

DOPRINOS ORLISTATA METABOLIČKOJ RAVNOTEŽI GOJAZNIH OSOBA

Sažetak: U savremenom svetu, gojaznost predstavlja značajan zdravstveni problem jer doprinosi oboljevanju drugih sistema u organizmu, pre svih kardiovaskularnog. Broj gojaznih osoba se uvećava u svim starosnim populacijama. Metodi regulisanja metaboličkih procesa i redukcije telesne mase su brojni. Iako različiti, oni nastoje da uvažavaju individualnu varijabilnost i prilagođeni su osobi pojedinačno. Brojni lekovi su dostupni za redukciju telesne mase i uspostavljanje metaboličke ravnoteže. Primena nekih od njih daje zadovoljavajuće rezultate.

Pregledano je i praćeno 49 osoba oba pola, prosečne starosti 41.5 godina, sa indeksom telesne mase 37.75 ± 0.79 kg/m² ($X \pm SE$, raspon 31-40). Šestomesečna primena orlistata uz dijetu 1000 Cal/dan, doprinela je umanjenju BMI na 26.22 ± 0.66 ($p < 0.05$), raspon: 25-33 kg/m², što predstavlja smanjenje od 30.54% ($p < 0.05$), raspon: 25-33 kg/m². Nije potvrđena linearna korelacija između godina ispitanika i njihovog BMI ($rx_y: 0.21$). Rezultati su ukazali da su kvalitet glikoregulacije, kao i lučenje insulina i C peptida bolji posle terapije orlistatom.

Ukupni holesterol seruma ispitanika vrednosti 7.52 mM/L ± 0.42 ($X \pm SE$; raspon: 5.86-12.2mM/L), posle primene orlistat-a smanjio se na 6.20 mM/L ± 0.22 (raspon: 5.26-7.60), bez primene eulipemika.

Frakcija holesterola niske gustine (LDL), koja je bila povećana pre terapije 4.66 ± 0.38 ($X \pm SE$; raspon: 2.88-6.42), posle primene leka (3.26 ± 0.20 ; raspon: 2.6-4.36) je smanjila koncentraciju. Klinički efekat orlistata (2x120mg) je povoljan: doprinosi uspostavljanju ravnoteže u metaboličkom sindromu, kao i smanjenju faktora rizika.

Ključne reči: gojaznost, insulin, lipidni status.

Summary: In this modern world, the obesity is very important health problem, because it enriches the risk factors for comorbidity in human beings, at first for cardiovascular and central nervous system, but for the others, also. The number of obese persons has increasing incidence as well as the prevalence all over the world in different ages. The methods suggested in regulation the metabolism and the body mass reduction are numerous, very often adapted to the individual condition of someone. There are many medicaments, recommended in obese persons treating and maintaining the metabolic balance, but only few of them are successful.

After clinical examination, 49 persons of both sexes, average age of 41.5 y, have been followed.

Before the therapy, which was applied, body mass index (BMI), was 37.75 ± 0.79 kg/m² ($X \pm SE$, range 31-40). But, during six month period, both therapy and the diet containing 1000 Cal/per day BMI decreased (26.22 ± 0.66 ($p < 0.05$), range: 25-33 kg/m², that means the reduction of 30.54%), without correlation between the persons' ages and their BMI ($rx_y: 0.21$). The quality of gluoregulation as well as the plasma insulin and C peptide levels became better after therapy.

Total cholesterol serum level serum (7.52 mM/L ± 0.42 ($X \pm SE$; range: 5.86-12.2mM/L), decreased after orlistat (6.20 mM/L ± 0.22 (range: 5.26-7.60), without antilipemic medicaments. Low density cholesterol (LDL) (4.66 ± 0.38 ($X \pm SE$; range: 2.88-6.42), diminished after therapy to 3.26 ± 0.20 (range: 2.6-4.36).

We found that 24 months of treatment with the lipase inhibitor orlistat reduces weight in abdominally obese subjects, and can improve glucose-insulin homeostasis. The whole clinical effect with orlistat in doses of 120 mg twice day has beneficial effect.

