

# Obez hastalarda kısa dönem (1 aylık) orlistat tedavisinin plazma lipid düzeylerine etkisi

Ercan Varol\*, Mehmet Şahin\*\*, S Murat Aslan\*\*\*, Mehmet Özeydin\*\*\*, Ahmet Altınbaş\*\*\*

\* Isparta Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Isparta

\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Isparta

\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Isparta

## Özet

Kısa dönem, 1 aylık orlistat tedavisinin lipid profili üzerine etkisini araştırmak. Onüç obez hastada düşük kalorili diyetle ilave olarak günde 3 kez 120 mg orlistat verildi. Başlangıç ve 1 ay sonraki plazma lipid düzeylerine bakıldı. Trigliserid (TG) seviyesi  $169.9 \pm 62.7$  mg/dl den  $156.6 \pm 60.4$  mg/dl'ye ( $p<0.05$ ), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesi  $137.7 \pm 17.5$  mg/dl den  $136.1 \pm 17.2$  mg/dl'ye ( $p<0.05$ ) ve total kolesterol (TK) seviyesi  $222.1 \pm 47.3$  mg/dl den  $220.8 \pm 47.6$  mg/dl seviyesine düştü ( $p<0.05$ ). Azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı idi. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesindeki artış anlamlı değildi ( $36.5 \pm 2.7$  mg/dl den  $36.9 \pm 2.4$  mg/dl'ye;  $p=0.09$ ). Orlistat kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak 1 aylık kısa dönemde lipid profili üzerine olumlu etkiye sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, Orlistat, Kolesterol, Trigliserid

## Abstract

### Effect of short term (1 month) orlistat treatment on plasma lipid levels in obese patients

The aim of the study is to investigate the effect of a short term 1-month orlistat treatment on lipid profile in obese patients. Orlistat was administered three times 120 mg in a day in conjunction with a reduced calorie diet in 13 obese patients. Plasma lipid levels were determined at beginning and 1 month later. The triglyceride level decreased from  $169.9 \pm 62.7$  mg/dl to  $156.6 \pm 60.4$  mg/dl ( $p<0.05$ ), low density lipoprotein cholesterol level decreased from  $137.7 \pm 17.5$  mg/dl to  $136.1 \pm 17.2$  mg/dl ( $p<0.05$ ) and total cholesterol level decreased from  $222.1 \pm 47.3$  mg/dl to  $220.8 \pm 47.6$  mg/dl ( $p<0.05$ ). The changes were statistically significant. The increase in high density lipoprotein cholesterol levels was not statistically significant ( $36.5 \pm 2.7$  mg/dl to  $36.9 \pm 2.4$  mg/dl;  $p=0.09$ ). Orlistat has a beneficial effect on lipid profiles in 1 month short term period in obese patients regardless of weight loss.

**Key words:** Obesity, Orlistat, Cholesterol, Triglyceride

## Giriş

Bir antiobezite ilacı olan orlistat non-sistemik etkisi ile bağırsaktaki gastrointestinal lipaz aktivitesini inhibe etmekte ve diyetdeki yağların emilimini üçte bir oranında azaltmaktadır (1,2). Orlistat hem kilo kaybına ve bunun sonucunda total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya hem de kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak TK, LDL-K VE TG düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır (3-8). Bu bulgular orlistat'ın uzun dönem (6 ay – 2 yıl) kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Bizim bilgimize göre ilacın kısa dönem, bir aylık kullanımının lipid profili üzerine etkisini araştıran bir araştırma yoktur. Bu çalışma bu amaçla planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Isparta Devlet Hastanesi iç hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran 13 obez hasta çalışmaya alındı. Onsekiz yaş üstünde, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üstünde olan ve son 3 ayda kilo kaybı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Son 6 ay içerisinde sigara bırakma öyküsü olanlar, önemli tıbbi veya psikiyatrik hastalığı olanlar, lipoprotein metabolizmasını etkileyecek ilaç alanlar ( statin, fibrat vb.) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma açık kontrol grubu olmayan bir çalışma olarak planlandı. Amaç orlistat'ın obez hastalarda 1 aylık kısa dönemde lipid profili üzerine etkisini araştırmaktı. Bütün hastaların "bilgilendirilmiş olur" u ve yerel etik kurulun onayı alındı. Daha önce lipid metabolizmasını etkileyen ilaç almayan ve düşük kalori diyetinde olmayan 13 hastaya öncelikle ilk 4 hafta boyunca düşük kalorili diyet uygulandı (toplam kalorinin % 30'u yağ). Dört hafta sonra obezitenin

