

BÖLÜM 7

METABOLİK HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN YERİ

Kadir KÖSEOĞLU ¹
Sena GÜZEL KARAHAN ²

1.GİRİŞ

Metabolik hastalıkların artan yaygınlığı, küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik hastalıklar, bu yükün başlıca bileşenleri olup patofizyolojik olarak birbirleriyle yakından ilişkili süreçler üzerinden kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadırlar. Metabolik hastalıklar; insülin direncinin gelişmesi, glikoz dengesinde bozulmalar, lipit metabolizmasında düzensizlikler ve proinflatuar hücreler ve sitokinlerin aktivasyonunu içeren birbiriyle ilişkili çok sayıda metabolik düzensizlikten oluşan karmaşık bir patofizyolojik süreci ifade etmektedir. Genel olarak çatı terim olan metabolik hastalıklar terimi, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, obezite ve nan-alkolik yağlı karaciğer hastalığını kapsamaktadır. Bu hastalıklar çoğunlukla beraber gelişerek sakatlık ve ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Metabolik hastalıkların küresel yükünü araştıran çalışmalarda artan ölüm sayısı ve sakatlığa ayarlanmış yaşam yılına odaklanılmıştır. Son yıllarda diğer metabolik hastalıklarda olduğu gibi tip 2 diyabet hastalığı ve obezitenin ölüm oranları ve sakatlığa bağlı ayarlanmış yaşam yılları istikrarlı bir artış eğilimi göstermektedir (1, 2).

Diyabet, hiperglisemi ile karakterize edilen ve vücutta birçok organı etkileyen karmaşık bir metabolizma hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun dönemde yaşam kalitesinde düşüşler meydana gelir ve mortalitede artışa sebep olan komp-

¹ Arş. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD., kdrksgl5583@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7988-7411

² Arş. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD., sena.guzel@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0818-2665

yabet hem de obezite tedavisinde etkinliğini ortaya koymuştur. GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinlik ve tolerabilitesini optimize etmenin potansiyel yollarından biri, farklı metabolik mekanizmaları hedefleyen ajanlarla kombine edilmeleridir. Günümüzde geliştirilen yeni farmakolojik yaklaşımlar, GLP-1 reseptör aktivasyonunu diğer metabolik yollarla bütünleştirerek daha güçlü terapötik faydalar sunmayı amaçlamaktadır. Tirzepatid ikili agonist olarak GIP ve GLP-1 üzerinden bunu yapan yeni bir ajandır. Üçlü agonistlerden GIP, GLP-1 ve glukagon reseptörlerini hedef alan retatrutid ise geliştirme aşamasındadır. Tıptaki genetik ve epigenetik gelişmeler, tedaviyi bireysel hasta özelliklerine göre uyarlamayı amaçlamaktadır. GLP-1 reseptör agonistlerine yanıtı öngören biyobelirteçlerin belirlenmesi, etkinliği arttırmak ve yan etkileri en aza indirmek için tedavinin özelleştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca gelecekteki araştırmalarda, bu tedavilerin sağlık ekonomisi üzerine uzun vadedeki etkilerinin değerlendirildiği maliyet-fayda analizleri yapılmalıdır (38).

SONUÇ

Metabolik hastalıklar, çok faktörlü patofizyolojik süreçlerle ilerleyen ve bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik sağlık sorunlarıdır. Özellikle tip 2 diyabet ve obezite, artan sıklıkları ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkileri nedeniyle günümüzde önemli bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır. Bu çerçevede, inkretin temelli tedavilerin önemli bir üyesi olan GLP-1 reseptör agonistleri, hem glisemik kontrol hem de kilo yönetimi üzerindeki etkileri sayesinde tedavi seçenekleri arasında öne çıkmaktadır.

GLP-1 reseptör agonistleri, hiperglisemiye bağlı insülin salınımını artırmaları, glukagon sekresyonunu baskılamaları, mide boşalmasını yavaşlatmaları ve iştahı azaltmaları ile glisemik kontrolü desteklemektedir. Ayrıca kardiyovasküler sistemde sağladıkları yararlar, majör advers kardiyovasküler olayların görülme sıklığını azaltmaları ve inflamatuvar süreçleri hafifletmeleri ile sınırlı kalmayıp, obezite tedavisinde de etkili sonuçlar vermiştir. Böylece metabolik sendromun farklı bileşenlerini hedef alan çok yönlü bir tedavi yaklaşımı sağlamaktadırlar.

