47)	Kesitsel, gözlemsel	Çin'de 60 yaş ve üzeri 1.160 Tip 2 diyabetli hastadan oluşan kesitsel bir örneklemde plazma DPP4 aktivitesi, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres parametreleri değerlendirildi.		Artmış DPP4 aktiviteleri, yaşlı Tip 2 diyabet hastalarında Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI) ile bağımsız olarak ilişkilidir.
Tasci, 2013 (48)	Prospektif ve gözlemsel	Devam eden metformin tedavisine ek olarak günde iki kez 50 mg vildagliptin tedavisi başlanan 10 yaşlı Tip 2 diyabet hastasında yürütülen araştırma.	Ortalama takip süresi 10.9 ± 3.7 aydı.	Yaşlı diyabetiklerde devam eden metformin tedavisine vildagliptin eklenmesine, yaklaşık bir yıllık takipten sonra stabil bilişsel ve fonksiyonel performans eşlik etmiştir.
Gejl, 2016 (49)	Randomize, Plasebo Kontrollü, Çift Kör Klinik Çalışma	38 Alzheimer (AH) hastası, GLP-1 analogu liraglutid (n=18) veya plasebo (n=20) tedavisine randomize edildi.	26 haftalık çalışma	GLP-1 analog tedavisi; bilişsel bozukluğu, sinaptik disfonksiyonu ve hastalık ilerlemesini işaret eden beyin glikoz metabolizmasındaki düşüşü önlemiştir.
Danielle, 2015 (50)	Çift kör, randomize. Çalışmanın amacı, tek doz GLP-1RA eksenatid enjeksiyonunun glikoz yüklemesine yanıt olarak serebral ve periferik glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.	HbA1c'si %5.7 ± 0.1, açlık glikozu 114 ± 3 mg/dL ve 2. saat glikozu 177 ± 11 mg/dL olan 15 erkek denekte eksenatid (5 µg) veya plasebo enjekte edildi.		Sonuçlar, bir GLP-1RA'nın absorptif (tokluk) durumda beyin glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde majör bir etkisi olduğunu göstermektedir.

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

Araştırmacı, Yıl (Referans)	Çalışma Tasarımı	Katılımcılar	Örneklem Özellikleri	Sonuçlar
Egefjord, 2012 (51)	AH hastalarıyla yapılan randomize, kontrollü, çift kör girişimsel çalışma	Altı ay boyunca liraglutid (n=20) veya plasebo (n=20) ile tedavi edilen AH hastaları.	Birincil sonlanım noktası, merkezi sinir sisteminde A β (amiloid beta) birikimindeki değişikliklerdir.	Kayıtlı hiçbir ilaç, AH hastalarının beyindeki A β birikimini etkilememektedir (değiştirmemiştir).
Farr, 2016 (52)	Çapraz (crossover), randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma	Tip 2 diyabetli 21 birey plasebo ve liraglutid ile tedavi edildi.	Toplam 17 gün boyunca, metabolik değişikliklerin yanı sıra yiyecek ipuçlarına verilen yanıtlara ilişkin nörobilişsel ve nörogörüntüleme (fonksiyonel MR) çalışmaları yapıldı.	Liraglutid, çok arzulanan yiyecek ipuçlarıyla (food cues) ilişkili beyin aktivitesini değiştirir.
Athauda, 2017 (60)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma	25-75 yaş arası hastalar; n:32 ekstenatid ve n:30 plasebo.	Orta dereceli Parkinson hastalığı olan hastalar, normal ilaçlarına ek olarak 48 hafta boyunca haftada bir kez subkutan ekstenatid 2 mg veya plasebo enjeksiyonu almak üzere rastgele (1:1) atandı.	Ekstenatid, Parkinson hastalığında pratik olarak tanımlanmış "ilaçsız dönem" (off-medication) motor skorları üzerinde olumlu etkiler göstermiştir.

PKA: Protein kinaz A **MEK:** Mitojen ile aktive olan protein kinaz **ERK:** Hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz **PI3K:** Fosfoinositid 3-kinaz **AKT:** Protein kinaz B **CREB:** cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein **NF κ B:** Nükleer faktör kappabeta **Bcl2:** B-hücreli lenfoma 2 **GSK-3 β :** Glikojen sentaz kinaz 3 beta

GLP-1 BAZLI TEDAVILERIN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

İlaç	Çalışma / Kaynak	Tasarım & Popülasyon	Bulgular	Durum
Semaglutide	EVOKE & EVOKE+ (Springer, 2023)	Faz 3, erken evre Alzheimer (MCI veya hafif demans), oral semaglutide 14 mg vs plasebo	Hastalık modifiye edici etki, güvenlik ve tolerabilite araştırılıyor	Devam ediyor
	NCT05891496 (ClinicalTrials.gov, 2024)	Alzheimer hastalarında semaglutide'nin immün sistem ve biyolojik süreçlere etkisi	Biyobelirteç düzeylerinde değişiklik ve nöroinflamasyon üzerine etkiler inceleniyor	Tamamlandı (sonuçlar bekleniyor)
	Lancet eClinical-Medicine, 2023	12 aylık kohort, tip 2 diyabet hastaları	Semaglutide kullananlarda nörolojik ve psikiyatrik sonuçlarda iyileşme eğilimi	Yayınlandı
Tirzepatide	JAMA Network Open, 2024	Diyabet ve obezite hastalarında kohort analizi	Tirzepatide, demans ve inme riskini anlamlı şekilde azalttı; mortalite düşüşü de rapor edildi	Yayınlandı
	AJMC, 2024	Tip 2 diyabet hastalarında gözlemsel çalışma	Semaglutide ve tirzepatide tedavisi demans ve inme riskini düşürdü	Yayınlandı

Tablo 2: Semaglutid ve tirzepatidle yapılan demans ve inme üzerine olan araştırmalar.

Kaynaklar

- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab. 2013;17:819-837
- Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. Neurochem Int. 2019;128:94-105.
- Fuchs H, Binder R, Greischel A. Tissue distribution of the novel DPP-4 inhibitor BI 1356 is dominated by saturable binding to its target in rats. Biopharm Drug Dispos. 2009;30:229-240.
- Holt MK, Richards JE, Cook DR, Brierley DI, Williams DL, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon neurons in the nucleus of the solitary tract are the main source of brain GLP-1, mediate stress-induced hypophagia, and limit unusually large intakes of food. Diabetes. 2019;68:21-33.

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

5. Nishizawa M, Nakabayashi H, Uehara K, Nakagawa A, Uchida K, Koya D. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305:E376-E387.
6. Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1999;403:261-280.
7. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology.* 2012;153:647-658.
8. Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, Chabenne JR, Morgan DA, Veyrat-Durebex C, Ananthakrishnan G, Rohner-Jeanrenaud F, Drucker DJ, DiMarchi R, Rahmouni K, Oldfield BJ, Tschöp MH, Perez-Tilve D. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes.* 2012;61:2753-2762.
9. Ahmad K, Baig MH, Mushtaq G, Kamal MA, Greig NH, Choi I. Commonalities in biological pathways, genetics, and cellular mechanism between Alzheimer disease and other neurodegenerative diseases: an in silico-updated overview. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14:1190-1197.
10. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:35-66.
11. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Türk A, Hoyer S, Zöchling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 1998;105:423-438.
12. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:13-24.
13. Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004;83:47-54.
14. Chiu SL, Chen CM, Cline HT. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron.* 2008;58:708-719.
15. Devaskar SU, Giddings SJ, Rajakumar PA, Carnaghi LR, Menon RK, Zahm DS. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J Biol Chem.* 1994;269:8445-8454.
16. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:5-12.
17. Agrawal R, Zhuang Y, Cummings BP, Stanhope KL, Graham JL, Havel PJ,

- Gomez-Pinilla F. Deterioration of plasticity and metabolic homeostasis in the brain of the UCD-T2DM rat model of naturally occurring type-2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1313-1323.
18. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996;39:1392-1397.
 19. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105:415- 422.
 20. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661-666.
 21. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19:121-130.
 22. Tamaki C, Ohtsuki S, Terasaki T. Insulin facilitates the hepatic clearance of plasma amyloid beta-peptide (1 40) by intracellular translocation of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) to the plasma membrane in hepatocytes. *Mol Pharmacol*. 2007;72:850-855.
 23. Isik AT, Bozoglu E. Acetylcholinesterase inhibition and insulin resistance in late onset Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:1127-1133.
 24. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003804.
 25. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1300-1306.
 26. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, Craft S, De Felice FG, Benedict C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2013;27:505-514.
 27. Chalichem NSS, Gonugunta C, Krishnamurthy PT, Duraiswamy B. DPP4 inhibitors can be a drug of choice for type 3 diabetes: a mini review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017;32:444-451.
 28. Chen Y, Deng Y, Zhang B, Gong CX. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30:282-294.
 29. Dong D, Xie J, Wang J. Neuroprotective effects of braingut peptides: a potential therapy for Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2019;35:1085-1096.

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

30. Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, Coakley MF, O'Halloran DJ, Holscher C, O'Neill C. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid- β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15:102-114.
31. Parthasarathy V, Hölscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. *PLoS One.* 2013;8:e58784.
32. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today.* 2016;21:802-818.
33. An FM, Chen S, Xu Z, Yin L, Wang Y, Liu AR, Yao WB, Gao XD. Glucagon-like peptide-1 regulates mitochondrial biogenesis and tau phosphorylation against advanced glycation end product-induced neuronal insult: Studies in vivo and in vitro. *Neuroscience.* 2015;300:75-84.
34. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Incretin hormones regulate microglia oxidative stress, survival and expression of trophic factors. *Eur J Cell Biol.* 2017;96:240- 253.353
35. Solmaz V, Çınar BP, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Taşkıran D, Erbaş O. Exenatide reduces TNF- α expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;765:482-487.
36. Lennox R, Flatt PR, Gault VA. Lixisenatide improves recognition memory and exerts neuroprotective actions in high-fat fed mice. *Peptides.* 2014;61:38-47.
37. Luciani P, Deledda C, Benvenuti S, Cellai I, Squecco R, Monici M, Cialdai F, Luciani G, Danza G, Di Stefano C, Francini F, Peri A. Differentiating effects of the glucagonlike peptide-1 analogue exendin-4 in a human neuronal cell model. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:3711-3723.
38. Cai HY, Hölscher C, Yue XH, Zhang SX, Wang XH, Qiao F, Yang W, Qi JS. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid β protein-induced impairments in rats. *Neuroscience.* 2014;277:6-13.
39. Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol.* 2012;166:1586-1599.
40. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* 2003;144:5149-5158.

41. Li Y, Tweedie D, Mattson MP, Holloway HW, Greig NH. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2010;113:1621-1631.
42. McClean PL, Jalewa J, Hölscher C. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice. *Behav Brain Res*. 2015;293:96-106.
43. Ma DL, Chen FQ, Xu WJ, Yue WZ, Yuan G, Yang Y. Early intervention with glucagon-like peptide 1 analog liraglutide prevents tau hyperphosphorylation in diabetic db/db mice. *J Neurochem*. 2015;135:301-308.
44. Cai HY, Yang JT, Wang ZJ, Zhang J, Yang W, Wu MN, Qi JS. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495:1034-1040.
45. Gault VA, Lennox R, Flatt PR. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:403-413.
46. Dumbrill JL, Moulton CD. Effects of incretin-based therapies on neurocognitive function in humans: a systematic review of the literature. *Prim Care Diabetes*. 2018;12:51-58.
47. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y, Liu H, Qin S, Li G, Li Q. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: results from the GDMD study in China. *Diabetes Care*. 2016;39:1594-1601.
48. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E, Safer U, Aydogdu A, Yilmaz BF, Yilmaz G, Doruk H. Cognitive and functional influences of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13:256-263.
49. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, Rodell A, Brændgaard H, Gottrup H, Schacht A, Møller N, Brock B, Rungby J. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:108.
50. Daniele G, Izzo P, Molina-Carrion M, Lancaster J, Ciociaro D, Cersosimo E, Tripathy D, Triplitt C, Fox P, Musi N, DeFronzo R, Gastaldelli A. Exenatide regulates cerebral glucose metabolism in brain areas associated with glucose homeostasis and reward system. *Diabetes*. 2015;64:3406-3412.
51. Egefjord L, Gejl M, Møller A, Brændgaard H, Gottrup H, Antropova O, Møller N, Poulsen HE, Gjedde A, Brock B, Rungby J. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

- protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. *Dan Med J.* 2012;59:A4519.
52. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, Ko BJ, Liakou C, Kanyuch N, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59:954-965.
53. Malek-Ahmadi M, Beach T, Obradov A, Sue L, Belden C, Davis K, Walker DG, Lue L, Adem A, Sabbagh MN. Increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ϵ .4 carrier status. *Curr Alzheimer Res.* 201;10:654-659.
54. Kim S, Moon M, Park S. Exendin-4 protects dopaminergic neurons by inhibition of microglial activation and matrix metalloproteinase-3 expression in an animal model of Parkinson's disease. *J Endocrinol.* 2009;202:431-439.
55. Harkavyi A, Abuirmeileh A, Lever R, Kingsbury AE, Biggs CS, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:19.
56. Liu W, Jalewa J, Sharma M, Li G, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2015;303:42-50.
57. Ma D, Liu X, Liu J, Li M, Chen L, Gao M, Xu W, Yang Y. Long-term liraglutide ameliorates nigrostriatal impairment via regulating AMPK/PGC-1 α signaling in diabetic mice. *Brain Res.* 2019;1714:126-132.
58. Badawi GA, Abd El Fattah MA, Zaki HF, El Sayed MI. Sitagliptin and liraglutide modulate l-dopa effect and attenuate dyskinetic movements in rotenone-lesioned rats. *Neurotox Res.* 2019;35:635-653.
59. Zhang L, Zhang L, Li L, Hölscher C. Semaglutide is neuroprotective and reduces α -synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9:157-171.354
60. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampedri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbs S, Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:1664-1675.
61. Gil-Lozano M, Pérez-Tilve D, Alvarez-Crespo M, Martí A, Fernandez AM, Catalina PA, Gonzalez-Matias LC, Mallo F. GLP-1(7-36)-amide and Exendin-4 stimulate the HPA axis in rodents and humans. *Endocrinology.*

2010;151:2629-2640.

62. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, Hollenberg AN, Baggio L, Saper CB, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest.* 2002;110:43-52.
63. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
64. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
65. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP- 4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20:15.
66. Darsalia V, Larsson M, Lietzau G, Nathanson D, Nyström T, Klein T, Patrone C. Gliptin-mediated neuroprotection against stroke requires chronic pretreatment and is independent of glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:537-541.
67. Röhnert P, Schmidt W, Emmerlich P, Gohl A, Wrenger S, Bank U, Nordhoff K, Täger M, Ansoerge S, Reinhold D, Striggow F. Dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N and DPIV/APN-like proteases in cerebral ischemia. *J Neuroinflammation.* 2012;9:44.
68. Han L, Hölscher C, Xue GF, Li G, Li D. A novel dualglucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist is neuroprotective in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroreport.* 2016;27:23-32.
69. Kröll-Schön S, Knorr M, Hausding M, Oelze M, Schuff A, Schell R, Sudowe S, Scholz A, Daub S, Karbach S, Kossmann S, Gori T, Wenzel P, Schulz E, Grabbe S, Klein T, Münzel T, Daiber A. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res.* 2012;96:140-149.
70. Lee CH, Yan B, Yoo KY, Choi JH, Kwon SH, Her S, Sohn Y, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Won MH. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2011;89:1103-1113.
71. Kuroki T, Tanaka R, Shimada Y, Yamashiro K, Ueno Y, Shimura H, Urabe T,

GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İSKEMİK İNME

- Hattori N. Exendin-4 inhibits matrix Metalloproteinase-9 activation and reduces infarct growth after focal cerebral ischemia in hyperglycemic mice. *Stroke*. 2016;47:1328-1335.
72. El-Sahar AE, Safar MM, Zaki HF, Attia AS, Ain-Shoka AA. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Life Sci*. 2015;126:81-86.
73. Chien CT, Jou MJ, Cheng TY, Yang CH, Yu TY, Li PC. Exendin-4-loaded PLGA microspheres relieve cerebral ischemia/reperfusion injury and neurologic deficits through long-lasting bioactivity-mediated phosphorylated Akt/eNOS signaling in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:1790-1803.
74. Zhao L, Xu J, Wang Q, Qian Z, Feng W, Yin X, Fang Y. Protective effect of rhGLP-1 (7-36) on brain ischemia/reperfusion damage in diabetic rats. *Brain Res*. 2015;1602:153-159.
75. Yang D, Nakajo Y, Iihara K, Kataoka H, Yanamoto H. Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, for patients with diabetes mellitus type 2, induces tolerance to focal cerebral ischemia in non-diabetic, normal mice. *Brain Res*. 2013;1517:104-113.
76. Li PC, Liu LF, Jou MJ, Wang HK. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice. *BMC Neurosci*. 2016;17:37.
77. Zhang H, Liu Y, Guan S, Qu D, Wang L, Wang X, Li X, Zhou S, Zhou Y, Wang N, Meng J, Ma X. An orally active allosteric GLP-1 receptor agonist is neuroprotective in cellular and rodent models of stroke. *PLoS One*. 2016;11:e0148827.
78. Zhang H, Meng J, Zhou S, Liu Y, Qu D, Wang L, Li X, Wang N, Luo X, Ma X. Intranasal delivery of Exendin-4 confers neuroprotective effect against cerebral ischemia in mice. *AAPS J*. 2016;18:385-394.
79. Darsalia V, Mansouri S, Ortsäter H, Olverling A, Nozadze N, Kappe C, Iverfeldt K, Tracy LM, Grankvist N, Sjöholm Å, Patrone C. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in Type 2 diabetic rats. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:473-483.
80. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:1696-1705.
81. Ma M, Hasegawa Y, Koibuchi N, Toyama K, Uekawa K, Nakagawa T, Lin B, Kim-Mitsuyama S. DPP-4 inhibition with linagliptin ameliorates cognitive impairment and brain atrophy induced by transient cerebral ischemia in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:54.

82. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, Wang F, Shinko A, Wakamori T, Toyoshima A, Takeuchi H, Sasaki T, Sasada S, Kondo A, Borlongan CV, Matsumae M, Date I. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci.* 2013;14:21513-21524.
83. Tai J, Liu W, Li Y, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of a triple GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2018;1678:64-74. 3
84. Lin, H. T., Tsai, Y. F., Liao, P. L., & Wei, J. C. C. (2024). Neurodegeneration and stroke after semaglutide and tirzepatide in patients with diabetes and obesity. *JAMA Network Open*, 8(7). doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.
85. Steinzor, P., & Mattina, C. (2025). Semaglutide, tirzepatide cut dementia, stroke risk in type 2 diabetes. *American Journal of Managed Care (AJMC)*. Retrieved from <https://www.ajmc.com>
86. CiteDrive summary. (2024). Cohort study: GLP-1RAs semaglutide and tirzepatide associated with lower risk of dementia, stroke, and all-cause mortality in adults with type 2 diabetes and obesity. Retrieved from <https://citedrive.com55>
87. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & SUSTAIN-6 Investigators. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
88. Gerstein, H. C., Sattar, N., Rosenstock, J., Rydén, L., Buse, J. B., Bhatt, D. L., ... & SURPASS-CVOT Investigators. (2025). Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease (SURPASS-CVOT). *New England Journal of Medicine*, 392(5), 432-444. doi:10.1056/NEJMoa2501234
89. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., ... & SELECT Investigators. (2023). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity and established cardiovascular disease (SELECT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine*, 389(11), 944-957. doi:10.1056/NEJMoa2304173

**GLP-1 RA BAZLI
TEDAVİLER VE
OBSTRÜKTİF
UYKU APNE
SENDROMU
(OSAS)**

İN
DÜ
BÖ
B
M
T

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan parsiyel veya tam obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu durum intermittan hipoksi, uyku fragmantasyonu ve intratorasik basınçta belirgin dalgalanmalara yol açan, uyku ile ilişkili yaygın bir solunum bozukluğudur. Günümüzde dünya genelinde yaklaşık bir milyar erişkinin değişen derecelerde obstrüktif uyku apnesinden etkilendiği tahmin edilmekte olup bu durum OSAS'ı önemli bir küresel sağlık sorunu haline getirmektedir.

OSAS; aşırı gündüz uykululuğu, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve yaşam kalitesinde azalma gibi klinik sonuçların yanı sıra kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artış ile de ilişkilidir.

OSAS'ın patofizyolojisi multifaktöryeldir ve anatomik yatkınlık, uyku sırasında üst hava yolu nöromüsküler tonusunda azalma ve ventilatuvar kontrol instabilitesi gibi çeşitli mekanizmaları içerir . Obezite; boyun ve farengeal yapılarla yağ birikimi ile üst hava yolu daralmasına yol açması ve akciğer hacimlerini azaltması nedeniyle en önemli modifiye edilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte OSAS'ın obez olmayan bireylerde de görülebilmesi, kraniyofasiyal yapı özellikleri, üst hava yolu nöromüsküler kontrolü ve ventilatuvar kontrol instabilitesi gibi ek mekanizmaların da hastalık gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.

Mekanik bileşenlerinin ötesinde, OSAS günümüzde metabolik disfonksiyon ile yakından ilişkili sistemik bir hastalık olarak da değerlendirilmektedir. İntermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu; sempatik sinir sistemi aktivasyonu, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu artırarak insülin direnci, glukoz metabolizmasında bozulma ve kardiyometabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir . Bu nedenle OSAS ile obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişki, güncel araştırmaların önemli odak noktalarından biri haline gelmiştir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri ve OSAS

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), özellikle obezite ile ilişkili OSAS hastalarında apne-hipopne indeksinde (AHI) anlamlı azalma sağlayabilmektedir. Son fazı çalışılan 3 klinik çalışmada tirzepatid

tedavisi ile AHİ'de %50'den fazla azalma bildirilmiş olup bu ajanlar OSAS için potansiyel farmakolojik tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir.

OSAS popülasyonunda GLP-1 reseptör agonistleri ile yapılmış çalışmalar mevcut olmakla birlikte literatür henüz sınırlıdır ve çalışmaların büyük bölümü obezite ile ilişkili OSAS popülasyonunda gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda özellikle liraglutid, semaglutid ve tirzepatid üzerine yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir.

GLP-1 reseptör agonistlerinin OSAS üzerindeki etkisi büyük ölçüde aşağıdaki mekanizmalar ile açıklanmaktadır (Şekil 1):

1. Kilo kaybı
2. Üst hava yolu çevresindeki yağ dokusunun azalması
3. İnflamasyonun azalması ve metabolik iyileşme

Şekil 1. GLP-1 RA'ların OSAS üzerine olası etkileri



Kısaltmalar: AHİ: Apne-hipopne indeks, OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu

GLP-1 reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalar, özellikle obezite ile ilişkili OSAS hastalarında apne-hipopne indeksinde anlamlı azalma ve belirgin kilo kaybı sağlandığını göstermiştir; ancak mevcut kanıtlar sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır (Tablo 1).

GLP-1 RA BAZLI TEDAVILER VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

Tablo 1. OSAS'da GLP-1 RA bazlı tedavi Çalışmaları (Özet Tablo)

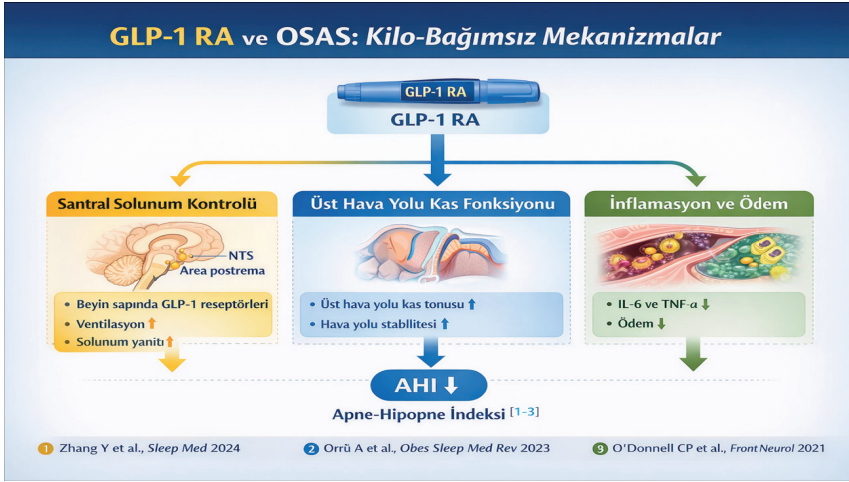
Çalışma	İlaç	Popülasyon	Tasarım	Ana sonuç
Blackman et al., 2016	Liraglutide	Obezite + orta-ağır OSAS	Randomize, plasebo kontrollü	AHI'de anlamlı azalma ve belirgin kilo kaybı
O'Donnell et al., 2023	Liraglutide	Obezite ve OSAS	Randomize çalışma	AHI'de düşüş, kilo kaybı ile ilişkili iyileşme
Malhotra et al., 2024 – SUR-MOUNT-OSA	Tirzepatide	Obezite + orta-ağır OSAS	Faz 3 RCT (2 paralel çalışma)	AHI'de %50–60 azalma, bazı hastalarda remisyon
ROMANCE trial	Liraglutide	Tip 2 DM + OSAS	Randomize faktöriyel tasarım	GLP-1 RA ile kilo kaybı ve AHI iyileşmesi araştırıldı
2024 Meta-analiz (6 çalışma)	GLP-1 RA	Obezite ve OSAS	Sistemik derleme	AHI -9.48 olay/saat, kilo -10.9 kg
2024 Sistemik derleme (RCT)	GLP-1 RA / Tirzepatide	Orta-ağır OSAS	Meta-analiz	AHI -16.6 olay/saat, SBP düşüşü

Kısaltmalar: AHI: Apne-hipopne indeks, OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu

Mevcut klinik çalışmaların büyük çoğunluğu obez veya fazla kilolu OSAS hastalarında yapılmıştır. Normal vücut kitle indeksine sahip OSAS hastalarında GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğini değerlendiren klinik çalışma verileri henüz sınırlıdır.

GLP-1 reseptör agonistlerinin OSAS üzerindeki etkisinin yalnızca kilo kaybına bağlı olmadığı; santral solunum kontrolü, üst hava yolu kas fonksiyonu ve inflamasyon üzerinde doğrudan etkiler yoluyla da apne-hipopne indeksini azaltabileceği öne sürülmektedir (Şekil 2).

Şekil 2. GLP-1RA bazlı tedavilerin OSAS'da kilo kaybından bağımsız olası mekanizmalar



Kısaltmalar: NTS: Nükleus traktus soliteri, AHI: Apne-hipopne indeksi

GLP-1 temelli tedavilerin obstrüktif uyku apnesi üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar hızla artmaktadır. Halen devam eden faz 3 çalışmalar arasında oral GLP-1 agonisti orforglipronu değerlendiren ATTAIN-OSA ve üçlü inkretin agonisti retatrutideyi içeren TRIUMPH programı yer almakta olup, bu çalışmaların primer sonlanım noktası apne-hipopne indeksindeki değişimdir (Tablo 2).

Tablo 2. Devam Eden GLP-1 RA bazlı tedavi çalışmaları (OSAS)

Çalışma	İlaç	Tasarım	Popülasyon	Primer sonlanım	Tahmini bitiş
ATTAIN-OSA (NCT06649045)	Orforglipron (oral GLP-1 RA)	Faz 3, randomize, plasebo kontrollü	Obez veya fazla kilolu orta-ağır OSAS	AHI değişimi	2026
TRIUMPH programı (NCT05929079)	Retatrutide (GLP-1/GIP/Glukagon tri-agonist)	Faz 3, çok merkezli	Obezite + OSAS alt kohortu	AHI ve kilo değişimi	2026
Semaglutide real-world study (NCT07281196)	Semaglutide	Gözlemsel çalışma	Tip 2 DM + obezite + OSAS	AHI değişimi	Devam ediyor
AD109 + GLP-1 çalışması (NCT06400615)	GLP-1 RA kullanan OSAS hastaları	Faz 2	OSAS + obezite		

GLP-1 RA BAZLI TEDAVILER VE OBSTRÜKTIF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

Kısaltmalar: AHI: Apne-hipopne indeksi, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Tirzepatid, Semaglutid ve Liraglutid: Obstrüktif Uyku Apnesi Üzerine Klinik Çalışmalar

Tirzepatid ve OSA

• SURMOUNT-OSA Faz 3 Çalışmaları (NEJM, 2024; Nature Medicine, 2026)

o Hasta grubu: Obezite ve orta-şiddetli OSA tanılı bireyler.

o Sonuçlar:

- Apne-Hipopne İndeksi (AHI) anlamlı şekilde azaldı.
- Kardiyometabolik risk faktörlerinde (kan basıncı, glisemik kontrol) iyileşme görüldü.
- PAP (pozitif hava yolu basıncı) tedavisi alan ve almayan gruplarda benzer fayda sağlandı.

Semaglutid ve OSA

• Retrospektif Analiz (Medical Research Archives, 2025)

o Semaglutid kullanan obez bireylerde uyku kalitesinde iyileşme ve AHI'de azalma eğilimi raporlandı.

• Devam Eden Klinik Çalışma (NCT07281196, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2025)

o Obezite ve Tip 2 diyabetli OSA hastalarında semaglutidin etkisi araştırılmakta. Henüz sonuçlar yayımlanmadı.

• Scoping Review (Pharmacy, 2024)

o GLP-1 agonistlerinin OSA üzerine etkileri incelendi; semaglutid için kanıtlar sınırlı ama potansiyel umut verici.

Liraglutid ve OSA

• ROMANCE Çalışması (BMJ Open, 2020 – protokol)

o Tip 2 diyabet ve OSA hastalarında liraglutid + CPAP kombinasyonu ile AHI üzerine etkiler araştırılmakta.

• Exploratory Analysis (Clin Obes, 2026)

o Obez bireylerde liraglutid kullanımının OSA semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirildi.

• Meta-analiz (Journal of Translational Medicine, 2025)

o GLP-1 agonistlerinin OSA'da kilo kaybı üzerinden dolayı fayda sağladığı, liraglutid için sınırlı ama pozitif sonuçlar bulunduğu belirtildi.

