

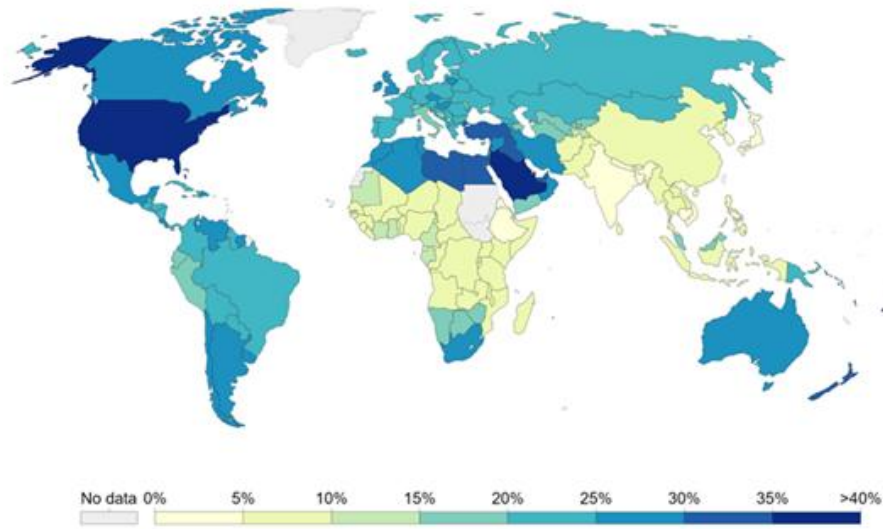


Obezitenin Farmakoterapisinde Güncel Durum

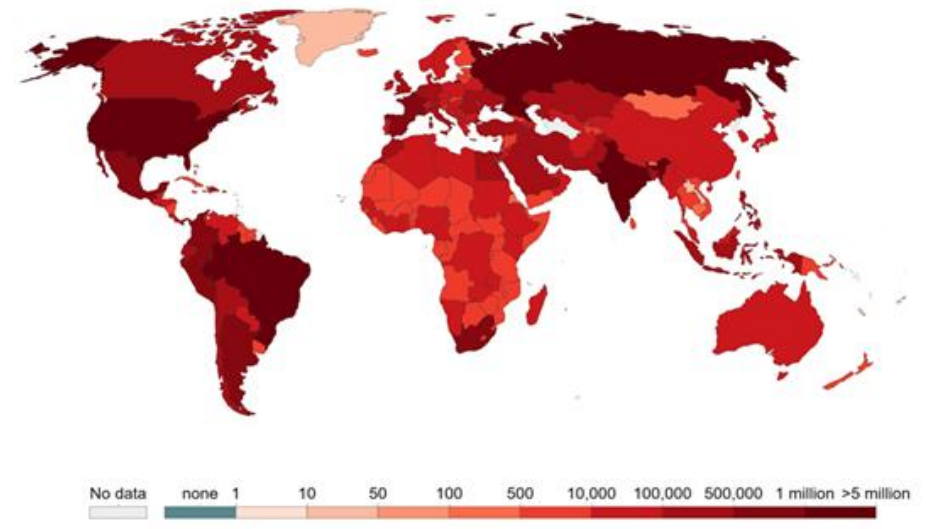
Prof. Dr. Mehmet Sargın

**X. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması
14-17 Kasım 2020 Online Kongre**

Pandemi içinde Pandemi



Obezite Haritası



Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 30 September, 10:05 (London time)

CC BY

Covid-19 Haritası

<https://ourworldindata.org/grapher/share-of-adults-defined-as-obese?tab=chart&time=2016>

Satman I et al., Eur J Epidemiol (2013) 28:169–180


Received: 19 June 2020 | Revised: 23 July 2020 | Accepted: 30 July 2020
DOI: 10.1111/obr.13128

COVID-19/PUBLIC HEALTH

OBESITY
Reviews

WILEY

Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships

Barry M. Popkin^{1,2,3}  | Shufa Du² | William D. Green² | Melinda A. Beck² |
Taghred Algaith⁴ | Christopher H. Herbst¹ | Reem F. Alsukait^{1,5} |
Mohammed Alluhidan⁴ | Nahar Alazemi⁴ | Meera Shekar¹

Çalışmanın Sonucu: 75 çalışmanın yer aldığı bu meta analiz ile şu sonuçlara ulaşılmıştır;

