

OBEZ BİREYLERDE ORLISTAT TEDAVİSİNİN KİLO KAYBI VE KAN LİPİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Yusuf ÖZKAN, Mehmet AKBULUT, Emir DÖNDER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 09.06.2000

The Effect of Orlistat Treatment on Weight Loss and Lipid Profiles With Obese Individuals

SUMMARY

Obesity is associated with an increased risk of coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and all-cause mortality. Because of this, obesity is accepted as a chronic disease which necessitate the long term treatment. In this study we aimed to evaluate the effect of orlistat a selective inhibitor of gastrointestinal lipase, on weight loss and lipid profiles of obese individuals.

The volunteers whose body mass index (BMI) higher than 30 Kg/m², admitted to Fırat Medical Center Endocrinology Clinic for weight loss were include in this study. They were treated by 120 mg orlistat 3 times a day and were on diet for 3 months.

Thirty patients (20 female, 10 male) with mean age 40.80 ± 10.7, were included in this study. Their average weight was 95.01 ± 17.89 kg, BMI: 36.43 ± 5.91 kg/m², fasting glucose level: 98.32 ± 14.01 mg/dl, 2-h plasma glucose level: 137.24 ± 41.97 mg/dl, total cholesterol: 212.08 ± 51.47 mg/dl, triglyceride 199.92 ± 83.45 mg/dl, LDL-cholesterol: 110.04 ± 41.68 mg/dl and HDL-cholesterol: 41.36 ± 13.90 mg/dl. After 3 month treatment: the body weight was: 87.72 ± 16.67 kg, BMI: 33.61 ± 5.46 kg/m², fasting glucose level: 90.28 ± 11.19 mg/dl, 2-h plasma glucose level: 125.28 ± 29.82 mg/dl, total cholesterol:153.72 ± 35.46 mg/dl, triglyceride: 126.80±38.38 mg/dl, LDL-cholesterol:89.40±25.80 mg/dl, and HDL cholesterol 44.80 ± 11.26 mg/dl and these changes were statistically significant. Steatorrea, abdominal distention and diarrhea were the most common side effects observed. The treatment was not stopped in any patient because of severe side effects.

In conclusion, orlistat decreased the body weight, BMI, fasting glucose, 2-h plasma glucose, total-cholesterol, LDL-cholesterol and TG levels and increased the HDL- cholesterol level significantly. The results of this study indicate that orlistat may be useful in hyperlipidemic obese individuals.

Key words: obesity, orlistat, blood lipid levels.

ÖZET

Obezite ile birlikte, koroner kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, lipid bozuklukları ile tüm mortalite nedenlerine bağlı risklerde bir artış görülür. Bu yüzden obezite uzun süreli tıbbi tedavinin gerekli olduğu kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Biz bu çalışmada gastrointestinal lipazı selektif olarak inhibe eden orlistat'ın obez bireylerde kilo kaybı ve kan lipid düzeylerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Fırat Tıp Merkezi Endokrinoloji polikliniğine obezite problemi ile müracaat eden, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30 Kg/m²'nin üzerindeki gönüllü şahıslar çalışmaya alındı. Hastalar diyet ve günde üç kez 120 mg orlistat'la 3 ay tedavi edildiler.

Çalışmaya 20'si kadın, 10'u erkek, yaş ortalamaları 40.80 ± 10.74 yıl olan toplam 30 hasta alındı. Tedavi öncesi hastaların ortalama; ağırlığı: 95.01 ± 17.89 kg, VKİ: 36.43 ± 5.91 Kg/m², AKŞ: 98.32 ± 14.01 mg/dl, TKŞ: 137.24 ± 41.97 mg/dl, Total kolesterol: 212.08 ± 51.47 mg/dl, TG: 199.92 ± 83.45 mg/dl, LDL-kolesterol: 110.04 ± 41.68 mg/dl ve HDL-kolesterol: 41.36 ± 13.90 mg/dl idi. Üç aylık tedavi sonunda ortalama; ağırlığı: 87.72 ± 16.67 kg, VKİ: 33.61 ± 5.46 Kg/m², AKŞ: 90.28 ± 11.19 mg/dl, TKŞ: 125.28 ± 29.82 mg/dl, Total kolesterol: 153.72 ± 35.46 mg/dl, TG: 126.28 ± 38.38 mg/dl, LDL-kolesterol: 89.40 ± 25.80 mg/dl anlamına bir

şekilde azaldı ve HDL-kolesterol: 44.80 ± 11.26 mg/dl olarak anlamlı bir şekilde arttı. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak Orlistat'la tedavi sonrasında hastaların, ağırlık, VKİ, AKŞ, TKŞ, T-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, HDL-kolesterolde ise artma gözlemlendi. Orlistat'ın özellikle hiperlipidemi ile birlikte olan obezite tedavisinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Obezite, Orlistat, Kan lipid düzeyleri.

