

ZAYIFLAMA İLAÇLARININ BİYOKİMYASI

Balikesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi – Kimya Bölümü

Eren Dönmez 20210105028

Danışman: Prof. Dr. Funda Yükrük



OBEZİTE TEDAVİSİNDE MODERN BİYOKİMYASAL YAKLAŞIMLAR VE İLAÇ MEKANİZMALARI

Bu çalışma, obezite ile mücadelede kullanılan farmakolojik ajanların moleküler düzeydeki etki mekanizmalarını incelemektedir. Araştırmanın amacı, zayıflama ilaçlarının enzim kinetiği, hormonal sinyal iletimi ve mitokondriyal biyoenerjetik üzerindeki spesifik etkilerini biyokimyasal bir perspektifle ortaya koymaktır. Çalışma kapsamında lipaz inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve termojenik uncoupling proteinler detaylandırılmıştır. Bu ajanların her biri, enerji metabolizmasını farklı bir biyokimyasal düzeyde etkileyerek kilo kaybına katkı sağlamaktadır. Zayıflama ilaçları, obezite tedavisinde kullanılan ve kilo kaybını desteklemek için iştahı azaltan, besin emilimini engelleyen veya enerji harcamasını artıran farmakolojik ajanlardır. Kısaca üç temel mekanizma ile çalışırlar:

- İştah baskılama: Beyindeki tokluk merkezlerini etkileyerek daha az yemek yemeyi sağlar
- Emilim azaltma: Yağ gibi besinlerin bağırsaktan emilimini engeller
- Metabolizma artırma: Enerji harcamasını yükselterek yağ yakımını hızlandırır Bu ilaçlar genellikle diyet ve egzersizle birlikte kullanılır ve doğrudan "yağ yakıcı" değil, metabolizmayı yönlendiren biyokimyasal düzenleyicilerdir

1. Enzimatik ve Renal (Böbrek) Mekanizmalar

Lipaz İnhibisyonu (Orlistat): Pankreatik lipazın aktif merkezindeki Ser-152 kalıntısına kovalent ve geri dönüşümsüz bağlanarak trigliseritlerin hidrolizini (parçalanmasını) durdurur. Sonuç olarak emilemeyen yağlar gastrointestinal sistemden uzaklaştırılır; ancak bu durum yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilimini zorlaştırabilir. SGLT2 İnhibisyonu: Böbrek proksimal tübüllerinde glukozun geri emilimini kompetitif olarak engeller. Günlük ortalama 300-400 kcal'lik glukozun idrarla atılması (glukozüri), vücudu negatif enerji dengesine sokarak yağ depolarının β -oksidasyonunu tetikler.

2. Hormonal Sinyal İletimi ve Nörokimyasal Kontrol

GLP-1 Agonistleri (Semaglutid/Liraglutid): Hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini uyarır ve hücre içi cAMP düzeyini artırır. Bu ikinci haberci artışı, PKA ve Epac2 yollarını tetikleyerek hipotalamusta iştahı baskılar ve insülin sekresyonunu düzenler. Merkezi Sinir Sistemi Etkisi: Beyinde anoreksijenik (tokluk) POMC nöronlarını aktive ederken, oreksijenik (açlık) AgRP nöronlarını baskılar. Serotonin ve dopamin modülasyonu ile "hedonik açlık" (zevk odaklı yeme) kontrol altına alınır.

3. Biyoenerjetik ve Termodinamik Müdahale

Mitokondriyal Uncoupling (UCP-1): Kahverengi yağ dokusunda bulunan Termogenin (UCP-1), protonların ATP sentezi bypass ederek mitokondriyal matrikse geri sızmasına neden olur. Bu "biyolojik kısa devre", proton gradyanı enerjisinin ATP sentezi yerine doğrudan serbest ısıya dönüşmesini sağlar (termojenez). Bu süreç, bazal metabolizma hızını yapay olarak artırarak enerji harcamasını yükseltir.

4. Moleküler Mühendislik (SAR) ve Metabolik Esneklik

SAR Analizi (Semaglutid Örneği): 8. pozisyonundaki Alanin yerine Aib (Alfa-aminoizobütrik asit) yerleştirilmesi, molekül DPP-4 enziminin yıkımından korur. Eklenen uzun zincirli yağ asitleri ise albümin bağlanmasını artırarak ilacın yarı ömrünü dramatik şekilde uzatır. Metabolik Esneklik ve İnsülin Direnci: Obezitede artan serbest yağ asitleri, IRS-1 proteininin serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalini bozar. Yeni nesil ilaçlar bu sinyal bozukluklarını düzelterek metabolik esnekliği yeniden sağlar.

