



ORSZÁGOS GYÓGYINTÉZETI KÖZPONT BELGYÓGYÁSZATI OSZTÁLY ÉS KÖZPONTI LABORATÓRIUM,  
EGIS ORVOSTUDOMÁNYI OSZTÁLY\*

## AZ ORLISTAT SPECIFIKUS HATÁSA AZ INZULIN REZISZTENCIÁRA TÚLSÚLYOS NŐKBN

ÁBEL TATJÁNA–SIMON JUDIT–RIMANÓCZY ÉVA–DINYA ELEK\*–ÖRY IVÁN–CSÁSZÁR ALBERT

Az inzulin rezisztencia gyakori kísérője egyes anyagcsere betegségeknek, mint pl. 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia, obesitas. Kimutatása, illetve egyes gyógyszerek inzulin rezisztenciára gyakorolt hatása a diabetes kialakulásának rizikójával rendelkező elhízott betegek esetében igen fontos. Vizsgálatunk célja annak meghatározása volt, hogy az orlistat okozta testsúlyredukció és az inzulin rezisztencia változása milyen viszonyrendszerben van egymással. Eredményeink azt mutatták, hogy az orlistat a testsúly csökkentése mellett ettől függetlenül javította az inzulin szenzitivitását túlsúlyos nőkben.

### Előzmények

Az inzulin rezisztencia (IR) gyakran mutatható ki egyes anyagcsere betegségekben, mint pl. 2-es típusú diabetes mellitusban, hypertoniában és obesitasban is. A cardiovascularis betegségekkel való szoros kapcsolata miatt az utóbbi években az IR kimutatása, illetve egyes gyógyszerek IR-ra gyakorolt hatásának vizsgálata az érdeklődés középpontjába került.

Hazánkban az obesitas terápiájában 1998 óta alkalmazható az orlistat (Xenical, Roche/ Magyarország/ Kft.), amely a gastrointestinalis lipázok hatékony inhibitora. Hatására a táplálékkal bevitt zsír kb. 30%-a nem szívódik fel. Az előzőleg már megjelent eredmények igazolták, hogy az orlistat kezelés szignifikáns és tartós testsúly redukcióhoz, a lipid paraméterek javulásához és a 2-es típusú diabetes mellitus esélyének csökkenéséhez vezet (1, 2, 3, 4).

Ismert az is, hogy az orlistat javítja az inzulin szenzitivitást, amelynek kapcsán felvetődött az a kérdés, hogy az orlistat hatása kizárólag a testsúlyredukciónak köszönhető-e. Orlistat és placebo (csak diéta) hatását összehasonlító vizsgálatok során korábban a nem azonos súlycsökkenés miatt az eredmények nem voltak összehasonlíthatóak. Ezt az alapvető felvételt megcélzó

és elért két vizsgálat eredménye pár hónapja látott napvilágot (6, 7), de az adatok ellentmondást tükröznek. Vizsgálatunk célja tehát elsősorban annak meghatározása volt, hogy az orlistat döntően fő hatásával – a testsúly csökkentésével –, vagy egyéb mechanizmuson keresztül javítja az elhízott nők inzulin szenzitivitását.

### Betegek és módszerek

A vizsgálatban tíz, (életkor:  $40,1 \pm 7,59$  év) normál glukóz toleranciájú, kövér (BMI:  $34,95 \pm 3,08$  kg/m<sup>2</sup>, háskörfogat:  $118,70 \pm 13,89$  cm) nő vett részt. A vizsgálatból kizártuk azokat, akik anamnézisében diabetes (8), cardiovascularis, máj, vese, daganatos megbetegedés szerepelt.

A betegek 12 héten át csökkentett kalóriatartalmú diéta mellett, 3x1 20 mg orlistat kezelésben részesültek. A kezelés előtt és után a betegeknél éhomi vércukor, koleszterin, triglicerid és inzulin meghatározása történt. Havonta kontroll vizsgálaton vettek részt, amikor testsúlyukat, háskörfogatukat, diétájukat, valamint a gyógyszeresedéssel kapcsolatos compliance-t ellenőriztük.

A vizsgálat elején és 12 héttel a kezelés megkezdése után a betegeknél az inzulin rezisztencia mérését a „gold standard” módszernek tekintett hyperinzulin-aeмиás euglykaemiás clamp vizsgálattal végeztük (8). A betegeknél 10 órás éhezés után reggel kezdődött a vizsgálat, amelynek időtartama 120 perc volt. A „clamp” első 10 percében telítő dózisban gyors hatású inzulin infúziót (Humulin R, Lilly Hungária Kft.) adtunk, majd konstans inzulin infúzió mellett ( $40$  mU/m<sup>2</sup>/min) az euglykaemiás vércukorszinthez szükséges – változó mennyiségű – 15%-os glukóz infúziót kaptak a vizsgált személyek. A „clamp” során az inzulin szenzitivitás mértékét, az M-értéket (mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) számoltuk ki.

A statisztikai analízist Box & Whisker Plot szerint végeztük. Szignifikánsnak  $p < 0.05$  értéket tekintettük.