**Yazışma Adresi:** Dr. Ercan Varol  
Turan Mah. 126.Cad. Okur Sitesi No: 22/14 32040, Isparta  
Tel: (90) 532 346 8258  
Fax: (90) 246 232 4510  
E-mail: drercanvarol@yahoo.com

organik bir nedenini araştırmak amacıyla, hikaye, fizik muayene, VKİ tesbiti, elektrokardiyogram, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile tiroid fonksiyon testleri bakıldı. Hastalara düşük kalorili diyetle ek olarak günde 3 defa yemeklerle birlikte 120 mg orlistat kapsül tedavisi eklendi. Dört hafta sonra tekrar hematolojik ve biyokimyasal parametrelere bakıldı. TK, TG ve HDL-K düzeyleri Abbott Aeroset kitleri ile Abbott Aeroset otoanalizöründe ölçüldü. LDL-K düzeyleri, bütün hastalarımızda TG düzeylerinin 400 mg/dl den küçük olması nedeniyle, Friedewald formülü [ $LDL-K=TK-(HDL-K+TG/5)$ ] uygulanarak hesaplandı.

İstatistik: Bütün değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Veriler SPSS istatistik programına yüklendi ve istatistiksel değerlendirmeler eşleştirilmiş örnekler için Wilcoxon eşleştirilmiş işaret testi uygulanarak yapıldı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması  $39.4 \pm 4$  olan, 4'ü erkek (%31), 13 hasta alındı. Bütün hastalar çalışmayı tamamladı ve hiçbir hastada ilaca bağlı yan etki görülmedi. Ortalama VKİ başlangıçta  $33.4 \pm 1.6$  iken 1 aylık tedavi sonunda  $33.3 \pm 1.5$  bulundu (Tablo 1). Total kolesterol seviyesi  $222.1 \pm 47.3$  mg/dl den  $220.8 \pm 47.6$  mg/dl' ye düştü ( $p < 0.05$ ). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. TG düzeyleri  $169.9 \pm 62.7$  mg/dl' den  $156.6 \pm 60.4$  mg/dl seviyesine azaldı ( $p < 0.05$ ). Fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. LDL-K düzeyi  $137.7 \pm 17.5$  mg/dl' den  $136.1 \pm 17.2$  mg/dl' ye düştü ( $p < 0.05$ ). Bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı idi. HDL-K düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı ( $36.5 \pm 2.7$  mg/dl den  $36.9 \pm 2.4$  mg/dl' ye;  $p=0.09$ ). 1 aylık tedavi sonucunda sadece TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $101.3 \pm 12.6$  mg/dl den  $97.7 \pm 12.9$  mg/dl' ye;  $p < 0.05$ ). 1 aylık kısa dönem günde üç kez 120 mg orlistat tedavisi sürecinde VKİ değerlerinde istatistiksel olarak belirgin değişiklik olmadı ( $33.4 \pm 1.6$  vs  $33.3 \pm 1.5$ ;  $p=0.2$ ).

Tablo 1: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası izlem parametreleri.

	0. ay	1. ay	P değeri
TK (mg/dl)	$222.1 \pm 47.3$	$220.8 \pm 47.6$	$< 0.05$
TG (mg/dl)	$169.9 \pm 62.7$	$156.6 \pm 60.4$	$< 0.05$
LDL - K (mg/dl)	$137.7 \pm 17.5$	$136.1 \pm 17.2$	$< 0.05$
HDL - K (mg/dl)	$36.5 \pm 2.7$	$36.9 \pm 2.4$	0.09
AKŞ (mg/dl)	$101.3 \pm 12.6$	$97.7 \pm 12.9$	$< 0.05$
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$33.4 \pm 1.6$	$33.3 \pm 1.5$	0.2

TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein

kolesterol, HDL - K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, AKŞ: Açlık kan şekeri, VKİ: Vücut kütle indeksi

### Tartışma

Orlistat'ın 2 yıllık (3-5), 1 yıllık (6,7) ve 6 aylık (8) gibi uzun dönem kullanımını içeren çalışmalarda orlistat'ın kilo kaybına ve TK, LDL - K ve TG düzeylerinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmalarda LDL-K deki azalmanın hem kilo kaybından hem de kilo kaybından bağımsız bir mekanizma sonucunda olduğu vurgulanmıştır (9). Kısa dönem (3 aylık) yapılan tek çalışma Bloch KV ve arkadaşları (10) tarafından yapılmıştır. 3 aylık kısa dönem orlistat tedavisi ile orlistat grubunda total kolesteroldeki azalma plasebo grubundan fazla olmuştur (sıra ile  $0.85$  mmol/l ve  $0.56$  mmol/l;  $p=0.05$ ). TG ve HDL-K düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Biz araştırmamızda orlistatın kısa dönem (1 aylık) kullanımının kilo kaybından bağımsız olarak lipid düzeyleri üzerine direkt bir etkisi olup olmadığını araştırdık. Sonuçta 1 aylık kısa dönemde TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlandı. HDL-K düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik yoktu. AKŞ düzeylerinde de anlamlı azalma sağlandı. VKİ değerlerinde de anlamlı bir değişiklik yoktu. Bağırsak epitelindeki serbest yağ asitleri şilomikron sentezinde rol oynamaktadır (11). Orlistat tedavisiyle bağırsaktaki serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalma, sonuçta da şilomikron ve buna bağlı olarak TG konsantrasyonunda azalma olabilir. Çalışmamızda da belirgin kilo kaybı olmadan TG ve LDL - K düzeylerinde azalma oldu. Wierzbicki ve arkadaşları (12) Tip V hiperlipidemili, VKİ  $> 30$  olan ve maksimum düzeyde fibrat-statin kombinasyonu alan 5 hastanın tedavisine ek olarak orlistat eklemişler ve fibrat-statin tedavisine eklenen orlistat ile TG konsantrasyonunda ek % 35 azalma sağlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada orlistat 6 ay kullanılmıştır. Orlistatın hangi mekanizma ile TK ve LDL-K de azalma sağladığı da açık değildir. Mittendorfer B ve arkadaşları (13) orlistat'ın obez hastalarda diyetle alınan kolesterolün emilimini % 25 oranında azalttığını göstermişlerdir. Kolesterol misel içine yerleşmiş olarak bağırsak epitelinden emilir. Orlistat yağ emilimini engelleyerek misel oluşumunu ve dolayısıyla da kolesterol emilimini azaltabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmadaki orlistat'ın kolesterol emilimini azaltma oranı (%25), daha önce rapor edilen yağ emilimini azaltma oranına (%30) yakındır (1,2).

Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analiz orlistat'ın

hem fazla kiloları azalttığı hem de kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak serum lipid profilini olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur (14). Muhtemelen orlistat kolesterol emilimini azaltarak etki göstermektedir. Biz çalışmamızda 1 aylık orlistat kullanımı ile daha kilo kaybı başlamadan, TK, LDL – K ve TG düzeylerinin azaldığını gösterdik. Orlistat'ın lipid profili üzerindeki olumlu etkileri ve bunun mekanizması daha büyük çalışmalarla araştırılmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB & Patel IH Retrospective population-based analysis of the dose response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82–85.
2. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disorder* 1997; 21 (suppl.3): S12–S23
3. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomized placebo – controlled trial of orlistat of weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352; 167 – 172
4. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235–242.
5. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance and impaired cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 8: 49–61.
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: 1033-41.
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: 1107-22.
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: 1713-21
9. Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet ( 30 % of calories from fat) on plasma lipids, glucose and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 961–964.
10. 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(11): 2159-65.
11. van Greevenbroek MM, de Bruin TW. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 1998; 141(suppl 1): S9–S16.
12. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 229–31.
13. Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001; 9: 599-604
14. Hutton B, Ferguson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systemic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1461-8