

GLİKEMİK KONTROLÜN ÖTESİNDE:

**METABOLİK SAĞLIK, KARDİYOVASKÜLER KORUMA VE SAĞLIK
POLİTİKASINDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN
GENİŞLEYEN ROLÜ**



SAĞLIKTA DAVRANIŞ EĞİLİMLERİ 7

SAĞLIKTA DAVRANIŞ EĞİLİMLERİ 7

GLİKEMİK KONTROLÜN ÖTESİNDE:

**METABOLİK SAĞLIK, KARDİYOVASKÜLER KORUMA VE SAĞLIK
POLİTİKASINDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN
GENİŞLEYEN ROLÜ**

**ARALIK 2025
Ankara**

YAZARLAR

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Doç. Dr. Eşref ARAÇ
Doç. Dr. Alihan ORAL
Doç. Dr. İhsan SOLMAZ
Dr. Rüveyda GÜRKAN
Doç. Dr. Mehmet Enes GÖKLER

TASARIM VE MİZANPAJ
Merve DEMİRÖZÜ KAPLAN

SAĞLIKTA DAVRANIŞ EĞİLİMLERİ 7

GLİKEMİK KONTROLÜN ÖTESİNDE:

**METABOLİK SAĞLIK, KARDİYOVASKÜLER KORUMA VE SAĞLIK
POLİTİKASINDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN
GENİŞLEYEN ROLÜ**

**Aralık 2025
Ankara**

**ISBN: 978-625-44323-8-5
TÜSEB Sertifika No: 52277**

Bu yayın; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü tarafından hazırlanmıştır. Her türlü yayın hakkı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü'ne aittir.

© Bu çalışmanın her hakkı saklıdır. TÜSEB'in izni ve onayı olmadan bu rapor kısmen veya tamamen çoğaltılamaz.

YÖNETİCİ ÖZETİ

1. GİRİŞ: DÖNÜŞTÜRÜCÜ BİR TEDAVİ SINIFININ STRATEJİK YÖNETİMİ

Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA'lar), Tip 2 Diyabet (T2DM) ve obezite yönetiminde bir çığır açan, dönüştürücü bir tedavi sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlar, klinik sonuçlarda sağladıkları kanıta dayalı ve dramatik iyileşmelerle, kronik metabolik hastalıkların gidişatını değiştirme potansiyeline sahiptir. Ancak bu farmakolojik başarı, Türkiye için merkezi bir politika ikilemini de beraberinde getirmektedir: Bu ilaçların sunduğu önemli halk sağlığı faydalarından en üst düzeyde yararlanırken, aynı zamanda getirdikleri kayda değer ekonomik, klinik ve sistemik riskleri proaktif bir şekilde yönetme zorunluluğu. Bu politika özeti, GLP-1RA'ların ulusal sağlık sistemine sürdürülebilir, adil ve sorumlu bir şekilde entegrasyonu için stratejik bir çerçeve sunmaktadır. Bu çerçeve, bu yenilikçi tedavilerin sunduğu muazzam halk sağlığı fırsatlarının incelenmesiyle başlamaktadır.

2. HALK SAĞLIĞI FIRSATI: KRONİK HASTALIK YÜKÜNÜN AZALTILMASI

GLP-1RA'lar, Türkiye'nin artan metabolik hastalık yüküyle mücadelesinde stratejik bir öneme sahiptir. Ulusal ölçekte yapılan OBREDİ-TR Çalışması, ülkemizde obezitenin T2DM, hipertansiyon, dislipidemi ve diğer kronik durumlarla ne denli yüksek oranda ilişkili olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. GLP-1RA'lar, bu hastalıkların temelindeki mekanizmalara etki ederek, halk sağlığı açısından dönüştürücü faydalar sunmaktadır.

- **T2DM ve Obezite Yönetiminde Üstün Etkinlik:** Bu ajanlar, obezite ve T2DM yönetiminde önemli bir etkinlik sergilemektedir. Klinik çalışmalar, Tirzepatid'in ortalama %17.8 ve Semaglutid'in %12.4 toplam vücut ağırlığı kaybı sağladığını göstermiştir. Daha da önemlisi, T2DM hastalarında remisyon sağlama potansiyelleri dikkat çekicidir; Tirzepatid T2DM remisyonu elde etme olasılığını 28 kat (OR 28.0), Semaglutid ise 12.3 kat (OR 12.3) artırmaktadır.
- **Kardiyovasküler ve Renal Koruma:** GLP-1RA'ların faydaları, kilo kaybının ötesine geçerek doğrudan organ koruması sağlamaktadır. SELECT çalışması, Semaglutid'in diyabeti olmayan obez bireylerde majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskini %20 oranında (OR 0.8) azalttığını kanıtlamıştır. Benzer şekilde, FLOW çalışması, Semaglutid'in kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesi ve renal/kardiyovasküler ölüm riskini %24 oranında düşürdüğünü göstererek etkinlik nedeniyle erken sonlandırılmıştır.
- **İlişkili Komorbiditelerin İyileştirilmesi:** Bu ilaç sınıfı, obeziteye bağlı çok sayıda komorbiditenin seyrini önemli ölçüde iyileştirmektedir. Tirzepatid, obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) remisyonu olasılığını 4.9 kat (OR 4.9) ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) remisyonu oranını 11.8 kat (OR 11.8) artırarak bu alanlarda da güçlü bir etki göstermiştir.

Bu çok yönlü faydalar, GLP-1RA'ları modern tıbbın en önemli başarılarından biri haline getirirken, sağlık sistemi için yönetilmesi gereken ciddi zorluklar da yaratmaktadır.



3. TEMEL ZORLUKLAR VE RİSKLER: BÜTÜNSEL BİR DEĞERLENDİRME

GLP-1RA'ların sunduğu olağanüstü fırsatlar, onları aynı zamanda "çift kenarlı bir kılıç" haline getirmektedir. Bu ilaçların yaygın kullanımı, dikkatli bir şekilde ele alınması gereken ekonomik, klinik ve sistemik zorlukları beraberinde getirir. Sürdürülebilir bir entegrasyon için bu risklerin bütünsel bir şekilde değerlendirilmesi şarttır.

3.1. EKONOMİK SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK VE ADİL ERİŞİM

GLP-1RA'ların önündeki en kritik engel, yüksek maliyetleri ve faydaların korunması için gereken uzun süreli, kesintisiz tedavi zorunluluğudur. Tedavinin kesilmesinden sonraki bir yıl içinde Semaglutid ile kaybedilen ağırlığın yaklaşık üçte ikisinin geri kazanılması, bu tedavilerin geçici değil, sürekli bir maliyet kalemi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, kamu sağlık bütçesi üzerinde ciddi bir baskı oluşturmaktadır. ABD'de 2019-2024 yılları arasında reçetelenme oranlarındaki %363.7'lik artış, Türkiye'de de ortaya çıkabilecek potansiyel talebin büyüklüğüne işaret etmektedir. Yüksek maliyetler, sosyoekonomik ve coğrafi eşitsizlikleri derinleştirerek bu dönüştürücü tedaviye adil erişimi engelleme riski taşımaktadır.

3.2. KLİNİK GÜVENLİK VE HASTA YÖNETİMİ

GLP-1RA'lar genellikle kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olsa da, yönetilmesi gereken önemli klinik zorluklar mevcuttur.

- **Gastrointestinal Yan Etkiler:** En sık görülen olaylar bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Bu durum, hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilir ve dikkatli doz titrasyonu gerektirir.
- **Kas Kütlesi Kaybı (Sarkopeni):** Hızlı kilo kaybı, ciddi bir risk olan sarkopeniye (kas kütlesi kaybı) zemin hazırlayabilir. Araştırmalar, kaybedilen toplam ağırlığın %15 ila %40'ının kas kütlesinden olabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, yeterli protein alımı ve direnç egzersizlerini içeren beslenme danışmanlığı, tedavinin opsiyonel bir parçası değil, klinik bir zorunluluğudur.
- **Nadir Ciddi Riskler:** Gerçek yaşam verileri, diyabeti olmayan hastalarda pankreatit insidansında %80.1'lik ve safra kesesi hastalıkları insidansında %33.01'lik göreceli bir artış olduğunu göstermektedir. Mutlak risk düşük olsa da, bu artışlar hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesini zorunlu kılar.

3.3. PİYASA BÜTÜNLÜĞÜ VE TEDARİK ZİNCİRİ

GLP-1RA'lara yönelik yoğun talep, piyasa bütünlüğü ve tedarik zinciri için önemli tehditler oluşturmaktadır. Yüksek talep; ilaç sahteciliği, endikasyon dışı kullanım ve semaglutid sodyum gibi onaylanmamış tuz formları kullanılarak üretilen denetimsiz bileşik (compounded) versiyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu durum yalnızca halk sağlığı güvenliğini tehlikeye atmakla kalmaz, aynı zamanda kontrolsüz talep nedeniyle T2DM gibi onaylı ve öncelikli endikasyonlara sahip hastalar için ilaç kıtlığına ve tedarik zincirinde kesintilere neden olur. Bu çok yönlü zorlukların üstesinden gelmek, reaktif önlemler yerine proaktif ve stratejik politika müdahalelerini gerektirmektedir.

4. STRATEJİK POLİTİKA ÖNERİLERİ

GLP-1RA'ların getirdiği karmaşıklığı yönetmek, hasta sonuçlarını ve değeri en üst düzeye çıkarırken sistem istikrarını güvence altına alacak proaktif ve çok yönlü bir ulusal politika çerçevesi gerektirir. Aşağıdaki stratejik öneriler, bu hedefe ulaşmak için bir yol haritası sunmaktadır.

- 1.Kanıtı Dayalı Geri Ödeme Kriterleri Belirlemek: Yüksek maliyet baskısını yönetmek ve kaynakları en doğru şekilde kullanmak için katı, kanıtı dayalı geri ödeme kriterleri oluşturulmalıdır. Bu kriterler, en yüksek klinik ihtiyacı olan hastaları önceliklendirmelidir. Bu gruplar, Beden Kütle İndeksi (BMI) ≥ 35 kg/m² veya BMI ≥ 30 kg/m² olup en az bir anlamlı komorbiditeye (örn. kardiyovasküler hastalık, Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)) sahip olanlar gibi standart klinik eşiklere göre tanımlanabilir.
- 2.Kapsamlı Klinik Yönetim Rehberleri Geliştirmek: Sağlık profesyonelleri için ulusal düzeyde kapsamlı klinik yönetim rehberleri geliştirilmeli ve yaygınlaştırılmalıdır. Bu rehberler, uygun hasta seçimi ve doz titrasyonunun yanı sıra, belgelenmiş %15-40'lık kas kütlesi kaybı riskini azaltmak için yeterli protein alımı ve direnç egzersizi programlarını zorunlu kılan protokolleri içermelidir. Ayrıca, GLP-1RA kullanan hastalarda davranışsal sağlık desteği kullanımının %47.2'den %12.4'e düştüğünü gösteren veriler ışığında, rehberler entegre davranışsal destek programlarına yönlendirme ihtiyacını da ele almalıdır.
- 3.Tedarik Zinciri Güvenliğini ve Piyasa Denetimini Güçlendirmek: İlaç sahteciliği, yasa dışı dağıtım ve kontrolsüz kullanımı engellemek amacıyla, dijital reçete sistemleri üzerinden etkin reçete denetimi ve stok takibi mekanizmaları uygulanmalıdır. Sahte ilaçları ve onaylanmamış bileşikleri piyasadan uzak tutmak için sıkı denetimler yapılmalıdır. Artan talebi karşılamak ve ilaç kıtlığını önlemek amacıyla üreticilerle iş birliği içinde uzun vadeli ve öngörülebilir bir tedarik stratejisi geliştirilmelidir.