Key words: obesity, insulin, plasma lipids level.

* Prof dr S. Đurica, Interna klinika KBC „Zvezdara” – Beograd, Ul. Preševska br 31.
E-mail: đurica@EUnet.yu

Gojaznost je stanje patološkog uvećanja mase masnog tkiva. Prevalencija gojaznih osoba u svetu raste, češće u populaciji žena, u siromašnijim slojevima društva, a u porastu je i kod dece i adolescenata (1). Broj gojaznih osoba u svetu se povećao od 14.5%, (1976-1980), na 30.5% u periodu 1999-2000. godine (*National Health and Nutritional Examination Surveys, NHANES*).

Gojaznost se potvrđuje različitim metodima, ali najčešće primenjujemo određivanje telesnog indeksa mase (*body mass index, BMI*), kao i promenu obima struka, kod abdominalnog oblika gojaznosti (cm). Matematički izraz BMI je telesna masa/visina osobe² (kg/m²). Normalne vrednosti BMI su od 18.5-24.9 kg/m². Gojaznost odraslih osoba je definisana kao BMI = 30 kg/m² i zahteva medicinski pristup, analizu uzroka nastanka gojaznosti i svih oblika komorbiditeta (2). Kod gojaznih osoba sa patološkom glikoregulacijom komorbiditet sa arterijskom hipertenzijom, značajno je veći kao i sa ubrzanom ateromatozom, hiperlipidemijom (3), najčešće tip IIb (4) sa rizikom da nastane i ispolji se insulinska rezistencija. Životni vek gojaznih osoba je kraći zbog patološkog starenja, ubrzanog štetnim delovanjem pomenutih faktora rizika. Redukcijom telesne mase, štetno delovanje faktora rizika se smanjuje, produžava se dužina i kvalitet života obolelih osoba.

Smanjenje telesne mase gojaznih osoba obolelih od *Diabetes mellitus* (DM) typ II (NDDM), ali i kod onih, koji imaju metabolički sindrom tj. patološku glikoregulaciju (DM typ III), doprinosi uspostavljanju bolje metaboličke ravnoteže. U cilju smanjenja telesne mase primenjuju različiti metodi. Jedan od njih je primena orlistata. Selektivnim inhibisanjem delovanja lipaze gastrointestinalnog trakta, orlistat sprečava razgradnju masti, smanjuje njihovu resorpciju za 30% i doprinosi gubitku telesne mase. Ovakvim delovanjem mogao bi da doprinese regulisanju metaboličkog sindroma gojaznih osoba.

Cilj

Cilj istraživanja je da ispita i proceni klinički doprinos orlistata na redukcije telesne mase, koncentracije insulina i C-peptida seruma, HbA1C obolelih kao i njihov lipidni status.

Materijal i metodi:

a) pacijenti: Pregledano je i praćeno 49 osoba oba pola (27 ženskog i 22 muškog pola, prosečne starosti 41.6 g ±2.26 (raspon: 26-52). Kod svih ispitanika je u jutarnjim satima određena koncentracija glikoze u krvi našte, a zatim urađen oralni test tolerancije glikoze (oGTT primenom 75.0 g glikoze). Porast glikemije 8.8 -10 mM/L 60.minuta testa i aplatirana kriva 120.minuta testa (=7.1 mM/l) bili su kriterijumi potvrđivanja patološke glikoregulacije.

Svi ispitanici su potpisali saglasnost za primenu orlistata i korišćenje uzoraka njihovih seruma za dalje analize. Orlistat (Xenical® caps a 120 mg) primenjen je 2x1, najkasnije 60 minuta od početka obroka, tokom 24 nedelje, uz dnevni unos 1000 kalorija na dan i uobičajene fizičke aktivnosti (odlazak na posao, šetnja). Obim struka na početku i posle 24 nedelje primene orlistata mereni su u skladu sa preporukom *International Diabetes Federation* (IDF, 2006).

b) Koncentracija insulina i C-peptida određivane su našte. Dobijene vrednosti tumačene su u rasponu normalno očekivanih koncentracija, za primenjeni metod (6-27 U/L za insulin, odnosno 0.9-4 ng/ml za C-peptid).