**Yüksek kiloda ve obeziteli hastalar
normal kiloda olan hastalara göre;**



COVID-19 pozitifliğinde; %46'lık



Hastaneye yatışta; %113'lük

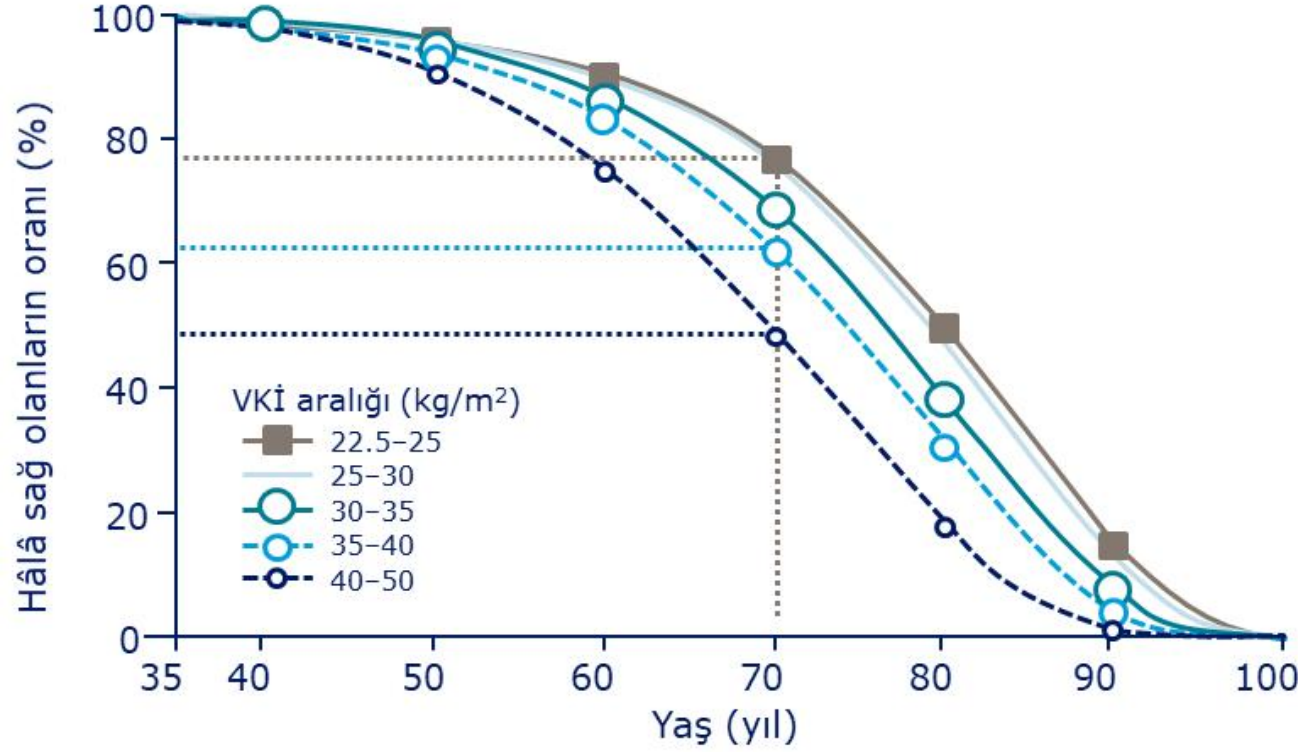


Ölüm sonlanımında %48'lik

(35 çalışmanın havuz datası) ;

bir artış gösterdikleri ortaya konulmuştur.

Obeziteli bireylerde, VKİ azaldıkça beklenen yaşam süresi artar



Normal VKİ =
70 yaşına ulaşma
ihtimali neredeyse %80

VKİ 35-40 =
70 yaşına ulaşma
ihtimali ~%60

VKİ 40-50 =
70 yaşına ulaşma ihtimali
~%50

Veriler, erkek gönüllülere dayanmaktadır; n=541,452.
VKİ, Vücut Kitle İndeksi.

Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2009;373:1083-96.