Karşılaştırmalı Tablo

İlaç	Çalışma / Kaynak	Hasta Grubu	Ana Bulgular	Kanıt Düzeyi
Tirzepatid	SURMOUNT-OSA (NEJM 2024, Nature Med 2026)	Obez + orta-şiddetli OSA	AHI azalması, kardiyometabolik iyileşme	Yüksek
Semaglutid	Retrospektif analiz (2025), devam eden NCT07281196	Obez + T2DM + OSA	Uyku kalitesi artışı, AHI'de azalma eğilimi	Orta, sonuçlar bekleniyor
Liraglutid	ROMANCE protokol (BMJ Open), Clin Obes 2026, meta-analiz 2025	Obez + T2DM + OSA	Yaşam kalitesi artışı, kilo kaybı ile dolaylı fayda	Erken aşama

Akademik Değerlendirme

- **Tirzepatid:** Şu anda OSA için en güçlü klinik kanıtı sunmaktadır.
- **Semaglutid:** Potansiyeli yüksek, ancak sonuçlar henüz sınırlı ve devam eden çalışmalardan gelecek veriler kritik olacaktır.
- **Liraglutid:** Daha erken aşamada, ancak kilo kaybı ve yaşam kalitesi üzerinden dolaylı fayda sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Punjabi NM, et al. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:136–143. DOI:10.1513/pats.200709-155MG
2. Peppard PE, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177:1006–1014. DOI:10.1093/aje/kws342
3. Benjafield AV, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7:687–698. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
4. Somers VK, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. Circulation. 2008;118:1080–1111. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107189375
5. Eckert DJ, et al. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Lancet. 2013;383:736–747. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60156-6
6. Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among

GLP-1 RA BAZLI TEDAVILER VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

- middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230–1235. DOI:10.1056/NEJM199304293281704
7. Ryan S, et al. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in obstructive sleep apnea. *Arch Physiol Biochem.* 2005;111:271–278. DOI:10.1080/13813450500437571
 8. Reutrakul S, et al. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest.* 2017;152:1070–1086. DOI:10.1016/j.chest.201705.009
 9. Blackman A, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea. *Int J Obes.* 2016;40:1310–1319. DOI:10.1038/ijo.2016.52
 10. Malhotra A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med.* 2024;390:205–216. DOI:10.1056/NEJMoa2314002
 11. Zhang Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2024;111:112–119. DOI:10.1016/j.sleep.2024.01.012
 12. O'Donnell CP, et al. Effects of liraglutide on obstructive sleep apnea severity and cardiometabolic risk in individuals with obesity. *Sleep.* 2023;46:zsad093. DOI:10.1093/sleep/zsad093
 13. Fritsche A, et al. Liraglutide and lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea: the ROMANCE randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1955–1964. DOI:10.1111/dom.14450
 14. Khan MA, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Metabolites.* 2024;14:88. DOI:10.3390/metabo14020088
 15. Drucker DJ, et al. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Cell Metab.* 2018;27:740–756. DOI:10.1016/j.cmet.2018.03.001
 16. Eli Lilly and Company. A study of orforglipron in participants with obesity or overweight and obstructive sleep apnea (ATTAIN-OSA). *ClinicalTrials.gov.* 2024. Identifier: NCT06649045. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649045>
 17. Eli Lilly and Company. A study of retatrutide (LY3437943) in participants with obesity or overweight (TRIUMPH clinical program). *ClinicalTrials.gov.* 2023. Identifier: NCT05929079. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929079>
 18. Novo Nordisk. Real-world study evaluating semaglutide in patients with obesity, type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *ClinicalTrials.gov.* 2025. Identifier: NCT07281196. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07281196>

19. Apnimed. A study evaluating AD109 therapy in obstructive sleep apnea including patients treated with GLP-1 receptor agonists. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06400615). 2024. Identifier: NCT06400615. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06400615>
20. Malhotra, A., Grunstein, R. R., Fietze, I., Weaver, T. E., Redline, S., Azarbarzin, A., ... & SURMOUNT-OSA Investigators. (2024). Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *New England Journal of Medicine*, 391(13), 1193–1205.
21. Malhotra, A., Grunstein, R., Azarbarzin, A., Sands, S., Somers, V. K., Aronne, L. J., ... & Bednarik, J. (2026). Tirzepatide on obstructive sleep apnea-related cardiometabolic risk: secondary outcomes of the SURMOUNT-OSA trial. *Nature Medicine*, 32, 653–659.
22. Le, K. D. R., Le, K., & Foo, F. (2024). The impact of GLP-1 receptor agonists on obstructive sleep apnoea: A scoping review. *Pharmacy*, 12(1), 11.
23. Baser, O., Lu, Y., Chen, S., & Baser Mergen, E. (2025). Tirzepatide and semaglutide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity: A retrospective analysis. *Medical Research Archives*, 13(1).
24. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). (2025). Semaglutide effects on sleep apnea in patients with type 2 diabetes/obesity and comorbid OSA (NCT07281196).
25. Wolsing, S. K., Altintas Dogan, A. D., Juhl, C. B., Hess, S., Jensen, T.T., Bladbjerg, E. M., & Hilberg, O. (2026). Exploratory analysis of liraglutide effects on obstructive sleep apnea and health-related quality of life. *Clinical Obesity*, 16(2), e70079.
26. Yang, R., Zhang, L., Guo, J., Wang, N., Zhang, Q., Qi, Z., Wu, L., Qin, L., & Liu, T. (2025). GLP-1 receptor agonists for obstructive sleep apnea in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 23, 389.
27. Sprung, V. S., Kemp, G. J., Wilding, J. P. H., Adams, V., Murphy, K., Burgess, M., ... & Manuel, A. (2020). ROMANCE trial protocol: Liraglutide with or without CPAP in T2DM and OSA. *BMJ Open*, 10(7).

**GLP-1 RA BAZLI
TEDAVİLER VE
OSTEOARTRİT**

BÖLÜM
B
T

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OSTEOARTRİT

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), dünya genelinde en yaygın kas-iskelet sistemi hastalıklarından biri olup özellikle ileri yaş popülasyonunda ağrı, fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir. Geleneksel olarak kıkırdak dokusunun mekanik aşınması ile ilişkili dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da, güncel çalışmalar osteoartritin inflamatuvar, metabolik ve hücrel stres mekanizmalarını içeren kompleks bir patofizyolojiye sahip olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda özellikle obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom ile osteoartrit arasındaki güçlü ilişki, hastalığın yalnızca mekanik yük artışı ile açıklanamayacağını ortaya koymuştur. Bu nedenle literatürde giderek daha fazla kabul gören **“metabolik osteoartrit”** kavramı, sistemik metabolik bozuklukların osteoartrit gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunduğunu ifade etmektedir.

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), başlangıçta tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş olup glisemik kontrolü iyileştirmeleri, belirgin kilo kaybı sağlamaları ve inflamasyonu azaltmaları nedeniyle metabolik hastalıkların tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar GLP-1 reseptörlerinin kondrositler ve eklem dokularında da eksprese edildiğini göstermiştir. Bu bulgu, GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit patogenezini doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Osteoartritte Metabolik ve İnflamatuvar Mekanizmalar

Osteoartrit patogenezinde inflamasyon ve metabolik faktörlerin rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Adipoz dokudan salınan adipokinler, düşük dereceli sistemik inflamasyon ve lipotoksisite kondrosit fonksiyonlarını etkileyerek ekstraselüler matris yıkımını hızlandırabilir. Bu süreçte TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler önemli rol oynamaktadır.

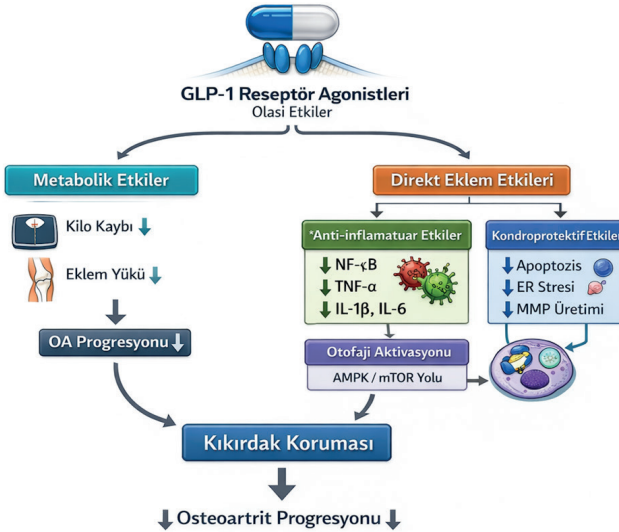
Ayrıca osteoartritli eklemlerde matris metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu artmakta ve bu durum tip II kollajen ve agrekan gibi kıkırdak matris bileşenlerinin yıkımına yol açmaktadır. Kondrosit apoptozisi, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresinin artması da kıkırdak dokusunun dejenerasyonunda önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır.

GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Moleküler Etkileri

Deneysel çalışmalar GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit patogenezinde rol oynayan birçok moleküler süreci modüle edebildiğini göstermektedir. GLP-1 reseptör aktivasyonu NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonu ile TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabilmektedir. Bunun sonucunda inflamasyon baskılanmakta ve kıkırdak dokusunda matris yıkımı sınırlanmaktadır.

GLP-1 reseptör agonistlerinin ayrıca endoplazmik retikulum stresini azaltarak kondrosit apoptozisini baskıladığı ve osteoartrit progresyonunu yavaşlatabildiği deneysel modellerde gösterilmiştir. Bunun yanı sıra AMPK-mTOR sinyal yolu aracılığıyla otofajinin aktive edilmesi, kondrositlerin stres koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırarak hücrel homeostazın korunmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizmaların birleşik etkisi sonucunda GLP-1 reseptör agonistleri kıkırdak bütünlüğünün korunmasına ve osteoartrit progresyonunun yavaşlamasına katkıda bulunabilecek potansiyele sahip görünmektedir (Şekil 1).

Şekil 1. GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit üzerindeki olası etkileri.



Kısaltmalar: OA: Osteoartrit, ER: Endoplazmik retikulum, MMP: matris metalloproteinaz AMPK: Adenozin monofosfat aktive protein kinaz, mTOR: Mammalian target of rapamycin

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OSTEOARTRİT

GLP-1 reseptör agonistleri osteoartrit patogenezi hem metabolik hem de doğrudan eklem düzeyindeki mekanizmalar aracılığıyla etkileyebilir. Metabolik etkiler kilo kaybı ve sistemik inflamasyonun azalması yoluyla eklem üzerine binen mekanik yükün azalmasını sağlayabilir. Eklem dokularında ise GLP-1 reseptör aktivasyonu NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonu ile TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabilir. Ayrıca matris metalloproteinaz üretiminin baskılanması, kondrosit apoptozisinin azalması ve otofajinin aktivasyonu kırık dokusunun korunmasına katkıda bulunabilir.

Metabolik Etkiler ve Dolaylı Mekanizmalar

GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit üzerindeki etkileri yalnızca eklem dokusundaki doğrudan biyolojik etkiler ile sınırlı değildir. Obezite osteoartrit için en önemli modifiye edilebilir risk faktörlerinden biri olup hem mekanik yük artışı hem de metabolik inflamasyon aracılığıyla hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır.

GLP-1 reseptör agonistlerinin sağladığı belirgin kilo kaybı, eklem üzerine binen mekanik yükün azalmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca metabolik inflamasyonun azalması, adipokin dengesinin düzelmesi ve insülin direncinin iyileşmesi osteoartrit patofizyolojisini dolaylı olarak etkileyebilir.

Klinik Çalışmalar ve Mevcut Kanıtlar

Preklinik çalışmalar GLP-1 reseptör agonistlerinin kondroprotektif ve antiinflamatuvar etkilerine ilişkin önemli veriler sunmaktadır. Ancak insan çalışmalarından elde edilen klinik kanıtlar henüz sınırlıdır.

Gözlemsel kohort çalışmalarında GLP-1 reseptör agonisti kullanan hastalarda osteoartrit ile ilişkili semptomların ve cerrahi gereksiniminin daha düşük olabileceğine dair bulgular bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların çoğu gözlemsel nitelikte olup, GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit tedavisindeki potansiyel rolünü net olarak belirlemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Literatürde yer alan deneysel ve klinik çalışmaların özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Osteoartritte GLP-1 RA'ların olası etkilerini araştıran deneysel ve klinik çalışmalar

Çalışma (Yıl)	Model / Popülasyon	GLP-1 Reseptör Agonisti	Temel Bulgular
Chen ve ark. (2018)	Rat osteoartrit modeli ve kondrosit kültürü	GLP-1 reseptör agonisti	GLP-1R aktivasyonu ER stresini ve kondrosit apoptozisini azaltmıştır.
Mei ve ark. (2019)	İnsan primer kondrositleri	Liraglutid	NF-κB yolunun inhibisyonu ile inflamasyon ve matriks yıkımı baskılanmıştır.
Li ve ark. (2019)	İnsan kondrosit hücre hattı	Liraglutid	TNF-α kaynaklı kırıkta matriks degradasyonu ve oksidatif stres azalmıştır.
Tong ve ark. (2019)	İn vitro kondrosit modeli	Exenatid / Lixisenatid	NF-κB sinyal yolunun baskılanması ile inflamatuvar sitokin üretimi azalmıştır.
Que ve ark. (2019)	Deneysel osteoartrit hayvan modeli	Liraglutid	GLP-1 R ekspresyonunun artışı ile kırıkta dejenerasyonu azalmıştır.
Meurot ve ark. (2022)	Fare osteoartrit modeli	Liraglutid	İntraartiküler uygulama sonrası analjezik etki ve inflamasyon azalması gösterilmiştir.
Liu ve ark. (2023)	Osteoartrit kondrosit modeli	GLP-1 reseptör agonisti	AMPK-mTOR yolunun aktivasyonu ile otofaji artmış ve hücre stres azalmıştır.
Shanghai OA Cohort (2023)	Diz osteoartritli >40.000 birey	GLP-1 RA sınıfı	GLP-1 RA kullanan hastalarda cerrahi gereksinimi ve semptom progresyonu daha düşük bulunmuştur.
Zhang ve ark. (2024)	AGEs ile uyarılmış kondrosit modeli	Liraglutid	RAGE sinyal yolunun inhibisyonu ile inflamasyon ve hücre apoptozisi azalmıştır.
Frontiers sistematik derlemesi (2025)	Preklinik ve klinik çalışmalar	GLP-1 reseptör agonistleri	Antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkiler rapor edilmiştir.
Cheng ve ark. (2025)	Sistematik derleme	GLP-1 RA sınıfı	Kilo kaybı ve metabolik iyileşme yoluyla osteoartrit progresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir.
Prospektif metabolik OA çalışmaları (2024-2025)	Obezite ile ilişkili osteoartrit	GLP-1 RA	Kilo kaybı ve inflamasyon azalması ile eklem semptomlarında iyileşme bildirilmiştir.

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OSTEOARTRİT

Kısaltmalar: GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti, NF-κB: Nuclear factor kappa-B, AMPK: Adenozin monofosfat aktive protein kinaz, mTOR: Mammalian target of rapamycin AGEs: Advanced glycation end products, RAGE: Receptor for advanced glycation end products (7-12)

Tirzepatid, Semaglutid ve Liraglutidin Osteoartrit Çalışma Sonuçları

Tirzepatid

- **STOP KNEE-OA (NCT06191848):** Melbourne Üniversitesi tarafından yürütülen bu çalışma, obezite ve diz osteoartriti olan hastalarda tirzepatidin diz protezi ihtiyacını azaltıp azaltmadığını araştırmaktadır. Henüz sonuçlar yayımlanmamıştır, ancak hedef **ağrı kontrolü ve cerrahi gereksinimin azaltılmasıdır.**
- **ACR verileri:** Tirzepatid kullanan obez bireylerde **kas-iskelet ağrısında azalma** ve analjezik kullanımında düşüş gözlenmiştir.

Semaglutid

- **STEP 9 Faz 3 Çalışması (NEJM, 2024):** 407 obez ve orta derecede diz osteoartriti olan hastada 68 hafta boyunca semaglutid 2.4 mg kullanımı incelendi.
 - o Ortalama **%15 kilo kaybı**
 - o **Diz ağrısında anlamlı azalma**
 - o **Fiziksel fonksiyonlarda iyileşme**
- Semaglutid, obeziteye bağlı osteoartritte hem **ağrı kontrolü** hem de **fonksiyonel kapasiteyi artırma** açısından umut verici bulunmuştur.

Liraglutid

- **BMJ Open (2019, Protokol):** Liraglutidin obezite ve diz osteoartriti olan hastalarda **kilo kaybı ve ağrı üzerine etkilerini** inceleyen randomize kontrollü çalışmanın tasarımı yayımlandı.
- **Lasare Faz I Çalışması (2024):** İntra-artiküler liraglutid uygulaması güvenli ve tolere edilebilir bulundu. Bu yaklaşım, osteoartritin doğal seyrini değiştirme potansiyeli taşımaktadır.
- Liraglutid, sinovyal dokuda inflamasyonu azaltma ve hastalık modifikasyonu açısından araştırılmaktadır.

Karşılaştırmalı Tablo

İlaç	Çalışma	Hasta Grubu	Ana Bulgular	Kanıt Düzeyi
Tirzepatid	STOP KNEE-OA (devam ediyor)	Obez + diz OA	Cerrahi ihtiyacını azaltma hedefi, erken verilerde ağrı azalması	Henüz sonuç yok
Semaglutid	STEP 9 (NEJM, 2024)	407 obez + diz OA	Kilo kaybı, ağrı azalması, fonksiyon artışı	Yüksek
Liraglutid	BMJ Open protokol + Lasare Faz I	Obez + diz OA	Güvenli, intra-artiküler kullanımda umut verici	Erken aşama

Akademik Değerlendirme

- **Semaglutid:** Şu anda osteoartrit için en güçlü klinik kanıtı sunmaktadır.
- **Tirzepatid:** Potansiyeli yüksek, ancak sonuçlar beklenmektedir.
- **Liraglutid:** Sistemik ve intra-artiküler uygulama araştırılmakta, erken güvenlik verileri olumlu.

Sonuç

GLP-1 reseptör agonistleri inflamasyonun baskılanması, kondrosit apoptozisinin azaltılması, otofajinin artırılması ve metabolik risk faktörlerinin iyileştirilmesi gibi çok yönlü etkileri nedeniyle osteoartrit patogenezi etkileyebilecek umut verici ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte osteoartrit heterojen bir hastalık olup farklı fenotiplere sahip hasta gruplarında tedaviye yanıt değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle GLP-1 reseptör agonistlerinin osteoartrit tedavisindeki potansiyel rolünü belirlemek için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Chen J, Xie JJ, Shi KS, Gu YT, Wu CC, Xuan J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis.* 2018;9:212. DOI: 10.1038/s41419-017-0217-y.

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLER VE OSTEOARTRİT

2. Mei Y, Liu L, Wang B, et al. Liraglutide suppresses TNF- α -induced extracellular matrix degradation in human chondrocytes via inhibition of NF- κ B signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;514:1092-1098. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.014
3. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Liraglutide attenuates inflammatory injury and extracellular matrix degradation in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;514:1092-1098. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.014
4. Tong Y, Lin S, Chen D, et al. GLP-1 receptor signaling attenuates inflammatory responses in chondrocytes through inhibition of the NF- κ B pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234:20462-20472. DOI: 10.1002/jcp.28630
5. Que W, Su Y, Wang J, et al. Liraglutide ameliorates cartilage degeneration in experimental osteoarthritis via modulation of inflammatory signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2019;72:76-84. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.046
6. Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep.* 2022;12:1567. DOI: 10.1038/s41598-022-05323-7
7. Liu W, Chen C, Zhang X, et al. Activation of GLP-1 receptor signaling stimulates autophagy via AMPK-mTOR pathway in osteoarthritis chondrocytes. *Biomed Pharmacother.* 2023;162:115595. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115595
8. Wang Y, Zhang H, et al. Association between GLP-1 receptor agonist use and outcomes in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1234-1241. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-224178
9. Zhang H, Wang Y, Zhang Y, et al. Liraglutide ameliorates inflammation and apoptosis via inhibition of RAGE signaling in AGEs-induced chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25:112. DOI: 10.1186/s12891-024-07112-3
10. Zhou Y, Wang X, et al. Metabolic modulation of osteoarthritis: potential role of GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1358210. DOI: 10.3389/fendo.2024.1358210
11. Li Z, Chen Y, et al. Potential therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in osteoarthritis: mechanisms and clinical implications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1627691. DOI: 10.3389/fphar.2025.1627691
12. Cheng J, Solomon T, Cicuttini FM, Lim YZ. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in osteoarthritis: a systematic review of preclinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2025;7:100567. DOI: 10.1016/j.ocarto.2025.100567

13. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., ... & Rubino, D. M. (2024). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity and knee osteoarthritis: The STEP 9 trial. *New England Journal of Medicine*, 390(2), 123–134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308380>
14. University of Melbourne. (2023). STOPKNEE Osteoarthritis Trial: Tirzepatide for prevention of knee replacement in obese patients with osteoarthritis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06191848). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov>
15. Christensen, R., Astrup, A., Bliddal, H., & Ravn, S. (2019). Liraglutide for weight management in patients with knee osteoarthritis: Protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open*, 9(3), e024857. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024857>
16. Lasare, L., et al. (2024). Intra-articular liraglutide: A phase I study of safety and tolerability in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(4), 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.01.005>
17. Osteoarthritis Research Society International (OARSI). (2024). GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis: Emerging therapeutic strategies. *Osteoarthritis and Cartilage*, 32(Suppl 1), S45–S52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.02.010>

**GLP-1 RA BAZLI
TEDAVİLERİN
TIP 1 DİYABETTE
POTANSİYEL
KULLANIMI**

İN
DÜ
BO
B
S
T

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN TİP 1 DİYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI

GİRİŞ

Tip1diyabet(T1D), pankreatik β -hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Günümüzde bazal ve hızlı etkili insülin analoglarının geliştirilmesi, sürekli glukoz izleme sistemleri ve hibrit kapalı döngü insülin pompa teknolojileri sayesinde glisemik kontrol önemli ölçüde iyileşmiştir. Bununla birlikte birçok hastada hedeflenen glisemik değerlere ulaşmak hâlâ güçtür ve hipoglisemi, glisemik varyabilite, kilo artışı ve insülin direnci gibi sorunlar klinik yönetimi zorlaştırmaktadır.

Bu nedenle son yıllarda insülin tedavisine ek olarak kullanılabilecek adjunktif farmakolojik tedaviler üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri, amilin analogları ve inkretin temelli tedaviler bu yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Özellikle inkretin temelli tedaviler metabolik etkileri ve kilo kaybı sağlayıcı özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), intestinal L hücrelerinden salgılanan bir inkretin hormonudur ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve iştahı azaltır. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) bu fizyolojik etkileri farmakolojik olarak taklit ederek glisemik kontrolü iyileştirir ve kilo kaybı sağlar. Bu ajanlar tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda tip 1 diyabette insülin tedavisine ek olarak kullanımları da araştırılmaktadır.

Ayrıca yeni geliştirilen dual (GLP-1/GIP) ve triple (GLP-1/GIP/glukagon) agonistler, metabolik regülasyonda birden fazla yolu hedefleyerek daha güçlü metabolik etkiler ortaya koyabilmektedir. Bu nedenle inkretin temelli tedavilerin T1D'deki potansiyel rolü güncel araştırmaların önemli bir alanını oluşturmaktadır.

İnkretin Sistemi ve Fizyolojik Etkileri

İnkretin sistemi gastrointestinal sistemden salgılanan hormonların pankreatik hormon sekresyonunu modüle etmesi ile karakterizedir. En önemli inkretin hormonları GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP)'tir.

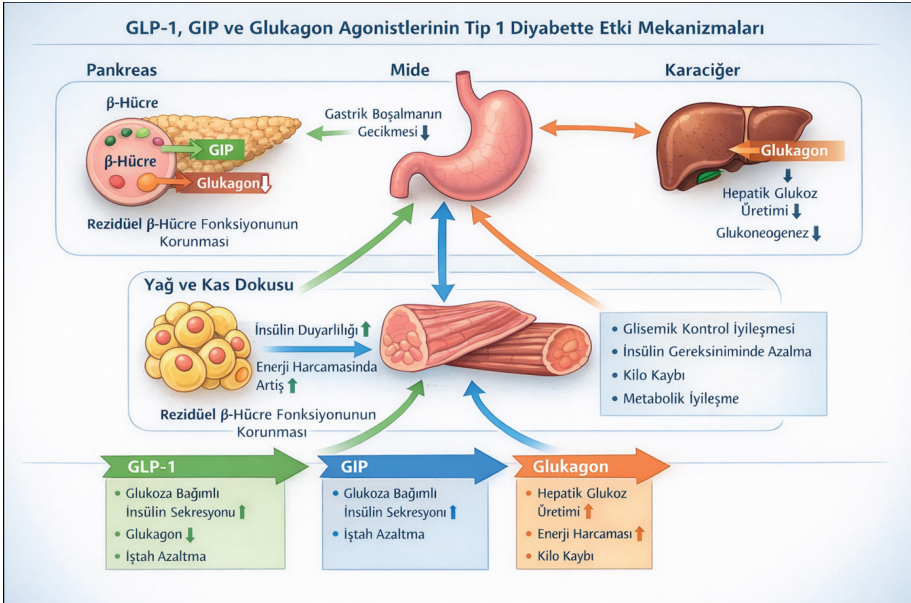
GLP-1 intestinal L hücrelerinden salgılanırken GIP duodenum ve jejunumdaki K hücrelerinden salgılanır. Her iki hormon da pankreatik β -hücreleri üzerinde etkili olarak glukozu bağımlı insülin sekresyonunu artırır. Bunun yanı sıra GLP-1 glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve iştahı azaltır.

Tip 2 diyabette inkretin etkisinin azaldığı bilinmektedir ve bu nedenle GLP-1 reseptör agonistleri önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Tip 1 diyabette ise β -hücre kaybı nedeniyle inkretin etkisinin sınırlı olduğu düşünülse de özellikle rezidüel β -hücre fonksiyonunun bulunduğu erken evre hastalarda inkretin temelli tedavilerin fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir.

GLP-1 Temelli Agonistlerin Etki Mekanizmaları

GLP-1 temelli agonistlerin metabolik etkileri pankreas, gastrointestinal sistem, karaciğer ve periferik dokular üzerinde çok yönlüdür. Bu mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. GLP-1, GIP ve glukagon agonistlerinin tip 1 diyabette metabolik etkileri



Pankreas düzeyinde GLP-1 reseptör aktivasyonu glukozu bağımlı insülin sekresyonunu artırırken glukagon sekresyonunu baskılayabilir. Bazı deneysel çalışmalar inkretin temelli tedavilerin rezidüel β -hücre fonksiyonunun korunmasına katkıda bulunabileceğini öne

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN TİP 1 DİYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI

sürmektedir .

Gastrointestinal sistemde gastrik boşalmanın gecikmesi ve iştahın azalması postprandiyal gliseminin kontrolüne katkı sağlar. Karaciğer düzeyinde hepatik glukoz üretiminin baskılanması ve glukoneogenezde azalma gözlenebilir. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığının artması metabolik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunabilir .

Mono, Dual ve Triple Agonistlerin Farmakolojik Özellikleri

İncretin temelli tedaviler, farmakolojik hedeflerine göre **mono, dual ve triple agonistler** olarak sınıflandırılabilir. Bu ajanların reseptör hedefleri ve metabolik etkileri **Tablo 1'de** karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Mono, dual ve triple incretin reseptör agonistlerinin reseptör hedefleri ve metabolik etkilerinin karşılaştırılması.

Özellik	Mono agonistler	Dual agonistler	Triple agonistler
Reseptör hedefi	GLP-1	GLP-1 + GIP	GLP-1 + GIP + glukagon
Örnek ajanlar	Liraglutid, semaglutid	Tirzepatid	Retatrutid
İnsülin sekresyonu	↑	↑↑	↑↑
Glukagon baskılanması	↑	↑	değişken
Gastrik boşalma	gecikir	gecikir	gecikir
Kilo kaybı	orta	yüksek	çok yüksek
T1D klinik veri	mevcut	sınırlı	çok sınırlı

Mono agonistler, **GLP-1 reseptörünü hedefleyen klasik incretin temelli ajanlardır** ve liraglutid, semaglutid, dulaglutid ve eksenatid bu grupta yer almaktadır. Bu ajanlar pankreatik β -hücrelerde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken glukagon sekresyonunu baskılayabilir, gastrik boşalmayı geciktirebilir ve iştahı azaltabilir .

Dual agonistler ise **GLP-1 ve GIP reseptörlerini eş zamanlı olarak aktive eder**. Bu sınıfın en önemli temsilcisi **tirzepatid** olup özellikle kilo kaybı ve glisemik kontrol üzerinde güçlü etkiler göstermiştir. GLP-1 ve GIP sinyallerinin birlikte aktivasyonu pankreatik hormon sekresyonu ve enerji metabolizması üzerinde sinerjistik etkiler oluşturabilir.

Triple agonistler ise **GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini birlikte hedefleyen** yeni nesil moleküllerdir. Bu ajanlar enerji harcamasını artırma, kilo kaybını hızlandırma ve metabolik kontrolü iyileştirme potansiyeline sahiptir. **Retatrutid**, bu grupta en çok çalışılan moleküllerden biridir ve erken faz klinik çalışmalarda belirgin kilo kaybı ve metabolik iyileşme sağlamıştır.

Mono agonistler için tip 1 diyabette **randomize kontrollü çalışmalar mevcut olmakla birlikte**, dual ve triple agonistler için klinik veriler henüz sınırlıdır. Bununla birlikte bu ajanların özellikle **obezite veya insülin direncinin eşlik ettiği tip 1 diyabet fenotipinde** gelecekte önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Tip 1 Diyabette Potansiyel Klinik Kullanım Alanları

GLP-1 temelli agonistlerin **tip 1 diyabette kullanımı henüz standart bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmemektedir**. Bununla birlikte bazı hasta alt gruplarında potansiyel fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu klinik durumlar **Tablo 2'de** özetlenmiştir.

Tablo 2. GLP-1 temelli agonistlerin tip 1 diyabette potansiyel kullanım alanları

Klinik durum	Olası fayda	Klinik gerekçe
Obez tip 1 diyabet	Kilo kaybı	İştah azalması
İnsülin direnci (double diyabet)	İnsülin dozunun azalması	İnsülin duyarlılığında artış
Postprandiyal hiperglisemi	Glisemik kontrolün iyileşmesi	Gastrik boşalmanın gecikmesi
Yüksek insülin gereksinimi	İnsülin dozunun azalması	Metabolik etkilerin iyileşmesi
Erken tip 1 diyabet	Daha iyi glisemik kontrol	Rezidüel β -hücre fonksiyonu

Özellikle **obezite veya fazla kilonun eşlik ettiği tip 1 diyabet hastalarında**, GLP-1 reseptör agonistlerinin kilo kaybı ve iştah azalması üzerindeki etkileri önemli bir avantaj sağlayabilir.

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN TİP 1 DİYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI

Benzer şekilde, insülin direncinin eşlik ettiği ve “**double diyabet**” olarak tanımlanan fenotipte bu ajanların insülin duyarlılığını artırıcı etkileri klinik açıdan yararlı olabilir .

Postprandiyal hipergliseminin belirgin olduğu hastalarda **gastrik boşalmanın gecikmesi ve glukagon sekresyonunun baskılanması** yoluyla glisemik kontrol iyileşebilir . Ayrıca günlük insülin gereksinimi yüksek olan bireylerde **toplam insülin dozunun azaltılmasına katkıda bulunabilir.**

Bununla birlikte gastrik boşalma gecikmesinin premeal insülinlerin doz ve uygulama zamanı üzerine bilinmeyen etkisi , gastroparezi riskinde muhtemel artış olabileceği endişesi, **ketoasidoz riski, gastrointestinal yan etkiler ve uzun dönem güvenlilik verilerinin sınırlı olması** nedeniyle bu tedavilerin dikkatli hasta seçimi ile uygulanması gerekmektedir.

GLP-1 RA ve Amilin Analoglarının Klinik Çalışmaları

Tirzepatid

Tirzepatid, hem GLP-1 hem de glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptörlerini aktive eden çift agonisttir. Tip 1 diyabet hastalarında yapılan erken dönem çalışmalarda, tirzepatidin glisemik kontrolü iyileştirdiği ve kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir. Ancak, hipoglisemi riski ve insülin dozlarında ayarlama gerekliliği gibi konular daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Liraglutid

Liraglutid, FDA tarafından Tip 2 diyabet tedavisi için onaylanmış bir GLP-1 RA'dır. Tip 1 diyabetli bireylerde yapılan ADJUNCT ONE ve ADJUNCT TWO çalışmaları, liraglutidin HbA1c düzeylerini düşürdüğünü ve kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Ancak, hipoglisemi ve gastrointestinal yan etkiler gözlemlenmiştir.