GİRİŞ

Obezite, vücut yağ dokusunun normalden fazla olması olarak tanımlanır. Obezite prevalansı gittikçe artmaktadır. Bugün gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların % 25'i fazla kilolu, % 15'i obez, % 10'u ise morbid obez bireylerden oluşmaktadır (1).

Obezite ile birlikte, koroner kalp hastalıkları, inme, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, lipid bozuklukları ile tüm mortalite nedenlerine bağlı risklerde bir artış görülür (2-4). Obez hastaların çoğunda insülin fonksiyon bozukluğu ile karbonhidrat, lipoprotein ve trigliserid metabolizma bozukluğu vardır (5). Obez bireylerde tip 2 diabetes mellitus gelişmesi için göreceli risk, genel toplumun üç katından daha fazladır. Ayrıca koroner kalp hastalığı riski de obez bireylerde genel topluma oranla iki yada üç kat daha yüksektir. Bu yüzden obezite uzun süreli tıbbi tedavinin gerekli olduğu kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda obez şahıslarda kilo kaybı ile kan basıncının düştüğü, serum trigliseridleri, total ve LDL-kolesterolde azalma olduğu, HDL-kolesterolün arttığı, kan glukozunun azaldığı ve diabetes görülme veya glukoz toleransında bozulma riskinin düştüğü gösterilmiştir (2,6,7).

Biz bu çalışmada besinlerle alınan yağın emilimini azaltan, gastrointestinal lipaz inhibitörü olan orlistat'ın obezite tedavisindeki etkinliğini ve kan lipid düzeylerine olan etkisini görmeyi amaçladık

MATERYAL METOT

Fırat Tıp Merkezi Endokrinoloji polikliniğine kilo vermek için müracaat eden, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30 Kg/m^2 'nin üzerindeki gönüllü şahıslar çalışmaya alındı. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Diyet ve günde üç kez 120 mg orlistat'la 3 ay tedavi edildiler. Çalışmanın başlangıcında ve 3 ay sonra tüm katılımcıların; fizik muayeneleri yapıldı ve ayrıca

boy, kilo, VKİ'leri, Açlık Kan Şekeri (AKŞ), Tokluk Kan Şekeri (TKŞ, 75 gram glukoz içimini takiben 2 saat sonra), Total kolesterol, Trigliserid (TG), LDL-kolesterol ve HDL-kolesterolleri ölçüldü.

İstatistik: Tedavi öncesi ile tedavi sonrasında farklılığının değerlendirilmesinde Paired-Samples T testi kullanıldı. Tüm işlemler bilgisayarda SPSS programında gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20'si kadın, 10'u erkek, yaş ortalamaları 40.80 ± 10.74 yıl olan toplam 30 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların, 7'sinde (% 23.3) hipertansiyon, 2 hastada diabetes (% 6.6, 1 hasta daha önce diabetes tanısı almış hasta, 1 hasta ise yapılan glukoz tolerans testi ile tanı konulan hasta), 9 hastada ise bozulmuş glukoz tolerans testi (% 30) vardı.

Çalışmaya alınan hastalarda ortalama ağırlık: 95.01 ± 17.89 kg, VKİ: $36.43 \pm 5.91 \text{ Kg/m}^2$, AKŞ: 98.32 ± 14.01 mg/dl, TKŞ: 137.24 ± 41.97 mg/dl, Total kolesterol: 212.08 ± 51.47 mg/dl, Trigliserid: 199.92 ± 83.45 mg/dl, LDL-kolesterol: 110.04 ± 41.68 mg/dl, HDL-kolesterol: 41.36 ± 13.90 mg/dl, sistolik kan basıncı: 135.60 ± 11.57 mmHg, diastolik kan basıncı: 79.20 ± 9.30 mmHg idi.

Üç aylık tedavi sonunda ortalama ağırlık: 87.72 ± 16.67 kg, VKİ: $33.61 \pm 5.46 \text{ Kg/m}^2$, AKŞ: 90.28 ± 11.19 mg/dl, TKŞ: 125.28 ± 29.82 mg/dl, Total kolesterol: 153.72 ± 35.46 mg/dl, Trigliserid: 126.28 ± 38.38 mg/dl, LDL-kolesterol: 89.40 ± 25.80 mg/dl, HDL-kolesterol: 44.80 ± 11.26 mg/dl, sistolik kan basıncı: 125.20 ± 7.37 mmHg, diastolik kan basıncı: 74.00 ± 7.07 mmHg oldu.