Obezitenin Tedavisi

Obezite, karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır



Enerji alımı



Enerji tüketimi



Çevre

Hedonik girdi

Tecrübe edilen
lezzet veya hazdaki
artış

Hareketsiz yaşam tarzı,
sigarayı bırakma,
psikososyal faktörler



Yağ dokusu



Pankreas



Barsak



Genetik



İlaçlar



Rx

HASTA ADI: Ahmet Yıldız

TANI: HT + DM + KAH

I Loxem ipsum

II Dolar sitenmet

III Kamen kuful

Rutin BKİ ve/veya Bel Çevresi Ölçümünün Önemi

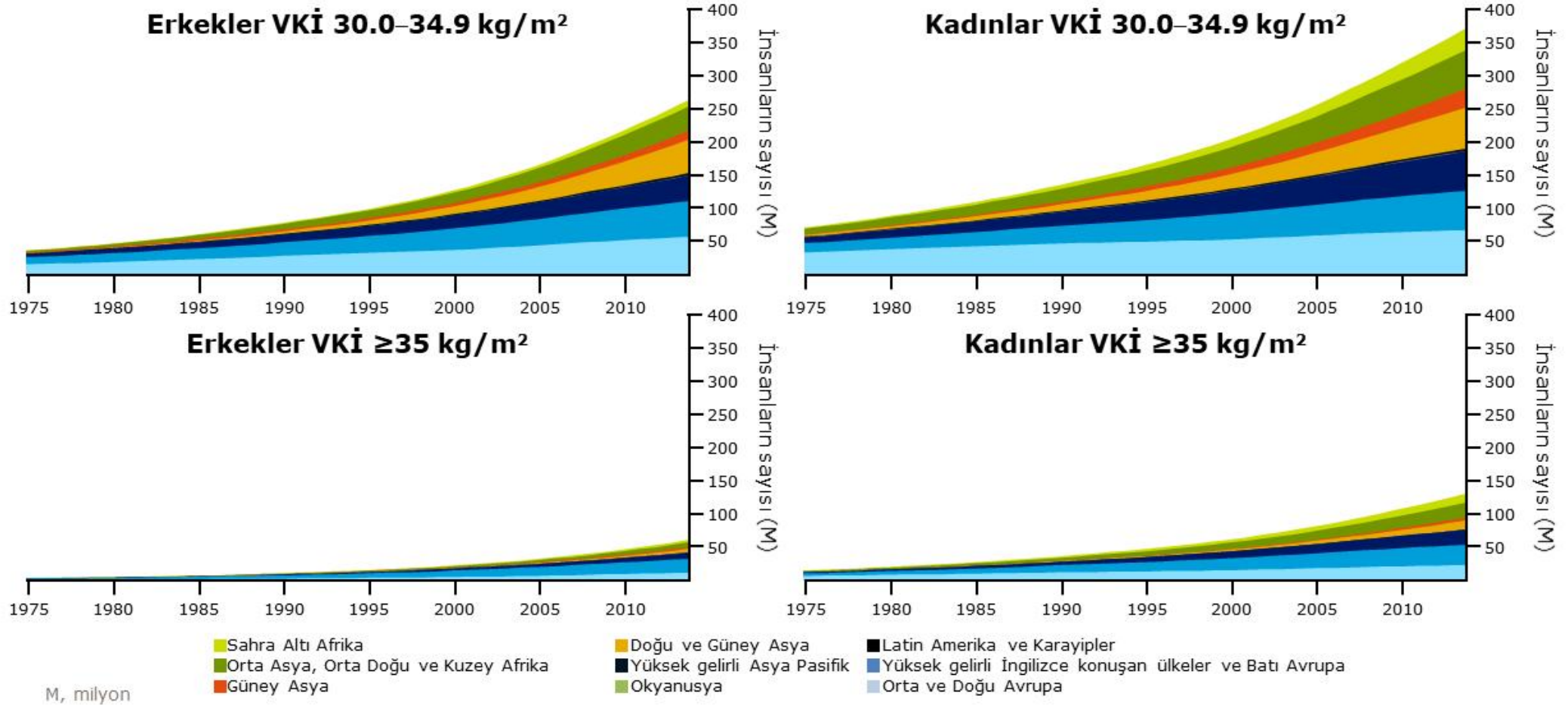


BKİ

Bel çevresi
ölçüsü?

TANIYI KOYMALIYIZ

Dünya genelinde obezite oranları artmaktadır



Adapted from NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet* 2016;387;1377–96

Sizce bu kişilerin BKİ 'si kaçtır ?



Obezitede görsel algımız bizi yanıltabilir !



BKİ: 33 kg/m²



BKİ: 34 kg/m²

Obeziteli bireyler kilo vermek ister mi?

Hekimlerin



%70'i

OB'lerin kilo vermek istemediklerini düşünüyor

OB'lerin



%93'ü

Kilo vermek istiyor

Hekimler olarak burada bize düşenler nelerdir?



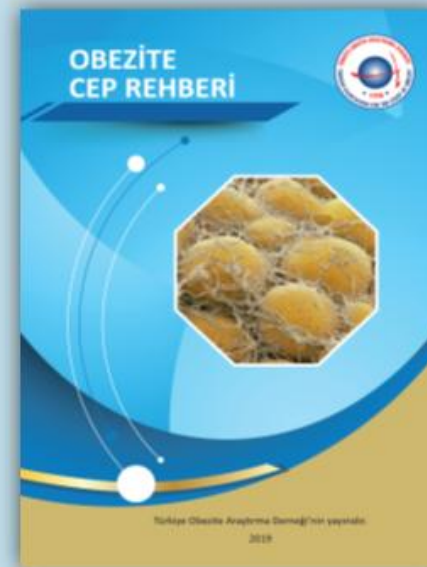
Güncel Obezite Kılavuzları

EASO Guidelines for Obesity Management 2019¹

TEMĐ Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019²

TOAD Obezite Cep Rehberi 2019

Obesity In Adults Obesity Guidelines 2020⁴



OBEZİTE TEDAVİSİ BASAMAKLARI

- Beslenme tedavisi
- Davranış tedavisi
- Egzersiz



Yaşam Tarzı Yönetimi

OBEZİTE TEDAVİSİ BASAMAKLARI

- Beslenme tedavisi
- Davranış tedavisi
- Egzersiz



Yaşam Tarzı Yönetimi

- İlaç tedavisi
- Bariyatrik cerrahi

Obezitenin klinik tedavisi

AHA/ACC/TOS¹ EASO² ve TEMD kılavuzları³

Tedavi	BMI kategorisi (kg/m ²)				
	≥25	≥27	≥30	≥35	≥40
Diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisi (yaşam tarzı değişikliği)	Komorbiditeler ile birlikte	Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Farmakoterapi		Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Cerrahi				Komorbiditeler ile birlikte	+

AHA, Amerikan Kalp Derneği; ACC, Amerikan Kardiyoloji Koleji; BMI, Vücut Kitle İndeksi; D&E, diyet ve egzersiz; EASO, Avrupa Obezite Araştırma Derneği; TOS, Obezite Derneği.

Jensen MD et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:2985–3023; 2. Yumuk V et al. Eur J Obes 2015;8:402–24; 3. TEMD Obezite tanı ve Tedavi Kılavuzu

Sınırlı sayıda farmakolojik tedavi seçeneği mevcuttur

	Liraglutid 3.0 mg (Saxenda®)	Orlistat	Fentermin/ Topiramet (Qsymia®)	Lorcaserin (Belviq®)	Naltrekson/ bupropion (Mysimba®, Contrave®)	Fentermin
Durum (AB)	Onaylı	Onaylı	Reddedildi	Reddedildi	Onaylı	Onaylı değil
Durum (ABD)	Onaylı	Onaylı	Onaylı	Onaylı	Onaylı	Onaylı
Durum (TR)	Onaylı	Onaylı	Onaylı değil	Onaylı değil	Onaylı değil	Onaylı değil
Etki mekanizması (MoA)	GLP-1 reseptör agonisti	Lipaz inhibitörü	Norepinefrin salgılatıcı (fentermin), GABA reseptör modülasyonu (topiramet)	Selektif 5HT2c reseptör agonisti	Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü / μ -opioid reseptör antagonisti	Sempatomimetik amin

Sınırlı sayıda farmakolojik tedavi seçeneği mevcuttur

	Liraglutid 3.0 mg (Saxenda®)	Orlistat
Durum (AB)	Onaylı	Onaylı
Durum (ABD)	Onaylı	Onaylı
Durum (TR)	Onaylı	Onaylı
Etki mekanizması (MoA)	GLP-1 reseptör agonisti	Lipaz inhibitörü

ORLISTAT

- ✓ Bağırsak lümeninde lipaza bağlanan, diyet yağının (trigliseritler) hidrolizini ve normal metabolizmasını önleyen ve dolayısıyla yağın emilimini azaltan bir **pankreatik lipaz inhibitörüdür.**
- ✓ Trigliseritlerin sindiriminin yaklaşık **%30'unu** önleyerek, dışkı ile atılımını sağlar.
- ✓ Oral alınan dozun, tamamına yakını feçes ile atılmakta **%1'den azı emilmektedir.**
- ✓ Önerilen doz **3x 120 mg'dır.** Yemekten önce kullanımı önerilir.
- ✓ 12 aylık kullanım süresi olan 12 çalışmayı içeren bir metaanalizde, yaklaşık **%8 (5-10 kg) kilo kaybı sağladığı** gösterilmiştir.

ORLISTAT YAN ETKİLER

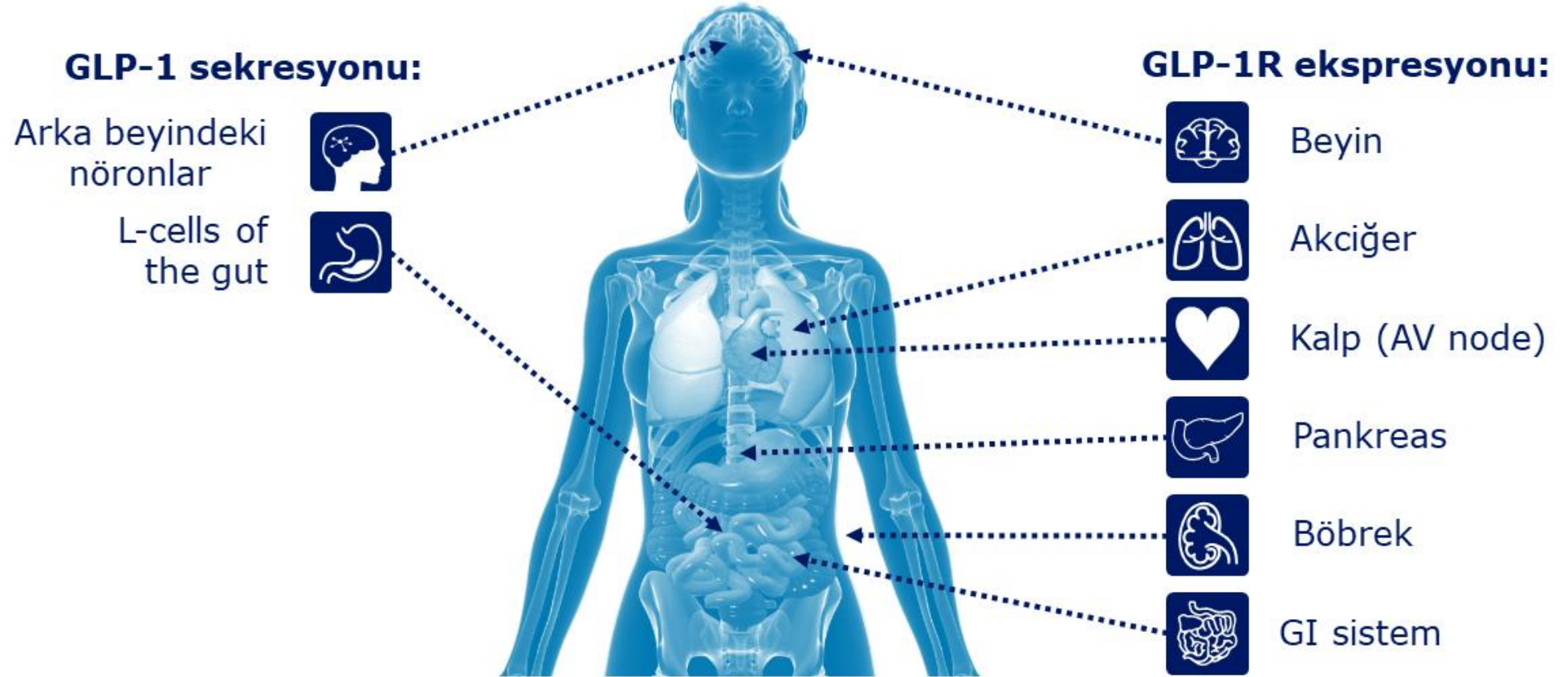
- ✓ Yağda eriyen vitaminler (A, D ve E) ve beta karoten düzeyinde azalma yapabilir.
- ✓ En sık yan etkisi (%15-30) gastro-intestinal sistem üzerinedir (özellikle yemeğin yağ içeriği artarsa):

karın ağrısı, şişkinlik, gaz, yağlı dışkılama ve diyare.

- ✓ Orlistat kullanımı gastrointestinal sistemde kalsiyum bağlanmasına neden olur; oksalatı bağlayan kalsiyumun azalması ile intestinal oksalat emilimi ve idrar oksalat atılımı artmaktadır.

Bu nedenle kalsiyum oksalat taşı hikayesi olan hastalarda orlistat kullanılmamalıdır.

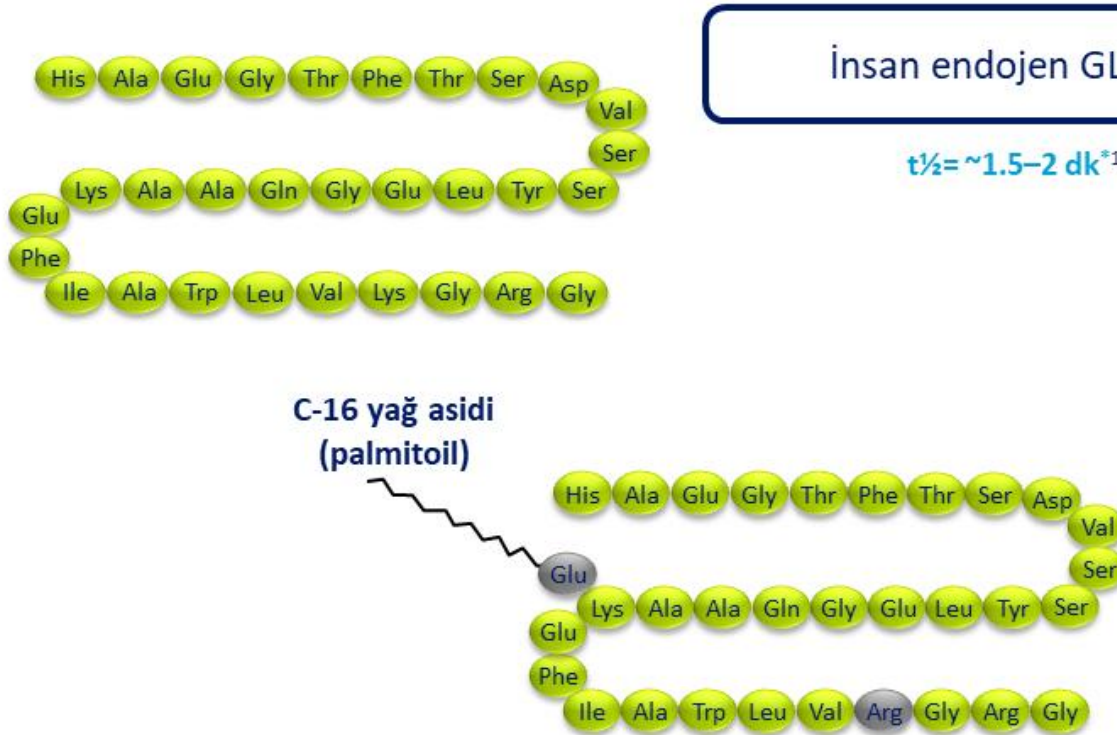
GLP-1 salınımı ve reseptör üretimi



AV, atrioventricular; GI, gastrointestinal; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor

Merchenthaler et al. *J Comp Neurol* 1999;403:261-80; Baggio, Drucker. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57; Ban et al. *Circulation* 2008;117:2340-50; Vrang et al. *Prog Neurobiol* 2010;92:442-62; Pyke et al. *Endocrinology* 2014;155:1280-90

Liraglutide 3.0 mg, günde bir kez alınan, insan GLP-1 analogudur



Liraglutid

2 dakikadan 13 saate

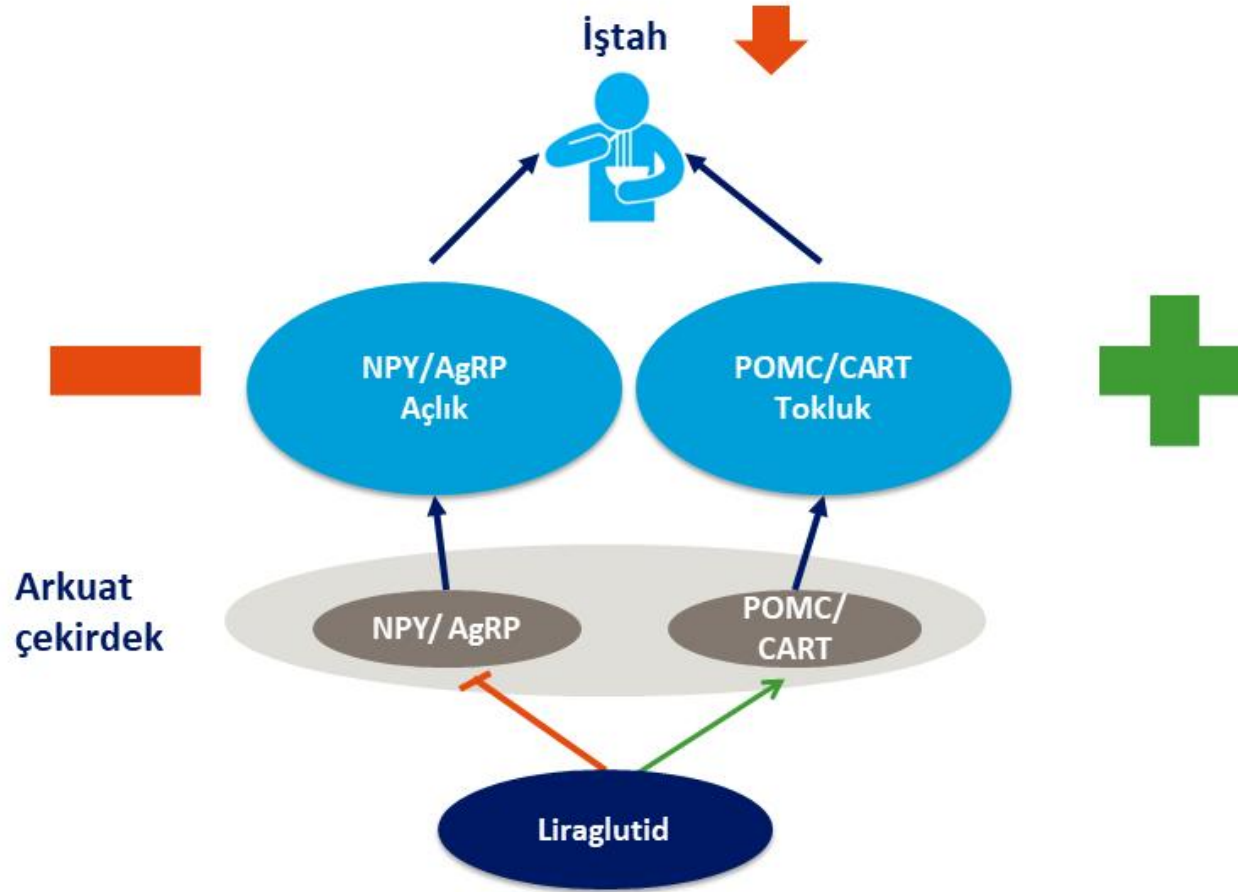
Liraglutid 3.0 mg
doğal GLP-1
hormonuna

%97
benzer

*İntravenöz uygulamaya dayalı. **Subkutan uygulama sonrası

1. Knudsen LB et al. J Med Chem 2000;43:1664-9; 2. Degn KB et al. Diabetes 2004;53:1187-94; 3. Suzuki K et al. Exp Diabetes Res 2012:824305.

Liraglutide 3.0 mg, tokluğu arttırıp, açlığı baskılar



AgRP, aguti ilişkili peptit; CART, kokain ve amfetamin ile regüle edilen transkript; NPY, nöropeptit Y; POMC, proopiomelanokortin.

Secher A et al. J Clin Invest 2014;124:4473-88.

Anti Obezite Çalışmalarında Sonlanım Noktaları

 Kilo yönetimi Şubat 2007	 Kilo kontrolü Mayıs 2008	 TEM Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2018								
Hastalar: <ul style="list-style-type: none">• Kilo ile ilişkili morbidite ve mortalite riski ile karşı karşıya olan,• VKİ ≥ 30 kg/m²,• ya da VKİ ≥ 27 kg/m² olup komorbiditesi olanlar	Hastalar: <ul style="list-style-type: none">• Önemli sağlık riski / artan ölüm riski olan,• VKİ ≥ 30 kg/m²,• ya da VKİ ≥ 25kg/m² olup komorbiditesi olanlar**	Obezitenin tıbbi tedavisinde başarı ölçütleri Kilo kaybı: <table><tr><td><%5</td><td>Yetersiz</td></tr><tr><td>%5-10</td><td>Başarılı</td></tr><tr><td>%10-15</td><td>Çok başarılı</td></tr><tr><td>>%15</td><td>Mükemmel yanıt</td></tr></table>	<%5	Yetersiz	%5-10	Başarılı	%10-15	Çok başarılı	>%15	Mükemmel yanıt
<%5	Yetersiz									
%5-10	Başarılı									
%10-15	Çok başarılı									
>%15	Mükemmel yanıt									
Etkililik kriterleri: <ul style="list-style-type: none">• Plasebo kontrollü ortalama \geq%5 kilo kaybı ya da• \geq%5 kilo kaybeden hastaların oranı \geq%35 ya da plasebonun iki katı olması	Etkililik kriterleri: <ul style="list-style-type: none">• Ortalama kilo kaybının \geq%10 ve plasebodan \geq%5 daha fazla olması• >%10 kilo veren bireylerin oranı									

Anti Obezite Çalışmalarında Sonlanım Noktaları

 Kilo yönetimi Şubat 2007	 Kilo kontrolü Mayıs 2008	 TEM Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2018
Hastalar: <ul style="list-style-type: none">Kilo ile ilişkili morbidite ve mortalite riski ile	Hastalar: <ul style="list-style-type: none">Önemli sağlık riski / artan ölüm riski olan,	Obezitenin tıbbi tedavisinde
da plasebonun iki katı olması		

Sonuç olarak obezite ilaçlarındaki ana sonlanım noktaları

- **Vücut ağırlığı değişimi,**
- **≥%5 veya >%10 kilo kaybeden hasta oranı**

Liraglutide 3.0 mg Yayınlanmış Literatürler

<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE ESTABLISHED IN 1827 JULY 2, 2015 VOL. 373 NO. 1</p> <p>A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management</p> <p>Xavier Pi-Sunyer, M.D., Anne Astrup, M.D., D.M.Sc., Kim Fujisaki, M.D., Frank Greenway, M.D., Alfredo Herrera, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Tsang, M.D., Ph.D., Carol W. Le Roux, F.R.C.P., Ph.D., Rafael Valiente Ortiz, M.D., Christine Basso-jensen, M.D., Ph.D., and John P.M. Wadding, D.M.</p>	<p>International Journal of Obesity (2013) 37, 1443–1451 © 2013 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0950-2688/13 www.nature.com/ijo</p> <p>ORIGINAL ARTICLE Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study</p> <p>This article has been corrected since online publication and an erratum is also printed in this issue TA Wadden¹, P Hollander², S Klein³, K Novotny³, V Wood³, FM Hale³ and L Aronne³ on behalf of the NIDDK2-1922 Investigators⁴</p>	<p>Obesity Facts (2017) 10, 144–148 © 2017 Wolters Kluwer DOI: 10.1007/s40200-017-0207-1 Published online: 27 October 2017</p> <p>Original Investigation Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial</p> <p>Melanie J Davis, MD, Richard Berglund, MD, Bruce Bode, MD, Robert F Kushner, MD, Andrew Lerman, MD, Tara Yang Uggah, MD, Anne Healy Anderson, MSc, Christine Spain Jensen, MD, Rajshree DeFronzo, MD, for the NIDDK2-1922 Study Group</p>	<p>International Journal of Obesity (2016), 1–10 © 2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0950-2688/16 www.nature.com/ijo</p> <p>ORIGINAL ARTICLE Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial</p> <p>A Blackman¹, GD Foster², G Zeman³, B Rosenberg⁴, L Aronne⁵, T Wadden⁶, B Cloutier⁷, CB Jensen⁸ and S Mignot⁹ on behalf of the SCALE study group⁹</p>
<p>SCALE Obezite ve Prediyabet¹</p>	<p>SCALE İdame²</p>	<p>SCALE Diyabet³</p>	<p>SCALE Sleep Apnea⁴</p>
<p>Articles</p> <p>3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial</p> <p>Copyright © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved. https://doi.org/10.1016/j.lancet.2017.09.024 Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 15: 409–419</p>	<p>Obesity Facts (2017) 10, 144–148 © 2017 Wolters Kluwer DOI: 10.1007/s40200-017-0207-1 Published online: 27 October 2017</p> <p>Original Article Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: A Post-hoc Analysis</p> <p>Carole Le Roux¹, Vanita Arora², Joanna Hammingson³, Ana Paula Carrizo⁴, Rune Christensen⁵, Xavier Pi-Sunyer⁶</p>	<p>Diabetes Care (2017) 40, 839–848 © 2017 American Diabetes Association. DOI: 10.2337/dc17-0088</p> <p>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</p> <p>William M Steinberg^{1,2}, Julie Rosenstock³, Melissa A Wadden⁴, Andrew Lerman⁵, Christine B Jensen⁶, and S Mignot⁷</p>	
<p>SCALE Obezite ve Prediyabet – 3 yıl⁵</p>	<p>SCALE MACE analizi⁶</p>	<p>SCALE VKI (<35 veya ≥35)⁷</p>	<p>SCALE amilaz/lipaz⁸</p>

1. Pi-Sunyer X et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. Wadden TA et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51; 3. Davies MJ et al. *JAMA* 2015;314:687–99; 4. Blackman et al. *Int J Obes* 2016; 5. Le Roux et al. *Lancet* 2017;389:1399–409; 6. Davies et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:734–9; 7. Le Roux et al. *Obesity Facts* 2017;10:531–44; 8. Steinberg et al. *Diabetes Care* 2017;40:839–48;

Çalışma Tasarımı: SCALE Obezite ve Prediyabet

Kilo Kontrolünde Liraglutid 3.0 mg (56 hafta)

3731 katılımcı

- ≥ 18 yaş
- Stabil VA
- VKİ ≥ 30 kg/m² veya ≥ 27 kg/m² + komorbiditeler



Çalışmanın amacı

- Aşık diyabeti olmayan, obeziteli veya fazla kilolu ve komorbiditeleri bulunan katılımcılarda D&E'ye ek olarak liraglutid 3.0 mg etkililik ve güvenliliği

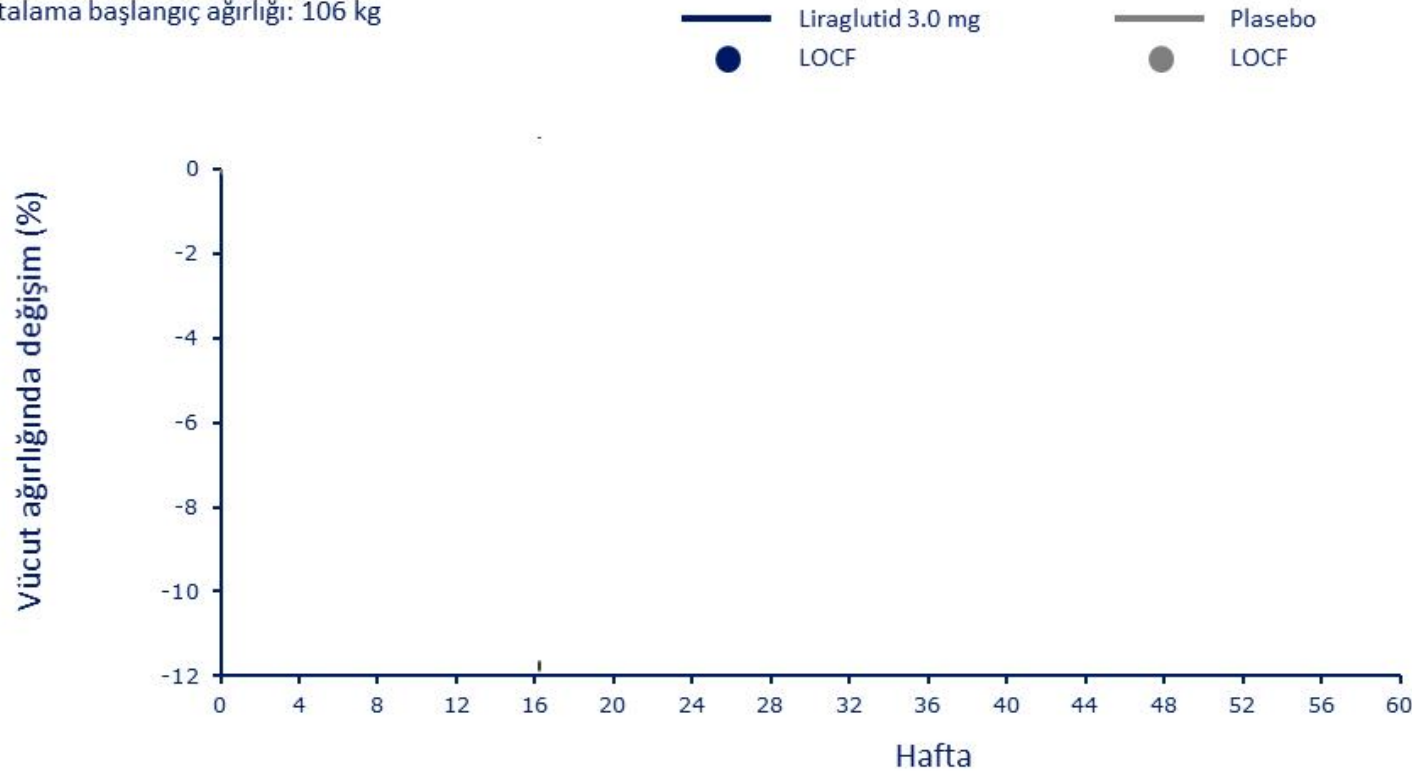
Temel sonlanım noktaları

- Vücut ağırlığı değişimi,
- %5 veya %10 kilo kaybeden hasta oranı

Vücut Ağırlığındaki Değişim (%)

0-56 hafta

Ortalama başlangıç ağırlığı: 106 kg



FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means (\pm SE). Statistical analysis is ANCOVA.
FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

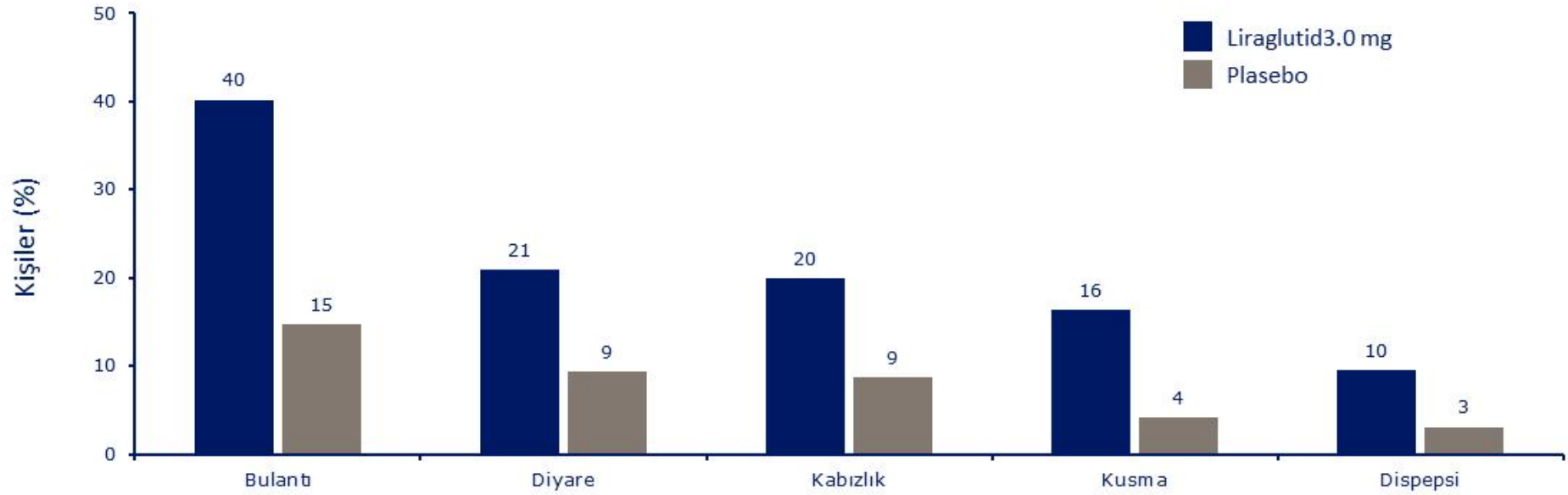
Pi-Sunyer et al. Diabetologia 2014;57(Suppl. 1): Abstract 73-OR

Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2018	
Kilo kaybı:	
<%5	Yetersiz
%5-10	Başarılı
%10-15	Çok başarılı
>%15	Mükemmel yanıt



Sık Karşılaşılan Yan Etkiler

0–56 hafta



Güvenlilik analiz seti

Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22

*Grafik çalışmadan uyarlanmıştır.

FDA ve EMA'nın yayınladığı bildirmede GLP-1 RA kullanımı ile akut pankreatit arasında nedensel bir ilişki saptanmadı¹



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment

Amy G. Egan, M.D., M.P.H., Eberhard Blind, M.D., Ph.D., Kristina Dunder, M.D., Pieter A. de Graeff, M.D., B. Timothy Hummer, Ph.D., Todd Bourcier, Ph.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H.

Mevcut Kanıtlar inkretin bazlı ilaçların

Pankreatit ve Pankreas kanseri ile ilişkisini desteklememektedir.

1. Egan, AG; The New England Journal of Medicine, 5 June 2014, Vol.370(23), pp.2253-2253

Liraglutide 3.0 mg **Ek Bilgiler**

Yaş	≥18 ve <75 yaş arası kullanılır
Gebelik	Kategori X
Emzirme	Çalışma yok. Önerilmez.
Kontraendikasyon	Medüller tiroid kanser öyküsü olan bireylerde Daha önceden pankreatit öyküsü olan bireylerde
İlaç etkileşimi	Saxenda® KÜB'ünde herhangi bir ilaç etkileşimi belirtilmemiştir.
Tip 2 Diyabet	GLP-1 RA ve DPP4-İ ile kullanılmaz İnsülin veya SÜ kullanıldığında doz ayarlaması gerekebilir
Kullanım Pratik Öneriler	Buzdolabında (2-8°C'de) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır İlk kullanımdan sonra: 30°C'nin altında veya buzdolabında (2°C-8°C'de) saklanmalıdır. İğne uçları buzdolabında saklanmamalıdır ve her gün değiştirilmelidir

Araştırma Aşamasındaki İlaçlar

- **Methionin Aminopeptidaz (MeTAP2) İnhibitörleri**
- **Velneperit**
- **Resveratrol**
- **Melanocortin-4 Reseptör(MC4-R) Agonistleri**
- **Oxyntomodulin**

Yeni Geliştirilme Aşamasındaki Kombine İlaçlar

Faz 3

GLP1 /GIP

Faz 2

GLP1 /glukagon

GLP1/GIP/CKK

PYY /GLP-1 combination

PYY /OXM

obinipitide (PP/PYY)

amylin/PYY

pramlintide/phentermine

β 3-agonist LY-377604/ sibutramine

SONUÇ

Günümüzde obeziteye bakış açısının dramatik değişiminin nedenleri

- Prevalansındaki hızlı artış
- Bireyi ve toplumu çok yönlü etkilemesi
- Komplikasyonlarının önemi
- Patogenezinin anlaşılmaya başlaması
- Kilo vermenin yararlı sonuçlarının gösterilmesi
- Mekanizmalarına yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi

Teşekkürler