4. Kamuoyu ve Sağlık Profesyonelleri için Eğitim Programları Başlatmak Halkı sahte ve onaylanmamış ilaçların tehlikeleri konusunda bilgilendirmek ve tedavinin yalnızca lisanslı sağlık kuruluşlarından temin edilmesi gerektiğini vurgulamak için hedefli kamuoyu bilinçlendirme kampanyaları düzenlenmelidir. Eş zamanlı olarak, hekimler için GLP-1RA tedavisi gören hastaların beslenme, egzersiz ve davranışsal destek ihtiyaçlarını da içeren bütünsel yönetimi konusunda sürekli mesleki eğitim programları zorunlu hale getirilmelidir.

Bu stratejilerin hayata geçirilmesi, Türkiye'nin bu dönüştürücü tedavileri sisteme başarılı bir şekilde entegre etmesini sağlayacaktır.

5. SONUÇ: DENGELİ VE İLERİYE DÖNÜK BİR YAKLAŞIM

GLP-1 Reseptör Agonistleri, kronik metabolik hastalıkların yönetiminde bir paradigma değişimini temsil etmektedir. Bu ilaçların halk sağlığına sağlayacağı nihai değer, yalnızca farmakolojik etkinliklerine değil, aynı zamanda stratejik bir yönetim anlayışının benimsenmesine bağlıdır. Yüksek maliyet, klinik riskler ve piyasa istikrarı gibi zorluklar göz ardı edildiğinde, bu farmakolojik başarının toplumsal faydaya dönüşmesi mümkün olmayacaktır. Bu politika özetinde sunulan kanıta dayalı geri ödeme kriterleri, kapsamlı klinik yönetim rehberleri, güçlendirilmiş piyasa denetimi ve eğitim programlarının benimsenmesi; Türkiye'nin bu ajanların muazzam terapötik potansiyelinden finansal olarak sürdürülebilir, klinik olarak sorumlu ve sosyal açıdan adil bir şekilde yararlanmasını sağlayacaktır. Bu dengeli ve ileriye dönük yaklaşım, tüm sağlık sistemi için faydaları en üst düzeye çıkarırken riskleri en aza indirmenin tek yoludur.

GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

GİRİŞ

I. GLP-1 AGONİSTLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN (RA'LAR) GENEL ROLÜ VE METABOLİK ETKİLERİ

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1), başlıca bağırsak L-hücrelerinde, pankreatik α -hücrelerinde ve soliter çekirdek traktusundaki nöronlarda sentezlenen, gıda alımına yanıt olarak salgılanan ve insan kan glukoz seviyelerinin titizlikle kontrolünde belirleyici bir rol üstlenen temel bir inkretin hormondur (1-5). GLP-1, preproglukagonun enzimatik olarak parçalanmasıyla üretilir (1-3).

Endojen GLP-1, dolaşım sisteminde dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) enzimi tarafından hızla inaktive edildiği için yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) oldukça kısa (yaklaşık 1-2 dakika)dır (6,7).

GLP-1'in fizyolojik mekanizmaları aşağıdaki temel yollarla metabolik dengeyi sağlar:

1.İnsülin Sekresyonu: GLP-1, pankreatik β -hücrelerinden glukozu bağımlı olarak insülin salgılanmasını uyarır. Bu mekanizma, kan glukoz seviyeleri normal veya düşük olduğunda insülin salınımını minimize ederek hipoglisemi riskini düşürür (8). GLP-1, GLP-1R'ye bağlanarak cAMP/PKA sinyal yolunu aktive eder, bu da insülin sentezini ve sekresyonunu artırır (9,10).

2.Glukagon İnhibisyonu: Pankreatik α -hücrelerinden glukagon salınımını baskılayarak, karaciğerden glukoz üretimini azaltır (11,12). Bu etki, hem doğrudan GLP-1R aktivasyonu (11) hem de δ -hücrelerinden somatostatin salınımını teşvik eden parakrin mekanizmalar (somatostatin α -hücrelerini inhibe eder) aracılığıyla gerçekleşir (13,14).

3.Tokluk ve İştah Baskılanması: Merkezi sinir sistemindeki (MSS) spesifik GLP-1 reseptörü pozitif (GLP-1R⁺) nöronları aktive ederek iştahı ve gıda alımını inhibe eder (15,16). Bu, hipotalamus ve beyin sapı bölgelerinde (örneğin, area postrema) meydana gelir (16).

4.Gastrointestinal Motilite: Mide boşalmasını yavaşlatarak postprandiyal glukoz seviyelerinin kontrolüne yardımcı olur (17).

AGONİSTLERİN MEKANİZMASI: ETKİ SÜRESİNİN UZATILMASI VE RESEPTÖR AKTİVASYONU

GLP-1RA'lar, endojen GLP-1'in terapötik etkilerini taklit eden ve DPP-4 enzimine karşı dirençli olacak şekilde tasarlanmış sentetik moleküllerdir (18,19).

GLP-1RA'ların uzun etki süresi, temel olarak şu yapısal modifikasyonlarla sağlanır:

- **LİPİTASYON VE ALBÜMİNE BAĞLANMA:**

Liraglutid (C16 lipit yan zinciri) ve Semaglutid (C18 lipit grubu) gibi modern ajanlar, peptit zincirine yağ asidi gruplarının eklenmesiyle lipitlenmiştir (16,20). Bu lipitasyon, molekülün dolaşımdaki albümine kovalent olmayan bağlanmasını sağlar, böylece böbrek klirensini geciktirir ve DPP-4 inaktivasyonuna karşı kısmi direnç kazandırır (21). Bu sayede, Liraglutid 24 saatlik bir profile (günlük dozlama), Semaglutid ise yaklaşık 6-7 günlük bir yarı ömre (haftalık dozlama) ulaşır (21,22).

- **İMMÜNOGLOBULİN FÜZYONU:**

Dulaglutid gibi bazı ajanlar, immünoglobulin (Fc) parçasına füzyon yoluyla uzun bir yarı ömre (yaklaşık 108-112 saat) sahiptir ve haftalık uygulamaya olanak tanır (22,23).

- **ÇİFT AGONİZM (DUAL AGONİST):**

Tirzepatid, hem GLP-1 reseptörlerini (GLP-1R) hem de Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit reseptörlerini (GIPR) aktive eden ilk çift agonisti (GIPR-GLP-1R) temsil eder (24,25). GIP, insülin salgılanmasını tetikler ve GLP-1'in etkilerini artırarak üstün glisemik kontrol ve vücut ağırlığı kaybı sağlar (26,27). Tirzepatid'in yarı ömrü yaklaşık 5 gündür (24).

Agonistlerin etki mekanizması, insülin salgılanmasını artırma, glukagon salınımını baskılama, mide boşalma hızını yavaşlatma ve MSS üzerindeki nöronları aktive ederek tokluk hissini artırma şeklinde özetlenebilir (28-30). MSS'deki GLP-1R aktivasyonu, iştahı ve gıda alımını azaltarak kilo kaybının temelini oluşturur (6,15).



II. KLİNİK KULLANIM VE ENDİKASYONLAR

A) MEVCUT ONAYLANMIŞ ENDİKASYONLAR

GLP-1RA'lar, T2DM yönetiminde uzun yıllardır kullanılmakta olup, obezite tedavisindeki etkinliklerinin keşfi ile kullanım alanları dramatik bir şekilde genişlemiştir (21).

1. TİP 2 DİYABET MELLİTUS (T2DM) TEDAVİSİ

GLP-1RA'lar, T2DM tedavisinde kan glukozunu düşürmenin yanı sıra, ek kardiyovasküler faydalar sunan bir tedavi sınıfıdır (21,22).

- GLİKOZ KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİK:

GLP-1RA'lar, HbA1c seviyelerini belirgin şekilde düşürür. Semaglutid (1.0 mg/haftalık), eski GLP-1RA'lara göre HbA1c'yi daha fazla düşürmüştür (31). Tirzepatid (çift agonist; 5 mg, 10 mg ve 15 mg olmak üzere haftalık üç dozu da) ise, T2DM hastalarında Semaglutid 1.0 mg/hafta'ya kıyasla hem HbA1c'yi hem de vücut ağırlığını düşürmede üstün etkinlik göstermiştir (32).

Bir meta-analiz, Tirzepatid'in diğer obezite ilaçlarına kıyasla HbA1c'yi önemli ölçüde daha fazla düşürdüğünü göstermiştir. T2DM'li hastalarda Tirzepatid, plaseboya göre ortalama HbA1c'yi $17.0 \text{ mmol.mol}^{-1}$ (yaklaşık %1.56) düşürmüştür (33).

- **KARDİOVASKÜLER (KV) RİSK AZALTMA:**

GLP-1RA'lar, T2DM hastalarında ve kardiyovasküler risk taşıyan obez hastalarda büyük kardiyovasküler olumsuz olaylar (ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler ölüm) riskini azaltma kapasitesine sahiptir (34).

Semaglutid (SELECT çalışması), KV hastalığı olan ve diyabeti olmayan obez bireylerde büyük kardiyovasküler olumsuz olaylar (ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler ölüm) riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır (33).

Liraglutid (LEADER çalışması) de KV sonuçları iyileştirmiştir (35).

Bu KV faydalar, yalnızca kilo kaybı ve glukoz kontrolünden değil, aynı zamanda anti-inflamatuar etkilere dayanan ve damar endotel fonksiyonunu iyileştiren mekanizmalarla da ilişkilidir (21,36).

2. OBEZİTE VE KİLO YÖNETİMİ

GLP-1RA'lar, obezite tedavisinde yüksek etkinlik gösteren bir ilaç sınıfıdır (21,33).

- **VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNDEKİ DRAMATİK ETKİLER:**

GLP-1RA'lar, plaseboya göre ayarlanmış olarak %5 ila %18 aralığında önemli toplam vücut ağırlığı kaybı sağlar (32,33).

- **KLİNİK DENEY VERİLERİ (STEP VE SURMOUNT ÇALIŞMALARI):**

Faz 3 randomize kontrollü çalışmalar dramatik kilo kaybı yüzdelerini göstermiştir:

- Liraglutid (3.0 mg/gün): Obezite endikasyonu için onaylanan ilk GLP-1RA olup, randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya göre ayarlanmış %5.3 ortalama kilo kaybı sağlamıştır (33,37,38). Ülkemizde yapılan gerçek yaşam çalışması olan LIRA-TR çalışmasının sonuçları, tedavi süresi sonunda %5 ve %10'dan fazla kilo kaybı sağlayan hasta oranının daha yüksek olduğunu göstermesi açısından dikkat çekicidir (39,40).