Üç aylık orlistat + diyet tedavisi ile vücut ağırlığında % 8.42'lik ($p < 0.001$), VKİ % 8.39'lük ($p < 0.01$), AKŞ'inde % 8.17'lik ($p < 0.01$), TKŞ'inde % 8.71'lik ($p < 0.01$), Total kolesterolde % 27.52'lik ($p < 0.001$), TG'de % 36.83'lük ($p < 0.001$), LDL-kolesterolde % 18.75'lik ($p < 0.001$), sistolik kan basıncında % 7.4'lük ($p < 0.05$), diastolik kan

basıncında % 7.4'lük ($p<0.05$), diastolik kan basıncında % 6.32'lik ($p<0.05$) azalma, HDL-kolesterolde ise % 8.31'lik ($p<0.01$) artış görüldü. Tablo-1 de tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler

kilogramlık ağırlık kaybının hipertansif kişilerde hem sistolik hem de diastolik kan basıncını % 20 oranında düşürdüğü gösterilmiştir(11,12). Orlistat'la yapılan çalışmalarda birinci yıl ve ikinci yıl sonunda

Tablo-1: Orlistat tedavisi ile meydana gelen değişiklikler.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişiklik	p
Ağırlık (Kg)	95.01 ± 17.89	87.72 ± 16.67	% 8.42 ↓	P<0.001
VKİ (Kg/m ²)	36.43 ± 5.91	33.61 ± 5.46	% 8.39 ↓	P<0.01
AKŞ (mg/dl)	98.32 ± 14.01	90.28 ± 11.19	% 8.17 ↓	P<0.01
TKŞ (mg/dl)	137.24 ± 41.97	125.28 ± 29.82	% 8.71 ↓	P<0.01
Total-kolesterol (mg/dl)	212.08 ± 51.47	153.72 ± 35.46	% 27.52 ↓	P<0.001
TG (mg/dl)	199.92 ± 83.45	126.28 ± 38.38	% 36.83 ↓	P<0.001
LDL-kolesterol (mg/dl)	110.04 ± 41.68	89.40 ± 25.80	% 18.75 ↓	P<0.001
HDL-kolesterol (mg/dl)	41.36 ± 13.90	44.80 ± 11.26	% 8.31 ↑	P<0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135.60 ± 11.57	125.20 ± 7.37	% 7.4 ↓	P<0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.20 ± 9.30	74.00 ± 7.07	% 6.32 ↓	P<0.05

görülmektedir.

Yağlı dışkılama, karında şişkinlik, ishal en sık görülen yan etkilerdi. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Obezite ile birlikte tüm mortalite nedenlerine bağlı risklerde artış görülmesinden dolayı, uzun süreli tıbbi tedavinin gerekli olduğu kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1-4).

Orlistat, strobotomyces toxytricini tarafından üretilen Lipstatinin kimyasal olarak sentezlenmiş hidrojenize türevidir. Bu madde gastrik, pankreatik ve karboksilester lipazın güçlü bir inhibitörüdür (8). Oral yolla verildiğinde ince barsak lümeninde etki göstererek trigliseridlerin hidrolizini azaltmaktadır. Diyetdeki yağın emiliminde doza bağımlı bir azalma oluşturur. Günde üç kez 120 mg verilmesi diyetdeki yağ emilimini % 30 oranında inhibe etmektedir (9). Yapılan çalışmalarda orlistat tedavisinin kilo kaybında plaseboya üstün olduğu, dozaja bağlı olarak total kolesterolde, LDL-kolesterolde, Trigliseridlerde azalma, HDL-kolesterolde artış sağladığı gösterilmiştir (10).

Major kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus ve hiperlipidemiler üzerinde kilo kaybının sağlık açısından faydalı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (1,2). Ağırlık kaybı, zayıf ya da obez, normotansif ya da hipertansif olsun tüm bireylerde kan basıncını düşürme eğilimindedir. 11

hem sistolik, hem de diastolik kan basıncında plaseboya göre daha fazla düzelme olduğu görülmüştür (10). Bu çalışmada üç aylık tedavi sonrasında sistolik kan basınçlarında % 7.4'lük, diastolik kan basınçlarında % 6.32'lik azalma olduğunu gözledik.