Sonuç olarak, GLP-1 reseptör agonistleri, metabolik hastalıkların yönetiminde yalnızca glisemik kontrolü değil, aynı zamanda kilo ve kardiyovasküler risk faktörlerini de iyileştiren kapsamlı bir tedavi alternatifi olarak önem kazanmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu ajanların etkinlik alanını arttırıp kombinasyon tedavilerindeki rolleri konusunda daha fazla bilgi sağlayacak ve bu ilaçların klinik uygulamadaki değerini daha da güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023;35(3): 414-428. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003

2. Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024;160:155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999
3. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2021;1: 3–16. doi: 10.1111/dom.14290
4. Abel ED, Gloyn AL, Evans-Molina C, et al. Diabetes mellitus—Progress and opportunities in the evolving epidemic. *Cell*. Elsevier B.V.; 2024;187(15): 3789–3820. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.029
5. Qiu T, Yan D. Editorial: Benefits and risks of drug combination therapy for chronic metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024;15:1390248. doi: 10.3389/fendo.2024.1390248
6. Blüher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. John Wiley and Sons Inc; 2023;25(8): 2058–2072. doi: 10.1111/dom.15077
7. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022;13:838410. doi: 10.3389/fendo.2022.838410
8. Psaltis JP, Marathe JA, Nguyen MT, et al. Incretin-based therapies for the management of cardiometabolic disease in the clinic: Past, present, and future. *Medicinal Research Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2025;45(1): 29–65. doi: 10.1002/med.22070
9. Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. *Diabetologia*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023;66(10): 1765–1779. doi: 10.1007/s00125-023-05906-7
10. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH; 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
11. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of glp-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292
12. Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, et al. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*. Springer; 2018;17(3): 333–350. doi: 10.1007/s42000-018-0038-0
13. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, et al. Clinical consequences of delayed gastric emptying with glp-1 receptor agonists and tirzepatide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2024;110(1): 1–15. doi: 10.1210/clinem/dgae719
14. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mapping the effectiveness and risks of glp-1 receptor agonists. *Nat Med*. 2025;31(3):951–962. doi: 10.1038/s41591-024-03412-w
15. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of glp-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;384:e076410 doi: 10.1136/bmj-2023-076410
16. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2024;9(1):234. doi: 10.1038/s41392-024-01931-z
17. Lu C, Xu C, Yang J. The beneficial effects of glp-1 receptor agonists other than their anti-diabetic and anti-obesity properties. *Medicina*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024;61(1):17. doi: 10.3390/medicina61010017
18. Wang JY, Wang QW, Yang XY, et al. GLP–1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2023;14:1085799. doi: 10.3389/fendo.2023.1085799
19. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 receptor agonists: a new treatment in parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024;25(7):3812. doi: 10.3390/ijms25073812
20. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2023;20(7): 463–474. doi: 10.1038/s41569-023-00849-3

21. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgraduate Medicine*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020;132(2): 3-14. doi: 10.1080/00325481.2020.1798099
22. Nachawi N, Rao PP, Makin V. The role of glp-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(8):457-464. doi: 10.3949/ccjm.89a.21110
23. Raza FA, Altaf R, Bashir T, et al. Effect of glp-1 receptor agonists on weight and cardiovascular outcomes: a review. *Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024;103(44): e40364. doi: 10.1097/MD.00000000000040364
24. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135
25. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Advances in Therapy*. Adis; 2021;38(6): 2821–2839. doi: 10.1007/s12325-021-01710-0
26. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, et al. What is the pipeline for future medications for obesity?: clinical research. *International Journal of Obesity*. Springer Nature; 2025;49(3): 433–451. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y
27. 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 Opinion on Investigational Drugs*. Taylor and Francis Ltd.; 2025;34(3): 197–215. doi: 10.1080/13543784.2025.2472408
28. Beauregard N, McInnis K, Goldfield GS, et al. Energy balance and obesity: the emerging role of glucagon like peptide-1 receptor agonists. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024;27(6): 472–478. doi: 10.1097/MCO.0000000000001064
29. Ibrahim E, Burken M, Lastra G, et al. Prevention of cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: the role of incretin mimetics and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. American Physiological Society; 2025;328(1): C315–C322. doi: 10.1152/ajpcell.00765.2024
30. Tang ASP, Hsu JTY, Chong SKS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist in myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease risk reduction: a comprehensive meta-analysis of number needed to treat, efficacy and safety. *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central Ltd; 2025;24(1):285. doi: 10.1186/s12933-025-02840-3
31. Lin LC, Chen JY, Huang TTM, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetic kidney transplant recipients. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):87. doi: 10.1186/s12933-025-02649-0
32. Wang X, Yang X, Qi X, et al. Anti-atherosclerotic effect of incretin receptor agonists. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024;15:1463547. doi: 10.3389/fendo.2024.1463547
33. Xu D, Nair A, Sigston C, et al. Potential roles of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (glp-1 ras) in nondiabetic populations. *Cardiovascular Therapeutics*. Hindawi Limited; 2022;2022:6820377. doi: 10.1155/2022/6820377
35. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of glp-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022;134(1):14–19. doi: 10.1080/00325481.2021.2002616
36. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2016;18(4):317–332. doi: 10.1111/dom.12596
37. Patel S, Niazi SK. Emerging frontiers in glp-1 therapeutics: a comprehensive evidence base (2025). *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025;17(8):1036. doi: 10.3390/pharmaceutics17081036
38. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, et al. The expanding role of glp-1 receptor agonists: a narrative review of current evidence and future directions. *eClinicalMedicine*. Elsevier Ltd; 2025;86:103363. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103363