Semaglutid

Semaglutid, haftalık enjeksiyon şeklinde uygulanan uzun etkili bir GLP-1 RA'dır. Tip 1 diyabetli bireylerde yapılan çalışmalarda, semaglutidin glisemik kontrolü iyileştirdiği ve kilo kaybı sağladığı bildirilmiştir. Ancak, ketoasidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Retatrutid

Retatrutid, GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini hedefleyen yeni nesil bir tri-agonisttir. Tip 1 diyabet üzerine etkileri henüz erken klinik aşamalarda araştırılmaktadır. İlk sonuçlar, glisemik kontrol ve kilo kaybı açısından umut vericidir.

Amilin Analogları

Amilin, pankreas beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur ve glukoz homeostazında rol oynar. Pramlintid, FDA tarafından onaylanmış bir amilin analogudur ve Tip 1 diyabet tedavisinde insülin ile birlikte kullanılabilir. Pramlintid, postprandiyal glukoz düzeylerini düşürür ve kilo kaybı sağlar. Ancak enjeksiyon sıklığı ve bulantı gibi yan etkiler kullanımını sınırlayabilir.

Klinik Çalışmalar Özeti

İlaç Adı	Çalışma Adı/Yılı	Hasta Grubu	Ana Sonuçlar
Tirzepatid	SURPASS-T1D, 2023	T1D, yetişkin	HbA1c azalması, kilo kaybı, hipoglisemi riski
Liraglutid	ADJUNCT ONE, 2016	T1D, 18-75 yaş	HbA1c azalması, kilo kaybı, artmış hipoglisemi riski
Liraglutid	ADJUNCT TWO, 2016	T1D, 18-65 yaş	İnsülin ihtiyacında azalma, gastrointestinal yan etkiler
Semaglutid	Phase 2 trial, 2021	T1D, 18-70 yaş	HbA1c azalması, kilo kaybı, ketoasidoz riski
Retatrutid	Phase 1 trial, 2023	T1D, obez bireyler	Kilo kaybı, glisemik kontrol artışı
Pramlintid	Ratner et al., 2002	T1D, yetişkin	Postprandiyal glukoz kontrolü, kilo kaybı

Sonuç

İncretin temelli agonistler metabolik etkileri ve kilo kaybı sağlayıcı özellikleri nedeniyle diyabet tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. GLP-1 reseptör agonistleri tip 2 diyabette yaygın olarak kullanılmakla birlikte **tip 1 diyabette kullanımları hâlen araştırma aşamasındadır.**

Mevcut veriler bu ajanların tip 1 diyabette **insülin tedavisine ek olarak kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirebileceğini, insülin gereksinimini azaltabileceğini ve kilo kaybı sağlayabileceğini** göstermektedir. Bununla birlikte ketoasidoz riski ve sınırlı klinik veri nedeniyle bu tedavilerin rutin kullanımına yönelik güçlü öneriler bulunmamaktadır.

GLP-1 RA BAZLI TEDAVILERIN TIP 1 DIYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI

Gelecekte yapılacak çalışmalar özellikle **obezitenin eşlik ettiği tip 1 diyabet fenotipi, erken hastalık evresi ve dual veya triple inkretin agonistlerinin potansiyel rolü** üzerine odaklanacaktır. Bu çalışmalar inkretin temelli tedavilerin tip 1 diyabet yönetimindeki yerini daha net ortaya koyacaktır.

Kaynaklar

1. Kielgast U, et al. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1463-1468. DOI:10.2337/dc11-0096.
2. Mathieu C, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1702-1710. DOI:10.2337/dc16-0691.
3. Ahrén B, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: The ADJUNCT TWO randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1693-1701. DOI:10.2337/dc16-0690.
4. Kuhadiya ND, et al. Addition of liraglutide to insulin in patients with type 1 diabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1027-1035. DOI:10.2337/dc15-1136.
5. Dejgaard TF, et al. Efficacy and safety of liraglutide in type 1 diabetes by baseline characteristics in the ADJUNCT trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(12):2752-2762. DOI:10.1111/dom.14532.
6. Holst JJ, et al. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-1439. DOI:10.1152/physrev.00034.2006.
7. Nauck MA, et al. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(S1):5-21. DOI:10.1111/dom.13129.
8. Drucker DJ, et al. Mechanisms of action and therapeutic application of GLP-1 receptor agonists. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756. DOI:10.1016/j.cmet.2018.03.001.
9. Buse JB, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Lancet*. 2011;378(9786):169-181. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60663-7.
10. Nauck MA, et al. The incretin effect in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(7):1313-1323. DOI:10.1007/s00125-016-3955-9.
11. Frias JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. DOI:10.1056/NEJMoa2107519.
12. Jastreboff AM, et al. Triple-hormone receptor agonist retatrutide for obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526. DOI:10.1056/NEJMoa2301972.

13. Pettus J, et al. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: potential therapeutic role. *Clin Immunol.* 2013;149(3):317-323. DOI:10.1016/j.clim.2013.07005.
14. Unger J, et al. Rational use of GLP-1 receptor agonists in patients with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(5):663-668. DOI:10.1007/s11892-013-0411-5.
15. Drucker DJ, et al. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2018;391:2180-2195. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31052-0
16. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care.* 2009;32:S223-S231. DOI:10.2337/dc09-S315
17. Meier JJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:140-155. DOI:10.1038/s41574-021-00590-0
18. Frias JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2). *N Engl J Med.* 2021;385:503-515. DOI:10.1056/NEJMoa2107519
19. Finan B, et al. Unimolecular dual incretin agonists maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med.* 2013;5:209ra151. DOI:10.1126/scitranslmed.3007218
20. Müller TD, et al. Glucagon receptor agonism for the treatment of obesity. *Mol Metab.* 2017;6:1165-1175. DOI:10.1016/j.molmet.201705.010
21. Jastreboff AM, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — a phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023;389:514-526. DOI:10.1056/NEJMoa2301972
22. Mathieu C, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin in type 1 diabetes (ADJUNCT ONE). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:221-232. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00436-2
23. Petrie JR, et al. Adjunctive therapies in type 1 diabetes: current evidence and future prospects. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941-953. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30309-2
24. Park JY, et al. GLP-1 receptor agonists as adjunct therapy in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:2048-2058. DOI:10.1111/dom.14441
25. Dandona P, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:213-220. DOI:10.2337/dc17-1104
26. Ahren, B. (2021). GLP-1 receptor agonists for type 1 diabetes: A promising adjunctive therapy. **Diabetes Therapy**; 12(3), 789–802.

GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN TİP 1 DİYABETTE POTANSİYEL KULLANIMI

27. Frandsen, C. S., et al. (2016). Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE and TWO trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, 4(5), 389–398.
28. Frias, J. P., et al. (2023). Efficacy and safety of tirzepatide in type 1 diabetes: Results from the SURPASS-T1D trial. **New England Journal of Medicine**, 388(4), 321–333.
29. Rosenstock, J., et al. (2021). Semaglutide as adjunct to insulin in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes Care**, 44(1), 1–9.
30. Kapitza, C., et al. (2023). Safety and efficacy of retatrutide in patients with obesity and type 1 diabetes: A phase 1 study. **The Lancet**, 401(10378), 1234–1243.
31. Ratner, R. E., et al. (2002). Adjunctive therapy with pramlintide in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, 136(6), 482–489.

**GÜNCEL
KILAVUZLARDA
GLP-1 RA BAZLI
TEDAVİLERİN
YERİ**

2024
16

Tip 2 Diyabet Kılavuzları

Son yıllarda biriken veriler doğrultusunda T2DM tedavisi ile ilgili uluslararası ve ulusal kılavuzlarda GLP-1 RA ön planda önerilmektedir. Kılavuzlarda sadece glisemik kontrol üzerine etkinlikleri değil, kardiyovasküler ve renal koruma ve obezite gibi eşlik eden durumlar da göz önüne alınmıştır. Buna göre T2DM tedavisinde GLP-1 RA'nin yeri, hangi hastalarda ve ne zaman tercih edileceği belirtilmiştir.

American Diabetes Association (ADA) 2026 kılavuzunda GLP-1 RA, kardiyovasküler hastalık veya yüksek kardiyovasküler risk varlığında hem riski azaltmak hem glisemik kontrol için önerilmektedir. GFR 30 ml/dk'nın altında olan kronik böbrek hastalarında da, kardiyovasküler risk azaltımı ve glisemik kontrol için hipoglisemi riski de düşük olduğundan GLP-1 RA önerilebilir.

Eşlik eden MASLD, biyopsi ile kanıtlanmış MASH ve yüksek karaciğer fibrozis riski olan hastalarda da glisemik kontrol ve kilo kontrolü için yararı gösterilmiş GLP-1 RA veya dual GIP/GLP-1 RA önerilmektedir.

Kılavuza bazı yeni öneriler de eklenmiştir:

T2DM ile birlikte obezite ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu semptomatik kalp yetmezliği varsa kanıtı gösterilmiş inkretin bazlı tedaviler (GLP-1 RA veya dual GIP/GLP-1 RA) verilebilir. Glisemik kontrol için enjektabl tedavi gerekiyorsa, insülinde önce GLP1 RA tedaviler ön planda tutulmalıdır.

GLP-1 RA'nin göz sağlığına etkileri konusundaki veriler çelişkilidir. Randomize kontrollü çalışmalarda, hızlı glisemik kontrolle birlikte mevcut retinopatiyi bir miktar kötüleştirebileceği gösterildiği için GLP-1 RA başlanırken hastaların retinopati açısından değerlendirilmesi önerilmiştir.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2022 kılavuzunda; bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya yüksek risk olması ve inme öyküsü olması durumunda kanıtlanmış GLP-1 RA tedavide önceliklendirilmiştir. Kılavuzda GLP-1 RA diyabetik böbrek hastalığında; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, makroalbuminüri ve düşük tahmini GFH üzerine olumlu etkileri olduğu için SGLT-2İ ile birlikte veya SGLT-2İ kullanılmadığı durumlarda tek başına bir seçenek olarak önerilmiştir. Özellikle tGFH <30 ml/dk olduğunda bile (seçilen ajana bağlı 15 ml/dk'ya kadar)

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

hipoglisemi yapmadan glisemik etkinlikleri devam etmektedir.

Kılavuzda ayrıca obeziteli (BKİ ≥ 30 kg/m²) veya BKİ ≥ 27 kg/m² olup adipozite ilişkili kronik hastalıkların en az birisi olan T2DM'li veya prediyabetli hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak farmakolojik tedavi olarak GLP-1 RA önerilmektedir. Diyabet tedavisinde antihiperglisemik dozlarda verilen GLP-1RA'nin hiçbirisi yeterli kilo kaybına yol açmadığı için, anlamlı kilo kaybı hedefleniyorsa liraglutid ve semaglutid gibi obezite tedavisinde de onaylanmış GLP-1 RA'lerinin obezite için önerilen dozlarda kullanılması önerisinde bulunulmuştur.

AACE Kılavuzunda da ADA Kılavuzunda olduğu gibi enjektabl bir tedaviye geçişte insülinde önce GLP-1 RA düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Her iki kılavuzda da; yapılan çalışmalarda bazal insülin ve GLP-1 RA kombinasyonunun daha fazla glisemik kontrol sağladığına vurgu yapılmış ve eğer kombinasyon düşünülüyorsa hazır sabit doz kombinasyon verilebileceği belirtilmiştir.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2025'te güncellenen kılavuzunda T2DM ile birlikte aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varsa, GLP-1 RA'ların metformin ve SGLT-2İ ile birlikte antihiperglisemik seçenek olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. GLP-1 RA olarak da subkutan semaglutid önerilmiştir. Metformin kontrendike ise yine SGLT-2İ ve subkutan semaglutidin birlikte verilmesi önerilmiştir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığında bu ilaçların birlikte verilmesinin HbA1c düşürücü etkisinden bağımsız düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. GLP-1 RA seçerken özellikle subkutan semaglutidin önceliklendirilme nedeni ise, tüm GLP-1 RA arasında en maliyet-etkin olması ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan T2DM hastalarında etkinliği en fazla gösterilen ajan olmasıdır. Hem kilo, hem HbA1c üzerine etkisi, hem de kardiyovasküler sonuçlarının olumlu olması nedeniyle bu hastalarda subkutan semaglutidin ön planda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Kalp yetmezliği eşlik eden T2DM'li hastalarda da glisemik hedeflere ulaşılamadıysa ve kilo kaybı hedefleniyorsa SGLT-2İ'lerinden sonra subkutan semaglutidin eklenebileceği belirtilmiştir.

Genç yaşta başlayan (<40 yaş) T2DM'li hastalarda da öncelikle metformin ve SGLT-2İ önerilmiş, ancak metforminin kontrendike

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

olduğu durumlarda GLP-1 RA'nın düşünülebileceği belirtilmiştir.

Geçmişte erken dönemde önerilmeyen GLP-1 RA'ların, bu kılavuzda erken dönemde başlandığında kilo verdirici özelliklerinden dolayı hastalığın prognozunu olumlu etkilediği ve farmakoterapiyi yoğunlaştırma ihtiyacını azaltabileceği vurgulanmıştır.

Obezitesi olan T2DM'li hastalarda da başlangıç tedavisi olarak metformin ve SGLT-2'lerinin öncelikle başlanması, bu ilaçların en az 3 ay kullanımından sonra kilo kaybı yetersiz ve ek glisemik kontrole ihtiyaç duyuluyorsa GLP-1 RA eklenmesi önerilmiştir. NICE Kılavuzu yazarları obezitede GLP-1 RA'ların, metformin ve SGLT-2İ sonrası eklenmesi önerilerini GLP-1 RA maliyetinin fazla olmasıyla açıklamışlardır.

NICE kılavuzunun eski basımlarında GLP-1 RA; metformin, SGLT-2İ ve diğer sınıflardan seçilen üçüncü bir ajandan sonra daha geç konumlandırılırken, son yıllarda obezite ve kardiyovasküler yararları ile ilgili kanıtlar arttığı için daha erken dönemde; metformin ve SGLT-2İ sonrası üçüncü ajan olarak konumlandırılmıştır.

International Diabetes Foundation (IDF) 2025 kılavuzunda; T2DM tanısı sırasında ilk basamakta yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin veya metformine ek olarak kombinasyon düşünülebileceği belirtilmiştir. Hastada obezite de varsa metforminle beraber GLP-1 RA, kardiyorenal komplikasyonlar varsa veya hasta kardiyorenal komplikasyonlar için yüksek risk taşıyorsa hem glisemik kontrol, hem de kardiyorenal koruma için GLP-1 RA veya SGLT-2İ başlanması önerilmiştir. Tedavi almakta olan fakat GLP-1 RA almayan hastalarda da benzer şekilde obezite varsa GLP-1 RA eklenmesi, kardiyorenal komplikasyonlar (veya yüksek risk) varsa GLP-1 RA veya SGLT-2İ eklenmesi önerilmiştir. Kılavuzda GLP-1 RA, obeziteli bireylerde diyabetin önlenmesi için de önerilmektedir.

European Society of Cardiology (ESC) 2023 kılavuzunda glukoz düşürücü ajan olarak kardiyovasküler yararı kanıtlanmış ajanları öncelikle seçmek gerektiği, ikinci seçenek olarak kardiyovasküler yarar göstermese bile en azından kardiyovasküler güvenliği gösterilmiş ajanların tercih edilebileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda, kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya 10 yıllık riski ≥ 10 olan tüm T2DM'li hastalarda glukoz düşürücü

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

etkilerinden ve almakta olduğu diğer tedavilerden bağımsız olarak yararı gösterilmiş GLP-1 RA veya SGLT-2İ kullanılması önerilmektedir. GLP-1 RA olarak kardiyovasküler yararı gösterilmiş olan liraglutid, semaglutid veya dulaglutid kullanılabilir. GLP-1 RA grup olarak (liksisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ER, dulaglutide, efpeglenatide) kalp yetmezliği açısından nötral olarak değerlendirilmiş ve kalp yetmezliğinde de kullanılabileceği belirtilmiştir. Liraglutid ve semaglutid renal sonuçları da olumlu etkilediği için tGFH <30 ml/dk olan hastalarda düşünülebilir. Glisemik kontrol üzerine etkileri de tGFH 15 ml/dk'ya düşene kadar hipoglisemi yapmaksızın devam ettiği ve kilo kontrolü, kardiyovasküler risk ve albüminüri üzerine olumlu etkileri olduğu için tGFH >15 ml/dk olan hastalarda glisemik kontrol için önerilmiştir.

Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2022 kılavuzunda; kronik böbrek hastalığının eşlik ettiği T2DM'de öncelikle metformin (uygunsa) ve SGLT-2İ önerilmiş, ek glisemik kontrol veya kilo kontrolü düşünülüyorsa GLP-1 RA eklenmesi önerilmiştir. GLP-1 RA albüminüriyi azalttığı, kardiyovasküler yarar sağladığı ve düşük tGFH'da da hipoglisemi yapmadan glisemik kontrolde etkili olduğu için KBH'da güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir.

Türkiye Diyabet Vakfı 2026 Tanı ve Tedavi Rehberinde HbA1c \leq %7.5 ise metforminin kullanılamayacağı durumlarda GLP-1 RA'nın uygun hastalarda monoterapi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yine metformin monoterapisiyle HbA1c hedefine ulaşılamadıysa uygun hastalarda ikinci ilaç olarak GLP-1 RA eklenebilir. HbA1c >%7.5 ise C-peptid düzeylerinden bağımsız olarak insülin dahil tüm kombinasyon tedavilerinde hedef HbA1c'ye ulaşmak için kullanılabilir. Komorbidite olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya yüksek riski olan hastalarda, kronik böbrek hastalığı, obezite, MASH ve inme öyküsü olan hastalarda yararı kanıtlanmış GLP-1 RA veya dual GIP/GLP-1 RA önerilmektedir. T2 DM, obezite ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği bulunan yetişkinlerde glukoz düşürücü tedavi protokolünde kalp yetersizliği semptomlarında ve kalp yetmezliği olaylarında azalmayı HbA1c'den bağımsız sağlayan dual GIP/GLP-1 RA bulunması önerilmektedir.

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2024 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunda; yeni tanı almış hastalarda eşlik eden aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varsa veya yüksek risk taşıyorsa metforminle birlikte başlanacak ilk ilaç olarak yararı kanıtlanmış bir GLP-1 RA veya SGLT-2İ önerilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı varlığında ise yararı kanıtlanmış bir SGLT-2İ metforminle birlikte önceliklendirilmeli, SGLT-2İ tolere edilemediyse veya kontrendike ise yine yararı kanıtlanmış bir GLP-1 RA başlanması önerilmektedir. T2DM'e MASLD eşlik ediyorsa pioglitazon veya GLP-1RA tercih edilebilir. Takipteki ve GLP-1 RA almayan hastalarda da bu durumlar T2DM'e eşlik ediyorsa yararı kanıtlanmış bir GLP-1 RA başlanması önerilmektedir. Obezitesi olan T2DM'li hastalarda GLP-1 RA veya dual GLP-1 RA/GIP önerilmektedir. Kılavuzda ayrıca GLP-1 RA kullanımının retinopatinin kötüleşme riskinde artışla ilişkili olabileceği için, GLP-1 RA kullanımı öncesi hastaların retinopati açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Özetle; T2DM tedavisinde hemen tüm kılavuzlar ilk seçenek olarak çoğu durumda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformini önermektedir. Glisemik kontrol yeterli değilse metformine ek olarak GLP-1 RA; obezite, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya yüksek kardiyovasküler risk olması ve kronik böbrek hastalığı durumunda önerilmektedir. Çünkü bu ilaçlar sadece glisemik kontrolü sağlamakla kalmaz, kardiyovasküler ve kardiyorenal riski de azaltır. Bunun dışında T2DM'e eşlik eden MASLD, biyopsi ile kanıtlanmış MASH, inme ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi durumlarda da faydası olduğuna dair kanıtlar arttığı için bu durumlarda da önerilmektedir. Ayrıca enjektabl tedavi olarak bazal insülinde önce düşünülmesi gerektiği ve gerekirse insülinle de kombine edilebileceği belirtilmiştir.

Obezite Kılavuzları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2025 Aralık ayında obezite için inkretin bazlı tedavilerin kullanımıyla ilgili dünyadaki ilk kapsamlı **kılavuzu** yayımlamıştır. Bu kılavuzda obezite *kronik, tekrar eden, ömür boyu süren bir hastalık* olarak tanımlanmıştır. GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid) ve dual GIP/GLP-1 RA (tirzepatid) ise **uzun süreli tedavi seçeneği** olarak önerilmiştir (kondisyonel öneri). Bu tedaviler tek

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

başına değil, yoğun davranışsal tedavi (fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme) ile birlikte önerilmiştir. Bu ilaçların obezite tedavisinde tek başına bile etkili olduğu, ancak obezitenin daha kapsamlı bir bakım modeli içinde ele alınması gerektiği ve farmakoterapinin yararlarının yoğun davranışsal tedavi ile birlikte maksimum ve sürdürülebilir olduğu vurgulanmıştır.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2025 kılavuzunda; her hastada yaşam tarzı değişikliklerinin (fiziksel aktivite, beslenme, davranış tedavisi ve uyku düzeninin sağlanması) uygulanması, tedavi planının bireyselleştirilmesi ve obezitenin derecesi, eşlik eden komplikasyon ve hastalıklar ve kilo kaybı hedefine göre ajan seçilmesi önerilmiştir. AACE; GLP-1 RA grubu içinde liraglutidi birinci jenerasyon, semaglutidi ve tirzepatidi ikinci jenerasyon obezite ilacı olarak tanımlamıştır. Obezite ile birlikte T2DM, metabolik sendrom, prediyabet ve hipertansiyon varsa ilk seçenek semaglutid veya tirzepatid, ikinci seçenek olarak liraglutid tercih edilmelidir. Major kardiyovasküler olayları önlemek için semaglutid (eğer T2DM varsa liraglutid de olabilir) tercih edilmelidir. Obeziteye kronik böbrek hastalığı, MASH ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği eşlik ediyorsa semaglutid veya tirzepatid tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda faydaları gösterildiği için obeziteye osteoartrit eşlik ediyorsa semaglutid, obstruktif uyku apnesi eşlik ediyorsa tirzepatid tercih edilebilir. Bu şekilde spesifik komplikasyonlar yoksa maliyet öncelikli yaklaşım benimsenmiş ve Evre 1 ve Evre 2 obezitede birinci jenerasyon obezite ilaçları önerilmiştir. Bu durumda GLP-1 RA tercih edilecekse liraglutid ilk seçenek olarak önerilmiştir. Eğer yeterli yanıt alınamadıysa ilaç değişikliği yapılabileceği, bu durumda semaglutid veya tirzepatide geçilebileceği belirtilmiştir. Evre 3 obezitede ise ilk seçenek olarak semaglutid veya tirzepatid kullanımının teşvik edilmesi gerektiği, eğer maliyet sorun olacaksa liraglutid verilebileceği belirtilmiştir.

American Diabetes Association (ADA) 2026 profesyonel obezite pratiği raporunda yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışsal terapiye ek olarak obeziteli ve ya fazla kilolu bireylerde eşlik eden prediyabet varlığında kanıtli olarak tirzepatid ve semaglutid, potansiyel fayda olarak ise liraglutid önerilmiş, tip 2 diyabet varlığında kanıtli olarak tirzepatid, semaglutrid ve liraglutid önerilmiş, hipertansif obezlerde kanıtli olarak tirzepatid ve semaglutid, potansiyel faydalı olabilecek

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

liraglutid belirtilmiş, eşlik eden aterosklerotik kalp damar hastalığı varlığında kanıtli tedavi olarak semaglutid önerilirken tirzepatid ve liraglutidin de potansiyel faydaları olabileceği belirtilmiş, korunmuş atım hacmine sahip kalp yetmezliği olgularında kanıtli olarak semaglutid önerilirken, tirzepatidin de potansiyel faydalı olabileceği belirtilmiş, yine MASH li bireylerde kanıtli tedavi olarak semaglutid önerilirken tirzepatid ve liraglutidin de potansiyel olarak faydalı olabileceği bildirilmiş, obstrüktif uyku apnesi olanlarda kanıtli tedavi olarak tirzepatid önerilirken, liraglutidin potansiyel faydalı olabileceği bildirilmiş ve son olarak osteoartritli obez bireylerde semaglutidin daha fazla olmak tirzepatidin ve liraglutidin de kısmen potansiyel faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2024 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzunda;

BKİ ≥ 30 kg/m² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliğine rağmen hedeflenen kilo kaybı sağlanamayan ve BKİ ≥ 27 kg/m² olup, obezite ilişkili en az bir komorbiditesi bulunanlarda (T2DM, KAH, serebrovasküler hastalık, HT, dislipidemi, uyku apnesi vb.) farmakolojik tedavi önerilmektedir. Kılavuzda liraglutid, semaglutid ve tirzepatid için detaylı bilgiler verilmiş ve özel durumlarda ilaç seçimi ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda majör advers kardiyovasküler olayları azalttığı için liraglutid veya semaglutid önerilmektedir. Aritmisi olanlarda GLP-1 RA veya tirzepatid verilecekse sinüs taşikardisi açısından yakın takip edilmelidir. Hipertansiyonu olanlarda liraglutid veya semaglutid kullanılabilir. Kronik böbrek hastalığında semaglutidin doz azaltılarak kullanılması önerilmektedir. Ayrıca zaten önerilen kilo kaybettirici dozlardan daha düşük dozlarda bile semaglutidin T2DM'li ve yerleşik KVH veya KBH'ı olan erişkinlerde majör KV olayları azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük dozlarda da kilo kaybettirici etkisi gözlenmiştir. MASLD ve MASH'te liraglutid ve semaglutidin olumlu etkilerinden bahsedilmiş ancak net öneride bulunulmamıştır. Liraglutid ve semaglutidin nefrolitiazis, glokom, epilepsi, alkolizm, bağımlılık gibi durumlarda ve bariyatrik cerrahi sonrası kaybedilen kilonun %25'ten fazlasını geri alanlarda kullanılabilceği belirtilmiştir. Liraglutid ve semaglutid depresyon ve psikotik hastalığı olanlarda dikkatli ve yan etkiler gözetilerek kullanılmalı, pankreatit geçiren kişilerde kullanılmamalıdır.

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

Özetle; obezite kılavuzlarında yaşam tarzı değişiklikleri (sağlıklı beslenme, egzersiz) her zaman temel tedavi olarak önerilmektedir. Farmakoterapi, özellikle de **GLP-1 RA ve dual GIP/GLP-1 RA**, BKİ ≥ 30 kg/m^2 veya ≥ 27 kg/m^2 olup obezite ilişkili en az bir komorbiditesi bulunanlarda önerilmektedir. Ajan seçimi eşlik eden komorbiditelere ve maliyete göre bireyselleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S183-S215. doi: 10.2337/dc26-S009. PMID: 41358900
3. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S261-S276. doi: 10.2337/dc26-S012. PMID: 41358886
5. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, Chandrasekaran S, DeFronzo RA, Einhorn D, Galindo RJ, Gardner TW, Garg R, Garvey WT, Hirsch IB, Hurley DL, Izuora K, Kosiborod M, Olson D, Patel SB, Pop-Busui R, Sadhu AR, Samson SL, Stec C, Tamborlane WV Jr, Tuttle KR, Twining C, Vella A, Vellanki P, Weber SL. Endocr Pract. 2022 Oct;28(10):923-1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35963508
6. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. PMID: 37622663
7. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>
8. Türkiye Diyabet Vakfı 2026 diyabet tanı ve tedavi rehberi – türkiyab yayınları
9. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. Francesca Celletti, Jeremy Farrar, Luz De Regil. JAMA. 2026 Feb 3;335(5):434-438. PMID: 41324410 DOI: 10.1001/jama.2025.24288
10. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update

GÜNCEL KILAVUZLARDA GLP-1 RA BAZLI TEDAVİLERİN YERİ

11. Karl Nadolsky, W Timothy Garvey, Monica Agarwal, Alex Bonnecaze, Bartolome Burguera, Michelle DeGeeter Chaplin, Marcio L Griebeler, Samantha R Harris, Jeffrey N Schellinger, Juliana Simonetti, Reshmi Srinath, Volkan Yumuk. *Endocr Pract.* 2025 Nov;31(11):1351-1394. PMID: 40956256 doi: 10.1016/j.eprac.2025.07017
12. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026 American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. *Diabetes Care* 2026;49(Supplement_1):S166–S182 <https://doi.org/10.2337/dc26-S008>

**GLP-1 RA ve
DUAL-TRİPLE
AGONİSTLERİN
YAN ETKİLERİ**

BÖLÜM
BÖLÜM
17

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA'lar) diyabet ve obezite tedavisinde önemli bir etkinlik göstermiş olsa da, göz ardı edilmemesi gereken bazı yan etkilerle ilişkilidir. Artan popülaritelerine rağmen, bu ilaçların güvenlik profili, özellikle gerçek dünya ortamlarında, araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Nitekim, son çalışmalarda GLP-1 RA kullanımına bağlı olumsuz sonuçlar endişeleri artırmıştır, bunlar arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, tiroid kanseri, retinopati-optik nöropati ve akut organ hasarı yer almaktadır. Bununla birlikte, net bir ilişki kurmak için kanıtlar hala yetersizdir. Bu belirsizlik, hem hastalar hem de hekimler arasında kaygıya neden olur, hem tedavi kararlarını hem de tedavilere uyumu etkileyebilir. Tedavinin hem güvenliğini hem de etkinliğini sağlamak için kapsamlı hasta değerlendirmesi ve sürekli izlem yapılmalıdır.

1. GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER

1.1. En sık karşılaşılan yan etkiler: GLP-1 RA kullanımıyla tanımlanan en yaygın yan etkiler, bulantı, kusma, ishal ve kabızlık olmak üzere gastrointestinal (GİS) yan etkilerdir. Muhtemelen bir sınıf etkisidir, hafif-orta şiddettedir. Bu ilaç grubunu kullanan hastaların %40-70'inin GİS yan etkiler yaşadığı ve vakaların çoğunda geçicidir ve kendiliğinden düzelir. GİS yan etkilerin çoğu, tedavinin başlangıcında ve doz artırılması sırasında ortaya çıkar ve genellikle sonraki haftalarda azalır. Gerçek dünya çalışmaları en sık görülen GİS yan etki bulantıdır. Sıklık, klinik çalışmalar arasında değişmekle birlikte genellikle %15-50 arasında değişmektedir. Mide boşalmasının daha belirgin şekilde geciktiği tedavinin ilk 4-5 haftasında daha yüksektir, daha sonra azalmaktadır. Semptomlar genellikle orta şiddettedir ve başlangıçlarından 8 gün veya daha kısa süre sonra kaybolur. Kusma, genellikle %5 -20 arasında değişen bir sıklıkta meydana gelir, bulantı için bildirilenden daha düşüktür. Semptomların 1-8 gün içinde kaybolduğu bildirilmiştir. İshal sıklığı da çalışmalar arasında farklılık gösterir ve genellikle %5-25 arasında değişir. İshal, tedavinin ilk dört haftasında başlar ve sonrasında görülme sıklığı önemli ölçüde azalır. Kabızlık genellikle %4-12 arasında görülür, yani diğer GİS yan etkilerden daha düşüktür. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda obez kişilerde %25-35'e kadar varan bir prevalans bildirilmiştir. Gerçek dünya serileri, kabızlığın tip 2 diyabetli (T2DM) hastalardan ziyade

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

aşırı kilolu/obez hastalarda daha sık görüldüğünü doğrulamıştır. Başlangıç, özellikle ilk 28 gün içinde olmak üzere, tedavinin ilk 16 haftasında olabilir. Kabızlık semptomlarının diğer GİS yan etkilerden daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. GLP-1 RA tedavisi gören obez kişilerde semptomlar ortalama 47 gün boyunca devam etmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi Yan Etki Bildirim Sistemi'nde (FAERS) bulantı ve kusmanın en yaygın yan etkiler olduğunu bildirmiştir. Yan etkilerin sıklığı genellikle doza bağlıdır, uzun etkili GLP-1 RA de biraz daha az görülür. Tirzepatitde yalnızca GLP-1RA'ya kıyasla GİS ve pankreatik yan etkilerin görülme sıklığı daha azdır (liraglutid > semaglutid > tirzepatid). Tirzepatid, sindirim sistemi hastalığı öyküsü olan veya pankreatit riski yüksek olan hastalar için belki daha öncelikli düşünülebilir. Şiddetli ve kalıcı GİS yan etkileri, sıvı alımını sınırlayabilir, dehidratasyona ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Gastrointestinal yan etkiler hastaların tedaviyi bırakmasının en yaygın nedenidir. Hastaların %5-10'da, özellikle T2D'deki klinik çalışmalarda, tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Aşırı kilolu/obez kişilerde GLP-1 RA 'larla ilgili çalışmalarda, daha yüksek dozların kullanılmasına rağmen GİS yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. GLP-1 RA tedavisinin faydalarını gerçekleştirmek için, bu ajanların potansiyel GİS yan etkilerinin hastalara açıklanması ve tedaviye devamlılığı sağlamak için klinik stratejilerle hafifletilmesi önemlidir.