Genel olarak artan obeziteye tüm vücut insülin duyarlılığında azalma eşlik eder ve özellikle abdominal yağ depolanması glukoz intoleransı ile güçlü bir ilişki gösterir. Obezite tedavisi, başta insülin duyarlılığında ve glisemi kontrolünde düzelme olmak üzere çok önemli klinik yararlar sağlamaktadır (2,13). Ağırlık kaybı, fazla kilolu ve obez normoglisemik bireylerde açlık glukozunda, açlık insülin düzeyinde ve kilolu tip 2 diabetik hastalarda HbA_{1c} düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (2).

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) belirgin kilo kaybının açlık hiperglisemisinde belirgin bir azalma, hatta minimal bir ağırlık kaybının glisemik kontrolde düzelmeye neden olduğunu göstermiştir (14). Wing ve arkadaşları % 5'lik bir ağırlık kaybının HbA_{1c}'de % 0.6'lık bir azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir (15). Orlistat'la yapılan çalışmalarda, hastaların % 49'unun başlangıç ağırlıklarının % 5'inden daha fazlasını kaybettikleri, plasebo grubunda ise sadece % 23'nün % 5'lik bir ağırlık kaybettikleri gözlenmiştir. Bu çalışmada orlistatla tedavi edilen hastaların açlık kan glukozunda plaseboya oranla anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda literatürdeki bilgilere benzer şekilde, AKŞ'lerinde % 8.17'lik, TKŞ'lerinde % 8.71'lik bir azalma gözledik.

Kilo kaybının, total kolesterolü % 18, LDL-kolesterolü % 22, trigliseridleri % 44 oranında azalttığı ve HDL-kolesterolü % 27 oranında artırdığı bildirilmiştir (2). Orlistatla yapılan bir çalışmada doza bağımlı olarak total kolesterol % 4-11, LDL-kolesterol % 5-10 oranında azalmıştır. Reistma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, postprandial trigliseridininin % 27 oranında, şilomikronlarda ise % 19 oranında azaldığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda Total kolesterolde % 27.52'lik, TG'lerde % 36.83'lük, LDL-kolesterolde % 18.75'lik azalma, HDL-kolesterolde ise % 8.31'lik artış görüldü.

Orlistat tedavisine bağlı yan etkiler genel olarak, akışkan dışkılama, karın ağrısı, gaz, gazla

birlikte dışkı kaçırma, ani dışkılama isteği olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda yan etkiler hafif ve geçici olarak tanımlanmakta ve hastaların yaklaşık % 5'i yan etkiler nedeni ile çalışmayı bıraktığı bildirilmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda yan etkilerden gastrointestinal semptomlar ön planda idi ve hiçbir hastada tedaviyi yarıda bırakmayı gerektirecek kadar şiddetli olmadı.

Sonuç olarak; Orlistat'la tedavi sonrasında hastaların, ağırlık, VKİ, AKŞ, TKŞ, T-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, HDL-kolesterolde ise artma gözlemlendi. Orlistat'ın özellikle hiperlipidemi ile birlikte olan obezite tedavisinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on obesity (Geneva 3-5 June, 1997) Geneva: WHO.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, NHLBI; 1998.
3. Stevens J, Cai J, Pamuk E, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998; 338:1-7.
4. Lee I, Manson J, Hennekens C, et al. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA.* 1993; 270:2823-2828.
5. Despres J-P, Krauss RM. Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of obesity*, New York, NY: Marcel Dekker; 1998; 31-40.
6. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int. J. Obesity.* 1992; 16:397-413.
7. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obesity Res.* 1995; 3 (suppl 2): 211-216.
8. Hogan S, Fileury A, Hadvary P. Studies on the anti-obesity activity of tetrahydrolipstatin, a potent and selective inhibitor of pancreatic lipase. *International Journal of Obesity*, 1987; 11 (suppl.3): 35-42.
9. Guarciolini R. Mode of action of orlistat. *International Journal of Obesity*, 1997; 21 (suppl.3): 12-23.
10. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New England Journal of Medicine* 1992; 327:1350-1355.
11. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of CHD in women. *New England Journal of Medicine* 1990; 333:882-889.
12. Reitsma JB, Cabezas MC, De Bruin TWA, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43:293-298.
13. Maggio C, Pi-Sunyer X. The prevention and treatment of obesity: Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20:1744-1766.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 7: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 1990;39:905-912.
15. Wing R, Koeske R, Epstein L, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1987;147:1749-1753.
16. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomised double-blind study. *Diabetes Care.* 1998 Aug 21; 8; 1288-1294.
17. Drent M & Van der Veen. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1993; 17:241-244.
18. Drent M, Larsson I, William-Olsson T. Orlistat, a lipase inhibitor in the treatment of human obesity; a multiple dose study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995; 19: 221-226.