- Semaglutid (2.4 mg/hafta): STEP denemelerinde plaseboya göre ayarlanmış %12.4 toplam vücut ağırlığı kaybı sağlamıştır (33,41).
- Tirzepatid (15 mg/hafta): SURMOUNT denemelerinde (diyabeti olmayan obez bireyler) plaseboya göre ayarlanmış %17.8 toplam vücut ağırlığı kaybı sağlamıştır (42). Diyabet durumu, kilo kaybını etkileyeceği için Tirzepatid ile yapılan meta-analizde, diyabeti olmayan hastalar (aşırı kilolu/obez) diyabetlilere göre belirgin şekilde daha fazla kilo kaybı (%-17.15'e karşılık %-9.54) sağlamıştır (43).
- KİLO KAYBININ SÜRDÜRÜLMESİ:

GLP-1RA'ların faydalarını sürdürmek için uzun süreli veya sürekli kullanım gereklidir (44,45). Semaglutid'in kesilmesi sonrasında, kaybedilen ağırlığın yaklaşık üçte ikisi bir yıl içinde geri alınmıştır (45,46). Ancak Tirzepatid (SURMOUNT-4 çalışması) kesildikten bir yıl sonra bile hastaların %46.2'sinin başlangıç ağırlığının en az %10 altında kaldığı görülmüştür (44). GLP-1 reseptör agonistlerini kapsayan bir meta-analizde ise, tedavinin kesilmesinden yaklaşık iki yıl sonra hem kilo kaybının hem de kardiyometabolik belirteçlerdeki iyileşmelerin büyük ölçüde başlangıç düzeylerine geri döndüğünü gösterilmektedir (47).

B. KULLANILAN BAŞLICA AJANLAR

GLP-1RA'lar, farmakokinetik özelliklerine ve hedefledikleri reseptörlere göre farklılık gösterir:



TABLO-1: GLP-1 VE GLP-1/GIP RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI FARMAKOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Ajan (Marka Adı)	Etki Süresi	Uygulama Sıklığı	Yarı Ömür (t _{1/2})	Hedef Reseptörler	Onay (T2DM/Obezite)
Exenatid (Byetta)	Kısa	Günde iki kez SC	~2.4 saat	GLP-1R	2005 (T2DM) (21,47)
Lixisenatid (Adlyxin)	Kısa	Günde bir kez SC	3-4 saat	GLP-1R	2016 (T2DM) (21)
Liraglutid (Victoza /Saxenda)	Uzun	Günde bir kez SC	11-15 saat	GLP-1R	2010/2014 (21,48)
Dulaglutid (Trulicity)	Uzun	Haftalık SC	108-112 saat	GLP-1R	2014 (T2DM) (21,49)
Semaglutid (Ozempic/Wegovy)	Uzun	Haftalık SC	6-7 gün	GLP-1R	2017/2021 (16,21,50)
Oral Semaglutid (Rybelsus)	Uzun	Günlük Oral	~24 saat	GLP-1R	2019 (T2DM) (21,51,52)
Tirzepatid (Mounjaro/Zepbound)	Uzun (Çift Agonist)	Haftalık SC	~5 gün	GLP-1R ve GIPR	2022/2023 (21,49,53,54)

SC: Subkutan

UYGULAMA ŞEKİLLERİ VE SIKLIKLARI

Geleneksel olarak, GLP-1RA'lar subkutan (SC) enjeksiyon ile uygulanır. Farmakokinetik profildeki ilerlemeler sayesinde, dozlama sıklığı günde 2 defadan (Exenatid) (56) haftalık uygulamaya (Dulaglutid, Semaglutid, Tirzepatid) geçerek hasta uyumunu artırmıştır (16,21,50).

- **Oral Formlar:** Oral Semaglutid, emilim artırıcı odium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC) ile formüle edilerek oral olarak verilebilir, ancak günlük dozlama gerektirir ve düşük biyoyararlanım nedeniyle aç karnına alınması gerekir (21,53). Danuglipron ve Orforglipron gibi küçük moleküllü, oral GLP-1RA'lar geliştirilmektedir ve Danuglipron Faz 2b denemelerinde umut verici sonuçlar göstermiştir (57,58).

C. POTANSİYEL GELECEK ENDİKASYONLAR

GLP-1RA'ların anti-inflamatuar, nöroprotektif ve kardiyometabolik faydaları, bu ajanların gelecekteki potansiyel kullanım alanlarını genişletmektedir (22,59).

1. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS): Tirzepatid (15 mg/hafta), obeziteli yetişkinlerde orta ila şiddetli OSAS tedavisinde Apne-Hipopne indeksini (AHI) önemli ölçüde düşürerek, bu durum için onaylanan ilk tıbbi tedavi olmuştur (33,60).

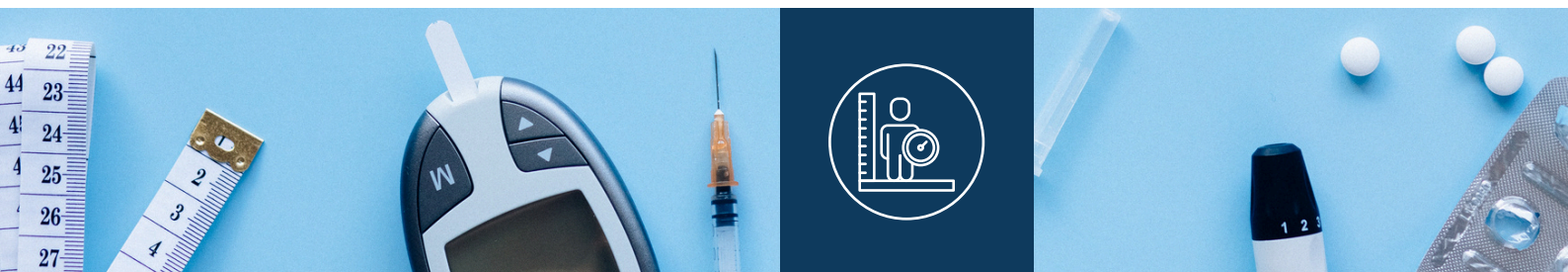
2.Kardiyovasküler (KV) ve Kalp Yetmezliği: Semaglutid ve Tirzepatid, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ve obezitesi olan hastalarda klinik sonuçları iyileştirme potansiyeline sahiptir (61,62).

3.Kronik Böbrek Hastalığı (KBH): Semaglutid (1 mg/hafta), T2DM ve KBH hastalarında KBH ilerlemesi ve renal/KV ölüm riskini azaltmada fayda sağlamış olup, FLOW çalışması bu faydalar nedeniyle planlanan süre öncesinde durdurulmuştur (21,63,64).

4.Metabolik Steatozla ilişkili Karaciğer Hastalığı: Tirzepatid, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı remisyonunu artırmada ve karaciğer fibrozunu azaltmada Semaglutid'e göre daha etkili olmuştur (33,65,66). GLP-1RA'lar, karaciğerde yağ birikimini azaltır ve anti-inflamatuar etkiler gösterir (22,67).

5.Nörodejeneratif Hastalıklar (Parkinson ve Alzheimer): GLP-1RA'lar (örn. Exenatid, Lixisenatid), MSS'de anti-inflamatuar ve nöroprotektif roller oynar (68,69). Parkinson hastaları üzerinde yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalar, hastalığın ilerlemesini durdurma potansiyeline işaret etmiştir (32,70,71).

6.Madde Kullanım Bozuklukları: GLP-1RA'ların MSS'deki ödül sistemlerini modüle etme yeteneği, alkol ve tütün kullanım bozukluklarında potansiyel terapötik faydalar için araştırılmaktadır (72-74).



III. GÜVENLİK PROFİLİ VE KLİNİK ZORLUKLAR

ADVERS OLAYLAR

GLP-1RA'ların kullanımındaki başlıca zorluklar, doza bağlı ve çoğunlukla hafif - orta şiddette olan gastrointestinal yan etkilerdir (75,76).

1. GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER

Tüm GLP-1 ilaçlarının temel advers olayları bulantı, ishal, kabızlık ve kusmadır (77). Bu etkiler, SSS'deki GLP-1R⁺ nöronlarının aktivasyonunu ve mide boşalmasının yavaşlamasını yansıtır (17,78).

- Gastrointestinal yan etkiler genellikle hafif - orta şiddettedir (44).
- Bu semptomlar genellikle ilaca başlarken veya doz artırılırken daha sık görülür (50).
- Eğer gastrointestinal yan etkiler şiddetli hale gelirse ve yeterli sıvı alımını engellerse, dehidrasyon ve buna bağlı akut böbrek hasarı riski ortaya çıkabilir (77,78).
- Tirzepatid'in (diyabeti olmayan hastalarda) plaseboya kıyasla ishal, kabızlık, bulantı ve kusma riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (42). Ancak gastrointestinal yan etkilerin varlığı veya yokluğu ile elde edilen kilo kaybının miktarı arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır (79,80).

Tüm GLP-1 ilaçlarının temel advers olayları bulantı, ishal, kabızlık ve kusmadır.



Gastrointestinal yan etkilerin varlığı veya yokluğu ile elde edilen kilo kaybının miktarı arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır.

TABLO-2: SEMAGLUTİD (2.4 MG) VE TİRZEPATİD'İN (15 MG) FAZ 3 KLİNİK ÇALIŞMALARINDA EN SIK GÖRÜLEN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI (%) (32)

YAN ETKİ	SEMAGLUTİD 2.4 MG (%)	PLASEBO (%)	TİRZEPATİD 15 MG (%)	PLASEBO (%)
BULANTI	44	16	28	8
İSHAL	30	16	23	8
KUSMA	24	6	13	2
KABIZLIK	24	11	11	5

2. KİLO KAYBINA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

GLP-1RA'lar ile sağlanan hızlı ve önemli kilo kaybı, bazı beslenme ve kas-iskelet sistemi sorunlarına yol açabilir (32,81).

- Kas Kütlesi ve Kemik Kaybı: Hızlı kilo kaybı, yağ kütlesi kaybının yanı sıra kas ve kemik kütlesinde orantısız bir kayıp riski oluşturabilir (32,82). Hastalara kas kütlesini korumak için yeterli protein tüketimleri ve direnç antrenmanı yapmaları tavsiye edilmektedir (82-84).
- Beslenme Yetersizlikleri: İştah ve enerji alımındaki büyük azalma (kalorik kısıtlama %16-%39) (85), özellikle demir, kalsiyum, magnezyum ve vitaminler gibi temel vitamin ve minerallerin yetersiz alımına neden olabilir (86).

3. NADİR VE CİDDİ YAN ETKİLER

- Safra Kesesi Hastalıkları: Kolelitiyazis ve kolesistit dahil olmak üzere safra kesesi advers olayları, GLP-1RA denemelerinde (genellikle %'den az) bildirilmiştir (75,87,88).
- Pankreatit: Başlangıçta endişe kaynağı olsa da, klinik deney veya gerçek dünya verileriyle pankreatit veya pankreas kanseri riskinde artış doğrulanmamıştır (77).