Biyokimyasal Sinerji: Tirzepatid gibi ajanlar hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini hedefleyerek daha yüksek etkinlik ve daha düşük toksisite profili sunar.

1. Tanım ve Mekanizma Zayıflama ilaçları; iştahı baskılayan, bazal metabolizmayı hızlandırarak yağ yakımını artıran veya besinlerin (özellikle yağların) sindirim sisteminden emilimini engelleyen farmakolojik ürünlerdir. Bu süreçte termojenik, laksatif veya diüretik etkilerle çalışırlar.

2. Temel Sağlık Riskleri

Kardiyovasküler: Kalp atış hızında artış, çarpıntı, yüksek tansiyon ve kalp krizi riski.

Organ Hasarı: Karaciğerde toksik etkiler, iltihaplanma ve böbrek yetmezliği riski.

Psikolojik Etkiler: Sinir sistemini uyarak anksiyete, uyku bozukluğu, depresyon ve bağımlılık yaratma potansiyeli.

Sistemik Bozulmalar: Hormonal dengesizlikler (tiroid, adet düzensizliği) ve elektrolit kaybına bağlı kas krampları

3. Bilinçsiz Kullanım ve Güvenlik Sosyal medyadaki "hızlı değişim" vaatleri ve internet üzerinden satılan onaysız/içeriği belirsiz ürünler hayatı risk taşımaktadır. "Doğal" veya "bitkisel" olarak tanımlanan ürünlerde bile yasaklı kimyasallar bulunabilir.

4. Klinik Yaklaşım İlaç kullanımı yalnızca yüksek Vücut Kitle İndeksi (VKİ 30+ veya 27+ ve ek hastalık) olan bireylerde, uzman doktor gözetiminde bir seçenek olmalıdır. Reçeteli ilaçlar bile yan etki potansiyeli taşıdığı için kişiye özel dozaj ve sıkı takip gerektirir

Genel Hücresel Solunum Denklemi

Normal şartlarda glukozun oksidasyonu enerji (ATP) ve ısı açığa çıkarır.



Uncoupling durumunda bu reaksiyon sonucu oluşan enerji ATP üretimi yerine ısıya dönüşür.

Biyokimyasal sonuçlar:

ATP üretimi azalır → hücresel enerji yetersizliği

Aşırı ısı üretimi → hipertermi riski

Mitokondriyal stres → reaktif oksijen türleri (ROS) artışı

Uzun vadede kaçınılmaz ve metabolik bozulma

Bu durum özellikle kontrolsüz termojenik ajan kullanımında

(örneğin DNP gibi eski zayıflama ajanlarında) ciddi toksisiteye yol açar.

CÖZÜM: Kontrollü Termogenez ve Hedefe Yönelik Tedavi

Seçici UCP Aktivasyonu

Sadece kahverengi yağ dokusunda UCP-1 aktivasyonu hedeflenir

Sistemik enerji kaybı yerine lokal yağ yakımı sağlanır

Kombinasyon Tedavileri (GLP-1 + GIP)

Enerji harcamasını artırırken ATP dengesi korunur

Metabolik stres azalır

Mitokondri Koruyucu Yaklaşım

Antioksidan sistemlerin desteklenmesi (ROS kontrolü)

AMPK aktivasyonu ile dengeli enerji kullanımı

Klinik İzleme

Vücut sıcaklığı kontrolü

Metabolik parametrelerin (glukoz, ATP ilişkili göstergeler) takibi

Obezite tedavisinin tarihsel gelişimi 4 ana evre

Termojenik Dönem (1890-1938): Tiroid ekstreleri ve DNP ile metabolizma hızlandırılmaya çalışıldı; ölümcül hipertermi ve kardiyak riskler nedeniyle vazgeçildi. Psikostimülan Dönem (1930-1950): Ampetaminler ile iştah baskılandı; ciddi bağımlılık ve kardiyovasküler hasarlara yol açtı.

Serotonerjik Dönem (1960-1997): Serotonin yolları hedeflendi (Fen-Phen); ölümcül kalp kapağı hasarları nedeniyle ilaçlar piyasadan çekildi.

Hormonal ve Enzimatik Devrim (1999-Günümüz): Önce lipaz inhibisyonu (Orlistat), ardından GLP-1/GIP agonistleri (Semaglutid, Tirzepatid) ile moleküler düzeyde güvenli ve etkili kilo kontrolü sağlandı.



GLP-1 Agonistleri Nedir? GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1) agonistleri, başlangıçta Tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilen bir ilaç sınıfıdır. Vücudumuzda doğal olarak üretilen ve kan şekerini düzenleyen GLP-1 hormonunu taklit ederler. Ancak bu ilaçların iştahı azaltma ve kilo kaybını sağlama gibi önemli etkileri olduğu keşfedildiğinde, obezite tedavisinde bir çığır açıldı. Bu infografik, bu dönüştürücü ilaçların derinlemesine bir analizini sunmaktadır.

GLP1 Reseptör Agonistlerine Sinyal İletimi Fizyolojik Etkiler:

Hipotalamus: İştah baskınır.

Mide: Boşalma hızı yavaşlatılır.

Pankreas: Biriken sekresyonu (salgısı) artırılır.

Sonuç: Enerji alımı azalarak kilo kaybı tetiklenir.

⚠️ Yan Etkilerin Kimyasal Analizi

Steatore (Yağlı Dişki): Bağırsakta biriken sindirilmemiş yağ

asitlerinin ozmotik etkisiyle oluşur.

Vitamin Eksikliği: Misel yapısının bozulması nedeniyle yağda

çözünen vitaminler (A, D, E, K) emilemez.

Metabolik Adaptasyon: Uzun süreli kullanımda vücudun

homeostatik yanıt olarak bazal

metabolizma hızını düşürmesidir

(tedavi etkinliğini sınırlar).

Zayıflama İğneleri: Mucize mi, Risk mi?

GLP-1 agonistlerinin karanlık yüzü



Sağlık Riskleri Nelerdir?

- Safra taşı riski
- Pankreatit (pankreas iltihabı)
- Kas kaybı (özellikle hızla zayıflayanlarda)
- Mide bulantısı, kusma, kabızlık
- Depresyon ve yeme bozuklukları

Obezite İlaçlarının 3 Temel Etki Mekanizması

Obezitede kullanılan modern farmakolojik ajanlar, biyokimyasal düzeyde 3 temel mekanizmayla çalışırlar:

Sindirim Sisteminde Enzim İnhibisyonu (Lipaz Engelleme): Mekanizma: Pankreatik lipazın aktif merkezindeki Serin (Ser-152) kalıntısına kovalent bağlanarak enzimi inaktive eder. Sonuç: Trigliseritlerin hidrolizi (parçalanması) engellenir, diyetle alınan yağların %30'u emilmeden sistemden uzaklaştırılır.

Hormonal Sinyal İletimi ve Reseptör Aktivasyonu (İştah Kontrolü): Mekanizma: GLP-1 ve GIP reseptörlerini uyararak hücre içi cAMP düzeyini yükseltir; PKA ve Epac2 yollarını aktive eder. Sonuç: Hipotalamusta tokluk sinyalleri (POMC) artarken açlık sinyalleri (AgRP) baskılanır; mide boşalması yavaşlatılır.

Renal Taşıyıcı İnhibisyonu ve Negatif Enerji Dengesi (Glukoz Atımı): Mekanizma: Böbrek proksimal tübüllerindeki SGLT2 taşıyıcı proteinlerini kompetitif (yarışmalı) olarak inhibe eder. Sonuç: Glukozun geri emilimi engellenerek idrarla atılır (glukozüri). Günlük ortalama 280-400 kcal net enerji kaybı ve yağ depolarının oksidasyonu sağlanır.

KISA YORUM

Uncoupling mekanizması kilo kaybını hızlandırır da, ATP üretimini bypass ederek enerji verimliliğini düşürdüğü için kontrolsüz kullanımı ciddi biyokimyasal riskler oluşturur. Bu nedenle modern tedaviler, enerji harcamasını artırırken hücresel enerji dengesini koruyan daha seçici mekanizmalara yönelmektedir.



KAYNAKÇA

Nelson, D. L., Cox, M. M. (2021). Lehninger Principles of Biochemistry (8th ed.). W. H. Freeman.

Nauck, M. A., et al. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. Mol. Metab., 46, 101102.

Heckmann, B. L., et al. (2019). Pancreatic Lipase Inhibitors: Molecular Mechanisms. J. Enzyme Inhib., 34(1), 112-125.

Nedergaard, J., Cannon, B. (2018). Fatty acids and uncoupling protein-1 (UCP1). Biochem. Soc. Trans., 46(2), 269-277.