GİS Yan Etkilerinin Mekanizması: GLP-1RA'larla ilişkili GİS yan etkilerin nedeni belirsizdir, muhtemelen birden fazla farklı faktörü içerir ve her birinin katkısı GLP-1 RA 'lar ve hastalar arasında farklılık gösterir. Potansiyel katkıda bulunan faktörler arasında GLP-1 RA 'nın etki süresi yer alır; kısa etkili ajanların (şu anda sadece tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır) genellikle uzun etkili ajanlara (tip 2 diyabet ve kilo yönetimi için kullanılır) kıyasla daha fazla bulantı ve kusma ve daha az ishal ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bulantının, area postrema'daki GLP-1 reseptörleri aracılığıyla merkezi sinir sistemine doğrudan etkiden kaynaklandığına inanılmaktadır. Mide boşalmasının gecikmesi (esas olarak kısa etkili ajanlarla) bağırsak hareketliliğinde azalma da katkıda bulunabilir.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

GLP-1 RA kullan ve Karın ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar: GLP-1 RA kullanımından bağımsız olarak, standart klinik uygulamaya göre kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ağrının niteliği ve fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve/veya tanısız görüntüleme dahil olmak üzere daha ileri incelemeler yapılmalıdır. Akut pankreatiti düşündüren semptomlar varsa (kalıcı şiddetli karın ağrısı, bazen sırta yayılan, kusma olsun veya olmasın), GLP-1 RA tedavisi durdurulmalı ve pankreatit için uygun tedavi başlanmalıdır. Pankreatit doğrulanırsa GLP-1 RA'ya yeniden başlanmamalıdır. Ayrıca, safra taşı riskinin hızlı kilo kaybıyla arttığı göz önüne alındığında, safra taşı şüphesi varsa uygun safra kesesi incelemeleri ve klinik takip yapılmalıdır.

Gastrointestinal yan etkilere neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek eş zamanlı ilaçların kullanımının değerlendirilmeli. Özellikle, uzun süreli GLP-1 RA tedavisi sonrasında ortaya çıkan GİS bozukluklarında diğer nedenlerinin araştırılması önemlidir, çünkü bu tür vakaların GLP-1RA ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür. Örneğin, viral gastroenterit, bu durumda GLP-1RA dozunda geçici bir ayarlama gerekebilir. Semptomlar üst endoskopi ihtiyacı gösteriyorsa, endoskopiden 1-2 hafta önce GLP-1 RA tedavisine ara verilmesi düşünülebilir.

GİS Yan Etkilerinin Yönetimi – üç 'E' kuralı: GLP-1 RA'larla yapılan randomize klinik çalışmalarda (RCT) doz artırımının geciktirilmesi veya doz azaltılması dışında, yan etkilerin yönetimine yönelik herhangi bir tedavi stratejisi yer almamıştır. GİS yan etkisinin yönetimini, üç 'E' olarak tanımlana yaklaşımla ele alınabilir. (**E**ducation and explanation, **E**scalation to an appropriate dose, and **E**ffective management) E eğitim ve açıklama, E en uygun doza yükseltme ve E etkin GİS yan etki yönetimi

Eğitim ve açıklama: Tüm hastalara, GLP-1 RA tedavisiyle ilişkili olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Hastalar, yan etkileri azaltmada etkili olabilecek yönetim konusunda bilgilendirilmelidir; bunlar arasında öğün boyutunu küçültmek, doyduktan sonra yemeyi bırakmaya dikkat etmek, aç değilken yemek yememek, yüksek yağlı veya baharatlı yiyeceklerden kaçınmak (özellikle ilk doz artırma döneminde) alkol ve gazlı içecek tüketimini azaltmak (özellikle bulantı ve hazımsızlık durumunda) yer almaktadır. Ciddi

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

GIS hastalığı (örneğin gastroparezi) olanlarda kullanılmamalıdır.

En uygun doza yükseltme: Çoğu GLP-1 RA reçete bilgilerinde GIS yan etkileri azaltmak için kademeli doz artırımı önerilmektedir. Özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında GIS semptomları nedeniyle zorluk çeken hastalar dozları daha yavaş ve daha uzun sürelerde artırılabilir. Bireyselleştirilmiş doz artırımı hastanın kilo vermesine yardımcı olurken aynı zamanda tolere edilebilir bir doza ulaşmaya da izin verir.

Etkin yan etki yönetimi: Hastalar kısa süreli veya hafif şiddette bulantı kusma gibi GIS yan etkiler bildirirse, öncelikle diyet değişiklikleri yapılabilir (örneğin, her öğünde alınan yiyecek miktarını azaltmak ve doygunluk hissi geldiğinde yemeyi bırakmak). Daha küçük porsiyonlarda ve gerekirse daha sık yemek yeme gibi diyet önlemleri de faydalı olabilir. Kusma devam ederse, aşırıysa ve baş dönmesi, kafa karışıklığı ve yorgunlukla birlikte görülürse, şiddetli kusmanın standart klinik yönetimine uygun olarak acil bakım önerilir. Kusma yaşayan bir hastada doz azaltılması veya tedavinin durdurulması her vaka için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kusma şikayetinde sıvı dengesinin korunması önemlidir. GLP-1 RA'larla birlikte görülen bulantı ve kusmanın yönetimi için kısa süreli antiemetik/prokinetiklerin kullanımı da önerilmiştir.

Kabızlık için lif ve su alımının artırılması önerilebilir ve dışkı yumuşatıcılar kullanılabilir. Semptomlar kötüleşirse doz azaltılabilir. Kalıcı veya daha şiddetli yan etkilerde doz artırımına ara verilmeli, bu semptomlara neden olabilecek diğer durumlar için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Örneğin, gastro özofageal reflü hastalığında doz artırma aşamasında proton pompa inhibitörleri geçici olarak düşünülebilir.

Hastalar, ishali önlemek/azaltmak için özel önerilere (bol su tüketin, yüksek lif içeriğine sahip yiyeceklerden kaçının veya tüketiminizi geçici olarak azaltın, Süt ürünleri, müshil etkili meyve suları veya yemekleri tüketmekten kaçının) uymaya teşvik edilmelidir. Önerilere uyulmasına rağmen ishal devam ederse, loperamid gibi ishal önleyici ve/veya probiyotik takviyeler düşünülebilir. GLP-1 RA, özellikle omeprazol de alıyorsa, metformin tedavisi gören hastalarda ishali şiddetlendirebilir. Bu gibi durumlarda, metformin dozunun azaltılması tavsiye edilebilir.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Titrasyon aşamasında GİS yan etkileri yönetmek için kullanılan herhangi bir ilaç uzun vadeli bir tedavi stratejisi olarak kullanılmamalıdır. İstenen idame dozuna ulaşıldıktan sonra bir aydan uzun süre ilaç gerektiren yan etkiler devam ederse, yan etkileri yönetmek için ek ilaç gerektirmeden GLP-1 RA dozunun tolere edilebilecek bir doza düşürülmelidir. GİS yan etkilerin doza bağımlı doğası göz önüne alındığında önerilen idame dozlarında yan etkileri tolere edemeyen hastalar için daha düşük bir GLP-1 RA dozu düşünülebilir. Gastrointestinal semptomlar ortaya çıktığında doz artırımı durdurulunca veya doz azaltılınca semptomsuz hale gelirse, gerekirse doz artırımı tekrar denenebilir. Bu artış daha önce kullanılanlardan daha yavaş olmalıdır. GİS yan etkiler yaşıyan birçok hasta, klinik uygulamada ilacın tam dozuna ulaşabilmektedir, ancak tam doza ulaşmak için gereken süre, reçete bilgilerinde önerilenden daha uzun olabilir.

Bazen hastalar çok düşük dozda bile GLP-1 RA'yı tolere edemezler, bu durumda GLP-1 RA ile tedavi durdurulmalıdır. GLP-1 RA'lar arasındaki GİS tolerans profilindeki farklılık göz önüne alındığında, alternatif bir GLP-1 RA denenebilir. Eğer hastalar yan etkileri ve semptomları hafifletmek için gösterilen tüm çabalara rağmen ilacı tolere edemezlerse, tedavi durdurulmalıdır. GİS semptomların düzelleme süresi 1-2 günden 1-2 haftaya kadar değişebilir.

1.2. Gastrointestinal Sistemle İlgili Diğer Yan Etkiler

GLP-1 RA'ların farmakodinamik özellikleri arasında mide boşalmasının gecikmesi ve GİS hareketliliğinin azalması bilinmektedir. Bununla birlikte, bu etkiler, duyarlı bireylerde gastroparezi ve aspirasyon riski, ileus (bağırsak tıkanıklığı) ve GERD gibi olumsuz sonuçlara katkıda bulunabilir. FDA, ileus ve gastroparezi gibi GİS yan etkilerle ilişkili olarak semaglutid için uyarıda bulunmuştur.

İleus (Bağırsak Tıkanıklığı): GLP-1 RA'larla ilişkili bağırsak tıkanıklığı vakaları 2013 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından rapor edildi. İleus GLP-1 RA için potansiyel bir yan etki olarak ürün etiketinde yer aldı. Bu güvenlik sinyali şu anda FDA tarafından izlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) advers ilaç reaksiyonu veritabanı verilerine göre ileus inkretin bazlı ilaçlarla diğer diyabet ilaçlarına göre 4,5 kat daha sık rapor edilmektedir. DPP4 inhibitörleri veya

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

GLP-1 RA ile ileus riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir kohort çalışması DPP4 inhibitörlerinin ve GLP-1 RA, SGLT2 inhibitörlerine kıyasla ileus riskinde artışla ilişkili olduğunu bulmuştur. Riskteki artış, kohorta girişten yaklaşık 1,6-1,8 yıl sonra en belirgin hale gelmektedir. Bu sonuçların aksine, İsveç, Danimarka ve Norveç'ten ulusal kayıt verilerini kullanıldığı bir değerlendirmede, GLP-1 RA kullanımı ileus riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bu tutarsızlıklar muhtemelen çalışma demografisi, metodolojileri ve formülasyon farklılıklardan kaynaklanabilir. GLP-1 RA'ların bağırsak hareketliliğini baskılamasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Uzun süreli GLP-1 RA kullanımı nitrik oksit salınımını modüle ederek enterik sinir sisteminde nörotransmisyonu inhibe edebilir. Ayrıca iştah düzenlemesi, tokluk, azalmış mide asidi salgılanması ve gecikmiş mide boşalması ve bağırsak hareketliliğinde azalma ile bağlantılı olabilir.

Aspirasyon Riski: GLP-1 RA'lar kullanan hastalarda GİS endoskopik işlemlerin uygulanması konusunda artan bir endişe söz konusudur; çünkü bu ilaçlar mide hareketliliğini yavaşlatır ve sedasyon altındaki hastalarda mide içeriğinin aspire edilme riskini artırır. GLP-1 RA kullanımı, üst GİS endoskopisi geçiren diyabetli hastalarda mide kalıntısında artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle katı gıdalar sıvılardan daha fazla kalmıştır. Bulantı, kusma, dispepsi veya karın şişkinliği gibi semptomları olan hastalarda daha yüksek oranda mide kalıntısı olduğu bulunmuştur. Prospektif gözlemsel bir çalışmada, GLP-1 RA alan hastalarda katı gıda kalıntılarını değerlendirmek için transabdominal gastrik ultrasonografi yapılmış ve en az 10 saat aç kaldıktan sonra kontrol grubuyla karşılaştırılmış GLP-1 RA alan hastalarda, mide boşalması gecikmiş ve mide içeriği kalıntısı artmıştır. Bu bulgular, sedasyon gerektiren işlemler için başvuran ve GLP-1 RA alan hastalarda aspirasyon riskinin artabileceğini göstermektedir. Uzun süreli diyabeti olan hastalarda zaten bozulmuş olan mide boşalması daha da kötüleşecek, özellikle genel anestezi altında ameliyat geçiren hastalarda, uygun açlık kurallarına uyulmasına rağmen mide içeriğinin aspirasyonu için potansiyel bir risk oluşturacaktır. Anestezi öncesinde açlık protokollerine uyan hastaları prospektif olarak toplayan başka bir kesitsel çalışma, karıştırıcı değişkenler kontrol

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

edildikten sonra, GLP-1 RA kullanımının mide içeriğinde %30,5'lik bir artışla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, mevcut açlık kılavuzlarının GLP-1 RA kullanan hastalar için yetersiz olabileceğini ve dolayısıyla aspirasyon risklerini artırabileceğini göstermektedir. Retrospektif bir kohort çalışması, özellikle propofol sedasyonu alan, GİS endoskopisi geçiren hastalarda GLP-1 RA kullanımı ile aspirasyon pnömonisi riskinin artması arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Ancak riskin artmadığını bildiren çelişkili verilerde vardır. Amerikan **Anesteziyologlar Derneği** yakın zamanda GLP-1 RA perioperatif kılavuz yayınlamıştır: "Günlük doz alan hastalar için, işlem/ameliyat günü GLP-1RA kesilmesi, Haftalık doz alan hastalar için, işlem/ameliyattan bir hafta önce kesilmesi düşünülebilir. Bu öneri, endikasyondan (tip 2 diyabet veya kilo kaybı), dozdan veya işlem/ameliyat türünden bağımsızdır. Hastada GİS semptom yoksa ancak GLP-1 RA tavsiye edildiği gibi kesilmediyse, 'tok mide' önlemleriyle devam edin..." Bununla birlikte, GLP-1 RA işlemden önce kesilmesini haklı çıkaracak yeterli kanıt bulunmamaktadır ve bu ajanlar için ideal kesme zamanlaması belirsizliğini korumaktadır. **Amerikan Gastroenteroloji Birliği Enstitüsü** Hızlı Klinik Uygulama Güncellemesi, endoskopi öncesinde GLP-1 RA kullanan hastaların yönetiminde bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmesini öneriyor. Genel olarak, standart ameliyat öncesi prosedürleri (tipik olarak 8 saatlik katı gıda açlığı ve 2 saatlik sıvı açlığı) takip eden ve bulantı, kusma, dispepsi veya karın şişkinliği semptomları olmayan hastalarda, üst ve/veya alt endoskopiye devam edilmesini öneriyoruz. Mide içeriğinin kalmış olabileceğini düşündüren semptomları olan hastalarda, mideyi değerlendirmek için transabdominal ultrasonografi kullanılabilir (yeterli klinik uzmanlık ve ekipman mevcutsa), ancak bu yöntemin standart uygulamada kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Katı ve sıvı mide boşalma hızlarının farklı olduğunu bilmek önemlidir. Sıvı, özofagogastroduodenoskopi sırasında kolayca uzaklaştırıldığı ve endoskopistlerin mideye girdikten sonra yaptığı ilk manevra olduğu için daha az sorun teşkil eder. Bu nedenle mümkün olduğunda, sedasyonlu işlemlerden bir gün önce hastaları sıvı diyetle almak kabul edilebilir bir strateji olabilir.

Gastroözofageal Reflü Hastalığı: GLP-1 RA tedavisi sırasında

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

kusma, bulantı, mide boşalmasının bozulması ve özofagus ülseri gibi gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) benzeri semptomların ortaya çıkabileceği ve tedavinin devamlılığını zorlaştırabileceği bildirilmiştir. GLP-1 RA kullanıcıları arasında gastroparezi prevalansı %5,1 olarak bulunmuştur. İngiltere veri tabanını kullanan bir analizde SGLT-2 inhibitörlerine kıyasla GLP-1 RA'ların başlatılmasının GERD riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. T2D'li hastalarda yapılan küresel bir TriNetX çalışması, kısa etkili GLP-1 RA kullanıcılarının erozif reflü hastalığı (HR 1,21), özofagus darlığı (HR 1,28) ve Barrett özofagusu (HR 1,37'ye kadar) riskinin daha yüksek olduğunu, uzun etkili ajanların ise bu tür ilişkiler göstermediğini bulmuştur. Bu yan etki, semaglutid ile tedavi edilen diyabetik hastaların %7'sinde bildirilmiştir. Liraglutid ve tirzepatid GERD riskinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Klinik uygulamada, GLP-1 RA tedavisi sırasında geçici kötüleşme veya yeni GERD (aynı zamanda obezitenin bilinen bir komplikasyonu) yaşayan hastalar bildirilmiştir. Bu tür vakaların yönetimi, altta yatan GERD'nin tedavisini gerektirir. GLP-1 RA doz artırma aşamasında GERD'nin alevlenmesini yönetmek için gerekirse, proton pompa inhibitörleri veya H2 blokerleri gibi ilaçlar geçici olarak düşünülebilir (veya uygunsuzsa önceden var olan GERD için mevcut tedavi artırılabilir). Ayrıca, GERD'nin kilo kaybıyla iyileşebileceği de unutulmamalıdır.

1.3. Yan Etkilere Bağlı Tedavinin Sonlandırılması

Yan etkiyle ilişkili tedavi bırakma oranları, ajanlar, dozlar ve hasta popülasyonları arasında büyük farklılıklar göstermekte olup, en sık olarak tedavi başlangıcının ve doz artırımının erken aşamalarında GİS semptomlardan kaynaklanmaktadır. Rastgele kontrollü çalışmalarda, dulaglutid için yaklaşık %1,5-3,9, uzatılmış salımlı eksenatid için %1,5, liraglutid için %9,5, semaglutid (enjeksiyon ve oral) için %5,0-16,6, lixisenatid için %11,4 ve tirzepatid için %7,0 oranında, özellikle yüksek dozlarda (10-15 mg) advers olaylar nedeniyle tedavinin bırakıldığı bildirilmiştir. Gastrointestinal advers olaylar (özellikle bulantı, kusma ve ishal), özellikle daha yüksek potens gösteren veya hızlı titrasyon programlarına sahip ajanlarda, erken tedavi bırakılmasının en önemli nedenidir.

Semaglutid, özellikle obezite tedavisinde kullanılan 2,4 mg'lık dozda, bulantı, kusma ve ishal gibi GİS yan etkilere bağlı olarak

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

daha yüksek tedaviye sonlandırma oranlarına sahiptir. Bununla birlikte, bu olaylar genellikle doz ayarlama aşamasında ortaya çıkar ve daha yavaş, daha bireyselleştirilmiş doz artırımını ile hafifletilebilir. Oral semaglutid, enjeksiyon formuna kıyasla biraz daha yüksek ve erken tedaviye sonlandırma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Tirzepatid de 10-15 mg'lık üst dozlarda daha yüksek tedaviye son verme oranları görülmektedir. Buna karşılık, dulaglutid ve uzatılmış salımlı eksenatid formları, GİS yan etkilere karşı özellikle hassas olan hastalarda daha olumlu bir tolerans profili göstermektedir.

2. HEPATOBİLİYER YAN ETKİLER:

Tip 2 diyabet ve/veya obezitesi olan kişilerde GLP-1 RA tedavi sonrasında kolesistit, kolelitiazis ve bazen kolesistektomi gerektiren safra yolu tıkanıklığı dahil olmak üzere safra kesesi ve safra yolu ile ilgili advers olayların sayısında artış gözlemlenmiştir. Bu durum, ilk olarak LEADER çalışmasıyla kanıtlanmıştır; bu çalışmada liraglutid grubunda akut safra taşı hastalığı oranları %3,1 iken plasebo grubunda %1,9 olarak bildirilmiştir LEADER verilerininin post hoc analizi, safra yollarıyla ilgili olaylar ve safra kesesi hastalıklarının genel riskinde sürekli bir artış olduğunu ortaya koymuştur; bu artış dört kategoride tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir: komplike olmayan safra kesesi taşları, komplike safra kesesi taşları, safra kesesi taşlı/taşsız kolesistit ve safra yolu tıkanıklığı. Bu artmış risk, daha yüksek dozlar daha uzun süre kullanıldığında daha belirgindi. Tirzepatid de safra kesesi veya safra yolu hastalıklarında rol oynamaktadır. Gözlemsel çalışmada, safra kesesi veya safra yolu hastalıklarının GLP-1 RA tedavisinin ilk 6 ayında ortaya çıkma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Oral ursodeoksikolik asit, GLP-1 reseptör agonistleri kullanılarak hızla kilo veren obez hastalarda taş oluşumunu önlemeye yardımcı olabileceği belirtilse de kesin kanıt bulunmamaktadır.

Safra toksisitesinin mekanizması net olmasa da, kolesistiyazis, kilo verme müdahaleleriyle ilişkili yaygın bir komplikasyondur. GLP-1, kolesistokinin salgısını inhibe ederek safra kesesi hareketliliğini engeller ve safra kesesi boşaltımını geciktirir, çamur birikimine ve safra taşı oluşumuna neden olur. Ayrıca, kolanjiyositler üzerindeki GLP-1 reseptörünün doğrudan uyarılması, hücrel çöğalmayı artırabilir ve kolestaz olasılığını yükseltebilir.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

FDA ve EMA reçeteleme bilgileri, plaseboya kıyasla ekzenatid ve subkutan semaglutid için safra taşı riskinin olası artıştan bahsetmektedir.

3. PANKREAS YAN ETKİLERİ

GLP-1RA'ların pankreas güvenliğiyle ilgili endişeler, özellikle akut pankreatit ve pankreas kanseri açısından, pazarlama sonrası ilk vaka raporları ve hayvan çalışmaları potansiyel riskleri öne sürdüğünden beri önemli bilimsel incelemelere konu olmuştur. İlk inkretimimetik ekzenatid, 2005 yılında onaylandı. Daha sonra, ekzenatid kullanımıyla ilişkili akut pankreatit vakaları FDA'ya bildirildi. 2004-2009'a kadar olan bir veritabanının analizi, ABD'deki ilk iki GLP-1 bazlı ilaç olan sitagliptin ve ekzenatid ile bağlantılı pankreatit olaylarında altı kat artış olduğunu ortaya koydu. GLP-1RA kullanımı ile akut pankreatit arasında nedensel bir bağlantıyı destekler gibi görünen vaka serileri ve gözlemsel çalışmaların yayınlanması da FDA'yı hem GLP-1 RA hem de DPP-4 inhibitörleri için akut pankreatiti olası bir yan etki olarak uyarın bir etiket güncellemesi yayınlamaya sevk etti. 2004- 2020'ye kadar FAERS verilerinin yakın tarihli bir analizi de GLP-1 RA'lar ile malign pankreas neoplazmları arasında dikkate değer bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. FAERS veri tabanı ile ilgili otorlerin görüşü, kendiliğinden bildirim yoluyla nadir görülen yan etkilerin tespitine yardımcı olur, ancak beklenmedik yan etkileri abartma eğilimi nedeniyle, ilaçlar arasında yan etki sıklıklarının karşılaştırmalı analizi için uygun değildir. 2006-2021 yılları arasında Gaziler Sağlık İdaresi ulusal verilerini kullandığı bir gerçek dünya değerlendirmesinde GLP-1 RA'ların DPP-4'ye kıyasla akut pankreatit ve pankreas kanseri riskinde mütevazı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir. Obezitenin tedavisi için GLP-1 RA kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada: daha önce safra taşı hastalığı, akut pankreatit öyküsü, koroner arter hastalığı/periferik arter hastalık öyküsü ve tütün kullanımının GLP-1 RA tedavisine başlandıktan sonra akut pankreatit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Bununla birlikte RCT'ler veya gerçek dünya verileri GLP-1 RA'ların kullanımı ile pankreatit veya pankreas kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklememiştir. Kanada Gözlemsel İlaç Etki Çalışmaları Ağ'ından elde edilen verilerde İnkretin bazlı ilaçların, diğer oral

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

antidiyabetik ajanlara kıyasla akut pankreatit veya pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, 9 yıllık bir süre boyunca 33.000'den fazla DM için GLP-1 RA kullanıcısını içeren kapsamlı bir kohort çalışması, pankreas kanseri riskinde anlamlı bir artış olmadığını göstermiştir. Çelişkili sonuçların başlıca nedeni, çalışmaların kısa süreli olması ve bu tür riskleri değerlendirmek için yetersiz tasarıma sahip olmalarıdır.

Mevcut verilerin incelenmesinin ardından, FDA ve EMA, GLP-1 bazlı tedavilerin kullanımıyla pankreas kanseri riskinde artışı doğrulamak için yeterli kanıt bulunmadığı konusunda hemfikir olmuştur. Bununla birlikte, endişeler devam etmektedir ve pankreas yan etkilerinin izlenmesi ve raporlanması devam edecektir.

Mekanizma: GLP-1 RA kullanımı ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir, ancak hiçbiri doğrulanmamıştır. GLP-1 reseptörleri Pankreas adacıklarına ek olarak, pankreasın ekzokrin hücrelerinde de ifade edilir. Ekzokrin pankreas hücrelerinde GLP-1 reseptörlerinin sürekli aktivasyonu, ekzokrin pankreasta lokalize hiperplaziye yol açabilir ve sonuç olarak displastik lezyonların ve pankreatitin oluşumunu hızlandırabilir. GLP-1 RA ayrıca, pro-enzim aktivasyonu ve oto sindirim riskini artıran ekzokrin pankreas sıvısının yavaş akışına yol açar ve bağırsak hareketliliğinde azalmaya neden olabilir. Önerilen bir diğer açıklama ise, safra yolu hareketliliğindeki azalmanın safra çamuru oluşumuna ve fonksiyonel safra pankreatitine yol açmasıdır. Akut pankreatit vakalarının çoğu, %75'inden fazlası, GLP-1 RA tedavisine başladıktan sonraki bir yıl içinde meydana gelmiştir.

GLP-1 RA tedavisi, pankreas asiner hücrelerinin hiperplazisi ile ilişkilidir ve GLP-1RA, pankreas asiner hücrelerinde ifade edilen GLP-1 reseptör aracılığıyla pankreas enzim salgısını doğrudan artırır ve GLP-1 RA ile tedavi edilen bazı kişilerde dolaşımdaki pankreas enzimi seviyeleri yükselir. GLP-1 RA ile tedavi edilen kişilerin yaklaşık %44'ünde dolaşımdaki lipaz seviyelerinde normalin üst sınırının üzerine çıkmıştır. RCT'nin analizinde, GLP-1 bazlı ajanların kontrollere göre pankreas enzimi yükselmesinde üç kat artış riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak lipaz veya amilaz düzeylerindeki yükselmeler akut pankreatit ile ilişkili bulunmamıştır.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Tip 2 diyabet, obezite ve hipertrigliseridemi akut pankreatit için bilinen risk faktörleri olduğundan ve sıklıkla birlikte görüldüğünden, Tip 2 diyabet tedavisi gören hastaların diyabetik olmayan popülasyona kıyasla daha yüksek oranda akut pankreatit geçirmesi belki de şaşırtıcı olmayabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda sıklıkla akut pankreatit belirtileri veya radyolojik bulguları olmaksızın amilaz ve özellikle lipazda artış görülebilmektedir.

Klinisyenler, pankreas rahatsızlıkları öyküsü olan veya pankreatit risk faktörlerine sahip hastalarda (alkolizm, hipertrigliseridemi, safra kesesi çamur ve taşı) GLP-1 RA tedavisi reçete etmeden önce kapsamlı değerlendirme yapmalıdır. Ayrıca, klinisyenler hastaları endişe verici semptomlar konusunda bilgilendirmelidir. Kalıcı şiddetli karın ağrısı (bulantı olsun veya olmasın) olan hastalarda pankreatit düşünülmesi ve pankreatit şüphesi olan hastalarda GLP-1 bazlı tedaviler kesilmelidir. Pankreatit doğrulanırsa, GLP-1 bazlı tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Ayrıca, pankreatit öyküsü olan bir hastada GLP-1 bazlı tedavilere zorunlu olmadıkça başlanmamalıdır. GLP-1 bazlı bir tedavi planlanacaksa da ayrıntılı bir değerlendirme yapıldıktan sonra hasta bazında ve hasta ile birlikte karar verilmelidir.

Bu karmaşıklıklar göz önüne alındığında ve daha kesin kanıtlar elde edilene kadar GLP-1 RA reçete edilirken dikkatli olunmalı ve sıkı bir şekilde izlenmelidir. Özellikle kişisel veya aile öyküsünde pankreas hastalığı olan veya safra taşı, kronik pankreatit veya aşırı alkol kullanımı gibi diğer yatıklaştırıcı risk faktörlerine sahip hastalar için daha kişiselleştirilmiş bir reçeteleme yaklaşımını benimsenmelidir.

4. SARKOPENİ

Sarkopeni kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun kaybıdır. Tanımın odağını yağsız kütleden ziyade kas gücü ve fonksiyonu oluşturmaktadır. Tanı kriterlerine bağlı olarak, sarkopenik obezite prevalansı aynı kohortta erkeklerde 19 kat (%4,4 - %83,7) ve kadınlarda 26 kat (%3,6-%94,0) değişebilir. 2018 Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2 sarkopeni tanımı, kas fonksiyonunu en iyi yansıttığı için kas gücünü temel kriter olarak önceliklendirir. Kas gücü düşüklüğü ile birlikte, kas kütlesi veya kalitesinin düşüklüğü de mevcut ise şiddetli sarkopeni olarak sınıflandırır

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Yağsız kütle, sadece kas kütlelerini değil, aynı zamanda organları, kemikleri, sıvıları ve yağ dokusundaki suyu da içeren kapsamlı bir ölçümdür. Yağsız kütle kas kütlelerini doğru bir şekilde karakterize etmez ve kas kompozisyonu veya fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılamaz.

Vücut ağırlığı ile kas kütlesi arasında bilinen bir ilişki vardır. Obeziteye sahip kişiler genellikle normal kilolu kişilere göre daha fazla kas kütlelerine sahiptir ve kilo kaybı (herhangi bir müdahaleden kaynaklanan) kas kütlesi kaybıyla ilişkilidir. Sistemik bir incelemede, diyet, davranışsal ve farmakolojik kilo kaybı için yağsız kütleden kaynaklanan kilo kaybı oranı %5,9 - %26,1 arasında, cerrahi ile kilo kaybının etkisi ise %19,2-%23,6 arasında değişmiştir.