• **İntihar Eğilimi:** Nadir intihar düşüncesi veya eylemleri vakaları bildirilmiş olmasına rağmen, yapılan post-hoc analizler ve büyük kohort çalışmaları kesin bir bağlantıyı doğrulamamıştır; FDA ve Avrupa Ajansları potansiyel riski izlemeye devam etmektedir (89-91).

OLUMLU YÖNLER VE KARŞILAŞTIRMALI ÜSTÜNLÜK

1. Metabolik Parametrelerde Kapsamlı İyileşme: Tirzepatid, kilo kaybının ötesinde bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, HbA1c ve lipit seviyelerinde (toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliseritler) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (43).

2. Çift Agonist Üstünlüğü: Tirzepatid (Dual GLP-1/GIP) ve gelecekteki Retatrutid (Üçlü GLP-1/GIP/Glukagon) gibi çoklu agonistler, tekli GLP-1RA'lara göre daha yüksek kilo kaybı etkinliği sunar (11,26,92). Tirzepatid, glisemik kontrol ve kilo kaybı açısından Semaglutid'den üstündür (93).

3. T2DM Remisyonu: Semaglutid ve Tirzepatid, obezite tedavisi sırasında Tip 2 Diyabetin remisyon oranlarını (tam remisyon) plaseboya göre önemli ölçüde artırmaktadır (33).

4. KV/Renal Koruma: GLP-1RA'lar, kilo kaybından bağımsız mekanizmalarla bile kalp-böbrek koruması sağlar (34,43,94).

IV.GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN OLUMLU ETKİLERİ

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar), Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) ve obezite'nin (BMI ≥ 30 kg/m²) (32) ötesinde geniş bir yelpazede kronik hastalıkların yönetiminde ve halk sağlığı yükünün azaltılmasında önemli faydalar sağlamaktadır (21).

A. METABOLİK HASTALIK YÜKÜNÜN AZALTILMASI

GLP-1RA'lar, T2DM ve obezitenin temel nedenlerine etki ederek komplikasyonları önlemede ve komorbiditeleri iyileştirmede kritik bir rol oynamaktadır.

T2DM Prevalansının ve İlişkili Komplikasyonların (Nefropati, Retinopati, Nöropati) Düşürülmesinde Potansiyel Rolü

Tirzepatid ve Semaglutid gibi ajanlar, T2DM hastalarında glisemik kontrolün sağlanması ve T2DM remisyonu sağlama konusunda etkilidir (33). Standart tedavi rejimlerine kıyasla, Tirzepatid'in T2DM remisyonu elde etme olasılığı (OR 28.0 [95% CI 19.2–40.8]) ve Semaglutid'in (OR 12.3 [95% CI 8.5–17.6]) önemli ölçüde yüksektir (33).

Dahası, GLP-1RA'ların renal koruma üzerindeki doğrudan etkileri, diyabetin en yıkıcı komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli sunar:

Renal ve Kardiyovasküler Morbidite/Mortalitenin Azalması: T2DM ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaları içeren Faz III FLOW denemesi, Semaglutid (haftalık 1 mg) ile tedavi edilen bireylerde renal ve kardiyovasküler ölüm gibi çalışmanın ana değerlendirme ölçütünde %24'lük anlamlı bir azalma sağlandığı için Veri Güvenliği İzleme Kurulu (Data and Safety Monitoring Board-DSMC) tarafından çalışma vaktinden önce sonlandırılmıştır (95,96). Bu, GLP-1RA'ların KBH ilerlemesini yavaşlatarak halk sağlığı üzerindeki yükü azaltma potansiyelini güçlü bir şekilde teyit etmektedir (21).

Obezitenin Neden Olduğu Komorbiditelerin Yönetimindeki İyileşme

Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve uyku apnesi gibi çok sayıda kronik komorbiditeye neden olur (51). Türkiye'de obezite ile ilişkili bozuklukların prevalansını ulusal ölçekte inceleyen çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir analiz olan OBREDİ-TR Çalışması, 10.121 obez hastayı değerlendirmiştir. Bu kapsamlı çalışma, obezitenin Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, obstrüktif uyku apnesi sendromu ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı gibi kronik durumlarla yüksek oranda ilişkilendiğini ve bu hastalıkların yaygınlık oranlarının coğrafi bölgeler arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (97). GLP-1RA'lar, sağladıkları önemli kilo kaybının yanı sıra, bu komorbiditelerin yönetimini iyileştirir:

Hipertansiyon ve Dislipidemi Yönetimi: Tirzepatid hem diyabetli hem de diyabetsiz hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncını ve lipid seviyelerini (toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliseritler) anlamlı ölçüde iyileştirmiştir (43). GLP-1RA'lar ayrıca, bağırsakta şilomikron salgılanmasını baskılayarak postprandiyal hiperlipidemiye hafifletme yoluyla lipid profillerini iyileştirir (98). Genel olarak, Naltrekson/Bupropion hariç diğer obezite ilaçları sistolik kan basıncı üzerinde olumlu etkiler göstermiştir (33).

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS) Remisyonu: Obeziteli bireylerde orta ila şiddetli OSAS tedavisinde Tirzepatid, Apne-Hipopne İndeksini (AHI) önemli ölçüde düşürerek OSAS remisyonunda (AHI < 5 veya 5-14) 4.9 kat daha yüksek bir olasılık (OR 4.9 [95% CI 3.1-7.6]) ile etkin olmuştur (33,60). Tirzepatid, bu endikasyon için onaylanan ilk tıbbi tedavidir (21).

Metabolik Disfonksiyonla ilişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD/MASH): Tirzepatid, plaseboya kıyasla MASH remisyonu oranını 11.8 kat (OR 11.8 [95% CI 4.3-32.5]) ve karaciğer fibrozunda en az bir aşama azalma oranını 2.5 kat (OR 2.5 [95% CI 1.2-5.2]) artırarak önemli bir etkinlik göstermiştir (33,65,66). GLP-1RA'lar ayrıca karaciğer yağ içeriğini azaltır ve anti-inflamatuar etkiler göstererek MASH ilerlemesini yavaşlatır (99,100).

B. KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLER

GLP-1RA'ların en kritik faydalarından biri, yüksek kardiyovasküler risk altındaki popülasyonlarda morbidite ve mortaliteyi azaltmasıdır.

Kardiyobasküler Risk Altındaki Bireylerde Büyük Kardiyovasküler Olumsuz Olaylarda Sağlanan Kanıtlanmış Fayda

Büyük Kardiyovasküler Olumsuz Olayların Riskini Azaltma: Semaglutid, yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan ancak diyabeti olmayan obez/fazla kilolu bireylerde (SELECT çalışması) büyük kardiyovasküler olumsuz olayların riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır (OR 0.8 [95% CI 0.7-0.9]) (33,94,101). Genel olarak, tüm obezite tedavisine yönelik ilaçlar, yalnızca Phentermine/Topiramate hariç (OR 2.00 [0.18-22.1]) büyük kardiyovasküler olumsuz olaylar için 1'in altında olasılık oranları (OR) bildirmiştir (33).

Kalp Yetmezliğinden Kaynaklanan Hastane Yatışlarının Azalması: Tirzepatid ve Semaglutid, kalp yetmezliğinden kaynaklanan hastane yatışlarının azaltılmasında etkinlik göstermiştir (33,61,62). Tirzepatid'in kalp yetmezliğinden kaynaklanan hastane yatışlarını anlamlı ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (33).

İnme (Stroke) Riskinde Azalma: GLP-1 ilaçları, T2DM'li bireylerde inme (stroke) oranlarını azaltır (94).

Kan Basıncı ve Lipid Profilleri Üzerindeki Pozitif Etkiler

GLP-1RA'lar, kilo kaybından bağımsız mekanizmalar yoluyla da kardiyovasküler faydalar sağlar (21).

Bu etkiler, endotel fonksiyonunun iyileşmesi, damar iltihabının ve oksidatif stresin azaltılması ve trombüs oluşumunun azalmasını içerir (102-104). Ayrıca, GLP-1RA'lar, karotis cismi (Glomus Caroticum) üzerindeki periferik kemorefleksi baskılayarak sempatik uyarılabilirliği azaltabilir ve böylece hipertansiyonu düzenleyebilir (105).

C. SAĞLIK SİSTEMİ ETKİNLİĞİ

GLP-1RA'ların kullanımının yaygınlaşması, kronik hastalık yönetimi ve işgücü verimliliği açısından önemli potansiyel ekonomik ve sistemik faydalar sunar.

Kronik Hastalıkların Komplikasyonlarının Azalmasına Bağlı Olarak Hastane Yatışlarının ve Tedavi Maliyetlerinin Potansiyel Düşüşü

Hastalık Yükünün Azalması: GLP-1RA'lar, T2DM ve obezitenin yol açtığı major komplikasyonları (kardiyovasküler olaylar, KBH ilerlemesi, OSAS) azaltarak uzun vadede hastane yatışlarını, acil servis ziyaretlerini, cerrahi prosedürleri ve ilgili tedavi maliyetlerini düşürme potansiyeline sahiptir (21,84,106,107). Bu durum, kronik hastalık yönetiminde maliyet-etkinliği artırabilir.

Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Kapasitenin İyileşmesi: İlaçlar, kilo kaybı ve metabolik iyileşme yoluyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır (32). Tirzepatid ve Semaglutid, hastaların fiziksel işlevsellik skorlarında iyileşme sağlamıştır (44). Ayrıca, hastaların fiziksel işlevselliği, kas kütlesi ve kuvvetinin korunmasıyla yakından ilişkilidir, bu da düşmeleri ve kırıkları önleyerek genel sistem maliyetlerini düşürür (84).

Psikiyatrik Komorbiditeler Üzerindeki Etkiler: Bazı GLP-1RA tedavileri, anksiyete ve depresyon tanısı insidanslarının daha düşük oranlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (32). Bu durum, GLP-1'in MSS'deki ödül sistemleri ve duygudurum bozuklukları üzerindeki potansiyel etkilerini desteklemektedir (74,108).



V.GLP-1 AGONİSTLERİNİN OLUMSUZ ETKİLERİ VE RİSKLERİ

GLP-1RA'ların klinik etkinliği dikkat çekici olsa da, tedavinin güvenliğinin, erişilebilirliğinin ve halk sağlığı üzerindeki ekonomik yükünün kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

A. GÜVENLİK PROFİLİ VE YAN ETKİLER

GLP-1RA'lar genellikle kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olsa da (21,43) yan etkiler ve potansiyel nadir riskler titizlikle izlenmelidir.

Gastrointestinal Yan Etkiler: Bulantı, Kusma, İshal/Kabızlık

En Sık Görülen Advers Olaylar: Tüm GLP-1RA ilaçlarının temel advers olayları bulantı, ishal, kabızlık ve kusmadır (77). Bu yan etkiler genellikle hafif ila orta şiddettedir ve tedavinin ilk aşamalarında veya doz artırımlarında daha yaygındır (43,109).

Diyabeti olmayan hastalarda, Tirzepatid'in plaseboya kıyasla ishal (RR 2.84), kabızlık (RR 3.02), bulantı (RR 3.07) ve kusma (RR 6.04) riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı tespit edilmiştir (43). Bulantı ve kusma insidansı, ilk GLP-1 reçetesinden sonraki 12 ay içinde diyabeti olmayan hastalarda %50.05 oranında artış göstermiştir (51,77,110).