c) Hemoglobin A1C je analiziran u jutarnjim satima. Sve vrednosti veće od 6.2% smatrane su patološkim, a veće od 8% karakterističnim za DM typ II.

d) Lipidni status je procenjen na osnovu analiza koncentracije ukupnog holesterola, frakcije niske gustine (LDL), lipoproteina visoke gustine (HDL) i triglicerida u serumu.

e) Koncentracija enzima jetre, gama-glutamil transaminaza (GT) proverena je svim ispitanicima pre i posle primenjene terapije.

f) Statistička obrada podataka obavljena je parametrijskom statistikom, a značajnost zapaženih razlika u istoj grupi, jednosmernim varijansnim količnikom.

Rezultati:

a) Redukcija telesne mase

Indeks telesne mase (BMI) pre lečenja bio je $37.75 \pm 0.79 \text{ kg/m}^2$ ($X \pm SE$, raspon 31-40), što odgovara gojaznosti II stepena, u skladu sa kategorizacijom Svetske zdravstvene organizacije (WHO, 1997). Šestomesečna primena orlistata uz dijetu 1000 Cal/dan, doprinela je umanjenu BMI na 26.22 ± 0.66 ($p < 0.05$), raspon: 25-33 kg/m^2 , što predstavlja 30.54% manju telesnu masu u odnosu na početnu. Nije potvrđena linearna korelacija između godina ispitanika i njihovog BMI (rxy: 0.21).

b) Promena obima struka

Početna srednja uravnotežena vrednost obima struka $124 \text{ cm} \pm 4.66$ (raspon; 142-112), posle 24 nedeljne primene orlistata je manja za 22.58% ($96 \text{ cm} \pm 6.46$, raspon: 120-88)

c) Glikoregulacija

Kod 12/49 (24.49%) potvrđena je normalna glikoregulacija, dok je kod 37/49 (75.51%) potvrđen metabolički sindrom u različitim pojavnim oblicima: kod 14/37 (37.84%) osoba utvrđena patološka glikoregulacija a kod 23/37 (62.16%) *Diabetes mellitus* typ II. Te osobe su uz dijetetski režim svakodnevno koristile oralni antidijabetik glibencamid (Daonil® u dozi 1 tbl uz doručak (18/23, tj. 78.26%), a u dozi 1 tbl uz doručak a 1 tbl u 17h 5/23 (21.74%) bolesnika.

Bazalne vrednosti insulina seruma svih ispitanika bile su pre primene orlistata $7.66 \text{ U/L} \pm 0.42$ ($X \pm SE$, raspon: 5.8-9.6), dok su se posle 6 meseci primene leka povećale na 8.68 ± 0.39 ($p < 0.05$).

Vrednost koncentracija C-peptida seruma ispitanika pre primene orlistata od 2.39 ± 0.25 ($X \pm SE$, raspon: 1-3.22) povećala se ($p < 0.025$) posle terapije na 3.82 ± 0.45 ; (raspon: 1.4-4.98).

Glikolizirani hemoglobin (Hb A1C), koji je pre primene orlistata bio $6.88\% \pm 0.68$ ($X \pm SE$, raspon: 5.82-8.42), manje je vrednosti ($p < 0.025$) posle primene orlistata ($5.30\% \pm 0.35$; raspon: 3.42-7.66).

d) Uticaj na lipidni status

Ukupni holesterol seruma ispitanika vrednosti $7.52 \text{ mM/L} \pm 0.42$ ($X \pm SE$; raspon: 5.86-12.2mM/L), posle primene orlistata smanjio se na $6.44 \text{ mM/L} \pm 0.22$ (raspon: 5.26 -7.60), bez primene eulipemika.

Frakcija holesterola niske gustine (LDL), koja je povećana pre terapije 4.66 ± 0.38 ($X \pm SE$; raspon: 2.88 - 6.42), posle primene leka (3.26 ± 0.20 ; raspon: 2.6 - 4.36) je umanjena.