GLP-1 RA'ları ve dual GLP-1/GIP RA'ları yağ dokusu ve iskelet kası dahil olmak üzere birden fazla vücut bölgesini etkileyerek kilo vermeyi sağlar. Bu ajanlarla kaybedilen kilo cerrahi ile elde edilen seviyelere yaklaşmaktadır. Bununla birlikte, daha fazla kilo kaybı kas miktarı, bileşimi ve fonksiyonu üzerine olumsuz etkilere neden olabilir. Bazı çalışmalar, GLP-1 RA'ları ve dual GLP-1/GIP RA'ları, yağsız kütlerde yaklaşık %40 azalma ve sarkopeni ile ilişkilendirmiştir. 22 RCT'yi içeren yakın tarihli bir meta-analiz, GLP-1 RA'ların toplam vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve yağsız kütlerde önemli bir azalmaya yol açtığını ve yağsız kütlelerin toplam kilo kaybının yaklaşık %25'ini oluşturduğunu göstermiştir. Sistemik bir inceleme GLP-1 RA'ların ve SGLT2İ ile toplam kilo kaybının %20 - %50'sinin yağsız kütle olduğunu bildirmiştir. Semaglutid (haftalık 2,4 mg sc) ile toplam ağırlık kaybının %40, liraglutid ile (günlük 3,0 mg sc) %60'ı, Tirzepatidin (haftalık 15 mg sc) ile %34,3 yağsız kütleden kaybedilmiştir.

GLP-1RA'ların neden olduğu sarkopeninin muhtemel mekanizmaları, özellikle yağ dokusu ve iskelet kası olmak üzere birden fazla vücut bölgesini etkileyen kilo düşürücü etkileriyle ilgilidir. Ayrıca iştahın azalması nedeniyle ikincil olarak da ortaya çıkabilir.

Bunun aksini öne süren çalışmalarda mevcuttur. 1967-2023 dönemini kapsayan Dünya Sağlık Örgütü uluslararası farmakovijilans veri tabanından elde edilen raporlar analiz edilmiş. Sarkopeni ile yedi sınıf antidiyabetik ilaç (DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 RA'lar, insülin,

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

metformin, SGLT2 inhibitörleri, sülfonilüreler ve tiyazolidinedionlar ile sarkopeni arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Diyabet ilaçları ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur; SGLT2 inhibitörleri en yüksek ilişkiyi gösterirken, bunu sırasıyla metformin, DPP-4 inhibitörleri ve insülin izledi. GLP-1 RA ile ilgili çok sayıda rapora rağmen, sarkopeni ile anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ayrıca Prelinik çalışmalardaki kanıtlar, bu ajanların iskelet kısı atrofisini azaltabileceğini, kas fonksiyonunu iyileştirebileceğini ve mitokondriyal sağlığı artırabileceğini göstermektedir. Liraglutid ve tirzepatid ile ilgili son çalışmalarda, kas kompozisyonunun nicelleştirilmesi için MRI kullanmış, kas hacmi z-skoru ve kas yağ infiltrasyonundaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Kas hacmi z-skorundaki değişiklikler, yaşlanma, hastalık durumu ve elde edilen kilo kaybı göz önüne alındığında beklenenle orantılı kalmış. MRI çalışmaları, GLP-1 RA ile iskelet kısı artan insülin duyarlılığı ve azalan kas yağ infiltrasyonunun, yağsız kütledeki eş zamanlı azalmalara rağmen kas kalitesini iyileşmesiyle birlikte adaptif bir süreç olduğunu göstermiştir.

Yağ kaybını en üst düzeye çıkarırken kas kütlelerini ve fonksiyonunu korumak, modern obezite farmakolojik tedavilerinin temel hedeflerinden biridir. Mevcut veriler, GLP-1 bazlı tedavilerin kas üzerindeki olumlu/olumsuz etkileri hakkında kesin bir sonuca varmayı engellemektedir. Özellikle sarkopeni riski yüksek olan bireylerde, yaşlı hastalarda ve kırılabilir kişilerde GLP-1 bazlı tedavilerin etkilerini daha iyi analiz etmek için, sadece iskelet kas kütlelerini değil, aynı zamanda kas yapısını, fonksiyonunu (gücünü) ve performansını da değerlendirmek üzere doğru metodolojiler kullanan daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Genel olarak sarkopeniden korunmak için kilo verirken kas kütlelerini korumaya veya artırmaya çalışmak önemlidir. Kilo verme sürecinde mutlaka fiziksel aktivite artırılmalıdır. Fiziksel aktivite özellikle direnç egzersizleri, kas fonksiyonunu korumada ve insülin duyarlılığını iyileştirmede doğrudan rol oynar. Kilo kaybına bağlı yağsız kütle azalmasını en aza indirmek için bir diğer müdahale ise protein alımında artıştır. Egzersiz sonrası iskelet kasına protein alımının bir üst sınırı olduğu varsayımının aksine, son veriler ne kadar çok protein tüketilirse, iskelet kasına o kadar çok proteinin dahil olduğunu

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

göstermektedir. Protein alımının artırılması, GLP-1 bazlı tedaviler için özellikle önemlidir. Ancak yaşlı ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda ise protein alımında dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, GLP-1 bazlı tedavilerle ilişkili yorgunluğun ortaya çıkması veya kötüleşmesi, hastaların kilo kaybı sırasında yeterli fiziksel aktivite yapma yeteneğini azaltabilir ve bu da kas kütlesinin korunması açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Kas kütlesini korumak veya iyileştirmek için çeşitli farmakolojik tedaviler geliştirilme aşamasındadır ve gelecekteki yönelimler, bu moleküllerin GLP-1 bazlı tedavilerle kombinasyonuna yol açabilir.

5. TİROİD İLE İLGİLİ YAN ETKİLER

Kemirgenlerde parafoliküler tiroid C hücrelerinde GLP-1 reseptörlerini gösteren prelinik çalışmalara dayanarak, insanlarda GLP1RA kullanımıyla C hücre neoplazisi gelişme riski konusunda endişeler ortaya çıkmıştır. Sıçan ve insan reseptörleri arasında amino asit düzeyinde %90 sekans homolojisi bulunmaktadır. Bir sıçan C hücre hattında GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu, C hücre patolojisini gösteren bir biyomarker olan kalsitonin (CTN) salgılanmasında artışa neden olmuştur. Daha sonra, çok yüksek dozda liraglutide maruz kalan farelerde C hücre karsinomlarının geliştiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda sıçanlara göre çok daha az C hücresi bulunur ve insan C hücrelerinde GLP-1 reseptörünün ekspresyonu çok düşüktür. Ek olarak, GLP-1 RA uygulaması, insan C hücre modelinde CTN salınımını uyarmamıştır. Ayrıca kısa süreli insan çalışmalarında CTN seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. GLP-1 RA kullanılan insan RCT'ler plaseboya kıyasla MTC riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir. Medüllertiroid karsinomunun gelişmesi yıllaralabilir ve düşük yaygınlığı da göz önüne alındığında risk ölçümü zorlaşır. Kemirgenler üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalar, GLP-1 RA'ların kullanımı ile MTC gelişimi arasında bir ilişkiyi desteklediğinden risk taşıyan hastalarda bu ilaçlar için kara kutu uyarısı verilmiştir. *FDA kişisel veya aile öyküsünde MTC veya tip 2a veya 2b çoklu endokrin neoplazi sendromu (MEN2) bulunan kişilerde kullanılmamasını önermiştir.*

Fransız ulusal sağlık sigorta sistemi veritabanı kullanılarak iç içe geçmiş bir vaka-kontrol analizi gerçekleştirildi. 2006 -2018 yılları

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

arasında, tip 2 diyabetli bireyler kohorta dahil edildi. Çalışmaya toplam 2.562 tiroid kanseri vakası dahil edildi ve 45.184 kontrol grubuyla eşleştirildi. 1-3 yıl süreyle GLP-1 RA kullanımı, tüm tiroid kanseri riskinde (HR 1,58, %95 CI 1,27-1,95) ve medüller tiroid kanseri riskinde (HR 1,78, %95 CI 1,04-3,05) artışla ilişkilendirildi. Riskler GLP-1 RA tedavisinin süresiyle doğru orantılı olarak artmıştı. Buna karşılık altı farklı popülasyon tabanlı veri tabanından elde edilen verileri kullanan geniş kapsamlı çok merkezli çalışmada, 1,8 - 3,0 yıl arasında değişen takip süresi boyunca GLP1-RA kullanımının DPP-4inhibitörleri kullanımına kıyasla tiroid kanseri riskinde artışla ilişkili olmadığı bildirildi. Benzer şekilde, GLP-1 RA artan kümülatif dozu tiroid kanser riskini arttırmadı. Bu da hastalara ve klinisyenlere bu ilaçların kısa vadeli güvenliği konusunda bir nebze olsun güvence sağlamaktadır. Birleşik bir sağlık veri tabanı ağı kullanarak, farklı ikinci basamak tedavilere başlayan çok sayıda tip 2 diyabetli hastada GLP-1 RA maruziyeti, SGLT2'iler, DPP-4'iler veya SU'larla karşılaştırıldığında benign ve malign tiroid tümörleri riskinde artışla ilişkili değildi. Kırkbeş klinik çalışmayı içeren sistematik bir inceleme de GLP-1 RA'ların genel tiroid bozuklukları riskinde %28'lik bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.

GLP-1 RA kullanan RCT'lere dahil edilen hastalarda serum CTN ölçümü, GLP-1 RA tedavisinin insanlarda güvenliğini destekleyen dolaylı kanıtlar sağlamaktadır. T2DM'li 9340 hastanın analizinde, liraglutid veya plasebo alanlarda 3 yıllık takip süresi boyunca serum CTN düzeylerinde başlangıç değerine göre tutarlı bir değişiklik görülmemiştir. Benzer şekilde, eksenatid veya plasebo alan 12.831 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, her iki tedavi grubunda da çalışma ilacının başlanmasından en az 1 yıl sonra yeniden ölçüldüğünde başlangıç değerine göre CTN'de bir değişiklik bulunmamıştır. İncelenen katılımcı sayısının fazla olması güven verici olsa da, bu çalışmaların tümü kısa takip süresiyle sınırlıdır. Bu veriler birlikte ele alındığında, tiroid bezinde GLP-1 reseptörlerinin ekspresyon ve aktivasyon derecesinin türe özgü olduğu ve insanlarda GLP-1 RA ile C hücreli tümör gelişme riskiyle ilgili mevcut klinik verilerin en iyi ihtimalle belirsiz olduğu fikrini desteklemektedir. *Sonuç olarak, serum CTN ölçümü ile tarama önerilmemektedir.*

MTC riskiyle ilgili endişelere ek olarak, daha yeni gözlemsel ve

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

farmakovijilans çalışmaları, Differansiye tiroid karsinomu (DTC) ile GLP-1 RA kullanımı arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür. Hem C hücreleri hem de tiroid hücreleri GLP-1 reseptörlerini ifade eder ve papiller tiroid kanserlerinde (PTC) hücreleri bu reseptörleri normal hücrelerden daha fazla ifade eder. Bununla birlikte, GLP-1 reseptörlerinin uyarılmasının tiroid hücrelerinde hücre büyümesini tetikleyip tetikleyemeyeceği belirsizdir. Diferansiye tiroid kanseri öyküsü olan ve diyabet veya obezite nedeniyle GLP-1 RA kullananların değerlendirildiği retrospektif gözlemsel kohortta GLP-1 RA kullanımı ile DTC nüks ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Düşük riskli PTC'nin aktif takibi, cerrahiye alternatif bir yaklaşım olarak ATA kılavuzu tarafından kabul edilmiştir. Yanıtlanmamış önemli bir klinik soru da, GLP-1 RA 'ların aktif DTC'li bireylerde kullanımının güvenli olup olmadığıdır. Aktif takip altında olan tiroid karsinomlu hastalarda GLP-1 RA'nın etkisini inceleyen bir çalışma GLP-1 RA'ya maruz kalmanın, GLP-1 RA'ya maruz kalmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, karsinomların büyümesi veya hacim kinetiğinde değişikliklerle ilişkili olmadığı bulundu. GLP-1 RA tedavisi alan ve almayan hastalarda, ilacın başlanması tümör hacminin ikiye katlanma süresini etkilemedi. GLP-1 RA altında geçirilen süre, karsinom küçülmesiyle anlamlı derecede ilişkiliydi. Veriler sınırlı olsa da, GLP-1 reseptörlerinin normal tiroid hücrelerine kıyasla PTC hücrelerinde daha yüksek ekspresyon seviyelerinde tespit edildiği, ancak PTC hücrelerinin GLP-1 RA ile uyarılmasının hücre proliferasyonu artırmadığı gösterilmiştir.

Genel olarak tiroid ile ilgili çalışmalara bakıldığında Farmakovijilans çalışmaları, GLP-1 RA ile tedavi edilen hastalarda tiroid kanseri bildirimlerinde tutarlı bir artış sinyali göstermektedir, ancak farmakovijilans çalışmaları, tiroid kanseri edinme olasılığını arttırmabilecek potansiyel karıştırıcı faktörleri hesaba katmamaktadır yani nedenselliği ortaya koyamaz. RCT, nispeten kısa takip süreleri boyunca tiroid kanseri tanısının nadir görüldüğünü ve GLP-1 RA kullananlarda tiroid kanseri riskinde artış olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmadığını desteklemektedir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler tiroid kanseri için düşük olay oranları göstermektedir, bu çalışmalar daha yüksek oranda yanlılık riski taşır. Sonuç olarak GLP-1 RA ile DTC arasında nedensel bir bağlantıyı desteklemektedir.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Seçilmemiş bir popülasyonda tarama amaçlı ultrason muayenelerinde hastaların %70'ine kadarında tiroid nodülleri bulunabilir ve tiroid kanserleri vakaların %12'sinde otopsi sırasında saptanabilir. Son otuz yılda medüller dışı tiroid kanseri vakalarının sayısı üç katına çıktı, bu artışın temel nedeni aşırı tanı ve tanı konulmaması durumunda hastaya zarar vermeyecek düşük riskli tiroid kanserlerinin daha sık tespit edilmesidir. Başka bir deyişle, tiroid kanseri tanısı, tıbbi gözetim nedeniyle aşırı tespit edilmeye yatkın bir sonuçtur, küçük tiroid kanserlerinin saptanması, hastaları önemli morbidite ve aşırı tedavi riski altına sokan bir dizi müdahaleyi tetikleyebilir. Bu popülasyonun gerçekten tiroid kanseri için daha yüksek risk altında olduğunu gösteren net verilerin yok ve taramadan elde edilen kanıtlanabilir bir fayda da yok. GLP-1 RA 'ların iyi tanımlanmış sağlık yararları göz önüne alındığında, kullanımları tiroid kanseri gelişme riskiyle ilgili teorik endişelerle sınırlandırılmamalıdır. *Mevcut verilere dayanarak, GLP-1 RA tedavisine başlamadan önce boyun ultrasonu ile tiroid nodüllerinin taranması veya serum CTN ölçümü gerekli değildir. Bu nedenle ek klinik kanıtlar elde edilene kadar tiroid nodülleri, GLP-1 RA kullanımından bağımsız olarak, halihazırda yayınlanmış kanıta dayalı klinik kılavuzlara göre yapılmalıdır. MTC gelişme riskini daha net bir şekilde tanımlanana kadar, GLP-1 RA bazlı tedaviler, kişisel veya aile öyküsünde MTC ve MEN2 bulunan kişilerde kullanılmamalıdır.*

Avrupa İlaç Ajansı'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi'nden yakın zamanda yapılan bir açıklamada, mevcut kanıtların GLP-1 RA'lar ile tiroid kanseri arasında nedensel bir bağlantıyı desteklemediği ve ürün bilgilerinde değişiklik yapılmasını gerektirmediği belirtilmiştir.

6. PSİKİYATRİK YAN ETKİLER

Obezitesi olan bireylerde çeşitli nöropsikiyatrik bozukluk yaygındır. GLP-1 RA kullanan bireyler arasında intihar ve/veya kendine zarar verme davranışlarını artış bildirilmesi, bu ilaçların nöropsikiyatrik güvenlik profiliyle ilgili endişelere neden olmuştur. 2017 yılında, liraglutid RCT'lerin analizi, liraglutid grubunda %0,3 plasebo grubunda %0,1 görülmüştür. 2005- 2023'e kadar FAD veri tabanı verileri analiz edilmiş ve semaglutid ve liraglutid ile bağlantılı intihar düşüncesi ve depresyonun sıklığının arttığı ancak intihar davranışı

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

veya tamamlanmış intihar vakası gösterilmemiştir. FDA Liraglutid ve semaglutid için etiket güncellemesi yaptı, depresif semptomlar veya intihar düşüncelerinin izlenmesinin, bu tür düşünceler ortaya çıkarsa tedavinin kesilmesini önermiştir.

Gerçek dünya verilerini kullanan retrospektif kohort çalışmaları, GLP-1 RA'ların intihar düşüncesi üzerindeki etkisinin nötr veya azalmış olduğunu göstermiştir. Çeşitli ülkelerdeki 11 gözlemsel ve vaka-kontrol çalışmasını kapsayan bir meta-analiz, GLP-1 RA kullanıcıları ile alternatif antihiperглиsemik ilaçlar kullananlar arasında intihar sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. ABD ve Avrupa'da yapılan iki farmakoepidemiolojik çalışmada GLP-1 RA'larla ilişkili intihar eğiliminde önemli bir azalma gözlemlenmiştir. İntihareğiliminde artış ile ilişkili olan alkol kullanım, depresyon, bipolar bozuk ve parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda intihar eğilimi bildirilmemiştir. Dahası, psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımını azaltmak için GLP-1 RA alan hastalarda da intihar eğilimi bildirilmemiştir. Ayrıca GLP-1'in sinir sistemindeki rolü henüz kesinleşmemiş olsa da, nöroinflamasyonu hafifletme, nöronları- glial hücreleri oksidatif hasardan koruma ve nöroprotektif etkileri bildirilmiştir.

FDA, Temmuz 2023'te, GLP-1 RA kullanan hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı vakalarına ilişkin raporlar aldıktan sonra, vaka raporları ve gözlemsel çalışmalar da dahil olmak üzere klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilerin incelemesini gerçekleştirdi. 2026 yılı başında *İnceleme sonucunu açıkladı, "bu çalışmaların tamamının, GLP-1 RA kullanımı ile intihar düşüncesi ve davranışı oluşumu arasında nedensel bir ilişkiyi desteklemediği"* sonucuna vardı ve GLP-1 RA üreticilerinden, ilaçların etiketlerinden intihar düşüncesi ve davranışı riskiyle ilgili uyarının kaldırılmasını istedi. Etkilenen ürünler liraglutid, semaglutid ve tirzepatid ürünleridir. Uyarının kaldırma talebinde şu ifadeler yer alıyor: *"Sağlık çalışanları, hastaları intihar düşüncesi/davranış bozukluğu yaşadıklarını açıklarlarsa, değerlendirme için ruh sağlığı uzmanlarına yönlendirilmelidirler."* Avrupa İlaç Ajansı da kendi analizlerini yaptıktan sonra FDA ile aynı sonuca vardı.

7. BÖBREK YAN ETKİLERİ

GLP-1 RA'nın klinik çalışmalarında, kombine renal sonlanım noktalarının önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak FAD veri

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

tabanından elde edilen bilgiler GLP-1 RA kullanımını akut böbrek yetmezliği (ABY) ve akut interstisyel nefrit (AIN) ile ilişkilendirdi. Başlangıçta birkaç raporda eksenatidin açıklanamayan ABY'ye neden olmuş ve öncelikle bulantı, kusma ve ishal, sıvı alımının azalmasından kaynaklanan pre-renal azotemiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Akut interstisyel nefrit mekanizması ise açıklanamamıştır. FAD elde edilen verilere göre, ABY görülme oranı erkeklerde kadınlara göre, 45-84 yaş arası veya vücut ağırlığı > 99 kg olanlarda daha yüksekti. GLP-1 RA'nın neden olduğu ABY'nin medyan süresi ortalama 63 gün. Genel olarak, tedaviden sonra ABY riski birkaç günden 1-2 yıla kadar değişen sürede obilir. Ölüm oranı yüksek değildi, ancak hastaneye yatış oranı yüksekti. GLP-1 RA tedavisi sırasında, oligüri, anüri, potasyum yüksekliği, azotemi, asidoz vb. gibi ABY'nin ilgili belirtilere dikkat edilmelidir. ABY'nin GLP-1 RA'lardan kaynaklandığı açık ise ilaç mutlaka kesilmelidir.

GLP-1 RA'ları uygularken, özellikle kontrolsüz tip 2 diyabeti, poliüri, polidipsi veya sıvı kaybına yatkın kişilerde AİN ve ABY potansiyel risklerini göz önünde bulundurmalıdır. Hastalarda tedavi öncesinde böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Tedavi süresince de böbrek fonksiyonu düzenli izlenmelidir.

8. CİLT YAN ETKİLERİ

Klinik çalışmalar, GLP-1 RA tedavisiyle ilişkili artan cilt yan etkileri göstermektedir. Sistemik inceleme, GLP-1 reseptör agonistlerinin kaşıntı ve döküntü gibi hafif reaksiyonlardan anjiyoödem, egzama ve büllöz pemfigoid gibi ciddi durumlara kadar çeşitli cilt sorunlarına neden olduğunu göstermektedir. Dermatolojik reaksiyonların çoğu müdahale gerektirmeden düzeler, ancak bazı hastaların tedaviyi bırakması ve cilt komplikasyonları için tedavi alması gerekir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının şiddetli olduğu vakalarda sistemik kortikosteroidler gerekli olabilir.

8.1. GLP-1 bazlı tedavilere bağlı tipik yüz değişiklikleri: GLP-1 RA tedavisi kilo kaybına yol açarken hem estetik hem de dermatolojik açıdan etkiler yaratır. Ozempik Yüzü olarak da bilinen tipik yüz değişiklikleri hızlı kilo kaybına bağlıdır. Genellikle yüzdeki yağ dokusu hacminde belirgin bir azalmaya ve cilt kolajeni, elastin ve temel besin maddelerinde düşüğe yol açar. Ek olarak, yağ asitlerinin kaybı cilt bariyerini zayıflatarak kuruluşu neden olur. Bu durum, çökük yüz

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

hatları, daha derin kırışıklıklar ve sarkmış cilt ile birlikte çukurlaşmış bir görünüm yaratır. Bu değişiklikler tipik yaşlanmayı taklit eder ancak nispeten genç olan kişilerde aniden ortaya çıkar. "Ozempik yüz"ün ardındaki kesin mekanizma belirsizliğini koruyor. Araştırmalar, ilacın doğrudan yüz yağ hücrelerini etkilemek yerine sistemik yağ azalmasını teşvik ettiğini ve bunun da zayıf bir yüz görünümüne ve erken yaşlanma belirtilerine yol açtığını gösteriyor. Son çalışmalar, Ozempic kullanan hastalarda sıklıkla görülen yüz çukurlaşmasında kolajen yıkımı ve cilt elastikiyetindeki değişikliklerin rol oynadığını öne sürmektedir. GLP-1 RA kaynaklı kilo kaybı sonrasında yüz hacminin geri kazanılmasına duyulan ihtiyacın artması, yağ kaybı etkilerini gidermek için dermal dolgular, biyostimülatör ajanlar, cilt sıkılaştırma tedavileri ve enerji bazlı cihazlar dahil olmak üzere düzeltici estetik prosedürleri daha popüler hale getirmiştir. Yüz görünümündeki değişiklikler FDA etiketinde yan etki olarak listelenmemektedir.

8.2.Saç Dökülmesi

Alopesi, GLP-1 RA 'ların advers ilaç reaksiyonu olarak listelenmese de, Amerikan Saç Dökülmesi Derneği endişe verici bir saç dökülmesi eğilimine dikkat çekmiştir. GLP-1 RA saç sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bazıları bu ilaçların saç büyüme döngülerini bozabileceğini veya yatkın bireylerde androjenetik alopesiyi hızlandırabileceğini öne sürerken; diğerleri insülin duyarlılığının artması ve kafa derisi kan akınının artması gibi potansiyel faydaları vurgulamaktadır. Bulantı, iştah ve besin alımında önemli bir azalmaya yol açarken, hastaların mikro besin ve protein eksiklikleri geliştirme olasılığı da vardır. Yetersiz protein alımının alopesinin önde gelen nedenlerinden biri olduğu. Bu ajanların neden olduğu hızlı kilo kaybının, genellikle metabolik veya bariatrik cerrahi sonrası gibi önemli kilo kaybı yaşayan hastalarda Telogen effluvium gözlenmektedir. Bu durum büyüme evresindeki veya anagenik evredeki saçların %70'inin dökülme evresine geçmesine neden olmaktadır. Diğer antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında, GLP-1 RA 'lar grup olarak en yüksek saç dökülmesi insidansına sahipti ve semaglutid, liraglutid ve tirzepatid en yüksek sıralamaya sahip üç ilaçtı. Bu sonuçlar, dikkatli raporlama ile alopesinin GLP-1 RA 'ların önemli bir yan etkisi olabileceğini doğrulamaktadır. Bazı

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

hastalarda tırnak büyümesinde değişiklik ve tırnak kırılgenliğinde artış görölmüştür.

9. GLP-1 BAZLI TEDAVİLERİN DİĞER KANSERLERLE İLİŞKİSİ

Bugüne kadar yapılan kapsamlı RCT'ler, belirli GLP-1 RA'lar ile artmış kanser riski arasında bir korelasyon göstermemiştir. RCT'lere katılanlar genellikle medüller tiroid kanseri veya pankreatit öyküsü olanlar hariç, nispeten sağlıklı bireylerden oluşmaktadır ve RCT'lerin süresi kansere neden olmak için yeterli değildir.

10. GÖZ YAN ETKİLERİ

GLP-1 RA'lerin göz üzerine etkilerine ilişkin mevcut kanıtlar çelişkilidir. Çalışmalar hem koruyucu hem de olumsuz etkiler bildirmektedir. ABD'deki elektronik sağlık kayıt platformu verileri kullanılarak GLP-1 RA'lerin yaşa bağlı göz hastalıkları riskiyle ilişkisi araştırılmış. GLP-1 RA kullananlarda yaşa bağlı noneksüdatif maküla dejeneresansı riskini yaşa bağlı eksüdatif tip maküla dejeneresansı, primer açık açılı glokom riski anlamlı olarak daha düşük saptanmış.

GLP-1 RA'lar, özellikle semaglutid, glisemik kontrol ve kardiyovasküler koruma konusunda etkileyici faydalar göstermiştir. Bununla birlikte, ortaya çıkan veriler, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan ve görme bozukluğuna ve körlüğe yol açabilen diyabetik retinopatinin (DR) ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkileri konusunda endişeleri artırmıştır. DR'ye ek olarak, son zamanlardaki güvenlik sinyalleri, GLP-1 RA kullanımının (özellikle semaglutid) ani, ağrısız görme kaybına neden olan nadir ancak ciddi bir neden olan nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NA-AION) riskiyle potansiyel bir ilişkisi konusunda endişeleri artırmıştır.

Diyabetik Retinopati (DR): GLP-1 RA kullanımını diyabetik retinopati progresyonunu olumsuz etkilediğine dair birçok çalışma mevcuttur. İlk yayınlananlardan biri eksenatid tedavisi alan T2DM'li olgu sunumuydu. İki ay eksenatid tedavisini takiben HbA1c 11.9% den 8.5%'a düşmüş, ancak DR'de progresyon görölmüştü. Bu DCCT'de görülen HbA1c'de hızlı düşüşe bağlanan retinopatide erken kötüleşme fenomenine benzerlik gösteriyordu. DCCT'de hafif veya orta derecede NPDR'li olan hastalar, intensif insülin tedavisi başlanan grupta, tedaviyi takiben birinci yılda DR progresyon insidansı konvansiyonel tedavi grubuna göre daha yüksekti.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Ancak bu grupta 36 aydan itibaren kümülatif insidans düştü ve bu düşüş tüm çalışma süresince devam etti. Sonuçta intensif tedavi progresyon riskini %54 azaltmıştı.

Tip 2 diyabette semaglutidin kardiyovasküler sonuçları araştıran çokmerkezli SUSTAIN-6 çalışmasında subkutan semaglutid ile tedavi edilen katılımcılarda plaseboya kıyasla retinopati anlamlı derecede daha yüksek bildirmiştir. Özellikle, bu artmış riskin, önceden var olan DR, kötü glisemik kontrolü ve insülin tedavisi olan bireyler arasında daha sık görülmüştür. Bu etkinin, ilk 16 hafta boyunca HbA1c'deki azalmanın büyüklüğü ve hızıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, veriler, semaglutid veya plasebo ile tedavi edilen ve HbA1c'de %1,5'ten fazla azalma görülen kişilerde doğrulanmış DR insidans oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında semaglutid kullanılan grupta vitreus hemoraji gelişimi, PDR'ye ilerleme, retinal fotokoagülasyon ve intravitreal enjeksiyon tedavilerine gereksinim oranı anlamlı derecede daha yüksekti. Erken kötüleşme fenomeninin patofizyolojisi henüz aydınlanmamış olmasına karşın, başlangıç HbA1c'si daha yüksek ve HbA1c hızla düşürülen hastalarda intensif tedavi başlangıcından 3 ay ila 3 yıl içerisinde görülebilmektedir. Başka bir metaanalizde de liraglutid, semaglutid, ve dulaglutid kullanımı retinopatide hızla kötüleşme riskiyle ilişkili bulundu. Enjeksiyonluk semaglutid, DR ve retinal kanama gibi retinal komplikasyonlarla daha sık ilişkilendirilirken, bulanık görme oral semaglutid ile bildirilen en yaygın advers olay olmuştur. DR ile hem semaglutid hem de dulaglutid arasında güçlü ilişkiler bulmuştur; Liraglutid ve tirzepatid daha zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gösterirken, lixisenatid herhangi bir anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Semaglutid kullanılan tip 2 diyabetli hastalarda retinopati riskini değerlendiren diğer bir meta-analizde ise semaglutidin genel olarak DR risk artışına neden olmadığı, ancak subgrup analizinde 60 yaş ve üstündeki hastalarda ve diyabet süresi 10 yıl ve üzerindeki hastalarda semaglutidin artmış DR riski ile ilişkili olduğu bildiriliyor. Barkmeier ve ark. orta derecede kardiyovasküler risk taşıyan T2 diyabetli kişilerde farklı GLP-1 RA'lerin (semaglutid, dulaglutid, liraglutid, eksenatid) görmeyi tehdit eden DR gelişimi açısından risklerini araştırmışlar. Farklı GLP-1 RA'ler arasında görmeyi tehdit

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

eden retinopati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamış. T2DM hastalarında GLP-1 RA'ların 10 plasebo kontrollü CVOT'undan elde edilen verileri sentezleyen 2025 tarihli bir meta-analiz, GLP-1 RA kullananlarda plaseboya kıyasla retinopati riskinde artış olmadığını ve riskin başlangıçta tahmin edilenden daha düşük olabileceğini bildirdiler.

GLP-1 RA tedavisiyle DR ilerlemesinin ardındaki önerilen mekanizma, doğrudan retinal toksisiteyle değil, uzun süreli, yetersiz kontrollü diyabeti olan bireylerde glikoz azalmasının hızı ve büyüklüğüyle ilgilidir. Glisemik kontroldeki ani iyileşme, retinal mikrovaskülaritey, geçici olarak destabilize edebilir ve bazı duyarlı bireylerde akut kötüleşmeye yol açabilir.

Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati (NA-AION): İskemik optik nöropati (IOA) terimi, optik sinire yetersiz kan akımı ve sonuçta görme kaybına yol açan durumları tanımlamak için kullanılmaktadır. Optik sinirin iskemik hasar durumunu ifade eder. "non-arteritik (NA)" ifadesi, bu durumun arter iltihabı ile ilişkili olmadığını belirtir. "Anterior (A)" ifadesi, hasarın optik sinirin ön kısmında, göze dahayakın bir yerde meydana geldiğini gösterir. NA-AION, optik siniri etkileyen, ani ve genellikle ağrısız görme kaybına yol açan bir durumdur. Çoğunlukla tek taraflı (bir gözde) ortaya çıkar, ancak nadiren her iki gözü de ardışık olarak etkileyebilir. Genellikle 50 yaş üstü hastaları etkiler ve yaş ilerledikçe sıklığı artar. NA-AION multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkmasında lokal ve sistemik birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Sistemik Risk Faktörleri: Arteriyel Hipertansiyon, nokturnal arteriyel hipotansiyon, Diyabet, iskemik kalp hastalıkları, hiperlipidemi, ateroskleroz, uyku apnesi ve bazı ilaç kullanımı (örneğin Viagra). Oküler Risk Faktörleri: Küçük optik disk (çapı $< 1,5$ mm), küçük cup/disk oranı ($C/D < 0,2$), sıkışık disk yapısı; açılı kapanması glokomu ve diğer intraoküler basınç artışı nedenleri; optik diski besleyen damarlarda vasküler hastalıklar; optik disk druzeni ve katarakt ekstrasizyonu oküler risk faktörlerinden bazılarıdır. Tüm bu faktörler içerisinde küçük optik disk ve küçük c/d oranı, "risk altındaki disk" olarak da adlandırılır, hastalığın gelişimi ile ilgili önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür. Sonuç olarak NA-AION'un optik diskin akut dolaşım yetersizliğinden, yani hipoperfüzyon veya hipooksijenasyondan kaynaklanır. Görme

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

kaybının vakaların %70'inden fazlasında sabah uyanma sırasında fark edilmesi *Gece sistemik arteriyel hipotansiyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir*. Etkilenen bireylerde görme kaybını azaltmak için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir.

GLP-1 RA kullanan hastalarda NA-AION riskinin artışı ile ilgili çelişki yayınlar vardır. 2024 tarihli retrospektif bir kohort çalışması, semaglutid reçete edilen T2D'li (HR 4,28) ve aşırı kilolu/obez (HR 7,64) hastalarda, GLP-1 RA tedavisi almayan eşleştirilmiş kontrollere kıyasla NA-AION riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuştur. Semaglutid için 36 ay boyunca kümülatif NA-AION riski, T2D'li hastalarda %8,9 ve aşırı kilolu/obez hastalarda %6,7 idi. Daha önce göz rahatsızlığı olmayan 1,5 milyon T2DM hastası arasında semaglutid veya tirzepatid, diğer antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırılmış ve NA-AION (HR 1,76; %95 CI 1,01–3,07) ve diğer optik sinir bozuklukları (HR 1,65, %95 CI 1,18–2,31) riskinin arttığı gösterilmiştir. Semaglutid, dulaglutid, veya eksenatid kullanan tip 2 diyabetli hastaların empagliflozin, sitagliptin ve glipizid kullanan hastalarla karşılaştırıldığı retrospektif bir analizde semaglutid kullananlarda NA-AION riskinde artış olsa da daha önce bildirilenlere göre daha düşük tespit edilmiştir. Önemli olarak, mutlak insidans çok düşük kalmaktadır.

Yayınlanan geniş serili çalışmaların çoğunda büyük elektronik sağlık kayıt veri tabanları baz alınarak yapılan analizlerin sonuçları bildirilmektedir. Araştırma konusunun birincil ve ikincil sonlanım noktalarına göre tasarlanmış olmaması, bu tip veritabanlarında tanı veya tedavilerin yanlış kodlanması olasılığı gibi kısıtlamalar sonuçların daha ayrıntılı bir analizini engellemektedir.

GLP-1 RA'nin NA-AION ilişkisinin biyolojik olasılığı spekülasyon kalmaktadır, ancak hemodinamik değişiklikleri, optik diskin perfüzyonunun bozulmasını veya hızlı kilo kaybının neden olduğu metabolik kaymaları içerebilir. NA-AION 'un nadir görülmesine rağmen geri dönüşü olmayan görme kaybına yol açma potansiyeli göz önüne alındığında, bu ortaya çıkan güvenlik sinyalinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Şu anda, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gibi düzenleyici kurumlar potansiyel riski kabul etmiş ve izleme ve daha fazla araştırma yapılmasını önermiştir. Bu amaçla başlatılan bir çalışma devam etmektedir; ancak çalışmanın Kasım

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

2027'ye kadar tamamlanması beklenmemektedir. Ayrıca, GLP-1 RA kullanımına bağlı oküler komplikasyonlara ilişkin İngiltere NHS kılavuzu geliştirme aşamasındadır ancak henüz yayınlanmamıştır.

Semaglutidin duyarlı bireylerde diyabetik retinopatinin erken kötüleşmesiyle bağlantısını gösteren kanıtlar göz önüne alındığında, özellikle tedavinin başlangıç ve titrasyon aşamalarında ıllık kapsamlı göz muayeneleri önerilir. Önceden retinopatisi olan veya hızlı glisemik iyileşme gösteren hastalarda izleme yoğunlaştırılmalıdır. Hekimler, özellikle diğer NA-AION risk faktörlerine sahip hastalarda, ani görme alanı kaybı, bulanık görme veya optik disk şişmesi gibi optik sinir semptomlarına karşı yüksek şüphe duymalıdır. Rutin optik sinir görüntülemesi şu anda önerilmemekle birlikte, semptomlar ortaya çıkarsa derhal oftalmolojiye sevk edilmesi tavsiye edilir.

Optimal klinik karar verme sürecini desteklemek için GLP-1 RA kullanımının ve oküler komplikasyonların klinik etkilerini anlamak için 17 ülkeden multidisipliner uzman uzlaşısı yayınlanmıştır. Katılımcılar arasında GLP-1 RA tedavisinin göz rahatsızlıkları üzerindeki etkisi konusunda İyi fikir birliği olan sonuçlar: GLP-1 RA tedavisiyle ilişkili retinopati kötüleşme olayları, esas olarak tedavinin kan şekerini hızla düşürme etkisinden kaynaklanmaktadır. Diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde olan kişilerde (yani proliferatif ve görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati) GLP-1 RA tedavisi sırasında hastalığın kötüleşmesi/ilerlemesi riski daha yüksektir. Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 RA tedavisi reçete edilirken, tüm hastaların tedaviye başlamadan önceki son 12 ay içinde diyabetik retinopati açısından taranmış olması ve göz komplikasyonları açısından izlenmesi gerekmektedir. GLP-1 RA'lar ve oküler olaylar hakkındaki multidisipliner konsensus önerileri. GLP-1 RA'nın retina üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. GLP-1 RA ve NAION arasındaki ilişkiye dair yeni kanıtlar derhal bildirilmelidir. Göz rahatsızlıkları riski yüksek olan kişilerde (uzun süreli (>10 yıl), yetersiz glukoz kontrolü (HbA1c >%10) veya yerleşik retinopatisi olanlara son 12 ay içinde diyabetik retinopati taraması yapılmalıdır. Tek gözünde görme kaybı olan ve/veya daha önce NA-AION öyküsü bulunan kişilere GLP-1 RA reçete edilirken, oküler risklerin dikkate alınması önerilir. Diyabet uzmanları ve göz doktorları arasında net iletişim, en iyi bakım için şarttır. Diyabetik

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

retinopatinin erken dönemde kötüleşmesinin doğal seyrine ilişkin uygun eğitim, çok disiplinli bakım ekipleri arasında farkındalığı artırmak için gereklidir.

11. HİPOGLİSEMİ

GLP-1 bazlı ajanlar insülin sekretokokları veya insülin ile birlikte alan hastalarda hipoglisemi riskini artabilir. Monoterapi veya metformin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riski düşüktür.

12. KARDİYAK ETKİLER

Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler güvenlik önemli bir endişe kaynağıdır. Koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ve genel popülasyonda kalp hızındaki her 5 bpm'lik artış için kardiyovasküler mortalite riskinin yaklaşık %16 arttığı bulunmuştur. Çalışmalar, yüksek kalp hızının diyabetli bireylerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir ve kalp hızını düşüren tedavilerin kardiyovasküler riski azaltabildiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, T2DM'li kişilerde artan kalp hızının kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkisi ciddiye alınmalıdır.

GLP-1 RA'ları için yapılan çeşitli klinik çalışmalar ve meta-analizler, kan basıncında mütevazı bir azalma (genellikle 2-4 mmHg), kalp hızında hafif bir artışla (tipik olarak dakikada 2-4 atım) ilişkilendirilmiş, bunların her ikisi de sınıf etkilerini temsil ediyor gibi görünmektedir, ancak mekanizmalar çok net anlaşılmamıştır. Bu hemodinamik değişiklikler genellikle klinik olarak endişe verici olmasa da, temel taşikardi veya aritmileri olan hastalarda bireysel olarak değerlendirilmeyi gerektirebilir. GLP-1 RA'ların aritmi riski üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır ve bugüne kadar CVOT'lardan kesin bir sinyal ortaya çıkmamıştır. 2021 yılında yapılan bir meta-analiz, tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 RA tedavisinin majör aritmi riskini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.

Semaglutid ile yapılan çalışmalarda kalp atış hızındaki artışlar, diğer GLP-1 RA'larla tutarlı büyüklükteydi ve aritmi, anjina, akut koroner sendrom veya kalp yetmezliği riskinde artışla ilişkili görünmüyordu; bu da semaglutidin kalp atış hızı üzerindeki etkilerinin klinik açıdan minimal önem taşıdığını düşündürmektedir. Tirzepatide (TZP) gibi dual GIP/GLP-1 agonistlerinin, tek başına GLP-1 RA'lara kıyasla kalp

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

hızında daha belirgin bir artışa neden olması muhtemeldir. Çünkü GIP'in de kalp atış hızını artırabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde TZP grubunda kalp atış hızında kontrol grubuna, GLP-1RA grubuna (dulaglutid veya semaglutid) ve GLP-1 RA içermeyen gruba göre daha büyük bir artış olduğunu göstermiştir. Çalışma meta-analizi, 15 mg'lık TZP dozunun, GLP-1 RA'lar, 5 ve 10 mg TZP, insülin ve plaseboya kıyasla kalp atış hızını artırmada daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. TZP'nin kalp atış hızı üzerindeki olası doz-yanıt etkisi gözlemlenmiştir. TZP 15 mg'ın hastaların %2,5'inde kalp hızının 4,57 bpm'den fazla artacağını göstermiştir.

İnsanlarda GLP-1 RA ile ilişkili kalp hızı artışının potansiyel mekanizması spekulatif kalmaktadır. GLP-1'in sempatik aktiviteyi doğrudan artırabileceğini veya parasempatik sinir sistemi aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir. Sinoatriyal hücrelerdeki GLP-1 reseptörlerinin anında uyarılması. Ek olarak, GLP-1 tarafından vazodilasyonun indüklenmesi periferik dirençte bir azalmaya yol açarak refleks taşikardiye neden olabilir.

13. ÖZEL POPÜLASYONLAR ve KONTRENDİKASYONLAR

Yaşlı yetişkinler: GLP-1 RA'lar Üst yaş sınırı yoktur. Yaş için ayrı bir kontrendikasyon bulunmaz, yaş>75 dikkatli titrasyon gerekir. Ancak yaşlı bireyler, kırılabilirliği, dehidratasyonu veya böbrek fonksiyonu azalmasını şiddetlendirebilen bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilere daha yatkın olabilirler. Bu nedenle, dikkatli doz ayarlaması ve bireyselleştirilmiş değerlendirme çok önemlidir.

Pediyatrik popülasyonlarda GLP-1 RA'lar,

Liraglutid (Victoza®), 10 yaş ve üzeri için

Liraglutid (Saxenda® 3 mg), obezitesi olan 12 yaş üstü gençler

Eksenatid (Bydureon®), 10 yaş ve üzeri

Dulaglutid (Trulicity®), 10 yaş ve üzeri

Semaglutid (Wegovy), 12 yaş ve üzeri gençlerde FDA tarafından kullanım onayı almıştır.

Sistemik bir incelemede, semaglutid, çocuklarda ve ergenlerde değerlendirilen dört GLP-1 RA arasında en etkili ve en güvenli seçenek olarak ortaya çıkmıştır.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, dulaglutid, semaglutid ve liraglutid, KDIGO (Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme) ve ADA'nın önerileriyle tutarlı olarak doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Bu da onları kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tercih edilebilir kılar. Buna karşılık, özellikle haftada bir kez kullanılan formülasyonu olmak üzere, eksenatid başlatılırken veya doz ayarlanırken dikkatli olunmalıdır; bu formülasyon 3b evre kronik böbrek hastalığında kaçınılmalı ve son dönem böbrek hastalığı veya kreatinin klerensi < 30 mL/dak olan hastalarda kontrendikedir.

Ekzenatid ayrıca ilaca bağlı trombositopeni ile de ilişkilendirilmiştir ve tam kan sayımı ile doğrulandığında kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan bireyler için dozlama kılavuzu farklılık göstermektedir. Semaglutid ve liraglutid için doz ayarlaması gerekmezken, dulaglutid için resmi öneriler bulunmamaktadır ve bu nedenle temkinli bir yaklaşım gereklidir.

Üreme Çağındaki Kadınlar Kilo kaybı veya diyabet tedavisi için GLP-1 RA kullanırken oral kontraseptif (OKS) alan kadınlarda üreme fonksiyonlarında iyileşme veya mide boşalmasının gecikmesi nedeniyle oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalma olabileceğinden istemsiz hamile kalabilecekleri konusunda bilgilendirilmeli ve etkili bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir. Ayrıca ilaç etkileşimi çalışma sonuçları farklı GLP-1 RA arasında farklılık göstermekte, bu da üreticilerin reçeteleme bilgi önerilerinde farklılıklara neden olmaktadır. Oral kontraseptifler tercih edilirse, GLP-1 RA tedavisinin dozu sabit duruma ulaşana ve kusma riski azalana kadar ek bir doğum kontrol yöntemi eklenmelidir. OKS zamanlaması, verilen GLP-1 RA tedavisi için reçete talimatlarına uygun olmalıdır. Bazı kadınlar, OKS konsantrasyonunun azalması risklerinden kaçınmak için uzun etkili enjeksiyonlu doğum kontrol yöntemini tercih edebilir. OKS kullanan hastalara, TZP ile tedaviye başlandıktan sonraki 4 hafta ve her doz artırımından sonraki 4 hafta boyunca ağızdan alınmayan bir kontraseptif yöntemine geçmeleri veya bariyer yöntemi eklemeleri önerilmelidir. Ağızdan alınmayan hormonal kontraseptifler bu durumdan etkilenmez. OKS lixisenatid alımından en az 1 saat önce veya en az 11 saat sonra alınması önerilir. eksenatid almadan en az 1 saat önce alınması önerilir. Liraglutide OKS biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Gebelik sırasında kilo kaybının olumsuz fetal sonuçlara yol açabileceği göz önüne alındığında, mevcut yaygın öneri, gebe kalmaya çalışmadan 2 ay önce uzun etkili bir GLP-1 RA kesilmesidir.

Kontrendikasyonlar

- Gebelik GLP-1 RA'lar önerilmemektedir
- Güvenlik verilerinin yetersizliği nedeniyle emzirme döneminde de bu ajanları kullanmıyoruz.
- Kişisel veya aile öyküsünde MTC veya MEN2A veya 2B bulunan kişiler
- Mutlak bir kontrendikasyon olmamakla birlikte şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalığı veya gastroparezi olan hastalarda GLP-1 bazlı tedaviler kullanmıyoruz. FDA, gastroparezi ve ileus gibi gastrointestinal yan etkilerle ilişkili olarak semaglutid için uyarıda bulunmuştur.
- Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli davranıyoruz ve pankreatitin altta yatan nedeni ortadan kalktığını (örneğin, safra taşı pankreatiti öyküsü olan bir hastada kolesistektomi sonrası) doğrulamak gerekir. Pankreatit öyküsü olan bir hastada GLP-1 bazlı tedavilere zorunlu olmadıkça başlanmamalıdır. GLP-1 bazlı bir tedavi planlanacaksa da ayrıntılı bir değerlendirme yapıldıktan sonra hasta bazında ve hasta ile birlikte karar verilmelidir.

14. GLP-1 RA'LARIN KARŞILAŞTIRMALI GÜVENLİĞİ VE TOLERABİLİTESİ

GLP-1 RA'lar genel olarak benzer bir sınıf güvenlik profiline sahip olsalar da, özellikle gastrointestinal yan etkiler ve enjeksiyon yeri reaksiyonları açısından ajanlar arasında önemli farklılıklar mevcuttur. 2023 yılında yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizinde, Liraglutid en yüksek oranda şiddetli GIS olaylarıyla (%23,3) ilişkilendirilirken, dulaglutid en düşük orana (%12,3) sahipti. Günde iki kez uygulanan eksanatid ve yüksek dozlarda semaglutid ve tirzepatid de daha yüksek GIS yan etkileri ile ilişkilidi.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları eksanatid ER ve albiglutid ile daha sık görülme eğilimindeyken, semaglutid ve dulaglutid daha düşük oranlara sahipti. Genel olarak, dulaglutid, mevcut ajanlar arasında

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

gastrointestinal ve enjeksiyon yeri toleransı açısından en uygun dengeyi sunmaktadır.

Diyabetik retinopati ile hem semaglutid hem de dulaglutid arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur; Liraglutid ve tirzepatid daha zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gösterirken, lixisenatid herhangi bir anlamlı ilişki göstermedi. Yine semaglutidin diğer GLP-1RA'larla karşılaştırıldığında NA-AION için anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu ayrımlar, toleransı ve uyumu artırmak için ajan seçimini yönlendirmelidir.

15. SONUÇLAR VE ÖZET

Obezite ve T2DM li hastalarda GLP-1 RA'ların faydaları büyük ve klinik olarak anlamlıdır; bunlar arasında kilo kaybı, majör kardiyovasküler olaylarda azalma, böbrek fonksiyonlarında iyileşme, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında azalma, glukoz kontrolünde iyileşme ve hepatik steatozda azalma yer almaktadır. Bu ilaç grubunun yan etkilerini bilmek GLP-1 RA'ların risk ve faydalarını değerlendirirken önemlidir. Tedavinin faydalarının, çoğu hasta için riskten daha fazla olması muhtemeldir. Bununla birlikte, hastalar ve klinisyenler, potansiyel riskleri ve risk/fayda dengesini etkileyebilecek hastaların değerlerini ve tercihlerini tartışırken bu kanıtları dikkate almalıdır.

Gastrointestinal ve diğer yan etkilerden kaçınmak veya bunları en aza indirmek için, klinisyenler ve hastalar hasta merkezli, kademeli bir yaklaşım benimsemelidir: doz ayarlaması yavaş ilerlemeli ve iyi tolere edilen daha düşük bir doz klinik fayda sağlıyorsa, en yüksek doza çıkmak her zaman gerekli değildir. Doz ayarlama sürecinde sabır ve tolerans uzun vadeli uyumu önemli ölçüde artırabilir. GLP-1 RA tedavisine başlanırken yaşam tarzı değişikliğine vurgu yapılmalıdır. Hastalar sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmeye ve fiziksel aktivite rutinleri oluşturmaya teşvik edilmelidir.

Uzun süreli GLP-1 RA tedavisinde ortaya çıkan bir husus, kilo kaybına eşlik eden istenmeyen kas kütlesi kaybıdır. Bunu hafifletmeye yönelik stratejiler arasında yeterli protein alımı ve direnç egzersizleri yer almaktadır.

Hasta eğitiminde, özellikle yaşlı yetişkinlerde ve böbrek yetmezliği olanlarda, GİS yan etkileri azaltmak için yavaş doz titrasyonunun ve

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

yeterli hidrasyonun öneminin vurgulanması gerekir

Hastalara GLP-1 RA'ların daha geniş yan etki profili hakkında bilgi verilmelidir; bu diğer GIS yan etkileri, safra kesesi hastalığı ve pankreatit ve MTC gibi nadir ancak ciddi komplikasyonları içerir.

Rutin klinik izleme, güvenliği ve tedavi sürekliliğini sağlamak için şarttır

- Böbrek fonksiyonları, özellikle dehidratasyon riski yüksek olan veya önceden böbrek hastalığı bulunan hastalarda periyodik olarak değerlendirilmelidir.
- Hastalar, pankreatit düşündürülen semptomları (örneğin, sürekli karın ağrısı, bulantı, kusma) ve safra kesesi olaylarını bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.
- Klinisyenler, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, tiroid disfonksiyonu veya kitle etkisi düşündürülen semptomlar (örneğin, ses kısıklığı, boyunda dolgunluk veya yutma güçlüğü) konusunda tetikte olmalıdır.
- Semaglutidin duyarlı bireylerde DR erken kötüleşmesiyle bağlantısını gösteren kanıtlar göz önüne alındığında, özellikle tedavinin başlangıcında ve yıllık kapsamlı göz muayeneleri önerilir.
- Önceden retinopatisi olan veya hızlı glisemik iyileşme gösteren hastalarda izleme yoğunlaştırılmalıdır.
- Hekimler, özellikle diğer NA-AION risk faktörlerine sahip hastalarda, ani görme alanı kaybı, bulanık görme veya optik disk şişmesi gibi optik sinir semptomlarına karşı yüksek şüphe duymalıdır. Rutin optik sinir görüntülemesi şu anda önerilmemekle birlikte, semptomlar ortaya çıkarsa derhal oftalmolojiye sevk edilmesi tavsiye edilir.

Tolere edilemeyen yan etkiler, şüpheli veya doğrulanmış pankreatit, ilerleyici böbrek yetmezliği veya hasta tercihi durumlarında tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Gastrointestinal intolerans nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerektiğinde, daha yavaş titrasyonla kademeli biryaklaşım veya daha iyi tolere edilen bir GLP-1 RA formülasyonuna geçiş (örneğin, semaglutidenden dulaglutide) toleransı artırabilir. Klinik çalışmalar, dulaglutid gibi daha uzun etkili ajanlarla gastrointestinal etkilerin daha düşük bir sıklıkta görüldüğünü genel olarak desteklemektedir.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

Sonuç olarak klinik uygulamada, GLP-1 RA'ların optimal kullanımı bireyselleştirilmiş, hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir. Klinisyenler, kardiyometabolik faydaları potansiyel yan etkilerle karşılaştırmalı, eşlik eden hastalıkları ve tercihleri dikkatlice değerlendirmeli ve hastaları hem beklentiler hem de intolerans veya komplikasyonun erken belirtileri konusunda bilgilendirmelidir.

Kaynaklar

1. Cheng Z, Wang S, Li FR, et al. The potential adverse effects of hypodermic glucagon-like peptide-1 receptor agonist on patients with type 2 diabetes: A population-based study. *J Diabetes*. 2024 Oct;16(10):e70013.
2. Kunutsor SK, Seidu S. Safety and Tolerability of Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists: A State of the Art Narrative Review *Drugs* (2026) 86:11–36
3. Gorgojo-Martinez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gomez J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med*. 2022;12(1):145
4. Almandoz JP, Lingvay I, Morales J, et al. Switching between glucagon-like peptide-1 receptor agonists: rationale and practical guidance. *Clin Diabetes*. 2020;38(4):390–402. <https://doi.org/10.2337/cd19-0100>.
5. Anderson J, Gavin JR, Kruger DF, et al. Optimizing the use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: executive summary. *Clin Diabetes*. 2022;40(3):265–9
6. Kim JA, Yoo HJ. Exploring the Side Effects of GLP-1 Receptor Agonist: To Ensure Its Optimal Positioning *Diabetes Metab J* 2025;49:525–541
7. Drucker DJ. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Care*. 2024;47:1873–88.
8. Ghush W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obes Pillars*. 2024 Aug 31;12:100127. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100127 eCollection 2024 Dec.
9. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med*. 2022 Jan;134(1):14–19. doi: 10.1080/00325481.2021.2002616. Epub 2021 Nov 29.
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
11. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

12. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al.; STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–1413.
13. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39–50.
14. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102.
15. WEGOVY (semaglutide) injection prescribing information. 2021 [cited 2021 Jun 9] Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf
16. 9. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): minutes of the meeting 7-10 January 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-january-2013_en.pdf
17. Yang Q, Wang J, Wang M, et al.. Stratified analysis of the association between anti-obesity medications and digestive adverse events: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024 Sep 12;25(1):64. doi: 10.1186/s40360-024-00789-9.
18. Gudín B, Ladhari C, Robin P, et al. Incretin-based drugs and intestinal obstruction: a pharmacovigilance study. *Therapie*. 2020;75:641–7. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.024.
19. Faillie JL, Yin H, Yu OHY, et al. Incretin-based drugs and risk of intestinal obstruction among patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111:272–82. doi: 10.1002/cpt.2430.
20. Ueda P, Wintzell V, Melbye M, et al. Use of DPP4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction: Scandinavian Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jun;22(6):1226-1237.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2023.08.034.
21. Alsuhibani A, Alrasheed M, Gari M, et al. Descriptive analysis of reported adverse events associated with anti-obesity medications using FDA adverse event reporting system (FAERS) databases 2013–2020. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(1):172–9. doi: 10.1007/s11096-021-01330-2
22. Stark JE, Cole JL, Ghazarian RN, et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) on food content during esophagogastroduodenoscopy (EGD). *Ann Pharmacother* 2022;56:922–6
23. Nersessian RS, da Silva LM, Carvalho MA, et al. Relationship between residual gastric content and peri-operative semaglutide use assessed by gastric ultrasound: a prospective observational study. *Anaesthesia* 2024;79:1317–24.
24. Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and residual gastric content before anesthesia. *JAMA Surg* 2024;159:660–7.

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

25. Yeo YH, Gaddam S, Ng WH, et al. Increased risk of aspiration pneumonia associated with endoscopic procedures among patients with glucagon-like peptide 1 receptor agonist use. *Gastroenterology* 2024;167:402-4.
26. Ushakumari DS, Sladen RN. ASA consensus-based guidance on preoperative management of patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Anesthesiology* 2024;140:346-8.
27. Hashash JG, Thompson CC, Wang AY. AGA rapid clinical practice update on the management of patients taking GLP-1 receptor agonists prior to endoscopy: communication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:705-7.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
29. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, et al.; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes Care* 2019; 42:1912-20.
30. Gether IM, Nexoe-Larsen C, Knop FK. New avenues in the regulation of gallbladder motility-implications for the use of glucagon-like peptide-derived drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2463-72.
31. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology* 2007;133:244-55.
32. Postlethwaite R, Amin AM, Alsawas R, et al. Predictors of acute pancreatitis in patients treated with GLP-1 receptor agonists for weight management. *Pancreatol*. 2025 Aug;25(5):609-613. doi: 10.1016/j.pan.2025.06.018. Epub 2025 Jun 26.
33. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006;29:471.
34. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
35. Yang Z, Lv Y, Yu M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS. *Front Pharmacol* 2022;13:925377.
36. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:699-704.
37. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al.; and the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators; Suissa S, Dormuth CR, Hemmelgarn BR, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352: i581
38. Dankner R, Murad H, Agay N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2024; 7:e2350408

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

39. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* 2012;61:1250-62.
40. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):839-848. doi: 10.2337/dc16-2684. Epub 2017 May 4. PMID: 28473337
41. Witte AB, Grybäck P, Jacobsson H, et al. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1 in regulation of gastric motility and pancreatic endocrine secretion. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:428-35.
42. Meier JJ, Rosenstock J. Therapy: gastrointestinal safety of incretin therapies: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:630-2.
43. Pantazopoulos D, Gouveri E, Papazoglou D, et al. GLP-1 receptor agonists and sarcopenia: Weight loss at a cost? A brief narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Nov;229:112924. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112924. Epub 2025 Sep 27.
44. Sargeant JA, Henson J, King JA, et al. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(3):247-62.
45. Old VJ, Davies MJ, Papamargaritis D, et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mitochondrial function within skeletal muscle: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16:e13677. doi: 10.1002/jcsm.13677.
46. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia definition: the position statements of the sarcopenia definition and outcomes consortium. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:1410-8.
47. Karakasis P, Patoulis D, Fragakis N, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. *Metabolism* 2025;164:156113.
48. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle mass and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: adaptive or maladaptive response to weight loss? *Circulation*. 2024;150:1288-98.
49. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 8). Novo Nordisk A/S. Published May 4, 2017. Updated January 30, 2024. Accessed July 9, 2025. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03136484>
50. Look M, Dunn JP, Kushner RF, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab* 2025;27(5):2720-9.
51. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists, body composition, skeletal muscle and risk of sarcopaenia: from promising findings in animal models to

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

- debated concern in human studies. *Diabetes Metab* 2025;51(5):101681.
52. Christensen S, Robinson K, Thomas S, et al. Dietary intake by patients taking GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: a narrative review and discussion of research needs. *Obes Pillars* 2024;12:100136.
 53. Chen W, Qin H, Zhou Z, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sarcopenia-related markers in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2025 Dec;55:42-56. doi: 10.1016/j.clnu.2025.10.006. Epub 2025 Oct 25.
 54. Kong J, Park S, Kim TH, et al. Worldwide burden of antidiabetic drug-induced sarcopenia: An international pharmacovigilance study *Arch Gerontol Geriatr.* 2025 Feb;129:105656. doi: 10.1016/j.archger.2024.105656. Epub 2024 Oct 11
 55. Espinosa De Ycaza AE, Brito JP, McCoy RG, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Thyroid Cancer: A Narrative Review. *Thyroid.* 2024 Apr;34(4):403-418. doi: 10.1089/thy.2023.0530.
 56. Kelly CA, Sipos JA Approach to the Patient With Thyroid Nodules: Considering GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 May 19;110(6):e2080-e2087.
 57. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-1486.
 58. Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, et al. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. *Mod Pathol.* 2015;28(3): 391-402.
 59. He L, Zhang S, Zhang X, et al. Effects of insulin analogs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on proliferation and cellular energy metabolism in papillary thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2017;10:5621-5631.
 60. Patrizio A, Newman SK, Tuttle RM, et al. Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Patients with Thyroid Carcinomas Undergoing Active Surveillance. *J Endocr Soc.* 2025 Nov 14;10(1):bvaf182. doi: 10.1210/jendso/bvaf182. eCollection 2026 Jan.
 61. Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al.; EXSCEL Study Group. Changes in Serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes Care.* 2019;42(6):1075-1080.
 62. Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al.; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 years in the LEADER trial. *Diabetes Care.* 2018;41(3):620-622.
 63. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor agonists and the risk of thyroid cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384-390.
 64. Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

- Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid*. 2025 Jan;35(1):69-78. doi: 10.1089/thy.2024.0387. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39772758
65. Morales DR, Bu F, Viernes B, et al. Risk of Thyroid Tumors With GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2025 Aug 1;48(8):1386-1394. doi: 10.2337/dc25-0154. PMID: 40465422
 66. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-559.
 67. He L, Zhang S, Zhang X, et al. Effects of insulin analogs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on proliferation and cellular energy metabolism in papillary thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2017;10:5621-5631.
 68. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, Hveem K, Svanström H, Melbye M, Ueda P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: scandinavian cohort study. *BMJ*. 2024;385:e078225.
 69. Wu T, Zhang Y, Shi Y, et al. Safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A real-world study based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig* 2022;42(11):965-975; doi: 10.1007/s40261-022-01202-1
 70. Hu W, Song R, Cheng R, et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:927859.
 71. Yang Z, Lv Y, Yu M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS. *Front Pharmacol*. 2022;13:925377.
 72. Gier B, Butler PC, Lai CK, et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):121-131.
 73. Chen W, Cai P, Zou W, et al. Psychiatric adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 6;15:1330936. doi: 10.3389/fendo.2024.1330936. eCollection 2024.
 74. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: A replication study using reports to the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®) *J Affect Disord*. 2025 Jan 15;369:922-927. doi: 10.1016/j.jad.2024.10.062. Epub 2024 Oct 19.
 75. Nakhla M, Nair A, Balani P, et al. Risk of Suicide, Hair Loss, and Aspiration with GLP1-Receptor Agonists and Other Diabetic Agents: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2025 Dec;39(6):1331-1341. doi: 10.1007/s10557-024-07613-w. Epub 2024 Sep 12.
 76. R.S. McIntyre. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: what do we know and future vistas. *Expert Opin. Drug Saf*, 1-4 (2024)

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

77. W. Wang, N.D. Volkow, N.A. Berger, et al. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat. Med.* (2024), 10.1038/s41591-023-02672-2
78. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – a population-based cohort and nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology*, 140 (2022),
79. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes*. 2013;4(5):190–201.
80. Dong S, Sun C. Can glucagon-like peptide-1 receptor agonists cause acute kidney injury? An analytical study based on post-marketing approval pharmacovigilance data. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 13;13:1032199. doi: 10.3389/fendo.2022.1032199.
81. Leehey DJ, Rahman MA, Borys E, et al. Acute kidney injury associated with semaglutide. *Kidney Med* (2021) 3(2):282–5. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.008
82. Smits MM, Van Raalte D. Semaglutidin güvenliği. *Front Endocrinol* (2021) 12:496. doi: 10.3389/fendo.2021.645563
83. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* (2013) 4(5):190–201. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.190
84. Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Levy DJ, et al. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e53–e55.
85. Yin WL, Bain SC, Min T. The effect of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):835–844.
86. Daniel S, Waggett S, Lyles E, et al. A Retrospective Comparative Analysis of Cutaneous Adverse Reactions in GLP-1 Agonist Therapies. *J Drugs Dermatol*. 2025 Apr 1;24(4):413–415. doi: 10.36849/JDD.8605.
87. Cedirian S, Donati M, Rapparini L, et al. Benefit-Risk Assessment of GLP-1 Receptor Agonists: Implications for Dermatologists and Plastic Surgeons. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025 Nov;15(11):3173–3193. doi: 10.1007/s13555-025-01537-5. Epub 2025 Sep 9.
88. Buontempo MG, Santos BT. Exploring the hair loss risk in glucagon-like peptide-1 agonists: emerging concerns and clinical implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(2):263–4.
89. Mansour MR, Hannawa OM, Yaldo MM, et al. The rise of 'ozempic face':analyzing trends and treatment challenges associated with rapid facial weight loss induced by GLP-1 agonists. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;96:225–7.
90. Allan KC, Joo JH, Kim S et al. Glucagon-like peptide -1 receptor agonist impact on chronic ocular disease including age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2025; 132:748–57
91. Bain SC, Klufas MA, Ho A, et al. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:454–66

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

92. Cai CX, Hribar M, Baxter S, et al. Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *JAMA Ophthalmology* 2025; 143(4): 304-14
93. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. *JAMA Ophthalmology* 2024; 142(8):732-9
94. Barkmeier AJ, Deng Y, Swarne KS, et al. Risk of sight-threatening diabetic retinopathy with glucagon-like peptide receptor agonist use in routine clinical practice. Comparative effectiveness of semaglutide, dulaglutide, liraglutide, and exenatide. *Ophthalmology Retina* 2026; 10:142-51
95. Brooks AMS, Lissett CA. A dramatic deterioration in diabetic retinopathy with improvement in glycated haemoglobin (HbA1c) on exenatide treatment. *Diabetic Medicine* 2009; 26:187-93
96. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834-44
97. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86
98. Wang F, Mao Y, Wang H, et al. Semaglutide and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Drug Investigation* 2022; 42:17-28
99. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):889-897
100. Carter P, Simó R, Lövestam-Adrian M, et al. Addressing the risk of ocular complications of GLP-1RAs; a multi-disciplinary expert consensus. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Dec;27(12):7535-7543. doi: 10.1111/dom.70160. Epub 2025 Oct 8. PMID: 41058255
101. Salvetat ML, Pellegrini F, Spadea L, et al. Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NA-AION): A Comprehensive Overview *Vision (Basel)*. 2023 Nov 9;7(4):72. doi: 10.3390/vision7040072.
102. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications* 2022; 36(8):108255. Doi: 10.1016/j.diacom.2022.108255
103. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. 2025 Apr 30;19:3509-3537. doi: 10.2147/DDDT.S506957.
104. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26-37. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07015>.
105. Wei J, Wang R, Ye H, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on arrhythmias and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and

GLP-1 RA ve DUAL-TRİPLE AGONİSTLERİN YAN ETKİLERİ

meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:910256. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.910256>.

106. Yang Y, He L, Liu P, et al. Impact of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide on heart rate among patients with type 2 diabetes: A systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Oct 20;26(2):548-556. doi: 10.1111/dom.15342.
107. Couldwell M, Tidwell AJ, Taylor AE. Effect of GLP1 Agonists on Reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct 16;110(11):3009-3024. doi: 10.1210/clinem/dgaf401.

**YAKIN GELECEKTE
İNKRETİN BAZLI
MOLEKÜLLER**

İN
K
R
E
T
İ
N
B
A
Z
L
I
M
O
L
E
K
Ü
L
L
E
R

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

Son yirmi yılda tip 2 diyabet (T2D) ve obezite tedavisinde yaşanan farmakolojik gelişmeler, endokrinoloji pratiğinde köklü bir paradigma değişimine yol açmıştır. İnkretin bazlı tedavilerin klinik başarısı, metabolik hastalıkların yönetiminde sadece glisemik kontrolü değil, aynı zamanda kilo yönetimi ve kardiyovasküler risk azaltımını da birincil hedefler haline getirmiştir. 2025 yılı itibarıyla, mevcut tedavilerin ötesine geçen "üçüncü nesil" ajanlar klinik araştırmaların son aşamalarına gelmiş veya onay aşamasına yaklaşmıştır.

Mevcut İnkretin Bazlı Tedavilerde Yeni Gelişmeler

FDA Aralık 2025 tarihi itibarı ile semaglutidin oral formülasyonuna (25 mg/gün) kullanım onayı vermiştir. Bu onay, ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirildiği faz 3 OASIS klinik programı verilerine, özellikle de OASIS-4 çalışmasının sonuçlarına dayandırılmıştır. OASIS-4 çalışmasında, yaşam tarzı müdahalesine ek olarak günde bir kez oral 25 mg semaglutid alan aşırı kilolu veya obez yetişkinlerde, 64. hafta sonunda bazal vücut ağırlığında ortalama %13,6 oranında azalma saptanırken, plasebo grubunda bu oran %2,2 ile sınırlı kalmıştır. İlaç grubundaki katılımcıların %79,2'si vücut ağırlığının en az %5'ini, %63'ü en az %10'unu ve yaklaşık %30'u (yaklaşık her üç kişiden biri) %20 veya daha fazlasını kaybetmiştir. Plasebo grubunda %20 ve üzeri kilo verenlerin oranı ise sadece %3,3'tür.

Tedaviye tam uyum gösteren hastalarda (trial product estimand) ise kilo kaybının %16,6'ya ulaştığı bildirilmiştir. Yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddette olup, tedavinin kalıcı olarak bırakılmasına neden olmadan iyileşmiştir.

En sık karşılaşılan yan etki kategorisi sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır. Bu etkiler oral semaglutide grubunda %74,0 oranında görülürken, placebo grubunda %42,2 olarak kaydedilmiştir.

İkili agonistler

CagriSema: (Cagrilintid + Semaglutid)

CagriSema, haftalık uzun etkili GLP-1 agonisti semaglutide (2.4mg) ile haftalık uzun etkili

Amilin analogu cagrilintide'in (2.4mg) sabit dozlu kombinasyonudur. CagriSema'nın geliştirilmesi, her iki molekülün de farklı yollardan (GLP-1 ve Amilin reseptörleri) kilo kaybı ve glisemik kontrol sağlaması

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

ve bu etkilerin sinerjik olacağı hipotezine dayanır.

Faz 3 REDEFINE 1 çalışması, diyabeti olmayan obezite hastalarında CagriSema'nın etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlar, 68 hafta sonunda CagriSema'nın ortalama %20,4 oranında kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Plasebo grubunda bu oranlar %3,4 civarında kalmıştır.

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan REDEFINE 2 çalışmasında, CagriSema 68 haftada %13,7 kilo kaybı sağlamıştır (plasebo %3,4). HbA1c düşüşü ise %1,8 bandında gerçekleşmiştir.

CagriSema tedavisi, özellikle ilacın talimatlara tam uygun olarak kullanıldığı durumlarda (trial product estimand), diyabeti olmayanlarda %22,7, diyabetlilerde ise %15,7'ye kadar varan ortalama kilo kaybı oranlarına ulaşabilmektedir.

En sık bildirilen yan etkilerdir. Diyabeti olmayan grupta hastaların %79,6'sı, tip 2 diyabetli grupta ise %72,5'i mide-bağırsak sorunları yaşamıştır. Bu olaylar arasında bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı yer almaktadır.

Amycretin

Amycretin, iki ayrı ilacın karışımı değil, hem GLP-1 hem de Amilin reseptörlerini aktive edebilen bir moleküldür. GLP-1 ve amilin yollarını birlikte aktive ederek etki gösterir. Oral ve subkutan (enjeksiyon) formlarda geliştirilmektedir. Oral Amycretin: Günde bir kez alınan oral tablet formu, Faz 1 çalışmasında 12 haftalık süreçte, günde 2 x 50 mg doz alan grupta vücut ağırlığı %13,1 oranında azalmıştır. Subkutan Amycretin (Zenegamid): Haftalık enjeksiyon formuyla yapılan Faz 1b/2a çalışmasında, 36 haftalık süreçte, amikretinin en yüksek dozu (60 mg) vücut ağırlığında %24,3 oranında azalma sağlamıştır; bu oran plasebo grubunda sadece %1,1'dir. Kilo kaybının doz arttıkça artması (doz bağımlı) ve çalışma sonunda henüz bir duraklama noktasına (plato) ulaşmamış olması, daha uzun süreli tedavilerde daha büyük başarılar elde edilebileceğini düşündürmektedir. İlacın güvenliği, mevcut GLP-1 reseptör agonistleri ile benzer bulunmuştur. Bildirilen yan etkilerin neredeyse tamamı hafif veya orta şiddettedir ve çalışma sonuna kadar düzelmiştir.

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

Survodutid

Survodutid, glukagon ve GLP-1 reseptör ikili agonistidir. Bu gruptaki ilaçlar, glukagonun karaciğer üzerindeki doğrudan etkilerinden faydalanarak, özellikle MASH ve obezite komorbiditesi olan hastaları hedeflemektedir.

NEJM’de 2024 yılında yayımlanan Faz 2 çalışma sonuçları, Survodutid’in MASH tedavisinde çığır açıcı olabileceğini göstermiştir. 48 haftalık tedavide, hastaların %62’sine varan oranlarda MASH iyileşmesi görülmüş ve fibroziste kötüleşme olmamıştır. Karaciğeryağ içeriğinde en az %30 azalma yaşayan hastaların oranı survodutid gruplarında %57 ile %67 arasında değişirken, plasebo grubunda bu oran sadece %14 olmuştur.

Diyabeti olmayan obezite hastalarında yapılan Faz 2 çalışmada, 46 haftalık tedavi sonunda 4.8 mg dozunda survodutid alan katılımcılarda, uygulanan gerçek tedavi dozuna göre ortalama %14,9 oranında vücut ağırlığı kaybı gözlemlenmişti. En yaygın yan etkiler, GLP-1 bazlı tedavilerle uyumlu olarak gastrointestinal şikayetlerdir. Tedavi bırakma oranları en çok, dozun hızlı artırıldığı ilk 20 haftalık süreçte görülmüştür.

Faz 3 çalışmaları olan SYNCHRONIZE-1 ve SYNCHRONIZE-2 sonuçları 2026 yılı içerisinde açıklanması beklenmektedir.

Mazdutid

Mazdutid, bir diğer GLP-1/Glukagon ikili agonistidir. Mazdutide, T2D’li Çinli yetişkinlerde yürütülen Faz 3 DREAMS klinik programında, karşılaştırılan tüm gruplara karşı üstün metabolik sonuçlar sergilemiştir. Plasebo ile karşılaştırılan DREAMS-1 çalışmasında mazdutid (6 mg), 24. haftada HbA1c seviyelerinde %2,15’lik bir düşüş ve vücut ağırlığında %7,81’lik bir azalma sağlayarak plaseboya karşı (sırasıyla -%0,14 ve -%1,26) istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermişti. DREAMS-2 çalışmasında mazdutid (6 mg), 28 haftalık tedavi sonunda dulaglutid (1,5 mg) kıyasla hem glisemik kontrolde (-%1,66’ya karşı -%1,36 HbA1c düşüşü) hem de kilo kaybında (-%8,53’e karşı -%2,77) belirgin şekilde daha etkili olmuştur.

Semaglutid ile doğrudan karşılaştırmayı amaçlayan ve halen devam eden DREAMS-3 çalışması ise obezitesi olan T2D

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

hastalarında 32. haftada HbA1c $< \%70$ ve $\geq \%10$ kilo kaybı birleşik hedefine ulaşmada mazdutid 6 mg'ın semaglutid 1 mg'dan daha üstün olduğunu kanıtlamak üzere tasarlanmıştır. İlacın güvenliği, doz artırımı döneminde görülen ve genellikle hafif ila orta şiddetli seyreden gastrointestinal yan etkilerle (ishal, bulantı, kusma) diğer GLP-1 reseptör agonistlerine benzer bir profil sergilemektedir.

Pemvidutid

Pemvidutid, GLP-1 reseptörü ve glukagon reseptörü üzerinde etkili, dual agonistidir. IMPACT faz 2b çalışmasının 24 haftalık sonuçlarına göre pemvidutid, MASH hastalarında karaciğer yağlanması ve inflamasyonunu anlamlı düzeyde iyileştirmiştir. Bu çalışmada özellikle 1.2 mg doz grubunda %58, 1.8 mg doz grubunda ise %52 oranında fibroziste kötüleşme olmaksızın MASH iyileşmesi sağlanarak çalışmanın birincil sonlanım noktasına ulaşılmıştır. Tedavi süresince karaciğer yağ içeriğinde %58'e varan güçlü bir bağıl azalma kaydedilirken, yüksek doz grubundaki hastaların %44'ünde karaciğer yağ oranı normal seviyelere ($\leq \%5$) düşmüştü; ayrıca karaciğer hasarı belirteçlerinde plaseboya kıyasla dramatik iyileşmeler gözlemlenmiştir. 24 haftalık bu kısa zaman diliminde fibrozis iyileşmesi konusunda henüz istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmasa da, ilacın doz titrasyonu gerektirmemesi ve yan etki kaynaklı tedaviyi bırakma oranının %1'in altında kalması, pemvidutid'in güçlü etkinliğinin yanı sıra yüksek tolerans sergilediğini de ortaya koymaktadır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Kongresi'nde sunulan Faz 2 MOMENTUM çalışması verilerinde haftalık subkutan pemvidutid (2.4 mg) tedavisi 48. haftada %15.6 oranında kilo kaybı sağlamış ve çalışma sonunda hastaların %48'inde başlangıçtaki obezite tablosu rezolüsyona uğramıştır. Ajanın özellikle hiperlipidemik hastalarda trigliserid düzeylerini %50'nin üzerinde düşürmesi, kardiyometabolik risk yönetimi açısından umut verici bulunmuştur.

MariTid (Maridebart Cafraglutid)

Maritide bir monoklonal antikora bağlanmış iki GLP-1 peptidi içerir. Bu antikor omurgası, molekülün yarı ömrünü olağanüstü uzatarak aylık veya daha seyrek enjeksiyon imkânı sunar. MariTid diğer moleküllerden farklı olarak GIP reseptörünü bloke eder. MariTid'in başarısı, GIP antagonizminin de etkili bir strateji olduğunu kanıtlamaktadır.

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

Faz 2 çalışmasında, maridebart cafraglutid'in etkinliği iki ayrı kohortta 52 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Sadece obezite tanısı olan kohortta, tedaviye tam uyum gösteren hastalarda (treatment policy estimand) vücut ağırlığında %12,3 ile %16,2 arasında anlamlı bir azalma sağlanırken, bu oran plasebo grubunda %2,5 düzeyinde kalmıştır. Obeziteye tip 2 diyabetin eşlik ettiği kohortta ise kilo kaybı %8,4 ile %12,3 aralığında gerçekleşmiş; buna ek olarak HbA1c seviyelerinde plasebodaki 0,1 puanlık artışa karşın 1,2 ile 1,6 puanlık belirgin bir düşüş kaydedilmiştir.

İlacın güvenlik profili incelendiğinde, en sık rastlanan advers olayların gastrointestinal sistem kaynaklı olduğu, ancak düşük başlangıç dozu ve kademeli doz artırımı ile bu yan etkilerin sıklığının azaldığı görülmüştür; çalışma süresince herhangi bir beklenmedik güvenlik sinyaline rastlanmamıştır.

Ecnoglutid

Ecnoglutid yanlı (yolak seçici) agonizm gösterir. GLP-1 reseptörüne bağlandığında, hücresel sinyal yollarını seçici olarak aktive eder. Ecnoglutid, metabolik fayda sağlayan cAMP yolağını güçlü bir şekilde uyarırken, reseptörün hücre içine alınmasına ve duyarsızlaşmasına neden olan beta-arrestin yolağını daha az uyarır. Bu yanlı etki, reseptörün yüzeyde daha uzun süre kalmasını ve ilacın etkinliğinin artmasını hedefler.

Ecnoglutid üzerine yürütülen EECOH-1 ve SLIMMER adlı faz 3 çalışmaları, bu yeni nesil cAMP-yanlı GLP-1 reseptör agonistinin hem tip 2 diyabet hem de kilo yönetimi üzerindeki güçlü etkisini kanıtlamıştır. Tip 2 diyabetli yetişkinlerin dahil edildiği EECOH-1 çalışmasında, ecnoglutid monoterapi olarak 24 haftada HbA1c düzeylerinde %2,43'e varan düşüş sağlamış ve yüksek doz grubundaki hastaların %35,2'sinin normoglisemi ($HbA1c < \%5,7$) seviyesine ulaşmasına yardımcı olmuştur. Diyabeti olmayan kilolu veya obez bireyleri kapsayan SLIMMER çalışmasında ise, 48 hafta sonunda vücut ağırlığında %15,4'e varan doz bağımlı bir azalma ile birlikte karaciğer yağ içeriğinde %49,1'e varan dikkat çekici düşüşler kaydedilmiştir. Her iki çalışma da ecnoglutid tedavisinin; bel çevresi, kan basıncı, lipid profili gibi kritik metabolik parametrelerde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağladığını ortaklaşa göstermiştir. İlacın güvenlilik profili

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

her iki popülasyonda da benzer bulunmuş; en sık bildirilen yan etkiler, genellikle doz artırımı sürecinde ortaya çıkan ve zamanla hafifleyen gastrointestinal şikayetlerdir.

Efpeglenatid

Efpeglenatid, Exenatid ve Lixisenatid ile aynı Exendin-4 omurgasını temel alan, ancak spesifik yapısal modifikasyonlarla farmakokinetik özellikleri geliştirilmiş bir GLP-1 reseptör agonistidir. Molekül, bir Exendin-4 analogunun esnek bir bağlayıcı aracılığıyla IgG4 Fc fragmanına konjuge edilmesi prensibine dayanır. Bu yapısal değişim, renal klerensi azaltıp yarı ömrü uzatarak ilacın haftalık uygulanmasına olanak tanırken, Fc füzyonunun sağladığı avantajla insan dışı bir omurga kullanılmasına rağmen immünojenisite riskini de düşük tutmaktadır. AMPLITUDE-M klinik çalışması verilerine göre, haftalık tek doz efpeglenatid monoterapisi (2, 4 ve 6 mg), diyet ve egzersizle kontrol edilemeyen tip 2 diyabet hastalarında 30. haftada HbA1c seviyelerini başlangıçtaki %8,1 değerinden doz miktarına bağlı olarak %6,4 ile %6,9 arasına düşürerek plaseboya karşı istatistiksel olarak üstünlük sağlamıştır. Çalışma sonucunda efpeglenatid kullanan hastaların %60 ile %74'ü HbA1c < %7 hedefine ulaşırken, özellikle 4 ve 6 mg dozlarda açlık plazma glukozu ve vücut ağırlığında (plaseboya göre yaklaşık -2,2 ile -2,3 kg) anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Bu glisemik iyileşmeler 56 haftalık tedavi süreci boyunca korunmuş ve özellikle 4 mg dozunda kilo kaybı etkisinin belirgin şekilde devam ettiği gözlenmiştir. Tedavi, düşük hipoglisemi riski ile birlikte genellikle hafif veya orta şiddetli, geçici gastrointestinal yan etkilerle karakterize edilen ve GLP-1 reseptör agonistleri sınıfıyla uyumlu bir güvenlik profili sergilemiştir.

VK2735

VK2735, hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini hedefleyen çift etkili bir agonisttir. Faz 2 (VENTURE) klinik çalışma verilerine göre, 13 haftalık tedavi sonunda subkutan formunda %14,7, oral formunda ise %12,2'ye varan vücut ağırlığı kaybı sağlayarak obezite tedavisinde yüksek etkinlik ve hızlı yanıt potansiyeli sergilemiştir[16,17]. Ocak 2026 itibarıyla, geniş kapsamlı Faz 3 programı (VANQUISH) kapsamında çalışmalar devam etmekte olup, ilacın özellikle prediyabetik bireylerde normal glisemik statüye dönüş oranını %78'lere çıkardığı

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

ve yan etki profilinin diğer inkretin bazlı tedavilerle uyumlu şekilde çoğunlukla doz titrasyonu ile yönetilebilen hafif-orta şiddetli gastrointestinal semptomlarla sınırlı olduğu bildirilmiştir.

CT-868

GLP-1 ve GIP reseptörlerini birlikte hedefleyen ve yanlı agonizm yapısıyla öne çıkan yeni bir ikili agonisttir. 26 haftalık Faz 2 klinik çalışma sonuçlarına göre, CT-868 kullanımı tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c seviyelerinde plaseboya kıyasla %1,61 ile %2,24 arasında değişen güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır. Katılımcıların yaklaşık %48-%72'si, diyabet tanısı eşiği olan HbA1c \leq %6,5 hedefine ulaşmayı başarmış; aynı zamanda açlık kan şekeri ve gün içi ortalama glukoz seviyelerinde de belirgin iyileşmeler kaydedilmiştir[19]. İlacın dikkat çeken bir diğer yönü, glisemik kontrol üzerindeki bu güçlü etkisini vücut ağırlığındaki mütevazı azalmalardan (%2,9-%5,4) büyük ölçüde bağımsız olarak sergilemesidir. Güvenlik açısından CT-868 genel olarak iyi tolere edilmiştir ve yan etkiler çoğunlukla ishal, bulantı ve iştah azalması gibi hafif veya orta şiddetli gastrointestinal semptomlarla sınırlı kalmıştır.

Üçlü agonistler

Retatrutid

Retatrutid, klinik geliştirmede en ileri aşamada olan üçlü agonistidir. Tek bir peptid zinciri üzerinde GLP-1, GIP ve Glukagon reseptörlerine bağlanabilen bu molekül, GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerinin üçüne birden agonist etki gösterir.

Obezite alanındaki retatrutid faz 2 sonuçları 2023 yılındayayımlanmıştır. 48 hafta süren bu çalışmada, diyabeti olmayan obez bireyler retatrutid'in çeşitli doz kollarına randomize edilmiştir. Retatrutid 12 mg dozunda 48. hafta sonunda ortalama %24,2 kilo kaybı sağlanmıştır (plasebo grubunda %2,1). 12 mg doz alan katılımcıların tamamı vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmiştir. Daha da dikkat çekici olanı, bu gruptaki her dört katılımcıdan birinin (%26) %30 veya daha fazla kilo kaybı yaşamış olmasıdır. Bu sonuçlar, retatrutid ile bir yıl içinde bariatrik cerrahiye yakın oranda (~%25'e varan) kilo verilebileceğini göstermektedir.

En sık bildirilen advers olaylar mide-bağırsak sistemine ilişkindir. Bunlar

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

arasında bulantı (%27), ishal (%13), kusma (%10) ve kabızlık (%9) başı çekmektedir. Bu etkiler genellikle doz artırımı döneminde ortaya çıkar, çoğunlukla hafif veya orta şiddettedir ve düşük bir başlangıç dozuyla (2 mg) kısmen hafifletilebilmektedir. Ciddi advers olayların görülme sıklığı retatrutid ve plasebo gruplarında benzerdir (%4).

Retatrutid'in glukagon bileşeni, özellikle karaciğer sağlığı üzerinde belirgin faydalar sağlamaktadır. Faz 2 verileri, ilacın karaciğer yağ içeriğini (LFC) dramatik bir şekilde azalttığını göstermiştir. 8 mg ve 12 mg doz gruplarında, 24 hafta sonunda karaciğer yağında %80'in üzerinde azalma kaydedilmiş ve katılımcıların %80'inden fazlasında steatoz tamamen ortadan kalkmıştır (<%5 yağ oranı). Bu sonuçlar, Retatrutid'in MASH (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit) tedavisinde güçlü bir aday olduğunu göstermektedir.

Kas Kaybını Önlemeye Yönelik Tedaviler

Bimagrumab ve semaglutid

Bimagrumab (BYM338), iskelet kası kütlesini artırmak ve yağ dokusunu azaltmak amacıyla geliştirilmiş, Aktivin Tip II reseptörlerini (ActRIIA ve ActRIIB) hedefleyen tam insan yapısı bir monoklonal antikordur. Bimagrumab ve semaglutid (2.4 mg) kombinasyonunu değerlendiren 2025'teki Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Kongresi'nde sunulan BELIEVE (Faz 2b) çalışması, obezite tedavisinde 72 haftalık verileriyle öne çıkan bir araştırmadır. Çalışmanın temel sonucu, bu kombinasyonun toplam vücut ağırlığında yaklaşık %22,1 oranında bir azalma sağlayarak semaglutid monoterapisinden (%15,7) anlamlı derecede daha etkin olduğudur. Ancak çalışmanın asıl fark yaratan bulgusu vücut kompozisyonu üzerindeki etkisidir; semaglutid tek başına kullanıldığında kaybedilen kilonun önemli bir kısmı kas kütlesinden kaybedilirken, bimagrumabın ActRII inhibitör etkisi sayesinde kombinasyon grubunda kaybedilen ağırlığın %90'ından fazlası yağ dokusundan gerçekleşmiş ve kas kütlesi neredeyse tamamen korunmuştur. Bu veriler, bimagrumab ve semaglutid birlikteliğinin özellikle sarkopenik obezite riski taşıyan hastalar için kas fonksiyonlarını koruyan güçlü bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

Oral Küçük Moleküllü GLP-1 Reseptör Agonistleri

Orforglipron

Orforglipron, günde bir kez oral yolla kullanılan, peptid yapıda olmayan, küçük moleküllü bir GLP-1 reseptör agonistidir. Peptid olmadığı için midede parçalanmaz. Klinik Yansıması: Biyoyararlanımı yiyeceklerden veya su tüketiminden etkilenmez. Hastanın ilacı aç veya tok alması etkinliği değiştirmez. Dünyanın ilk oral, non-peptid GLP-1 reseptör agonisti olan Orforglipron'un klinik etkinliği, Faz 3 ATTAIN-1 ve ATTAIN-2 çalışmalarıyla ortaya konmuştur. 72. hafta verilerine göre, 36 mg doz grubunda diyabeti olmayan obez bireylerde (ATTAIN-1) ortalama %11,2, Tip 2 diyabetli hastalarda ise (ATTAIN-2) %9,6 oranında kilo kaybı sağlanmış; bu grupta ayrıca HbA1c düzeylerinde %1,66'lık belirgin bir düşüş kaydedilmiştir. Kilo kaybının niteliği incelendiğinde, kaybın %73,1'inin yağ kütesinden kaynaklandığı ve visseral yağ dokusunda %19 azalma sağlandığı görülürken, her iki çalışmada da hastaların önemli bir kısmının (sırasıyla %54,6 ve %45,6) başlangıç ağırlıklarının en az %10'unu kaybettiği raporlanmıştır.

Danuglipron

Pfizer'in oral küçük molekül adayı Danuglipron, etkinlik açısından umut verici olsa da (32 haftada %12,9 kilo kaybı), güvenlik ve tolerabilite sorunları nedeniyle geliştirme süreci durdurulmuştur. GIS yan etkileri ve çalışmalarda saptanan asemptomatik karaciğer enzim yükseklikleri bu duruma sebep olmuştur. Nisan 2025'te Pfizer, karaciğer güvenliği endişeleri nedeniyle projeyi sonlandırdığını duyurmuştur.

ASC30

ASC30, obezite ve tip 2 diyabet tedavisi için tasarlanmış, oral küçük molekül GLP-1 reseptör agonistidir. Ocak 2026 itibarıyla, klinik çalışmalardan elde edilen en güncel ve güvenilir veriler ışığında ASC30 hakkındaki özet bilgiler şunlardır. ASC30, β -arrestin sinyal yolunu aktive etmeden sadece G-proteini üzerinden sinyal gönderen yanlı agonisttir. Bu özelliğin, reseptör duyarsızlaşmasını azaltarak daha sürdürülebilir bir etki sağladığı ve gastrointestinal yan etkileri minimize ettiği düşünülmektedir. 13 haftalık Faz 2 çalışmasında (NCT07002905), 60 mg dozunda plasebo arındırılmış %7,7 oranında ortalama vücut ağırlığı kaybı sağlanmıştır. Çalışma süresince kilo

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

kaybında bir plato gözlenmemiştir. Tip 2 Diyabet için FDA'den Faz 2 çalışma onayı yeni alınmıştır.

ECC5004 (AZD5004),

AZD5004 (ECC5004), peptid yapısında olmayan, oral yolla kullanılan küçük molekül yapısında selektif bir GLP-1 reseptör agonistidir. Şu anda iki büyük Faz 2b çalışması devam etmektedir. Faz 1 verilerinde 4 haftalık kullanımda %5.8 civarında (plasebo farkı gözetildiğinde) bir kilo kaybı sağladığı raporlanmıştır. Yan etki profili klasik GLP-1 sınıfı (bulantı/kusma) ile benzerdir.

PF-07976016

PF-07976016, obezite tedavisinde kullanılan, oral küçük molekül bir GIP reseptör antagonistidir. GIP reseptör antagonizminin, özellikle GLP-1 agonistleri ile kombine edildiğinde metabolik adaptasyonu kırarak ve lipojenik yolları baskılayarak sinerjik bir kilo kaybı sağlayabileceği hipotezi üzerine geliştirilmiştir. Molekülün klinik geliştirme süreci kapsamında; Faz 1 çalışması (NCT06371079) yürütülmektedir.