Ciddi Potansiyel Riskler

Pankreatit ve Safra Kesesi Hastalıkları: Başlangıçtaki endişelere rağmen, akut pankreatit veya pankreas kanseri riskinde artış, kontrollü klinik çalışmalar veya büyük gerçek yaşam verileriyle kesin olarak doğrulanmamıştır (21,32,77). Ancak, diyabeti olmayan hastalarda ilk GLP-1RA reçetesi sonrası 12 ay içinde pankreatit prevalansı %0.17'den %0.31'e yükselmiş, bu da %80.1'lik göreceli bir artışa işaret etmektedir (50,77,110). Safra kesesi hastalıkları, kolesistit ve kolelitiazis de dahil olmak üzere GLP-1RA tedavisi sonrasında diyabeti olmayan hastalarda %33.01 oranında artmıştır (49,75,107). Bu tür advers olaylar genellikle tedavi gören popülasyonun %1'inden azında bildirilmiştir (76,88,111).

Medüller Tiroid Karsinomu Riski: GLP-1RA'lar, laboratuvar hayvanlarında tiroid C-hücre tümörlerine neden olduğu için potansiyel bir risk taşımaktadır (77,112). Bu nedenle, ilaçlar ailede veya kişisel medüller tiroid karsinomu veya çoklu endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (32,77,112). Bu ilaçların iyi farklılaşmış tiroid kanseri oranlarını artırıp artırmadığı ise hâlâ belirsizliğini koruyan bir araştırma alanıdır (77,112,113).

Ciddi Hipoglisemi: GLP-1RA'ların insülin salgısını glukoza bağımlı olarak artırması nedeniyle, tek başına kullanıldığında hipoglisemi riski düşüktür (8,114). Ancak, insülin veya sülfonilüreler ile birlikte kullanıldıklarında hipoglisemi riski artar (8,115). Bu kombinasyonlarda doz ayarlamaları ve dikkatli izleme gereklidir (116,117).

Akut Böbrek Hasarı ve Dehidrasyon: Şiddetli gastrointestinal yan etkileri (bulantı, kusma) yeterli sıvı alımını sınırlarsa, dehidrasyon ortaya çıkabilir ve bu da önceden böbrek yetmezliği olmayan hastalarda dahi akut böbrek hasarına yol açabilir (76,77). Diyabeti olmayan hastalarda dehidrasyon tanısı, GLP-1RA başlangıcından sonraki 12 ay içinde %70.2 oranında artmıştır (51,77,110).

Sarkopeni Riski: GLP-1RA'lar ile sağlanan hızlı ve önemli kilo kaybı, yağ kütlesi kaybının yanı sıra, özellikle yetersiz fiziksel aktivite veya protein alımı durumunda, sarkopeni ve kemik yoğunluğu kaybı ile ilişkilendirilmiştir (32,118). Hızlı kilo kaybı, kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyebilir (119,120). Bu riski azaltmak için, GLP-1RA tedavisi sırasında yüksek protein alımı ve direnç egzersizi kritik bir beslenme önceliği olmalıdır (21,121,122).

Klinik Uygulama Riskleri: İlaç Sahteciliği ve Yetkisiz Kullanım Riskleri

GLP-1RA'lara olan büyük talep, özellikle kilo verme amacıyla etik dışı ve denetimsiz kullanıma yol açmıştır.

İlaç Sahteciliği ve Yanlış Kullanım: Piyasada artan ilgi, GLP-1RA ilaçlarının yetkisiz kullanımına, reçete dışı kullanımına ve potansiyel ilaç sahteciliği riskine neden olmuştur (88,106,123). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gibi düzenleyici kurumlar, tedarik istikrarını sağlarken sahte ve bileşik ilaçların kullanımına karşı uyarılar yayınlamıştır (88,106,123).

Yeme Bozuklukları Taraması: GLP-1RA kullanımının, teorik olarak yeme bozukluğu semptomlarını azaltma veya şiddetlendirme potansiyeli vardır. Restriktif yeme bozukluğu öyküsü olan bireylerde GLP-1RA kullanımı genel bir kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (32,124-126).

B. SAĞLIK EKONOMİSİ VE ERİŞİLEBİLİRLİK SORUNLARI

GLP-1RA'ların yükselen popülaritesi, halk sağlığı bütçeleri ve tedaviye erişim eşitliği açısından ciddi zorluklar doğurmaktadır.

Yüksek Maliyet Yüğü: Sürdürülebilirlik Sorunları

Yüksek Fiyat ve Maliyet-Etkinlik: GLP-1RA'lar, özellikle yeni çoklu agonistler, yüksek maliyetlidir (32). Yüksek maliyet, uzun vadeli kullanımda düşük maliyet-etkinliği ve sınırlı uzun süreli uyumu beraberinde getirmektedir (32). Bu durum, sigorta şirketlerinin kapsama alanlarını daraltmasına veya tamamen kaldırmasına neden olabilir (127).

Hastalarda Maliyet Kısıtlaması: Yüksek ilaç maliyetleri, hastalarda reçete edilen ilaçları kullanmamaya veya maliyetle ilişkili ilaç kısıtlamasına gitmeye neden olabilir (22).

Kapsamın genişlemesiyle birlikte GLP-1RA reçetelerinde büyük bir artış görülmüştür. Örneğin ABD'de 2019'dan 2024'e kadar herhangi bir GLP-1RA ilacının reçete edilme oranı %363.7 oranında artmıştır (hastaların %0.9'undan %4.0'ına) (51,128). Sadece obezite endikasyonu olan GLP-1RA'ların reçete edilme oranı ise 2019-2024 arasında %2.029,1 oranında muazzam bir artış göstermiştir (51). Bu durum, kamu sağlık bütçesi üzerinde sürdürülebilir bir baskı oluşturmaktadır.

Adil Erişim Sorunu: Coğrafi ve Sosyoekonomik Eşitsizlikler

Erişim Eşitsizliği: İlaç maliyeti ve ABD benzeri, kapsamın yüksek değişkenlik gösterdiği sağlık sistemlerinde sigorta kapsamındaki kısıtlamalar, GLP-1RA'lara erişimde ırksal, etnik ve sosyoekonomik eşitsizliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (129-131).

Bu durum, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı grupların tedavinin getirdiği uzun vadeli kardiyovasküler ve metabolik faydalardan mahrum kalması anlamına gelir.

Kullanım Amacının Dışına Çıkma

Endikasyon Dışı Kullanımın Artışı: GLP-1RA'ların kullanım profili değişmektedir. GLP-1RA reçete edilen tüm hastalar arasında, yalnızca T2DM tanısı olan hastaların oranı 2019'da %40.7 iken, 2024'te %30.1'e düşmüştür (51,132).

Buna karşın, sadece aşırı kilo veya obezite tanısı olan ve GLP-1RA reçetesi alan hastaların yüzdesi 2019'dan 2024'e kadar %344.4'lük bir artışla %3.7'den %16.5'e yükselmiştir (51,132).

GLP-1RA'ların yaygınlaşan kullanımının bu denli hızlı artması, onaylanmış endikasyonlara sahip hastalar için ilaç stoklarının ve tedarik zincirlerinin yönetimini zorlaştırmakta, bu da halk sağlığı açısından önemli bir lojistik sorun teşkil etmektedir (21). Bu kontrolsüz talep artışı, kamu kaynaklarının önceliklendirilmesi ve kronik hastalık yönetimi politikalarının yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır.

VI. POLİTİKA VE UYGULAMA ÖNERİLERİ

GLP-1RA'nın hızla artan kullanımı ve yüksek tedavi maliyetleri (32,133) bu ajanların halk sağlığı sistemine adil, etkin ve sürdürülebilir bir şekilde entegre edilmesi için kapsamlı politika düzenlemelerini zorunlu kılmaktadır.

A. RUHSATLANDIRMA VE GERİ ÖDEME STRATEJİLERİ

Endikasyona Dayalı Sıkı Geri Ödeme Kriterleri

GLP-1RA'lara olan talebin (örneğin 2019-2024 arasında ABD'de de tüm GLP-1 ilaç reçetelerinde %363.7, yalnızca obezite endikasyonunda ise %586.7 artış görülmüştür (51,134) ve buna bağlı olarak artan maliyet baskısının yönetilmesi amacıyla, geri ödeme kapsamı kesin ve kanıta dayalı klinik kriterlere oturtulmalıdır:

Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM): Geri ödeme kriterleri, HbA1c düzeyleri, mevcut insülin direnci seviyeleri ve/veya kardiyovasküler risk skorları temel alınarak netleştirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı veya kronik böbrek hastalığı riskine sahip hastaların tedavisindeki kanıtlanmış faydalar (63,135), bu hasta gruplarına öncelik tanınmasını desteklemektedir.

Obezite ve Kilo Yönetimi: Yüksek vücut kitle indeksi (BMI) eşikleri ($BMI \geq 35$ kg/m^2 veya $BMI \geq 30$ kg/m^2 ve ilgili komorbiditelerin varlığı) (50,135) kesinleştirilmelidir. Özellikle Tirzepatid'in (çift agonist) (43) ve Semaglutid'in (33) %10'un üzerinde toplam vücut ağırlığı kaybı sağladığı dikkate alınarak, sadece kilo kaybı değil, aynı zamanda komorbidite (Örn: OSAS, kalp yetmezliği) (33) varlığına dayalı kriterler tanımlanmalıdır.

Maliyet-Etkililik Analizlerinin Güncellenmesi

GLP-1RA'ların ABD'deki liste fiyatlarının yıllık 12.000 ila 16.000 ABD Doları arasında değiştiği göz önüne alındığında (133) bu ilaçların uzun vadeli kullanımının ekonomik sürdürülebilirliği kritik bir halk sağlığı meselesidir.

Periyodik Maliyet-Etkililik Çalışmaları: Ulusal sağlık sistemi verileri kullanılarak, bu ilaçların Türk popülasyonunda kronik komplikasyonların (kardiyovasküler olaylar, KBH ilerlemesi, T2DM remisyonu) önlenmesine katkısının ve buna bağlı olarak gelecekteki hastane yatışları ile tedavi maliyetlerindeki potansiyel tasarrufun değerlendirildiği maliyet-etkililik (cost-effectiveness) analizleri periyodik olarak güncellenmelidir. Şu anda yayımlanan analizler, bu ajanların mevcut fiyatlarla maliyet-etkinlik eşiklerini karşılamadığını göstermektedir (kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı başına net maliyetin \$237.000 ila \$483.000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir) (137-139).

Sürekli Tedavi Zorunluluğu: GLP-1RA'ların kesilmesinin ardından kaybedilen ağırlığın büyük bir kısmının (Semaglutid için 52 hafta sonra %67'si, Tirzepatid için %53'ü) geri kazanıldığı (44,140) ve tedavinin uzun vadeli, sürekli kullanım gerektirdiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle, geri ödeme politikaları uzun süreli tedavi taahhüdünü içermelidir (139,141).

B. SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN VE KAMUOYUNUN EĞİTİMİ

GLP-1RA tedavisinin karmaşık farmakolojik profili, güvenlik riskleri ve en iyi sonuçlar için yaşam tarzı müdahaleleriyle kombine edilmesi gerekliliği göz önüne alındığında, eğitim ve bilinçlendirme çabaları kritik öneme sahiptir.

Sağlık Profesyonellerine Yönelik Kılavuzlar ve Zorunlu Eğitim

Tedavi etkinliğini en üst düzeye çıkarmak ve potansiyel riskleri en aza indirmek için hekimler, bu yeni ilaç sınıfının yönetimi konusunda uzmanlaşmalıdır.

Kapsamlı Ulusal Tedavi Rehberlerinin Güncellenmesi: GLP-1RA'ların uygun hasta seçimi, doz titrasyonu (gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek için yavaş doz artırımı önerilir) (76,88,142), yan etki yönetimi ve beslenme/yaşam tarzı müdahalesi ile entegrasyonuna odaklanan ayrıntılı ulusal tedavi rehberleri yayınlanmalıdır.

Kas Kütlesi Korunumu ve Beslenme Öncelikleri: Reçete yazan tüm hekimler, GLP-1RA kullanımıyla birlikte görülen kilo kaybının %15 ila %40'ının yağsız vücut

kütlesinden (143) kaynaklanabileceği konusunda eğitilmelidir. Kilo kaybının kalitesini artırmak ve sarkopeniyi önlemek için, hastalara yeterli protein alımı ve haftada en az 3 kez direnç egzersizleri yapmaları şiddetle tavsiye edilmelidir (32,144).

Davranışsal Destek İhtiyacı: GLP-1RA kullanan obez hastalar arasında davranışsal sağlık hizmetleri kullanımının ABD’de de 2019’da %47.2 iken 2024’te %12.4’e düştüğü göz önüne alındığında (51) hekimler bu hastaları entegre yaşam tarzı ve davranışsal destek programlarına yönlendirmelidir (145,146).

Halka Yönelik Bilinçlendirme Kampanyaları

Piyasada bulunan onaylanmamış ve sahte GLP-1 ilaçlarının artan riski nedeniyle halk sağlığı kampanyaları gereklidir (123).

Sahte ve Onaylanmamış İlaç Riskleri: Halk, GLP-1RA’ların yalnızca lisanslı sağlık profesyonelleri tarafından reçete edilmesi ve onaylanmış eczanelerden temin edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (123). FDA, onaylanmamış bileşik ilaçların güvenlik, etkinlik ve kalite açısından gözden geçirilmediğini belirtmektedir (123).

C. TEDARİK VE STOK YÖNETİMİ

GLP-1RA’lara olan yüksek talep, onaylı endikasyonlarda dahi tedarik zinciri sorunlarına ve yasa dışı pazarlanan onaylanmamış versiyonların gelişmesine yol açmıştır.

Öngörülebilir Tedarik Planlaması: Artan obezite endikasyonlu reçete oranlarını (ABD’de de %586.7’lik artış) (51) ve potansiyel endikasyon dışı kullanım dikkate alarak, halk sağlığı gereksinimlerini karşılamak ve stok sıkıntısını önlemek için uzun vadeli, öngörülebilir tedarik ve üretim anlaşmaları yapılmalıdır (32,147).

Stok Takibi ve Kontrol Mekanizmaları: İlaç sahteciliği ve yetkisiz kullanım riskini azaltmak için, reçete denetimi ve stok takibi mekanizmaları (örneğin, dijital reçete sistemleri üzerinden) güçlendirilmelidir. Semaglutid sodyum ve semaglutid asetat gibi tuz formlarının onaylanmış aktif bileşenle aynı kimyasal ve farmakolojik özelliklere sahip olmadığı ve bileşik ilaçlarda kullanılmaması gerektiği yönündeki düzenleyici uyarılar dikkate alınmalıdır (123).

Uluslararası İş Birliği: FDA’nın sınır eylemleriyle, potansiyel kalite sorunları olan aktif farmasötik bileşenlerin tedarik zincirine girmesini engellemeye çalıştığı gibi,

uluslararası düzenleyici otoritelerle iş birliği içinde sahte bileşenlerin ülkeye girişinin engellenmesi sağlanmalıdır (123).

VII. SONUÇ VE GENEL DEĞERLENDİRME

GLP-1RA, T2DM ve obezite tedavisinde çift kenarlı bir kılıç (double-edged sword) rolü üstlenmekte, bir yandan halk sağlığına ciddi faydalar sunarken, diğer yandan dikkatli yönetilmesi gereken ciddi ekonomik ve güvenlik risklerini beraberinde getirmektedir (21,32).

Toplumsal Sağlık Girdileri

GLP-1RA'lar, metabolik hastalık yükünün azaltılmasında kanıtlanmış üstün etkinlik sunmaktadır:

Dramatik Kilo Kaybı ve Metabolik İyileşme: Tirzepatid gibi çift agonistler, diyabetli olmayan obez bireylerde %17'nin üzerinde ortalama vücut ağırlığı kaybı (43) ve bu sayede hipertansiyon, dislipidemi ve obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) (33,148) gibi obeziteyle ilişkili komorbiditelerde iyileşme sağlamaktadır.

Kardiyovasküler ve Renal Koruma: Semaglutid, diyabeti olmayan kardiyovasküler hastalığı olan obez bireylerde büyük kardiyovasküler olumsuz olaylar riskini %20 oranında azaltmıştır (94). Ayrıca Semaglutid'in, KBH ilerlemesini yavaşlatmada fayda sağlaması üzerine FLOW denemesinin üstün etkinlik nedeniyle erken durdurulması (61,64), renal koruma potansiyelini teyit etmektedir (21).

T2DM Remisyonu: Tirzepatid, T2DM remisyon oranlarını plaseboya kıyasla 28 kat artırmaktadır (33).

Ekonomik Riskler ve Güvenlik Riskleri

Bu faydalara rağmen, GLP-1RA'ların kullanımı halk sağlığı sistemleri için önemli zorluklar yaratmaktadır:

Ekonomik Sürdürülebilirlik: İlaçların yüksek maliyeti ve uzun süreli kullanım gerekliliği, kamu sağlık bütçesi üzerinde sürdürülebilir bir baskı oluşturmaktadır (76,88,133).

Güvenlik Profili ve Komplikasyonlar: En yaygın yan etkiler gastrointestinal şikâyetlerdir (bulantı, kusma, ishal/kabızlık) (76,88,142,149). Diyabeti olmayan hastalarda GLP-1RA kullanımını takiben pankreatit, safra kesesi hastalıkları, dehidrasyon ve akut böbrek hasarı sıklığında artış gözlenmiştir (51,77,85,110).

Kas ve Kemik Kaybı Riski: Hızlı kilo kaybı, yağsız vücut kütlesi kaybına (sarkopeni) ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açarak, özellikle yaşlı popülasyonlarda düşme ve kırık riskini artırabilir (150). Bu, tedavi planına kas kütlesi koruma stratejilerinin entegrasyonunu zorunlu kılmaktadır (151).

Adil Erişim, Pazar Güvenliği ve Multidisipliner Tedavi Entegrasyonu: Yüksek maliyetler ve ABD benzeri, kapsamın yüksek değişkenlik gösterdiği sağlık sistemlerinde eşitsizlikler, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı grupların bu tedavilere erişimini engellemektedir (129,131). Endikasyon dışı kullanımın yaygınlaşması, sahte ve onaylanmamış bileşik ilaçların kullanımına zemin hazırlamakta, bu da halk sağlığı güvenliğini tehlikeye atmaktadır (123).

GLP-1RA'ların halk sağlığı faydaları ve ekonomik riskleri arasındaki bu hassas denge, politika yapıcılarının stratejik kararlar almasını gerektirmektedir. Tedaviye erişimin kısıtlanması, komplikasyonların önlenmesinden elde edilecek uzun vadeli faydaları riske atarken; kontrolsüz geri ödeme, sağlık sistemlerinin finansal olarak çöküşüne yol açabilir.

Sürdürülebilir bir entegrasyon için, politika önerilerinde belirtilen sıkı geri ödeme kriterlerinin uygulanması yani ödemeyi yapan kurumların (sigortacılar, devlet programları) ilacın hangi hastalar için ve hangi koşullar altında karşılanacağını belirleyen katı kuralları koyması gerektiği, uzun vadeli maliyet-etkililik analizlerinin yapılması ve zorunlu hekim eğitimi ve davranışsal destek programlarının (beslenme danışmanlığı, direnç egzersizi) ilaç tedavisiyle entegre edilmesi kritik öneme sahiptir (32,145,146). Bu sayede, GLP-1RA'ların faydaları maksimize edilirken, güvenlik ve ekonomik zorluklar minimize edilebilir.

Sonuç olarak, GLP-1RA'lar, kronik metabolik hastalıkların tedavisinde bugüne kadar görülmemiş etkinlik seviyeleri sunmaktadır. Ancak bu farmakolojik başarının kamu sağlığı faydasına dönüştürülmesi, sadece ilacın etkinliğine değil, aynı zamanda sağlık sistemi içindeki adil erişim, maliyet sürdürülebilirliği, multidisipliner destek ve dikkatli güvenlik izleme mekanizmalarının entegrasyonuna bağlıdır.

KAYNAKLAR

- 1) MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, Salapatek AMF, Light PE, Wheeler MB. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*. 2002 Dec 1;51(Supplement 3):S434–42.
- 2) Bu T, Sun Z, Pan Y, Deng X, Yuan G. Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes & metabolism journal*. 2024 Apr 1;48(3):354–72.
- 3) D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and when? *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2016 Mar 14;7(S1):50–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854505/pdf/JDI-7-050.pdf>
- 4) Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992 Sep 15;89(18):8641–5.
- 5) Deacon CF, Holst JJ. Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Aug;23(4):425–32.
- 6) Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Apr 26;10.
- 7) Campbell Jonathan E, Drucker Daniel J. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*. 2013 Jun;17(6):819–37.
- 8) Jalleh R, Jones KL, Nauck MA, Horowitz M. Accurate Measurements of Gastric Emptying and Gastrointestinal Symptoms in the Evaluation of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Annals of Internal Medicine*. 2023 Nov 1;176(11):1542–3.
- 9) Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of Proglucagon Peptides: Role of Glucagon and GLP-1 in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015 Apr;95(2):513–48.
- 10) Kaihara KA, Dickson LM, Ellenbroek JH, Orr CMD, Layden BT, Wicksteed B. PKA Enhances the Acute Insulin Response Leading to the Restoration of Glucose Control. *Diabetes* [Internet]. 2014 Dec 4 [cited 2023 Apr 11];64(5):1688–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407848/#:~:text=PKA%20activity%20enhanced%20the%20acute>
- 11) Zhang Y, Parajuli KR, Fava GE, Gupta R, Xu W, Nguyen LU, et al. GLP-1 Receptor in Pancreatic α -Cells Regulates Glucagon Secretion in a Glucose-Dependent Bidirectional Manner. *Diabetes*. 2018 Nov 2;68(11):34–44.
- 12) Wei T, Cui X, Jiang Y, Wang K, Wang D, Li F, et al. Glucagon Acting at the GLP-1 Receptor Contributes to β -Cell Regeneration Induced by Glucagon Receptor Antagonism in Diabetic Mice. *Diabetes* [Internet]. 2023 Feb 24 [cited 2024 Mar 20];72(5):599–610. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/72/5/599/148544/Glucagon-Acting-at-the-GLP-1-Receptor-Contributes>
- 13) Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic Glucagon-Like Peptide I Receptor Expression in Glucagon-Producing α -Cells of the Rat Endocrine Pancreas. *Diabetes*. 1997 May 1;46(5):785–91.
- 14) Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-, Delta- and PP-cells. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* [Internet]. 2015 Jul 27;63(8):575–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530398/>
- 15) Cleveland Clinic. Glucagon: What It Is, Function & Symptoms [Internet]. Cleveland Clinic. 2022. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22283-glucagon>
- 16) Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*. 2022 Mar;57:101351.
- 17) Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006 Mar;3(3):153–65.