Frakcija holesterola, lipoproteini visoke gustine (HDL) se primenom leka povećao u serumu, ali potvrđeni porast koncentracije nije statistički značajan (1.08 ± 0.12 , raspon: 0.85 -1.48 pre a 1.30 ± 0.07 , raspon: 0.98 -1.8, posle orlistata).

Primenom leka i dijetetskog režima, bez dodatka antilipemika, koncentracija triglicerida u serumu su se smanjile od $2.20 \text{ mM/L} \pm 0.21$, raspon: 1.54 - 3.84 pre terapije na 1.79 ± 0.11 , raspon: 1.28 - 2.64, posle primene orlistata.

I pre i posle 24 nedelja primene orlistata u dozi $2 \times 120 \text{ mg}$, vrednost koncentracije gama glutamil transferaze bile su u granicama dozvoljenih vrednosti, za primenjeni metod.

Diskusija:

Broj osoba sa prekomernom telesnom masom i gojaznih osoba u svetu raste. Sa gojaznošću je često ispoljena patološka glikoregulacija sa dislipidemijom, bilo da se ispolji tip IIA tj. izolovano povećanje LDL seruma ili i porast koncentracije triglicerida (tip IIB dislipidemija). Gojaznost povećava komorbidnost i doprinosi ispoljavanju faktora rizika za nastanak i ispoljavanje ateromatoze. Kod gojaznih osoba sa povećanim vrednostima krvnog pritiska, smanjenje telesne mase dijetetskim režimom se pokazalo ograničenim i nedovoljnim. Medikamentni doprinos umanjenu telesne mase klinički je značajan. Orlistat doprinosi smanjenju telesne mase posle prethodnog vezivanja i ireverzibilnog inhibisanja pankreasne i gastrične lipaze tj. sprečavanjem apsorpcije i razgradnje masti. Nisu decidno poznati svi mehanizmi ovog delovanja.

Brojne studije ukazuju na povoljne učinke orlistata kod gojaznih osoba sa patološkom glikoregulacijom i sve su saglasne da primena pomenutog preparata doprinosi smanjenju telesne mase i štetnog uticaja faktora rizika za nastanak i ispoljavanje ateromatoze (5, 6, 7). Jedan od najznačajnijih faktora rizika za koronarnu arterijsku bolest je povećana koncentracija ukupnog holesterola, posebno lipoproteina male gustine-LDL (8). Orlistat sprečava apsorpciju holesterola unetog hranom za 25% (9) kod osoba sa gojaznošću tip II (BMI 35-39.9 kg/m^2). Umanjenje LDL i porast koncentracija lipoproteina velike gustine (HDL) proporcionalni su redukciji telesne mase (10, 11).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali statistički značajno smanjenje LDL, triglicerida i ukupnog holesterola, uporedo sa smanjenjem telesne mase. Porast HDL i povoljniji odnos HOL/LDL (1.86), HOL/HDL (4.95) kao i LDL/HDL (2.66) posle primene orlistata predstavljaju doprinos zdravlju osobe, smanjenjem faktora rizika.

Kod svih ispitanika postoji pozitivna korelacija između smanjenja telesne mase i povećanja koncentracije insulina i c-peptida seruma bolesnika. Smanjenje HbA1c, posle primene orlistata sugerise bolji kvalitet glikoregulacije kod bolesnika sa metaboličkim sindromom tj. DM tip II.

Zaključak:

Primena inhibitora pankreasne lipaze – orlistata pokazala se korisnom u regulaciji metabočkog sindroma gojaznih osoba.

Primena orlistata i hipokalorijske dijetete značajno poboljšavaju glikoregulaciju i lipidni status gojaznih osoba sa DM tip II i patološkom glikoregulacijom, doprinose redukciji telesne mase i smanjenju faktora rizika koronarne bolesti.

Reference:

1. Fontaine KR et al.: Years of life lost due to obesity. JAMA, 2003, 289.
2. Flier JS, Maratos-Flier E: Obesity. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16^{ed}, 2005, 422-429.