Kaynaklar

- Wharton S, Lingway I, Bogdanski P, et al. Oral Semaglutide at a Dose of 25 mg in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(11):1077-1087. doi:10.1056/NEJMoa2500969
- Garvey WT, Blüher M, Contreras CKO, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(7):635-647. doi:10.1056/NEJMoa2502081
- Davies MJ, Bajaj HS, Broholm C, et al. Cagrilintide–Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025;393(7):648-659. doi:10.1056/NEJMoa2502082
- Gasiorek A, Heydorn A, Gabery S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the first-in-class GLP-1 and amylin receptor agonist, amycretin: a first-in-human, phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2025;406(10499):135-148. doi:10.1016/S0140-6736(25)01176-6
- Dahl K, Toubro S, Dey S, et al. Amycretin, a novel, unimolecular GLP-1 and amylin receptor agonist administered subcutaneously: results from a phase 1b/2a randomised controlled study. *The Lancet.* 2025;406(10499):149-162. doi:10.1016/S0140-6736(25)01185-7

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

6. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa2401755
7. Roux CW Ie, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unseld A, Hennige AM. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(3):162-173. doi:10.1016/S2213-8587(23)00356-X
8. Zhu D, Zhao J, Cai H, et al. Mazdutide versus placebo in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nature*. Published online December 17, 2025:1-3. doi:10.1038/s41586-025-10026-w
9. Guo L, Zhang B, Xue X, et al. Mazdutide versus dulaglutide in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nature*. Published online December 17, 2025:1-3. doi:10.1038/s41586-025-10031-z
10. Luo Y, Jiang H, Shi B, et al. Mazdutide versus Semaglutide for the treatment of type 2 diabetes and obesity: Rationale, design and baseline data of DREAMS-3 phase 3 trial. *Contemp Clin Trials*. 2026;160:108150. doi:10.1016/j.cct.2025.108150
11. Nouredin M, Harrison SA, Loomba R, et al. Safety and efficacy of weekly pemvidutide versus placebo for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (IMPACT): 24-week results from a multicentre, randomised, double-blind, phase 2b study. *The Lancet*. 2025;406(10520):2644-2655. doi:10.1016/S0140-6736(25)02114-2
12. ARONNE L, SCOTT HARRIS M, ROBERTS MS, et al. 262-OR: Pemvidutide, a GLP-1/Glucagon Dual Receptor Agonist, in Subjects with Overweight or Obesity—A 48-Week, Placebo-Controlled, Phase 2 (MOMENTUM) Trial. *Diabetes*. 2024;73(Supplement_1):262-OR. doi:10.2337/db24-262-OR
13. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, et al. Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2025;393(9):843-857 doi:10.1056/NEJMoa2504214
14. Ji L, Gao L, Xue H, et al. Efficacy and safety of a biased GLP-1 receptor agonist ecnoglutide in adults with overweight or obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(9):777-789. doi:10.1016/S2213-8587(25)00141-X
15. Frias JP, Choi J, Rosenstock J, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Epeglenatide Monotherapy Versus Placebo in Type 2 Diabetes: The AMPLITUDE-M Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1592-1600. doi:10.2337/dc21-2656
16. Bays HE, Toth P, Alkhoury N, et al. Weekly Subcutaneous VK2735, a GIP/GLP-1 Receptor Dual Agonist, for Weight Management: Phase 2, Randomized, 13-Week VENTURE Study. *Obes Silver Spring Md*. Published online January 8, 2026. doi:10.1002/oby.70106
17. Viking Therapeutics, Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-

YAKIN GELECEKTE İNKRETİN BAZLI MOLEKÜLLER

- Controlled, 13-Week Dose Finding Study of VK2735 Oral Formulation for Weight Management in Subjects Who Are Obese, or Overweight With at Least One Weight-Related Comorbid Condition. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed January 14, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06828055>
18. Viking Therapeutics, Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 78-Week Efficacy and Safety Study of VK2735 Administered Subcutaneously for Weight Management in Participants Without Type 2 Diabetes Who Are Obese, or Overweight With at Least One Weight-Related Comorbid Condition. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed January 14, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07104500>
 19. Chakravarthy MV, Elliott MA, Acosta L, et al. Efficacy and safety of CT-868, a novel, fully biased, dual glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist, in type 2 diabetes: A double-blind, randomized placebo controlled phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab.* n/a(n/a). doi:10.1111/dom.70006
 20. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972
 21. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2037-2048. doi:10.1038/s41591-024-03018-2
 22. Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study of Intravenous Bimagrumab, Alone or in Addition to Open Label Subcutaneous Semaglutide, to Investigate the Efficacy and Safety in Overweight or Obese Men and Women. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed January 13, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05616013>
 23. Horn DB, Ryan DH, Kis SG, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (ATTAIN-2): a phase 3, double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2025;406(10522):2927-2944. doi:10.1016/S0140-6736(25)02165-8
 24. Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *N Engl J Med.* 2025;393(18):1796-1806. doi:10.1056/NEJMoa2511774
 25. Buckeridge C, Cobain S, Bays HE, et al. Efficacy and safety of danuglipron (PF-06882961) in adults with obesity: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(9):4915-4926. doi:10.1111/dom.16534
 26. Haggag AZ, Xu J, Butcher L, et al. Non-clinical and first-in-human characterization of ECC5004/AZD5004, a novel once-daily, oral small-molecule GLP-1 receptor agonist. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(2):551-562. doi:10.1111/dom.16047

**TÜRKİYE
DİYABET VAKFI
GLP-1 BAZLI
TEDAVİLER
ÇALIŞTAY RAPORU**

İN
DÜ
BÖ
B
9
T

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

1. Diyabetik hastalarda GLP-1RA bazlı tedavilere başlama endikasyonları nelerdir?

Kontraendikasyonu bulunmayan tüm tip 2 diyabetik hastalarda monoterapi veya kombine terapide GLP-1RA bazlı tedaviler kullanılabilir.

2. Obezite tedavisinde GLP-1 RA bazlı tedavilere başlama endikasyonları nelerdir?

Yaşam tarzı değişikliği ile hedeflenen kilo kaybı sağlanamıyorsa ve de vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² ise direkt tedavi başlanabilir. Ayrıca VKİ: 27-29.9 kg/m² ve beraberinde obezite ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda farmakolojik ajan olarak GLP-1RA bazlı tedaviler düşünülebilir. Bu komorbiditeler kardiyovasküler hastalık veya tip 2 diyabet varlığı, hipertansiyon, dislipidemi, obstrüktif uyku apne sendromu, metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı ve osteoartrittir. Bu komorbid durumlardan birinin varlığı VKİ ≥ 27 kg/m² olan bireyde GLP-1RA bazlı tedavilere başlamak için yeterlidir.

3. Glp-1 RA bazlı tedavilerin kontrendikasyonları nelerdir?

- Gebelikte GLP-1RA bazlı tedaviler önerilmemektedir.
- Güvenlik verilerinin yetersizliği nedeniyle emzirme döneminde de bu ajanları kullanmıyoruz.
- Kişisel veya aile öyküsünde medüller tiroid kanseri veya MEN2A veya 2B bulunan kişiler ilaca aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.
- Mutlak bir kontrendikasyon olmamakla birlikte şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalığı, ileus öyküsü veya gastroparezi olan hastalarda GLP-1 bazlı tedaviler mümkünse kullanılmamalı.
- Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli davranıyoruz ve genellikle bu ajanları yalnızca pankreatitin altta yatan nedeni ortadan kalktıktan sonra (örneğin, safra taşı pankreatiti öyküsü olan bir hastada kolesistektomi sonrası) kullanıyoruz. GLP-1RA bazlı tedavileri tercihen pankreatit öyküsü olan kişilerde zorunlu olmadıkça başlanmamalıdır)
- Diyabetik hastalarda orta ve ağır proliferatif retinopati

varlığında kesin kontraindikasyon olmamakla beraber glisemik kontrol sağlandıktan ve göz dibi kontrolünden sonra yakın takiple dikkatli bir şekilde verilebilir yine bu hasta gurubunda da zorunlu olmadıkça başlanmasını önermiyoruz.

4. Hangi yaş aralığı bu tedavileri kullanabilir?

Pediyatrik popülasyonlarda:

- Liraglutid (Victoza®), 10 yaş ve üzeri için
- Liraglutid (Saxenda® 3 mg), obezitesi olan 12 yaş üstü gençler
- Eksenatid haftalık (Bydureon®), 10 yaş ve üzeri
- Dulaglutid (Trulicity®), 10 yaş ve üzeri
- Semaglutid (Wegovy), 12 yaş ve üzeri gençlerde FDA tarafından kullanım onayı almıştır.
- Üst yaş sınırı yoktur. 75 yaş üzerinde klinik kanıtlar yeterli olmadığından dikkatli kullanımı önerilir.

5. Diyabet ve/veya obezitede bu ilaçlar ne kadar süreyle kullanılmalıdır? Aralıklı kullanım önerilir mi?

Uygun hastalarda ihtiyaç olduğu sürece kullanılabilir. Süre kısıtlaması yoktur. Her iki durumda da ömür boyu kullanılabilecek tedaviler arasına girmiştir.

Aralıklı kullanım ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

6. Gebe kalmak isteyenler , gebelik veya emzirme döneminde bu grup ilaçlar için öneriler nelerdir?

Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmez. Fertil dönemdeki kadınlarda etkili kontrasepsiyon önerilir. Kilo kaybına bağlı fertilitenin artabileceği ve oral kontraseptiflerin etkilerinin azalabileceği unutulmamalıdır. Gebelik planlayanlarda haftalık formlarda ve liraglutidde en az 2 ay önce kesilmesi önerilir. İlaç kullanırken gebe kalanlarda yapılan vaka bazlı yayınlarda önemli bir perinatolojik risk tespit edilmemiş olmasına rağmen, ilacın kesilmesi ve yakın perinatolojik takip önerilir. oral kontraseptif (OKS) alan kadınlarda üreme fonksiyonlarında iyileşme veya mide boşalmasının gecikmesi nedeniyle oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalma olabileceğinden istemsiz hamile kalabilecekleri konusunda

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

bilgilendirilmeli ve etkili bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir. OKS zamanlaması, verilen GLP-1 RA tedavisi için reçete talimatlarına uygun olmalıdır. OKS kullanan hastalara, trizepatid ile tedaviye başladıktan sonraki hafta ve her doz artırımından sonraki 4 hafta boyunca ağızdan alınmayan bir kontraseptif yöntemle geçmeleri veya bariyer yöntemi eklemeleri önerilmelidir. OKS lixisenatid alımından en az 1 saat önce veya en az 11 saat sonra alınması önerilir. Eksenatid almadan en az 1 saat önce alınması önerilir. Liraglutide OKS biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur

7. İlaç grubuna göre başlangıç ,idame ve maximum doz önerileri nelerdir?

İlaç grubundan bağımsız olarak GLP-1 RA bazlı tedaviler GİS yan etkin profilinin tolere edilebilmesi açısından mümkün olan en düşük dozdan başlanmalıdır. Hastalarda yan etki ve etkinlik dikkate alınarak yavaş titrasyon yapılmalıdır. Normalde her doz arttırımı 4 hafta aralıklarla yapılır. Toleransı yüksek, yan etki sorunu yaşamayan ve hedeflere ulaşmada zorlanılan hastalarda hasta uyumuna göre doz titrasyonu daha hızlı yapılabilir. Etkin olan en düşük dozdan devam etmek hem maliyet etkin hem de GİS yan etki ve sarkopeni – kaşeksi gibi yan etki riskini azaltacaktır. Ancak etkinliği belirlemede klinik çalışmalarda baz alınan dozlamların da esas alınması önerilir. Her hastada maksimum doza çıkılması gerekmeyebilir.

İLAÇ	BAŞLANGIÇ DOZ	İDAME DOZ	MAXİMUM DOZ	ENDİKASYON
Exenatid	2x5 mg/gün	2x10 mg/gün	2x10 mg/gün	Tip 2 Diyabet
Liraglutid	1x 0.6 mg/gün	1x1.8 mg/gün tip 2 dm için 1x3 mg /gün obezite için	1x3 mg/gün	Tip2 Diyabet Obezite
Dulaglutid	1x0.75 mg/hafta	1x0.75 mg/hafta monoterapi ve ileri yaş için 1x1.5 mg/hafta	1x1.5 mg/hafta	Tip 2 Diyabet

Semaglutid	1x0.25 mg/ hafta	1x1 mg/hafta tip 2 diyabet için 1x2.4 mg/ hafta obezite için	1x2.4 mg/ hafta (72 mg/ haftalık dozlarınınin çalışmaları yapılmıştır)	Tip 2 Diyabet Obezite
Tirzepatid	1x2.5 mg/ hafta	1x5 mg/hafta	1x15 mg/ hafta	Tip 2 diyabet Obezite

8. İlaça ara verenlerde doz titrasyonu nasıl yapılmalıdır?

İlaça ara verme süresi 2 haftadan kısa ise son dozdan devamı önerilir. 2 hf-2 ay arasında ise titrasyondaki bir önceki doza dönülmelidir. Eğer 2 aydan uzun süre geçmişse en düşük dozdan başlanılmalıdır.

9. İlaç değişiminde doz belirlenmesi nasıl yapılmalıdır?

Yeni ilacın en düşük dozundan başlayarak uygun titrasyon önerilir.

10. İleri yaş grubunda kullanım önerileri nelerdir?

75 yaş ve üzerinde kullanım bilgileri sınırlıdır. Bireysel değerlendirme önerilir. İleri yaş kırılğan hasta gruplarında dehidratasyon, sarkopeniye bağlı düşme riski göz önünde bulundurularak doz titrasyonunu çok dikkatle ve yavaş yapılmalıdır. Hedefe ulaşılan ve hedefte tutan en düşük dozdan devam edilmelidir.

11. Yan etki profili bu grubun her üyesinde aynı mıdır?

Genel olarak benzer yan etki profiline sahip olmakla birlikte, yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddet ajanlar arasında ve bireylere göre farklılık gösterebilir. Diyabetik retinopati ve NA-AION için de farklılıklar vardır

12. GİS yan etkileri azaltabilmek için neler yapılmalıdır?

Yağlı ve baharatlı besin tüketiminin azaltılması,alkol tüketiminin sınırlandırılması, sık aralıklı beslenme, porsiyonların küçültülmesi, sıvı alımının artırılması, doz ttrasyon aralığının uzatılması, gerekli durumlarda farmakolojik medikasyon verilebilir.Bu amaçla kısa süreli olarak metoklopramid ,dimenhidrinat veya aşırı semptomatik hastada ondansetron (bu amaçla endikasyon almamıştır) önerilebilir. Doz azaltımı yapmak ,bir önceki dozda daha uzun

TÜRKİYE DİYABET VAKFI GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

süre beklemek gerekebilir. Doz artırımını sırasında benzeryan etkiler tekrar ortaya çıkarsa yan etki görülmeyen yada toleransı sağlanan en düşük dozda daha uzun süre devam etmek önerilir. En düşük dozda bile intoleran olan hastalarda yada etkin doza yan etkiler nedeniyle yukarıdaki önlemlere rağmen çıkılamayan hastalarda ilaç değişimi önerilir. Benzer şekilde hasta tolere edemiyorsa bu grup ajanlara devam edilmemelidir.

13. Bu grup ilaçlarla oluşabilecek sarkopeni riskini azaltabilmek için neler yapılmalıdır?

Direnç egzersizleri, yeterli protein alımı, doz artırımının yavaş yapılması, riskli hastalarda etkin minimum dozdan devam etme önerilebilir.

14. Hastalar hangi parametrelerle izlenmelidir?

Bu konu ile ilgili standart kabul edilmiş bir yaklaşım olmamakla beraber danışma kurulu olarak başlangıçta plazma glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, lipid paneli, amilaz, lipaz düzeyleri ve üst batin USG ile safra kesesi ve safra yollarının değerlendirilmesini, takipte ise 6.ayda amilaz, lipaz ve üst batin usg ile kontrol edilmesini önermekteyiz. Üç katı aşan amilaz -lipaz değerleri veya takipte safra taşı oluşumu tedavi kesmek için kesin bir endikasyon olmamakla birlikte çok yakın takip gerektirdiği konusunda hemfikiriz. Özellikle kötü kontrollü tip 2 diyabetik hastalarda başlangıçta göz dibi incelenmesi olası progresyonun takibi açısından keza önemlidir.

15. Hangi durumlarda doz artışı ya da ilaç değişimi gerekir?

Hastanın hedef glisemik değerlere yada kilo kaybına ulaşamaması veya ilaca rağmen iştahının çok fazla olduğunu bildirmesi doz artırımını gerektirir. Etki yetersizliği ve yan etkiler nedeniyle hasta intoleransı olursa ilaç değişimine gidilebilir.

16. Kilo kontrolü , antidiyabetik etkinlik ve kardiyorenal koruma açısından GLP-1 bazlı ajanlar arasında fark var mıdır?

İlaç	Kilo Kaybı Etkisi	HbA1c Düşüşü	Kardiyovasküler Fayda	Renal Fayda
Semaglutid	%12–15 (2,4 mg dozda obezite endikasyonu)	%1.5–2.0	Güçlü kanıt (SUSTAIN-6, SELECT)	Albüminüri azalması, böbrek fonksiyonu korunması (FLOW)
Tirzepatid	%15–20 (SURMOUNT çalışmaları)	%1,8–2,0	SURPASS-CVOT: Dulaglutid'e kıyasla MACE riskinde anlamlı azalma	Sekonder sonlanımlarda Kardiyorenal fayda gösterildi, primer sonlanım çalışması yok
Liraglutid	%5–8 (3 mg obezite dozu)	%1.0–1.3	Güçlü kanıt (LEADER: %13 MACE azalması)	Böbrek koruyucu etki, albüminüri azalması
Dulaglutid	%2–4	%1.0–1.3	Güçlü kanıt (REWIND: %12 MACE azalması)	Böbrek fonksiyonu korunması
Exenatid	%2–4	%0.7–1.0	CV fayda kanıtı yok	Sınırlı veri

17. Morbit obez hastalardaki obezite tedavisinde GLP-1 bazlı ajanlarla metabolik cerrahi arasında tercihi hangi kriterlere göre belirlemeliyiz?

Öncelikli olarak medikal tedavi önerilmelidir. Medikal tedaviye cevapsızlık, kontraendikasyon ve yan etki durumunda cerrahi düşünülebilir. Özellikle VKİ ≥ 40 kg/m² olan hastalarda hasta tercihi de göz önüne alınabilir. Yeni geliştirilen triple agonistlerin cerrahiye benzer sonuçları nedeniyle bu grup hastalarda ön plana geçebilecekleri düşünülmektedir.

18. GLP-1 bazlı tedaviler kansere yol açar mı?

GLP-1 bazlı tedavilerin kansere neden olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur; mevcut veriler bazı tümör türleri için olası risk veya koruyucu

TÜRKİYE DİYABET VAKFI GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

etkiler tartışmalı olmakla birlikte, genel olarak büyük klinik çalışmalar herhangi bir kanser riskinde anlamlı bir artış göstermemiştir.

Obezite ve Tip 2 Diyabet: Bu hastalıklar zaten bağımsız olarak kanser riskini artırır. GLP-1 RA'lar kilo kaybı ve glisemik kontrol sağlayarak dolaylı olarak kanser riskini azaltabilir.

Genel Kanser Riski: JAMA ve Nature Reviews Clinical Oncology'de yayımlanan geniş kohort analizlerinde, GLP-1 RA kullananlarda toplam kanser insidansında anlamlı artış saptanmamıştır.

Tiroid C-hücre tümörleri: Hayvan çalışmalarında risk bildirilmiş olsa da, insanlarda klinik olarak doğrulanmamıştır. Bu nedenle ilaç prospektüslerinde "uyarı" olarak yer alır.

Pankreas kanseri: İlk dönemlerde endişe vardı, ancak büyük meta-analizlerde pankreas kanseri riskinde artış gösterilmemiştir.

Kolorektal ve meme kanseri: Bazı gözlemsel verilerde risk azalması bildirilmiştir; bu muhtemelen kilo kaybı ve insülin direncinin azalmasıyla ilişkilidir.

19. GLP-1 bazlı tedaviler kardiyak riski artırır mı?

GLP-1 bazlı tedaviler kardiyak riski artırmaz; aksine büyük klinik çalışmalar bu ajanların majör kardiyovasküler olayları (MACE) azalttığını, kardiyak mortaliteyi düşürdüğünü ve kalp yetmezliği riskini sınırladığını göstermektedir.

- LEADER (liraglutid): Majör kardiyovasküler olaylarda %13 risk azalması.
- SUSTAIN-6 ve SELECT (şemaglutid): Kardiyovasküler olaylarda %26 risk azalması, ayrıca obezite hastalarında da fayda gösterildi.
- REWIND (dulaglutid): Kardiyovasküler olaylarda %12 risk azalması, geniş hasta popülasyonunda kanıtı.
- SURPASS-CVOT (tirzepatid): Dulaglutid'e kıyasla majör kardiyovasküler olaylarda anlamlı risk azalması.

Bunun yanında Kalp hızındaki her 5 bpm'lik artış için kardiyovasküler mortalite riskinin yaklaşık %16 arttığı gösterilmiştir. GLP-1 RA'lar için yapılan çeşitli klinik çalışmalar ve meta-analizler, kalp hızında hafif bir artışla (tipik olarak dakikada 2-4 atım) ilişkilendirilmiş olup

Tirzepatide GLP-1 RA'lara kıyasla kalp hızında daha belirgin bir artışa neden olması muhtemeldir. Özellikle 15 mg kalp hızını 4,57 bpm'den fazla artırabilir. Bu nedenle taşikardi veya aritmileri olan hastalarda bireysel olarak değerlendirilmek gerekir.

20. GLP-1 bazlı tedaviler pankreatit riskinde artış yapar mı?

GLP-1 bazlı tedavilerin pankreatit riskini artırdığına dair kesin kanıt yoktur; ancak klinik kullanımda bu risk uzun süredir tartışılmaktadır. GLP-1RA kullanımı, akut pankreatit riskinde hafif bir artışla ilişkilidir. Literatürde gösterilen faydalarına kıyasla artan risk mütevazı görünse de, GLP-1RA'lar kullanırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle kişisel veya aile öyküsünde pankreas hastalığı olan veya safra taşı, tedavi edilmemiş hipertrigliseridemi, kronik pankreatit veya aşırı alkol kullanımı gibi diğer yatkınlaştırıcı risk faktörlerine sahip hastalar için daha kişiselleştirilmiş bir reçeteleme yaklaşımını benimsenmelidir. Ayrıca, klinisyenler hastaları endişe verici semptomlar konusunda bilgilendirmeli ve daha kesin kanıtlar elde edilene kadar pankreatitin erken belirtilerine karşı tetikte olmalıdır. Bu nedenle bu ilaçların başlandığı hastaların pankreatit yönünden yakın takibi ve daha önce pankreatit geçirmiş olanlara da kesin bir kontraendikasyon olmamakla beraber bu ajanların zorunlu olmadıkça başlanmamasını öneriyoruz.

21. GLP-1 bazlı tedaviler kalıcı görme kaybı yapar mı? Retinopatisi olan diyabetik hastada kullanılabilir mi?

Retinopati progresyonu:

- Semaglutid (SUSTAIN-6): Retinopati progresyonu riskinde artış gözlenmiştir. Bu durum ilacın doğrudan toksik etkisinden değil, HbA1c'nin hızlı düşüşünden kaynaklanmaktadır.
- Liraglutid, dulaglutid, tirzepatid: Retinopati üzerine doğrudan olumsuz etki bildirilmemiştir.

Kalıcı görme kaybı: GLP-1 RA ile doğrudan ilişkili değildir. Görme kaybı riski, hızlı glisemik kontrolün retinopatiyi kötüleştirilmesiyle sınırlıdır.

NAION (Non-Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati): Son yıllarda bazı vaka raporlarında GLP-1 RA kullanımı ile NAION arasında olası ilişki tartışılmıştır. Mekanizma net değildir; vasküler faktörler ve hızlı metabolik değişim olası tetikleyici olabilir. Ancak büyük klinik

TÜRKİYE DİYABET VAKFI GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

çalışmalarda NAION riskinde anlamlı artış gösterilmemiştir. Şu anda sadece dikkat uyarısı düzeyindedir.

Sonuç olarak; NA-AION nadir görülmesine rağmen geri dönüşü olmayan görme kaybına yol açma potansiyeli vardır. Mutlak insidans çok düşüktür. GLP-1 RA kullanımını diyabetik retinopati progresyonunu olumsuz etkilediğine dair birçok çalışma mevcuttur. Göz rahatsızlıkları riski yüksek olan kişilerde (uzun süreli (10 yıl), yetersiz glukoz kontrolü (HbA1c >%10) veya Diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde olan kişilerde (yani proliferatif ve görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati) kullanılması uygun olmayabilir. yerleşik retinopatisi olanlarda yakın takip edilmelidir.

22. Safra kesesi taşı varlığı , GER veya IBS varlığı GLP-1 bazlı tedaviler için bir risk oluşturur mu?

GLP-1 bazlı tedaviler safra kesesi taşı, gastroözofageal reflü (GER) ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) varlığında bazı riskler oluşturabilir, ancak bu durumlar ilacın kullanımını tamamen engellemez; dikkatli takip gerekir.

Safra Kesesi Taşı (Kolelitiiazis): GLP-1 RA'lar kilo kaybı ve safra motilitesini etkilemeleri nedeniyle safra taşı riskini artırabilir.Klinik çalışmalarda liraglutid ve semaglutid ile safra taşı ve kolesistit insidansında hafif artış bildirilmiştir. Safra kesesi taşı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalı, semptom gelişirse tedavi gözden geçirilmelidir.

GER (Gastroözofageal Reflü):GLP-1 RA'lar mide boşalmasını geciktirir. Bu durum bazı hastalarda reflü semptomlarını artırabilir. Ancak ciddi komplikasyon riski yoktur; semptomatik hastalarda doz titrasyonu ve ek tedavi (örn. PPI) ile yönetilebilir. Ayrıca, GER'nün kilo kaybıyla iyileşebileceği de unutulmamalıdır.

IBS (İrritabl Bağırsak Sendromu):GLP-1 RA'lar gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, ishal, kabızlık) yapabilir. IBS'li hastalarda bu yan etkiler daha belirgin olabilir.Ancak IBS varlığı ilacın kontrendikasyonu değildir; semptom takibi ve doz ayarlaması ile kullanılabilir.

Sonuç olarak: Safra taşı öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır, semptom gelişirse tedavi kesilmeli. GER ve IBS varlığında tedavi

başlanabilir, ancak gastrointestinal yan etkiler daha belirgin olabilir. Doz titrasyonu ve semptom yönetimi ile çoğu hasta tedaviyi tolere edebilir.

23. GLP-1 bazlı tedaviler kesilirse yeniden kilo almayı önleyebilecek yaklaşımlar nelerdir?

Sistematik incelemeler, GLP 1 RA kesildikten sonraki 1 yıl içinde hastaların ortalama kaybettikleri kilonun %50'sini geri aldığını göstermektedir. Bunu önlemek adına aşağıdakiler denenebilir:

Yaklaşım	Açıklama	Etkinlik
Yoğun yaşam tarzı değişikliği	Düzenli fiziksel aktivite (haftada ≥ 150 dk), kalori kısıtlaması, protein ağırlıklı diyet	Kilo kaybının korunmasında en güçlü kanıt
Davranışsal destek	Diyetisyen, psikolog, grup terapisi, dijital uygulamalar	Uzun dönem uyumu artırır
Alternatif farmakoterapi	Orlistat, yeni anti-obezite ilaçları (oral GLP-1 bazlı tedaviler-henüz ülkemizde yok)	GLP-1 sonrası kilo korumada yardımcı olabilir
Metabolik cerrahi	Bariatrik cerrahi (örn. sleeve gastrektomi, gastrik bypass)	En kalıcı kilo kaybı yöntemi, yüksek etkinlik
Kademeli ilaç kesimi veya yeniden ilaç başlanması	GLP-1 RA'yı ani bırakmak yerine doz azaltarak kesmek yada belirli bir kilo artışı sonrası ilerlemeye izin vermeden yeniden tedaviye başlamak-kesin kanıt yoktur	Kilo geri kazanımını yavaşlatabilir
Uzun dönem izlem	Düzenli kilo ve metabolik parametre takibi	Erken müdahale şansı sağlar

24. İnkretin direnci nedir?

İnkretin hormonları (GLP-1 ve GIP) yemek sonrası bağırsaklardan salgılanarak pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu artırır. Bu etki "inkretin etkisi" olarak bilinir. Tip 2 diyabetli hastalarda

TÜRKİYE DİYABET VAKFI GLP-1 BAZLI TEDAVİLER ÇALIŞTAY RAPORU

bu mekanizma bozulur ve inkretin direnci gelişir. Patofizyoloji: Tip 2 diyabetli hastalarda GIP'in insülinotropik etkisi neredeyse tamamen kaybolur. GLP-1 reseptör yanıtı kısmen korunmuştur; bu nedenle GLP-1 reseptör agonistleri (semaglutid, liraglutid, tirzepatid vb.) klinikte etkilidir. İnkretin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile birlikte diyabetin üç temel mekanizmasından biridir. Moleküler mekanizmalarda reseptör desensitizasyonu, sinyal iletim bozuklukları, inflamasyon ve lipotoksosite rol oynar.

25. GLP-1 bazlı tedavilerde başarı ve başarısızlık kriterleri nelerdir?

Kriter Alanı	Başarı Ölçütü	Başarısızlık Ölçütü
Kilo kaybı	\geq %5–10 kayıp	<%5 kayıp
HbA1c	\geq %1 düşüş veya <7%	Anlamli düşüş yok
Kardiyovasküler	MACE azalması	Fayda yok
Renal	Albüminüri azalması, eGFR korunması	Değişiklik yok
Tolerans	Ciddi yan etki yok	Yan etki nedeniyle kesilme
Uyum	Düzenli kullanım	Tedaviye devam edememe

26. Tip 1 diyabetli bireylerde GLP-1 bazlı tedaviler verilebilir mi? Hangi hususlara dikkat etmek gerekir?

Obez tip 1 diyabetiklerde obezite tedavi endikasyonları dahilinde kullanılabilir. Otonom nöropati ilişkili gastroparezi riski, mide boşalmasında gecikmeye bağlı postprandiyal glisemik dalgalanma riski, ketonüri ve dehidratasyona dikkat etmek gereklidir.

27. Bu grup ilaçların depresyon ile ilişkisi var mıdır?

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ile depresyon arasında doğrudan ve kesin bir ilişki kanıtlanmamıştır; bazı çalışmalar olası risk artışı, bazıları ise nötr veya hatta faydalı etkiler bildirmiştir. Genel olarak depresyon riski yüksek diyabet ve obezite hastalarında bu ilaçların kullanımı dikkatli izlenmelidir.

28. Alkol ve madde bağımlılığında olumlu etkileri var mıdır?

GLP-1 reseptörleri hipotalamus ve mezolimbik dopamin sisteminde bulunur. Bu bölgeler alkol ve madde bağımlılığında kritik rol oynar. GLP-1 RA'lar dopamin salınımını ve ödül hissini azaltarak craving

(istek/arzuyu) düşürebilir. İştah kontrolü ve kilo kaybı sağlayarak obezite ile ilişkili bağımlılık risk faktörlerini azaltabilir. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) alkol ve madde bağımlılığında umut verici etkiler göstermektedir; erken dönem klinik ve hayvan çalışmaları bu ilaçların bağımlılık davranışlarını ve madde kullanımını azaltabileceğini ortaya koymuştur. Ancak bu bulgular henüz kesinleşmemiştir ve uzun dönem klinik kanıtlar sınırlıdır.



TÜRKİYE DİYABET VAKFI



TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI