

# OBEZ HASTALARDA ORLISTAT TEDAVİSİNİN LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ THE EFFECT OF ORLISTAT TREATMENT ON LIPID PROFILE IN OBESE PATIENTS

Işlay KALAN SARI 

Dr. Öğr. Üyesi, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Antalya/Türkiye

Hatice Gizem Berber 

Arş. Gör., SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları,

Geliş Tarihi / Received: 21.04.2021  
Kabul Tarihi / Accepted: 04.05.2021

Araştırma Makalesi/Research Article  
DOI: 10.38065/euroasiaorg.538

## ÖZET

Orlistat bağırsak lümenindeki pankreatik lipaz aktivitesini inhibe ederek diyetteki yağ emilimini azaltmaktadır. Bazı çalışmalar orlistat tedavisinin uzun veya kısa süreli kullanımının kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olabileceğini göstermiştir. Bu çalışma obez hastalarda orlistat tedavisinin lipid profili üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Vücut kitle indeksi (VKI) 40'ın üzerinde olan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalara düşük kalorili diyet ek olarak günde 3 defa yemeklerle birlikte 120 mg orlistat tedavisi eklendi. Başlangıçta ve 8 hafta sonra lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı ölçüldü.

Hastaların 20'si kadındı ve yaş ortalaması  $37,7\pm 14,3$  idi. Ortalama VKI başlangıçta  $45,3\pm 5,5$  iken 2 aylık tedavi sonunda  $44,4\pm 5,4$  ( $p=0,6$ ) bulundu. TK seviyesinin  $217,6\pm 45,3$  mg/dl'den  $196,8\pm 31,4$  mg/dl'ye ( $p=0,1$ ), TG düzeylerinin  $190,3\pm 49,8$  mg/dl'den  $155,6\pm 40,3$  mg/dl seviyesine ( $p=0,045$ ), LDL-K düzeyinin  $134,33\pm 38,8$  mg/dl'den  $116,9\pm 29,7$  mg/dl'ye düştüğü ( $p:0,18$ ) gözlemlendi. HDL-K düzeyi ise başlangıçta  $50,5\pm 14,6$  mg/dl iken 2 aylık tedavi sonunda  $51,2\pm 14,6$  mg/dl ( $p=0,8$ ) idi. 2 aylık tedavi sonunda sadece TG düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. VKI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlenmedi.

Son zamanlarda yayımlanan çalışmalar orlistatın TG,TK ve LDL-K seviyelerini düşürücü etkisi olduğunu göstermekle beraber biz çalışmamızda sadece TG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemledik. Anlamlı kilo kaybı sağlamadan bu sonucun elde edilmesi kilodan bağımsız etkisi olduğunu düşündürmektedir. Orlistatın lipid profili üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren ve daha uzun süre kullanımını deneyimleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Orlistat, obezite, lipidler

## ABSTRACT

Orlistat inhibits gastric and pancreatic lipases in the lumen of the gastrointestinal tract to decrease absorption of dietary fat. Some studies have shown that orlistat can reduce total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), and triglyceride (TG) levels after long or short-term use, regardless of weight loss. This study aims to investigate the effect of orlistat on lipid profile in obese patients.

Thirty patients with the body mass index (BMI) of 40 or more were included. In addition to the low-calorie diet, 120 mg orlistat treatment three times a day was added. Lipid levels and body weights were measured at baseline and after 8 weeks.

Twenty patients were female and the mean age was  $37.7\pm 14.3$  years. The mean BMI was  $45.3\pm 5.5$  at the beginning and  $44.4\pm 5.4$  ( $p=0.6$ ) after 2 months. The TC decreased from  $217.6\pm 45.3$  mg/dl to  $196.8\pm 31.4$  mg/dl ( $p=0.1$ ), TG decreased from  $190.3\pm 49.8$  mg/dl to  $155.6\pm 40.3$  mg/dl ( $p=0.045$ ), and the LDL-C decreased from  $134.33\pm 38.8$  mg/dl to  $116.9\pm 29.7$  mg/dl ( $p=0.18$ ). HDL-C level was  $50.5\pm 14.6$  mg/dl at baseline and  $51.2\pm 14.6$  mg/dl after 2 months ( $p=0.8$ ). At the end of the 2-

months therapy with orlistat 120 mg three times a day, only a statistically significant decrease was achieved in TG levels. There was no statistically significant change in BMI.

Although recently published studies show that orlistat has a lowering effect on TG, TC and LDL-C levels, in our study we only observed a significant decrease in TG levels. The achievement of this result without significant weight loss indicates that this effect may be independent of weight loss. To evaluate the effect of orlistat on the lipid profile, studies involving more patients and investigating its use for a longer time are needed.

**Key words:** Orlistat, obesity, lipids

## 1. GİRİŞ

Obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin %20'si ve kadınların %25'i obez olarak (vücut kitle indeksi (VKI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) kabul edilmektedir, Avrupa'da da benzer oranlar görülmektedir<sup>1</sup>. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, birçok kanser tipi, diyabet ve safra taşları gibi birçok hastalık için major risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup> Orlistat obezite tedavisinde kullanılan kilo verdirici bir ajandır. Orlistat bağırsak lümenindeki gastrik ve pankreatik lipaz aktivitesini spesifik olarak ve güçlü bir biçimde inhibe ederek diyetdeki yağ emilimini azaltmaktadır. Tetrahidrolipstatin olarak da bilinir. Streptomyces toxytricini tarafından doğal olarak üretilen lipstatinin kimyasal olarak sentezlenmiş bir türevidir<sup>3</sup>. Farmakolojik aktivitesini gastrointestinal lümende gastrik ve pankreatik lipazların aktif serin bölgesi ile kovalent bir bağ oluşturarak gösterir. Sonuçta monoasilgliserollerin ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu önleyerek, diyetdeki yağın emilimini indirekt olarak bloke eder ve aynı zamanda kalori açığına katkıda bulunur. Sindirilmemiş trigliseridler dışkı yoluyla elimine edilir<sup>4</sup>. Şilomikronlar, serbest yağ asitlerinin varlığına yanıt olarak bağırsak epitelinde sentezlenir. Orlistat tedavisi ile bağırsak serbest yağ asidi konsantrasyonunun azaltılmasının şilomikron sentezini ve dolayısıyla hipertrigliseridemiye azaltabileceği öngörülmüştür. Orlistat kilo kaybı sağlayarak lipid profili, kan basıncı, açlık glukozu ve insülin konsantrasyonları üzerine olumlu etkide bulunabilir<sup>5</sup>. Bazı çalışmalar, orlistat tedavisinin uzun veya kısa süreli kullanımının kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olabileceğini göstermiştir<sup>1,6-8</sup>. Bu çalışma; obez hastalarda orlistat tedavisinin kısa süreli kullanımının lipid profili üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

1.01.2018-1.01.2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 30 morbid obez hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, boy, kilo ve VKI sonuçları retrospektif olarak dosyalardan taranmıştır. 18-70 yaş arası olan, onamı alınan, VKI 40 ve üzeri olan, lipid metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olan, onamı alınmamış olan, diabetes melitus ve tiroid hastalığı gibi lipid metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olan, statin/fenofibrat gibi lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan, sigara içen veya alkol kullanımı olan ve VKI < 40 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastaların rutin fizik muayene ve anamnezi sonrası obezite ile ilgili gerekli tahlilleri, açlık serum glikozu, lipid paneli [TK, LDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K), TG], kilo ve boyu ölçülmüş olup VKI hesaplanmıştır. Kanlar 12 saatlik açlığı takiben alınmıştır. Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, lipidler ve diğer biyokimya testleri geleneksel spektrofotometrik yöntemle Beckman coulter ticari kitleri kullanılarak Beckman coulter AU5800 (Beckman coulter Inc. CA, USA) otoanalizöründe yine tam kan parametreleri (hemogram) Beckman coulter LH780 hematoloji otoanalizöründe analiz edilmiştir. Tiroid testleri ve gerekli diğer hormon testleri kemilüminesans yöntemle Beckman coulter DxI800 (Beckman coulter Inc. CA, USA) cihazında

çalışılmıştır. Hastanemizde açlık glikozu için referans aralığı 74-106 mg/dl, TK için <200 mg/dl, LDL-K için 10-100 mg/dl, HDL-K için 40-60mg/dl, TG için 10-100 mg/dl'dir. Lipid panelinde TK, VLDL-K, HDL-K ve TG seviyeleri doğrudan ölçülmüştür. Plazma TG seviyeleri 400 mg/dL'den düşükse, LDL-K seviyeleri Friedewald formülü [ $LDL-K=TK-(HDL-K+TG/5)$ ] ile hesaplanmıştır. Plazma TG seviyeleri 400 mg/dL'den fazla ise LDL-K direkt ölçülmüştür. Hastalara düşük kalorili diyetle ek olarak yemekle birlikte orlistat 3x120 mg başlanmıştır. 8 hafta sonra kontrole geldiklerinde ölçülen glukoz, lipid düzeyleri, kilo ve VKI sonuçları kaydedilmiştir.

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Orlistat öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 21.0 istatistiksel programı kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Bütün hastalar çalışmayı tamamlamıştır. İlaça bağlı çalışmayı bıraktıracak yan etki görülmedi. 12 hasta tolere edilebilen ishal tarifledi. 30 hastanın 20'si kadın, 10'u erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $37,7\pm 14,3$  idi. Ortalama kilo başlangıçta  $115,63\pm 17,4$  kg iken tedavi sonrası  $113,21\pm 17,08$  kg olarak saptandı (p=0.7). Ortalama VKI başlangıçta  $45,3\pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> iken 2 aylık tedavi sonunda  $44,4\pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> (p=0.6) bulundu. Açlık kan şekeri başlangıçta  $97,8\pm 14,0$  mg/dl iken tedaviden sonra  $97,8\pm 11,3$  (p=0,9) saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası lipid seviyeleri değerlendirildiğinde; TK seviyesinin  $217,6\pm 45,3$  mg/dl'den  $196,8\pm 31,4$  mg/dl'ye düştüğü (p=0,1), TG düzeylerinin  $190,3\pm 49,8$  mg/dl'den  $155,6\pm 40,3$  mg/dl seviyesine düştüğü (p=0,045), LDL-K düzeyinin  $134,33\pm 38,8$  mg/dl'den  $116,9\pm 29,7$  mg/dl'ye düştüğü (p:0,18) gözlemlendi. HDL-K düzeyi ise başlangıçta  $50,5\pm 14,6$  mg/dl iken 2 aylık tedavi sonunda  $51,2\pm 14,6$  mg/dl (p=0.8) idi. 2 aylık tedavi sonunda sadece TG düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. 2 aylık dönem günde üç kez 120 mg orlistat tedavisi sonucunda VKI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametreleri

	0.ay	2. ay	p
TK (mg/dl)	217,6 $\pm$ 45.3	196,8 $\pm$ 31.4	0,1
TG (mg/dl)	190,3 $\pm$ 49,8	155,6 $\pm$ 40,3	0,045*
LDL-K (mg/dl)	134,33 $\pm$ 38,8	116,9 $\pm$ 29,7	0,1
HDL-K (mg/dl)	50,5 $\pm$ 14,6	51,2 $\pm$ 14,6	0,8
AKŞ (mg/dl)	97,8 $\pm$ 14,0	97,8 $\pm$ 11,3	0,9
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	45,3 $\pm$ 5,5	44,4 $\pm$ 5,4	0,6

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. TK, total kolesterol; TG, trigliserid; LDL-K, LDL kolesterol; HDL-K, HDL kolesterol; VKI, vücut kitle indeksi.

#### 4. TARTIŞMA

Uzun süre orlistat kullanımının lipidler üzerine etkisini araştıran çalışmalara bakıldığında TK, LDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı olarak azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir<sup>1,6-8</sup>. Rossner 2000, 2 yıl süren, çok merkezli çalışmasında orlistatın plasebo grubuna göre TC ve LDL-K düzeyinde anlamlı azalmaya neden olduğunu ve 1. yılın sonunda HDL-K düzeyinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir<sup>1</sup>. Kelley 2002, 1 yıl süren ve Tip 2 diyabet hastaları ile yapılan çalışmasında orlistat tedavisi ile anlamlı kilo kaybı, glisemik kontrolde ve kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı iyileşme olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmada plasebo grubu ile karşılaştırıldığında LDL-K, TC ve LDL-K/HDL-K düzeyinde anlamlı iyileşme sağlanmıştır<sup>6</sup>. Muls 2001, orlistatın kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak LDL-K üzerinde direkt bir düşürücü etkisi olabileceğini vurgulamıştır. Bu çalışmaya hiperkolesterolemisi olan ve VKI 27-40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar alınmış olup 2 yıl boyunca izlenmiştir. Orlistat grubunda LDL-K düzeyinde anlamlı azalma sağlanmıştır<sup>8</sup>. Orlistatın lipidler üzerindeki bu olumlu etkisinin hem kilo kaybından hem de bundan bağımsız bir mekanizma ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Kısa süreli orlistat kullanımının kardiyovasküler riskler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Bloch 2003, hipertansif ve VKI > 35 olan hastalarla yapılan çalışmasında 3 ay orlistat kullanımı ile diastolik kan basıncında kiloda, açlık kan şekeri ve TK düzeyinde sadece diyet yapan gruba göre anlamlı azalma saptamıştır. TG ve HDL-K düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır<sup>9</sup>. Varol 2006, yaptığı 13 kişiden oluşan çalışmada ise 1 ay orlistat kullanımı ile TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi VKI'de belirgin değişiklik olmamıştır<sup>10</sup>. Bağırsak epitelindeki serbest yağ asitleri şilomikron sentezinde rol oynar. Orlistat tedavisi bağırsaktaki serbest yağ asidini azaltarak şilomikron dolayısıyla TG düzeylerinde azalma sağlayabilir. Wierzbicki 2002, ailevi hiperlipidemili hastalarda yaptıkları çalışmada, VKI 30 ve üzeri olan, fibrat-statin kombinasyonu alan 5 hastanın tedavisine ek olarak orlistat eklemiştir. Çalışma sonunda orlistat tedavisinin TG düzeylerinde ek olarak %35 azalma sağladığını göstermişlerdir<sup>11</sup>. TG düşürmedeki mekanizması daha belirgin olmakla birlikte orlistatın hangi mekanizma ile TK ve LDL-K 'de azalma sağladığı açık değildir. Mittendorfer B ve arkadaşlarının çalışmasında, orlistatın obez hastalarda kolesterolün emilimini yaklaşık % 25 oranında azalttığı belirtilmiştir. Bu nedenle TK ve LDL-K düzeylerinde iyileşme olabileceği belirtilmiştir<sup>12</sup>. Ancak biz çalışmamızda kolesterol seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlemedik. Bunun nedeni çalışma süresinin kısa olması olabilir ya da kolesterol üzerine olan etkisinin mekanizmasının bireysel farklılıklar gösterebileceği olabilir. Çalışmamızda hastalarda belirgin bir kilo kaybı gözlemedik. Bunun sebebi tedavi süresinin kısa olması ya da hastaların düşük kalorili diyetle yeterince uyum göstermemiş olmaları olabilir.

#### 5. SONUÇ

Son zamanlarda yayımlanan çalışmalar orlistatın TG, TK ve LDL-K düşürücü etkisi olduğunu göstermekle beraber biz çalışmamızda sadece TG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemedik. Anlamlı kilo kaybı sağlamadan bu sonucun elde edilmesi kilodan bağımsız etkisi olduğunu düşündürmektedir. Orlistatın lipid profili üzerindeki etkisini özellikle kolesterol düzeyi üzerine olan etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren ve daha uzun süre kullanımını deneyimleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 6. KAYNAKÇA

1. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedo G. Weight loss, weight maintenance and impaired cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res.* 2000;8:49-61.
2. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;333:677-685.

3. Tanakol R. Obezite Tedavisinde Orlistat. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003;2:87-97.
4. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes. 1997;3:12-23.
5. A Ballinger. Orlistat in the treatment of obesity. Expert Opin Pharmacother. 2000;1:841-847.
6. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin treated-type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care. 2002;25:1033-1041.
7. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile, in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. Clin Therapeutics. 2003;25:1107-1122.
8. Muls E, Kolanowski J, Scheen E, Van Gaal L. The effects of orlistat on weight and serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:1713-1721
9. Bloch KV, Salles KF, Muxfeldt ES, da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight / obese patients: results of a randomized clinical trial. J Hypertens. 2003;21:2159-2165.
10. Varol E, Şahin M, Aslan SM, Özeydin M, Altınbaş A. Obez hastalarda kısa dönem orlistat tedavisinin plazma lipid düzeylerine etkisi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006;13:1-3
11. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. Am J Cardiol. 2002;89:229-231.
12. Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obes Res. 2001;9:599-604