

## OBEZİTE TEDAVİSİNDE YENİ NESİL YAKLAŞIMLAR

Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ<sup>1</sup>

### Giriş

Obezite, genetik, metabolik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü kronik kökenli, tekrarlayan bir hastalıktır (1-3). Obezitenin klinik komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar (CVD; örneğin iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği), metabolik hastalıklar (tip 2 diyabet [T2D]), mekanik işlev bozukluğu (kas-iskelet bozuklukları [örn. Osteoartrit]), uyku apnesi ve malignite yer almaktadır (4-7). Ekonomik gelişmelere bağlı olarak, obezite dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline geldi. Nitekim obezite, 21. yüzyılda insan ölümleri ve yaşam kalitesinin düşmesinin en büyük nedenidir. Dünya çapında yaklaşık 2 milyar yetişkin fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır (8). Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (9) ve Uluslararası Obezite Görev Gücü tarafından bir salgın olarak tanımlanmıştır (10). Yüksek kalorili diyet ve hareketsiz yaşam tarzı nedeniyle obezite oldukça yaygındır (11). Günümüzde özellikle, korona virüsün bulaş-

masını sınırlamaya yönelik önlemler, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme dahil olmak üzere bir dizi kilo yönetimi uygulamasını olumsuz yönde etkilemiş bulunmaktadır. Bu durum, obezite salgınının kötüleşeceğini göstermektedir (12).

Obezite beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu dengesizliği ile karakterizedir. Memeli yağ dokusu, beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki ana türe ayrılabilir. Beyaz yağ doku fazla enerjiyi trigliserit formunda depolarken, kahverengi yağ doku vücut sıcaklığının korunmasında çok önemli bir rol oynayan termojenik bir dokudur. Beyaz adipositler yüksek plastisite gösterirler ve egzersiz, soğuğa maruz kalma ve diğer faktörlerin uyarıları altında kahverengi adipositlerle çok benzer morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip bej adipositlere dönüşebilirler (13).

Obezite, fiziksel ve ruhsal sağlığı olumsuz etkileyerek sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürmektedir (14). Fiziksel bozukluklar, zihinsel

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi/Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

birleştirmenin de iyi bir seçim olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar, obezite için etkili, uzun vadeli, invazif olmayan bir tedavi hala eksiktir, obeziteye yönelik “herkese uyan bir tedavi” yaklaşımı, oldukça değişken etkinlik ve sonuçlarla ilişkili olabilir (75).

Son çalışmalar, lncRNA’ların, obeziteye veya tip II diyabete yol açabilen anormal lipid, kolesterol ve glikoz metabolizması dahil olmak üzere obezite sendromları ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. RNA sekansı ve mikro dizi analizi, obezite sendromları ile ilişkili lncRNA’ları taramak için etkili yöntemlerdir. Bununla birlikte, obezite sendromlarının düzenlenmesinde birçok lncRNA’nın hayati rolü bilinmemektedir. Çeşitli lncRNA’lar lipid, kolesterol ve glikoz metabolizmasında yer alan genler, proteinler ve enzimlerle etkileşime girer ve bunları düzenler. Bununla birlikte, bulunan lncRNA’ların sayısı, lipid, kolesterol ve glikoz metabolizması işlevini ayrıntılı olarak tanımlayan lncRNA’ların sayısından önemli ölçüde farklıdır. Bu kısmen, lncRNA’ların etki mekanizmasının karmaşıklığından ve lncRNA’ların işlevsel karakterizasyonunu tahmin edebilen etkili algoritmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, obezite sendromuyla ilgili lncRNA’ları tanımlayabilen ve karakterize edebilen teknolojiler, potansiyel terapötik hedefler sağlayacak ve çok değerli olan obezite için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini teşvik edecektir. Obezitenin lncRNA ekspresyonu üzerindeki etkisine yönelik kesin bir mekanizmanın aydınlatılması, obezite sendromlarının patofizyolojik gelişimine ilişkin anlayışımızı genişletecek ve özellikle gıdalardan olmak üzere obezite sendromlarının önlenmesi ve tedavisi için daha iyi araçların tasarımını kolaylaştıracaktır (66).

Adipogenez için mRNA’nın, farklı hücre hatlarından kaynaklanan heterojenliğin üstesinden gelen ilgili ekspresyon profillerinin microarray ile keşfedilmesi, adipogenezin moleküler mekanizmalarına yeni bir bakış açısı sağlayacaktır (73). C-Map in-siliko ilaç tarama yaklaşımı aracılığıyla, aday anti-adipojenik bileşiklerin tespit edilme-

si ile obezite veya obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi için, farklı hastalıklar için kullanılmakta olan ancak obezite için kullanılmayan yeni terapötik ajanların varlığı tespit edilebilecektir.

## Kaynakça

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts* 2019;12:131-136.
2. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity. *Lancet* 2016;387:1947-1956.
3. Ralston J, Brinsden H, Buse K, et al. Time for a new obesity narrative. *Lancet* 2018;392:1384-1386.
4. Ritten A, LaManna J. Unmet needs in obesity management: from guidelines to clinic. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29:S30-S42.
5. World Health Organization. Obesity and overweight. Updated February 16, 2018. Accessed October 25, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheet/s/detail/obesity-and-overweight>
6. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and metaanalysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
7. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
8. Martin KA, Mani MV, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol.* 2015;763:Pt A 64-74.
9. World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014 (No. WHO/NMH/NVI/15.1). World Health Organization. 2014:1-302.
10. Gonzalez Jimenez E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(9):492-496.
11. Hales CMM, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018: National Center for Health Statistics; 2020.
12. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: a study of UK adults. *Appetite.* 2020;104853.
13. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte* 2021 Dec;10(1):48-65.
14. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes* 2017;7:273-289.

- 15.Canuto R, Garcez A, Vieira de Souza R, et al. Nutritional intervention strategies for the management of overweight and obesity in primary health care: a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13143> Online ahead of print.
- 16.Seo MH, Lee WY, Kim SS, et al. Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(1):40–45.
- 17.Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):183–197.
- 18.Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289–295.
- 19.van den Top M, Spanswick D. Integration of metabolic stimuli in the hypothalamic arcuate nucleus. *Prog Brain Res*. 2006;153:141–154.
- 20.Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017;10(6):679–89.
- 21.Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev*. 2010;31(4):506–43.
- 22.Semla TP, Ruser C, Good CB, et al. Pharmacotherapy for weight management in the VHA. *J Gen Intern Med*. 2017;32(suppl 1):70–3.
- 23.Wilding JP. Combination therapy for obesity. *J Psychopharmacol*. 2017;31(11):1503–8.
- 24.Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI, et al. The risk of cardiovascular complications with current obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020.
- 25.Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2013;2014(129):S102–38.
- 26.Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22:1–203.
- 27.Hope DCD, Tan TMM, Bloom SR. No guts, no loss: toward the ideal treatment for obesity in the twenty-first century. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:442.
- 28.Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, et al. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut* 2014;63:687–695.
- 29.Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:558–570.
- 30.Wadden TA, West DS, Delahanty L, et al. Look AHEAD Research Group. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:737–752.
- 31.Saltiel AR. New therapeutic approaches for the treatment of obesity. *Sci Transl Med* 2016;8:323rv2.
- 32.Sweeting AN, Hocking SL, Markovic TP. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418(pt 2):173–183.
- 33.Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424–2434.
- 34.Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:155.
- 35.Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–80.
- 36.Tsilingiris D, Liatis S, Dalamaga M, et al. The Fight Against Obesity Escalates: New Drugs on the Horizon and Metabolic Implications. *Current Obesity Reports* (2020) 9:136–149.
- 37.Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416–2425.
- 38.Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22(suppl 3):1–203.
- 39.Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:284–290.
- 40.Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009;169:1619–1626.
- 41.Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378.e5; quiz e14–e15.
- 42.Vilsboll 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.
43. Su N, Li Y, Xu T, et al. Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;219:293–300.
44. Kim YH, Lee JH, Yeung JL, et al. Thermogenesis-dependent metabolic benefits conferred by isocaloric intermittent fasting in ob/ob mice. *Sci Rep*. 2019;9 (1):2479.
45. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab*. 2017;26(4):672–685.e4.
46. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. *Cell Metab*. 2016;24(3):434–446.
47. Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by Sirt1-dependent deacetylation of Ppar $\gamma$ . *Cell*. 2012;150(3):620–632.
48. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- $\gamma$ . *Nature*. 2004;429(6993):771–776.
49. Leti F, DiStefano JK. Long Noncoding RNAs as diagnostic and therapeutic targets in type 2 diabetes and related complications. *Genes*. 2017;8(8).
50. Zhu J, Fu H, Wu Y, et al. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. *Sci China Life Sci*. 2013;56(10):876–885.
51. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*. 2011;43(6):904–914.
52. Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gómez G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. *J Nephrol*. 2016;29(5):603–610.
53. Wei SJ, Du M, Jiang ZH, et al. Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(10):2079–2087.
54. Kornfeld JW, Bruning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet*. 2014;5:57.
55. Xu S, Chen P, Sun L. Regulatory networks of non-coding RNAs in brown/beige adipogenesis. *Biosci Rep*. 2015;35:e00262.
56. Fan C, Tang Y, Wang J, et al. Role of long non-coding RNAs in glucose metabolism in cancer. *Mol Cancer*. 2017;16(1):130.
57. Hui S, Zhaohui H, Weiqi S, et al. Emerging roles of long non-coding RNAs in tumor metabolism. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):106.
58. Knoll M, Lodish HF, Sun L. Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(3):151–160.
59. Chen C, Cui Q, Zhang X, et al. Long non-coding RNAs regulation in adipogenesis and lipid metabolism: Emerging insights in obesity. *Cell Signal*. 2018;51:47–58.
60. Chen F, Li Y, Feng Y, et al. Evaluation of antimetastatic effect of lncRNA-ATB siRNA delivered using ultrasound-targeted microbubble destruction. *DNA Cell Biol*. 2016;35(8):393–397.
61. Kajimoto K, Suemitsu E, Sato Y, et al. Liver-specific silencing of Lipin1 reduces fat mass as well as hepatic triglyceride biosynthesis in mice. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(10):1653–1661.
62. Rupaimoole R, Lee J, Haemmerle M, et al. Long Noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis. *Cell Rep*. 2015;13(11):2395–2402.
63. Gao H, Kerr A, Jiao H, et al. Long non-coding RNAs associated with metabolic traits in human white adipose tissue. *EBioMedicine*. 2018;30:248–260.
64. Halley P, Kadakkuzha BM, Faghihi MA, et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. *Cell Rep*. 2014;6(1):222–230.
65. Qin W, Li X, Xie L, et al. A long non-coding RNA, APOA4-AS, regulates APOA4 expression depending on HuR in mice. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(13):6423–6433.
66. Lu Q, Guo P, Liu A, et al. The role of long noncoding RNA in lipid, cholesterol, and glucose metabolism and treatment of obesity syndrome. *Med Res Rev*. 2020;1–24.
67. Zerbini LF, Bhasin MK, De Vasconcellos JF, et al. Computational repositioning and preclinical validation of pentamidine for renal cell cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2014;13:1929–1941.
68. Lamb J, Crawford ED, Peck D, et al. The Connectivity Map: Using Gene-Expression Signatures to Connect Small Molecules, Genes, and Disease. *Science* 2006;313:1929–1935.
69. Liu X, Yang X, Chen X, et al. Expression Profiling Identifies Bezafibrate as Potential Therapeutic Drug for Lung Adenocarcinoma. *J. Cancer* 2015;6:1214–1221.
70. Cheng HW, Liang YH, Kuo YL, et al. Identification of thioridazine, an antipsychotic drug, as an anti-glioblastoma and anticancer stem cell agent using public gene expression data. *Cell Death Dis*. 2015; 6:e1753.

71. Guan Q, Jin L-J, Chen F, et al. Gene Expression Profile and Functional Analysis of Alzheimer's Disease. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dementias* 2013;28:693–701.
72. Brum AM, Van De Peppel J, Van Der Leije, CS, et al. Connectivity Map-based discovery of parbendazole reveals targetable human osteogenic pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015;112:12711–12716.
73. Wang Z, Dai Z, Luo Z, et al. Identification of Pyrvinium, an Anthelmintic Drug, as a Novel Anti-Adipogenic Compound Based on the Gene Expression Microarray and Connectivity Map. *Molecules*. 2019;24: 2391, 1-13.
74. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (2020)* 28, 1050-1061.
75. Liu C, Zou Y, Qian H. GLP-1R agonists for the treatment of obesity: a patent review (2015-present). *Expert Opin Ther Pat.* 2020 Oct;30(10):781-794.