

## Bölüm 13

### OBEZİTE TEDAVİSİNDE ORLİSTAT

Bünyamin AYDIN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Obezite vücut yağ miktarının sağlığı bozacak şekilde aşırı ve anormal birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi indükleyen bir dizi risk faktörünün ve kronik hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Önlenabilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yaşam kalitesine etkileri ve ortaya çıkarttığı sorunlar nedeniyle tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır. Bu nedenle, kilo kontrolü morbidite ve mortalitenin azaltılmasında oldukça önem arz etmektedir (1). Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi ve vücut yağı ölçümü gibi çeşitli obezite endeksleri önerilmesine rağmen BMI obezitenin tanı ve tedavisi için bir endeks olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Diyet ve fiziksel aktiviteyi geliştirmeye yönelik yaşam tarzı tedavileri, obezite için ilk basamak tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bunlar başarısız olursa anti-obezite ilaçları yardımcı tedavi olarak önerilmektedir. Mevcut anti-obezite ilaçları yetişkinlerde kronik kilo yönetimi için BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> olan veya BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olup diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi veya uyku apnesi gibi en az bir komorbid rahatsızlığı olan kişilere önerilmektedir (3). Şu anda phentermine, orlistat, phentermine/topiramate extended release, lorcaserin, naltrexone sustained release/bupropionand liraglutide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış anti-obezite ilaçlarıdır. Yağ absorpsiyonunu azaltan orlistat hariç diğer ilaçlar, santral sinir sistemi aracılığıyla iştahı azaltıp, tokluk hissini artırarak etki göstermektedir (4).

Orlistat, pankreatik ve gastrik lipazları inhibe ederek etki eder. Diyetle alınan yağdaki trigliseritler (TG) yağ asitlerine ayrılamaz. Diyetle alınan yağın ortalama %30'unun emilimini inhibe eder. Bu yağın emilimini azaltır, sindirilmemiş yağ

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD. aydinbunyamin@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2059-1074

## ORLISTATIN GÜVENİLİRLİĞİ

Genel olarak, orlistat güvenli bir ilaçtır ve klinik çalışmalarda bildirilen genel advers olayların (AE) sıklığı, plasebo ile tedavi edilen katılımcılara benzerdir. Bunun istisnası, orlistat kullanıcıları arasında en yaygın olarak bildirilen AE' ler olan yağlı lekelenme, akıntılı flatus, fekal aciliyet, yağlı dışkı, karın ağrısı ve dışkı inkontinansı içeren gastrointestinal rahatsızlıklardır. Bu AE' lerin insidansları diyetle artan yağ alımıyla artar (28) ve psyllium lifi eklenerek azaltılabilir (29). Gastrointestinal AE 'lerin sıklığı da zamanla iyileşir.

## SONUÇ

Diyet ve egzersizle tamamlayıcı bir tedavi olarak orlistatın eklenmesi obezitenin neden olduğu metabolik hastalıklarla ilişkili sağlık risklerini azaltma adına etkili olabilir. Obezite tedavisinde orlistat potansiyel olarak erken dönemde bile önemli bir rol oynayabilir. Hipotiroidi tanısı ile levothyroxin replasman tedavisi alan obez hastalara orlistat başlanması durumunda bu iki ilacın en az 4 saat ara ile alınması ve tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler açısından yakın izlenmesi gerekmektedir. Genel olarak, orlistat güvenli bir ilaçtır.

## KAYNAKLAR

1. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM: Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6:117–120.
2. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014;7(2):96–101.
3. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am*. 2018 Jan;102(1):135-148.
4. Srivastava, G., Apovian, C. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol* **14**,12–24 (2018).
5. Cahill A, Lean MEJ: Review article: malnutrition and maltreatment: a comment on orlistat for the treatment of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13, 997–1002.
6. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N. & Sjostrom, L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27, 155–161 (2004).
7. Heymsfield, S. B. et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch. Intern. Med*. 160, 1321–1326 (2000).
8. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in JAMA. 2016 Sep 6;316(9):995]. *JAMA*. 2016;315(22):2424-2434.

9. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients: European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 352:167–172, 1998.
10. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr;11(4):361-71.
11. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 1288-1294, 1998.
12. Bachman PO, Dahl DB, Brechtel K, et al. Orlistat improves insulin sensitivity in obese intentionally weight maintaining subjects. *Diabetes Res Clin Prac* 50: (Suppl 1): 70, 2000.
13. Despres JL, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334:952- 957.
14. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 1992;19 ((1 suppl)) I61- I66.
15. Muls, E., Kolanowski, J., Scheen, A. & Van Gaal, L. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* 25, 1713–1721 (2001).
16. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007 Dec 8;335(7631):1194-9. Epub 2007 Nov 15. Erratum in: *BMJ.* 2007 Nov 24;335(7629).
17. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Guo J, Wu SQ, Ye XF, Xu JF, He J. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(6):e39062.
18. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes – a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
19. Mannucci E, Dicembrini I, Rotella F, Rotella CM. Orlistat and sibutramine beyond weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 Jun;18(5):342-8.
20. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012;176:S44–S54.
21. Sartorio A, Lafortuna CL, Vangeli V, et al. Short-term changes of cardiovascular risk factors after a non-pharmacological body weight reduction program. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:865-9.
22. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, et al. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
23. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002;10:642-50.
24. Brook RD, Bard RL, Glazewski L, et al. Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol* 2004;93:1012-6.

25. Chiffolleau A, De Mallmann V, Lambert J, Bodin X. Interaction between orlistat and levothyroxine: a first French case report. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(1):1-1.
26. Benvenga S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 607446.
27. Madhava K, Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Sep;17(6):492.
28. Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr*. 1992 Jan;55(1 Suppl):309S-313S.
29. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). *Int J Obes*. 2001;25:1095-9.