- 18) Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Apr 3;11(178). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145895/>
- 19) Sun L, Zheng Z, Shao CS, Zhang Z, Li M, Wang L, et al. Rational Design by Structural Biology of Industrializable, Long-Acting Antihyperglycemic GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmaceuticals*. 2022 Jun 13;15(6):740–0.
- 20) Y.Cheng S., J.Li X., H.Luo J. Research progress of glucagon-like receptor agonists. *Chin. J. New Drugs*, 29(22), 2580–2585.
- 21) Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nature reviews Drug discovery* [Internet]. 2025;24:10.1038/s41573-02501183-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40281304/>
- 22) Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024 Sep 18;9(1):1–29.
- 23) Sanford M. Dulaglutide: First Global Approval. *Drugs*. 2014 Nov;74(17):2097–103.
- 24) Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, 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. *Molecular Metabolism*. 2018 Dec;18:3–14.
- 25) Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Therapy*. 2020 Dec 15;12(1).
- 26) Danowitz M, De D. The Role of GLP-1 Signaling in Hypoglycemia due to Hyperinsulinism. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Mar 24;13.
- 27) Tong J, D'Alessio D. Give the Receptor a Brake: Slowing Gastric Emptying by GLP-1. *Diabetes* [Internet]. 2014 Jan 23;63(2):407–9. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/63/2/407.full.pdf>
- 28) Chen J, Mei A, Wei Y, Li C, Qian H, Min X, et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Frontiers in Immunology*. 2022 Dec 8;13.
- 29) Keiu Heinla, Eero Vasar, Reppo I, Sedman T, Volke V. GLP-1 Receptor Agonists Induce Growth Hormone Secretion in Healthy Volunteers. *Diabetes Therapy*. 2023 Feb 17;14(4):777–86.
- 30) Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. *Endocrine Connections* [Internet]. 2021 Jul 17;10(7):R200–12. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/7/EC-21-0130.xml>
- 31) Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2018 Apr;6(4):275–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221385871830024X>
- 32) Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2025 May 30;122(1). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916525002400?via%3Dihub>
- 33) McGowan B, Andreea Ciudin, Baker JL, Luca Busetto, Dicker D, Frühbeck G, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nature Medicine* [Internet]. 2025 Oct 2 [cited 2025 Oct 6]; Available from: <https://nature.com/articles/s41591-025-03978-z#citeas>
- 34) Verma S, Colhoun HM, Dicker D, G Kees Hovingh, Kahn SE, Kautzky-Willer A, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2024 Aug 1;84(17).
- 35) Verma S, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Mann JFE, Marso SP, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):2179–83.

- 36)McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine Reviews*. 2020 Dec 15;42(2):101–32.
- 37)Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2020 May 4;43(7):1546–52.
- 38)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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jul 2;373(1):11–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411892>
- 39)Oral A, Küçük C, Köse M. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide for Weight Management in Türkiye: Insights from the LIRA-TR Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2024 Oct 14;13(20):6121. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11508960/#abstract1>
- 40)S Cetiner. A single-center study on the biochemical effect and clinical effectiveness of liraglutide in Turkish patients. *PubMed*. 2023 Sep 1;27(18):8740–53.
- 41)Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 10;384(11):989–1002. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183>
- 42)Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Jun 4;387(3):205–16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>
- 43)Cerchi E, Arruda P, Carvalho M, Castro C, Halpern B. Effects of tirzepatide on weight management in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* [Internet]. 2025 Sep 27; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-025-01920-4>
- 44)Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2023 Dec 11;331(1). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812936>
- 45)Wilding JPH. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2022 May 19;24(8):1553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35441470/>
- 46)Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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* [Internet]. 2021 Apr 13;325(14):1414–25. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777886>
- 47)West, S., Scragg, J., Aveyard, P., Oke, J. L., Willis, L., Haffner, S. J., ... & Koutoukidis, D. A. (2026). Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 392.
- 48) Nachawi N, Rao PP, Makin V. The role of GLP-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Aug 1;89(8):457–64. Available from: <https://www.ccm.org/content/89/8/457>
- 49)Knudsen LB. Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2019 Aug 20;2(6):468–84.
- 50)American Diabetes Association. What are my options for type 2 diabetes medications? [Internet]. *diabetes.org*. 2024. Available from: <https://diabetes.org/health-wellness/medication/oral-other-injectable-diabetes-medications>
- 51)FAIR Health. Obesity and GLP-1 Drugs. New York: FAIR Health, Inc.; 2025 May p. 1–26.
- 52)Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Nov 11;21(3):499–508.
- 53)Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2019 Dec 17;19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-019-0053-0>

- 54)Fadini, G.P. Can Dual Incretin Receptor Agonists Exert Better Cardiovascular Protection than Selective GLP-1 Receptor Agonists? Highlights from SURPASS-CVOT. *Diabetes Ther* 16, 1893–1898
- 55)Lam CSP, Rodriguez A, Aminian A, Ferrannini E, Heerspink HJL, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity*. 2025 Jun 22;33(9).
- 56)Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006 Nov;368(9548):1696–705.
- 57)Saxena AR, Frias JP, Brown LS, Gorman DN, Vasas S, Nikolaos Tsamandouras, et al. Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Network*. 2023 May 22;6(5):e2314493–3.
- 58)Griffith DA, Edmonds DJ, Fortin JP, Kalgutkar AS, Kuzmiski JB, Loria PM, et al. A Small-Molecule Oral Agonist of the Human Glucagon-like Peptide-1 Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022 Jun 1;65(12):8208–26.
- 59)Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Prato SD, Khurmi NS, 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 randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2021 Aug 20;0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00203-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00203-5/fulltext)
- 60)Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jun 21;391(13). Available from: <https://medicenteratypen.nejmgroup-production.org/NEJMoa2404881.pdf>
- 61)Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *The Lancet*. 2024 Aug 1;404(10456).
- 62)Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2024 Nov 16;392(5).
- 63)Perkovic V. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England journal of medicine*/The New England journal of medicine. 2024 May 24;391(2).
- 64)Gagnano F, De Sio V, Calabrò P. FLOW trial stopped early due to evidence of renal protection with semaglutide. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(1):7–9
- 65)Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jun 8;391(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38856224/>
- 66)Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong M, Jara M, Kjaer M, Niels Krarup, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial*. 2023 Jun 1;8(6):511–22.
- 67)Sofogianni A, Filippidis A, Chrysavgis L, Tziomalos K, Cholongitas E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World Journal of Hepatology*. 2020 Aug 27;12(8):493–505.
- 68)Diz-Chaves Y, Zainab Mastoor, Spuch C, González-Matías LC, Mallo F. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1 Receptor Activation in the Brain in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug 24;23(17):9583–3.
- 69)Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2022 Sep 1;16:970925. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9475012/>
- 70)Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Pascal Derkinderen, Jean-Luc Houéto, et al. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *The New England journal of medicine* (Print). 2024 Apr 4;390(13):1176–85.

- 71)Edison P. Evaluation of novel GLP-1 analogue in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024;20(S6). Available from: <https://doi.org/10.1002/alz.089799>
- 72)Amiri S. Body mass index and sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Feb 3];32(2):96–106. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10367528/#:~:text=The%20odds%20ratio%20\(OR\)%20in](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10367528/#:~:text=The%20odds%20ratio%20(OR)%20in)
- 73)VanBuskirk KA, Potenza MN. The Treatment of Obesity and Its Co-Occurrence With Substance Use Disorders. *Journal of Addiction Medicine.* 2010 Mar;4(1):1–10.
- 74)Nicolaus Bruns VI, Tressler EH, Vendruscolo LF, Leggio L, Mehdi Farokhnia. IUPHAR review – Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and substance use disorders: An emerging pharmacotherapeutic target. *Pharmacological Research* [Internet]. 2024 Sep 1;207:107312–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39032839/>
- 75)Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review of Diabetic Studies* [Internet]. 2015 Feb 10;11(3–4):202–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397288/>
- 76)Lilly USA, LLC. ZEPBOUND (tirzepatide) injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Indianapolis (IN): Lilly USA, LLC; 2025 Sep
- 77)Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes care* [Internet]. 2024 Jun 6;47(11). Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/47/11/1873/156807/Efficacy-and-Safety-of-GLP-1-Medicines-for-Type-2>
- 78)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. *Frontiers in Endocrinology.* 2022 Dec 13;13.
- 79)Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2021 Oct 4;24(1).
- 80)Patel H, Kamlesh Khunti, Rodbard HW, Bajaj HS, Bray R, Zbigniew Kindracki, et al. Gastrointestinal adverse events and weight reduction in people with type 2 diabetes treated with tirzepatide in the SURPASS clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2023 Oct 18;26(2).
- 81)Benz E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and mortality among older people. *JAMA Netw Open.* 2024;7:e243604
- 82)Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2024;69:102475.
- 83)Gottlieb R, Wang B, Kavner JE, Mallires K, Tangney JR. 2041-LB: Continuous Protein Sensor for Sarcopenia Management during GLP-1RA Therapy. *Diabetes.* 2025 Jun 20;74(Supplement_1).
- 84) Locatelli JC, Costa JG, Haynes A, Naylor LH, P. Gerry Fegan, Yeap BB, et al. Incretin-Based Weight Loss Pharmacotherapy: Can Resistance Exercise Optimize Changes in Body Composition? *Diabetes Care.* 2024 Apr 30;47(10).
- 85)Christensen S, Robinson K, Thomas S, Williams DR. Dietary intake by patients taking GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: A narrative review and discussion of research needs. *Obesity Pillars.* 2024 Sep 1;11:100121–1.
- 86)Almandoz JP, Wadden TA, Tewksbury C, Apovian CM, Fitch A, Ard JD, et al. Nutritional Considerations with Antiobesity Medications. *Obesity.* 2024 Jun 10;32(9).
- 87)He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases. *JAMA Internal Medicine.* 2022 Mar 28;182(5).
- 88)Novo Nordisk Canada Inc. WEGOVY (semaglutide injection) [Product Monograph]. Mississauga (ON): Novo Nordisk Canada Inc.; 2025 Apr 8.
- 89)Food and Drug Administration (FDA). Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. FDA [Internet]. 2024 Jan 11;

Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>

90)Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, Frenkel O, Goldman B, Kushner RF, et al. Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology. JAMA Internal Medicine [Internet]. 2024 Sep 3;184(11). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2823084>

91)Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, Suissa S, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. BMJ. 2025 Feb 26;388:e080679.

92)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. Science Translational Medicine. 2013 Oct 30;5(209).

93)Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Jun 25;385(6):503–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>

94)Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Sille Esbjerg, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 Nov 11;389(24). Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2307563>

95)Gragnano F, Vincenzo De Sio, Paolo Calabrò. FLOW trial stopped early due to evidence of renal protection with semaglutide. European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy. 2023 Nov 2;10(1):7–9.

96) Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R, 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. Nature Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;30:1–1. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03133-0>

97)Oral A, Solmaz I, Koca N, Topaloglu US, Demir I, Dundar A, et al. Obesity-Related Disorders in Türkiye: A Multi Center, Retrospective, Cross-Sectional Analysis from the OBREDI-TR Study. Journal of Clinical Medicine. 2025 Apr 14;14(8):2680.

98)Buse JB, Freeman JLR, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-Anhydroglucitol (GlycoMark™): A Short-Term Glycemic Marker. Diabetes Technology & Therapeutics. 2003 Jun;5(3):355–63.

99)Long JK, Dai W, Zheng YW, Zhao SP. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. Molecular Medicine. 2019 Jun 13;25(1).

100)Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2023 Feb;8(2):179–91.

101)Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors. JAMA. 2016 Mar 8;315(10):990.

102)Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence That Hyperglycemia After Recovery From Hypoglycemia Worsens Endothelial Function and Increases Oxidative Stress and Inflammation in Healthy Control Subjects and Subjects With Type 1 Diabetes. Diabetes. 2012 Aug 13;61(11):2993–7.

103)Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013 Jul 28;16(1):38–47.

104)Marso S, Holst A, Vilsbol T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017 Mar 2;376(9):890–2.

105)Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Nov 10;375(19):1834–44. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607141?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

106)Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, Do D, Cartwright BG, Baker C, et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity.

- JAMA Network Open [Internet]. 2025 Jan 31;8(1):e2457349–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2829779>
- 107) Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss? *Circulation* [Internet]. 2024 Oct 14;150(16):1288–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39401279/>
- 108) Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. *Science* [Internet]. 2024 Jul 19;385(6706):258–60. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adn4128>
- 109) Borner T, Geisler CE, Fortin SM, Cosgrove R, Alsina-Fernandez J, Dogra M, et al. GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes*. 2021 Aug 11;70(11):2545–53.
- 110) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nature Medicine* [Internet]. 2025 Jan 20;31. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03412-w>
- 111) Novo Nordisk Inc. SAXENDA (liraglutide) injection, for subcutaneous use. Full Prescribing Information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; 2025 Oct.
- 112) Thompson CA, Stürmer T. Putting GLP-1 RAs and Thyroid Cancer in Context: Additional Evidence and Remaining Doubts. *Diabetes Care*. 2022 Dec 16;46(2).
- 113) Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, et al. Gastrointestinal Adverse Events of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015 Jan;17(1):35–42.
- 114) Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728–42.
- 115) Ja'arah D, Al Zoubi MS, Abdelhady G, Rabi F, Tambuwala MM. Role of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Hypoglycemia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2021 Jan;14:117955142110516.
- 116) Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, 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 Aug 4;39(10):1693–701.
- 117) Conceição J, Dorés J, de P, Laires P, Carr RD, Brodovicz KG, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia in Portugal Observational Study – Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Jul 31;20(1):50–9.
- 118) Benz E, Pinel A, Guillet C, Capel F, Pereira B, De Antonio M, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Mortality Among Older People. *JAMA Network Open* [Internet]. 2024 Mar 25;7(3):e243604. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816734>
- 119) Hunter GR, Plaisance EP, Fisher G. Weight Loss and Bone Mineral Density. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* [Internet]. 2014 Oct 1;21(5):358–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4217506/>
- 120) Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. 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. *The Lancet* [Internet]. 2021 Mar;397(10278):971–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/>
- 121) Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2023 Feb 25;22(1).
- 122) Jensen SBK, Sørensen V, Rasmus Michael Sandsdal, Eva Winning Lehmann, Julie Rehné Lundgren, Christian Rimer Juhl, et al. Bone Health After Exercise Alone, GLP-1 Receptor Agonist Treatment, or Combination Treatment. *JAMA Network Open* [Internet]. 2024 Jun 25;7(6):e2416775–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38916894/>
- 123) FDA. FDA's Concerns with Unapproved GLP-1 Drugs Used for Weight Loss [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2024.

Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fdas-concerns-unapproved-glp-1-drugs-used-weight-loss>

124) Guerrero-Hreins E, Goldstone AP, Brown RM, Sumithran P. The therapeutic potential of GLP-1 analogues for stress-related eating and role of GLP-1 in stress, emotion and mood: a review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2021 Aug 30;110:110303. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584621000622>

125) Bartel S, McElroy SL, Levanjie D, Keshen A. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in eating disorder populations. *International Journal of Eating Disorders*. 2023 Dec 22;57(2):286–93.

126) Balantekin KN, Kretz MJ, Miellicki-Baase EG. The emerging role of glucagon-like peptide-1 in binge eating. *Journal of Endocrinology*. 2024 Apr 1;262(1).

127) Klein HE. Rising Costs Lead Insurers to Drop Weight Loss Drug Coverage, Further Increasing Patient Burden. *The American Journal of Managed Care*. 2024 Aug 6;30(Spec No. 10):SP781–2.

128) Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance – United States Diabetes surveillance system [Internet]. [gis.cdc.gov](https://gis.cdc.gov/grasp/diabetes/diabetesatlas-surveillance.html#). 2023. Available from: <https://gis.cdc.gov/grasp/diabetes/diabetesatlas-surveillance.html#>

129) Eberly LA, Yang L, Essien UR, Eneanya ND, Julien HM, Luo J, et al. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Inequities in Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use Among Patients With Diabetes in the US. *JAMA Health Forum*. 2021 Dec 17;2(12):e214182.

130) Rodriguez LA, Finertie H, Neugebauer RS, Gosiker B, Thomas TW, Karter AJ, et al. Race and ethnicity and pharmacy dispensing of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2024 Jun 1;34:100759–9.

131) Waldrop SW, Johnson VR, Stanford FC. Inequalities in the provision of GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Nature Medicine* [Internet]. 2024 Jan 3;30(1):1–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02669-x#:~:text=03%20January%202024->

132) Shadbolt C, Elkin J, Schilling C, Hua X, Choong PFM, Dowsey MM. National Trends in Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use in Adults Without Diabetes, 2018 to 2022. *Annals of Internal Medicine*. 2025 Jun;178(6):896–8.

133) O'Neill M, Blackmer N. How to Access Weight Loss Drugs If You Can't Afford Them. *Health.com* [Internet]. New York: Dotdash Meredith; 2024 [cited 2025 Oct]. Available from: <https://www.health.com/cheaper-alternatives-ozempic-weight-loss-drugs-8751857>.

134) Bleich SN, Pickett-Blakely O, Cooper LA. Physician practice patterns of obesity diagnosis and weight-related counseling. *Patient Education and Counseling*. 2011 Jan;82(1):123–9.

135) Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, et al. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. *Journal of clinical lipidology*. 2023 Nov 1;18(1):e59–69.

136) Food and Drug Administration. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. FDA [Internet]. 2024 Jan 11; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>

137) Gleason P, Urlick B, Marshall L, Qiu Y, Leslie RS, Friedlander N, Chodroff M, Lassen D. Real-World Analysis of Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Agonist Obesity Treatment Year-Two Clinical and Cost Outcomes. *Prime Therapeutics* [Internet]. Bloomington, MN: Prime Therapeutics LLC; 2024 Oct 24 [cited 2025 Oct]. Available from: <https://www.primetherapeutics.com/documents/d/primetherapeutics/glp-1-year-2-cost-effectiveness-study-abstract-10-24-24>

138) Prime Therapeutics LLC. Page Restricted [Internet]. *Primetherapeutics.com*. 2025. Available from: <https://www.primetherapeutics.com/w/real-world-analysis-of-glp-1a-drugs-for-weight-loss-finds-low-adherence-and-increased-cost-in-first-year>

139) Atlas SJ, Kim K, Nhan E, Touchette DR, Moradi A, Agboola F, et al. Medications for obesity management: Effectiveness and value. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2023 May 1;29(5):569–75.

- 140) McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Angelene H, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2024 Jul 1;12(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39089293/>
- 141) Kim DD, Hwang JH, A Mark Fendrick. Balancing Innovation and Affordability in Anti-Obesity Medications: The Role of Alternative Weight Maintenance Program. *Health affairs scholar* [Internet]. 2024 May 2;2(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1138958/>
- 142) Long B, Pelletier J, Koyfman A, Bridwell RE. GLP-1 agonists: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2024 Apr 1;78:89–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/S0735675724000111>
- 143) American Diabetes Association. New GLP-1 Therapies Enhance Quality of Weight Loss by Improving Muscle Preservation. Press Release [Internet] Chicago, IL: American Diabetes Association; 2025 Jun 23 [cited 2025]. Available from: <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/new-glp-1-therapies-enhance-quality-weight-loss-improving-muscle-0>
- 144) Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism* [Internet]. 2023 Mar;144(155533):155533. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049523001361>
- 145) Halley MC, Petersen J, Nasrallah C, Szwedinski N, Romanelli R, Azar KMJ. Barriers and Facilitators to Real-world Implementation of the Diabetes Prevention Program in Large Healthcare Systems: Lifestyle Coach Perspectives. *Journal of General Internal Medicine*. 2020 Apr 6;35(6):1684–92.
- 146) Rawal S, Snead CA, Soiro FD, Lawrence J, Rivers BM, Young HN. Facilitators and barriers to implementing the Diabetes Prevention Program in rural church settings: A qualitative study using the Consolidated Framework for Implementation Research. *The Journal of Rural Health*. 2024 Oct 13;41(2).
- 147) FDA. CDER Statement [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2024. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-clarifies-policies-compounders-national-glp-1-supply-begins-stabilize>
- 148) Schoretsanis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Chiara Gastaldon. Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. *PubMed*. 2024 Aug 1;7(8):e2423385–5.
- 149) Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgraduate Medicine*. 2021 Nov 29;134(1):14–9.
- 150) Prado CM, Landi F, Chew STH, Atherton PJ, Molinger J, Ruck T, et al. Advances in muscle health and nutrition: A toolkit for healthcare professionals. *Clinical Nutrition*. 2022 Oct;41(10):2244–63.
- 151) Eglseer D, Traxler M, Embacher S, Reiter L, Schoufour JD, P.J.M. Weijs, et al. Nutrition and Exercise Interventions to Improve Body Composition for Persons with Overweight or Obesity Near Retirement Age: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2023 May 1;14(3):516–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10201832/>

SAĞLIKTA DAVRANIŞ EĞİLİMLERİ 7

**GLİKEMİK KONTROLÜN ÖTESİNDE:
METABOLİK SAĞLIK, KARDİYOVASKÜLER KORUMA VE SAĞLIK
POLİTİKASINDA GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN GENİŞLEYEN ROLÜ**

**ARALIK
2025**



 tuseb.gov.tr

 tuhke@tuseb.gov.tr

 +90 (312) 920 15 15