3. 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 hypercholesterolaemia. The American Journal of Cardiology 2003,91:961-964.
4. Sheu WH-H, Shieh SM, Fuh MMT, Shen DDC, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM: Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia, ypertriglyceridaemia versus hypercholesterolemia. Arteriosc Thromb 1993,13: 367-370.
5. Davidson MH, Hauptman J, Digirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999, 281: 235-242.
6. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Milles J, Hollander P: Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes care 2002, 25 (6): 1033-1041.
7. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I: Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. Journal of Hypertension 2002, 20 (11): 2257-2267.
8. Brown CD, Higgins M, Donato KA: Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidaemia. Obes Res. 2000, 8:605-619.
9. Mittendorfer B, Ostlund R, Patterson B, Klein S: Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obesity research 2001, 9(10):599-604.
10. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992, 56:320-328.
11. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, Mustajoki P, Rissanen A: Effect of Orlistat on Weight regain and Cardiovascular Risk Factors Following a very-lowEnergy Diet in Abdominally Obese patients. A 3-year randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2007, 30 (1): 27-32.

Tabela 1. Pokazatelji glikoregulacije i lipidnog statusa značajno se poboljšavaju posle 24-nedeljne primene orlistata (2x120 mg) uz dijetetski režim sa 1000 Cal/dan

pokazatelji (norm. vrednosti)	pre Orlistat-a	posle Orlistat-a	značajnost razlike
Glikemija (3.8-6.1 mM/L)	5.80 ± 0.42	5.66 ± 0.24	p<0.1
.....DM typ II	7.60 ± 0.84	6.40 ± 0.18	p<0.05
Insulin (6-27 mU/L)	7.66 ± 0.42	8.68 ± 0.39	p< 0.05
C-peptid (0.9-4 ng/L)	2.39 ± 0.25	3.82 ± 0.45	p< 0.025
HbA1C (< 6.1%)	6.38 ± 0.68	5.30 ± 0.35	p< 0.025
HOL (<6.5 mM/L)	7.52 ± 1.42	6.24 ± 0.88	p< 0.05
LDL (<3.5 mM/L)	4.66 ± 0.38	3.46 ± 0.20	p< 0.025
TR (<1.71 mm/L)	2.20 ± 0.21	1.70 ± 0.11	p< 0.05
HDL (0.85-2 mM/L)	1.08 ± 0.12	1.38 ± 0.07	p< 0.05

Fig.1 Redukciju telesne mase prati porast koncentracije insulina, C peptida i smanjenje glikoliziranog hemoglobina.

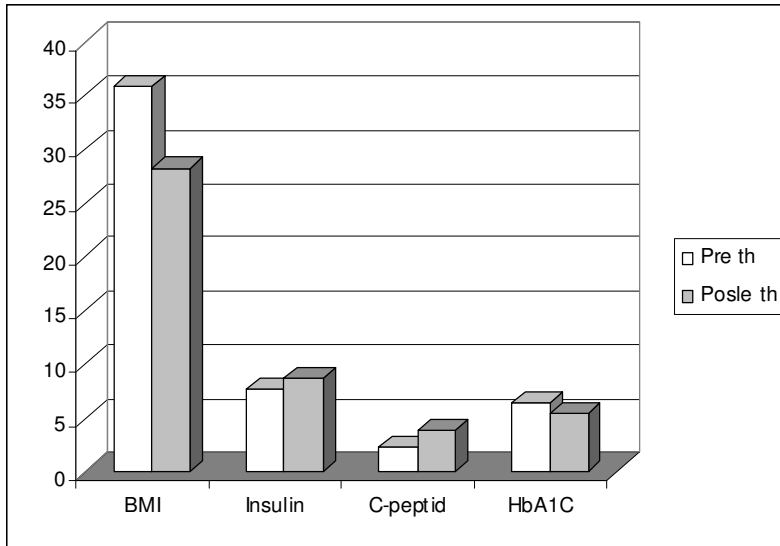


Fig. 2. Primenom orlistata i dijeta koncentracije ukupnog holesterola, frakcije male gustine i triglicerida se smanjuju, bez primene antilipemika.