## Eredmények

A 12 hetes orlistat kezelés szignifikánsan csökkentette a betegek testsúlyát ( $98,35 \pm 7,86$  kg vs.  $91,65 \pm 8,58$  kg;  $p=0,0001$ ), a haskőrfogatot ( $118,70 \pm 13,89$  cm vs.  $109,70 \pm 13,05$  cm;  $p=0,001$ ), valamint a BMI értékeket ( $34,95 \pm 3,08$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $32,56 \pm 3,37$  kg/m<sup>2</sup>  $p=0,0001$ ) (1. és 2. ábra). Az orlistat szignifikánsan mérsékelte az éhomi koleszterin ( $5,23 \pm 0,64$  mmol/l vs.  $4,13 \pm 0,93$  mmol/l;  $p=0,0007$ ), a triglicerid ( $1,32 \pm 0,24$  mmol/l vs.  $0,94 \pm 0,22$  mmol/l;  $p=0,001$ ), a vércukor ( $4,90 \pm 0,29$  mmol/l vs.  $4,37 \pm 0,47$  mmol/l;  $p=0,0001$ ) és az inzulin ( $16,96 \pm 4,44$  mIU/l vs.  $10,18 \pm 4,51$  mIU/l;  $p=0,0001$ ) szintjét is.

zsírok mennyiségét, és így a kalória bevitel mérséklése révén testsúlycsökkenést okoz általánosan. Emellett javulnak az anyagcsere paraméterek (plazma lipid, vércukor, inzulinszintek) és az IR is mérséklődik.

Az obesitasban lévő IR kialakulásában elsősorban az omentalis adipociták dominanciája, és az ezzel összefüggő adipokin profil (FFA, adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF, ADMA, homocisztein) kóros irányba történő megváltozása játszik szerepet. Az elhízáshoz vezető fokozott kalória bevitel is specifikus vonásokat hordoz és a megszüntetésére irányuló kalória bevitel csökkentés minősége is különböző lehet (pl. zsírszegény, szénhidrátszegény, alacsony glikémiás indexű), amely eltérő következményeket vonhat maga után. Így

### Orlistat kezelés hatása a testsúlyra



A változás szignifikáns ( $t = 8,06$ ,  $df = 9$ ,  $p = 0,0001$ ).

1. ábra

Az euglykaemiás hyperinzulinaemiás clamp során mért M-érték az orlistat kezelés hatására szignifikáns mértékben javult ( $3,98 \pm 0,53$  mg.kg<sup>-1</sup>. min<sup>-1</sup> vs.  $6,40 \pm 0,87$  mg.kg<sup>-1</sup>. min<sup>-1</sup>;  $p=0,0001$ ) (3. ábra). A vizsgált 10 beteg közül a HOMA index csak 2-nél mutatott IR-t, amely az eddig is ismert tényre, az euglykaemiás clamp vizsgálat pontosságára utal.

A terápia megkezdése előtt az M-érték és a testsúly között egyértelmű korreláció volt kimutatható (korrelációs koefficiens:  $-0,6469$ ;  $p=0,043$ ), ezzel szemben 12 hét után ez az összefüggés már nem igazolódott (korrelációs koefficiens:  $-0,5629$ ;  $p=0,09$ ).

### Megbeszélés

Az orlistat csökkenti a táplálékkal felvitelre kerülő

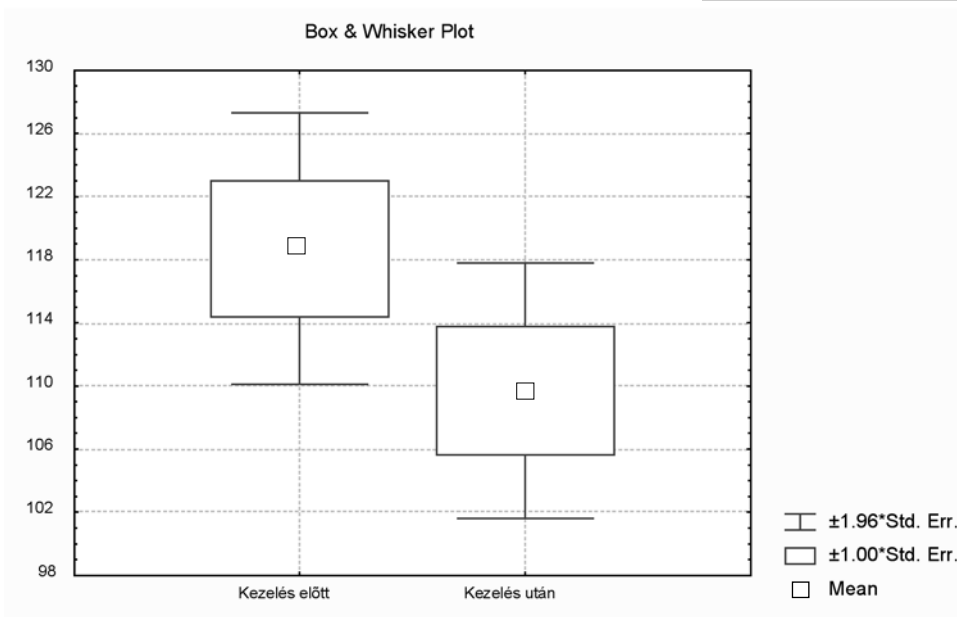
feltételezhető, hogy azonos testsúlyredukció elérése esetén is az egyik variációnál kifejezettebb IR javulás figyelhető meg, így akár előnyösebb lehet alkalmazása. Erre utal, hogy zsírban szegény diéta a szénhidrátban szegény diétával szemben előnyösebb az IR javításában (9), sőt a telítetlen zsírok arányának emelése hasonló hatású (10).

Az összehasonlíthatóság alapja, hogy az egyedi beavatkozások során a testsúlycsökkenés nagysága azonos legyen, ezek után ítéltetőek csak meg a specifikus hatások az energia metabolizmus területén.

Kettő, pár hónapja megjelent tanulmány elemezte a fenti kritériumoknak megfelelő módon az orlistat hatásosságát az IR vonatkozásában (hasonló „clamp” technika alkalmazása).

Tiikkainen és mtsai (6) eredményei szerint mind az orlistat, mind a diéta keltette testsúly redukció azonos

## Orlistat kezelés hatása a haskörfogatra



A változás szignifikáns ( $t= 6,54$ ,  $df= 9$ ,  $p=0,0010$ ).

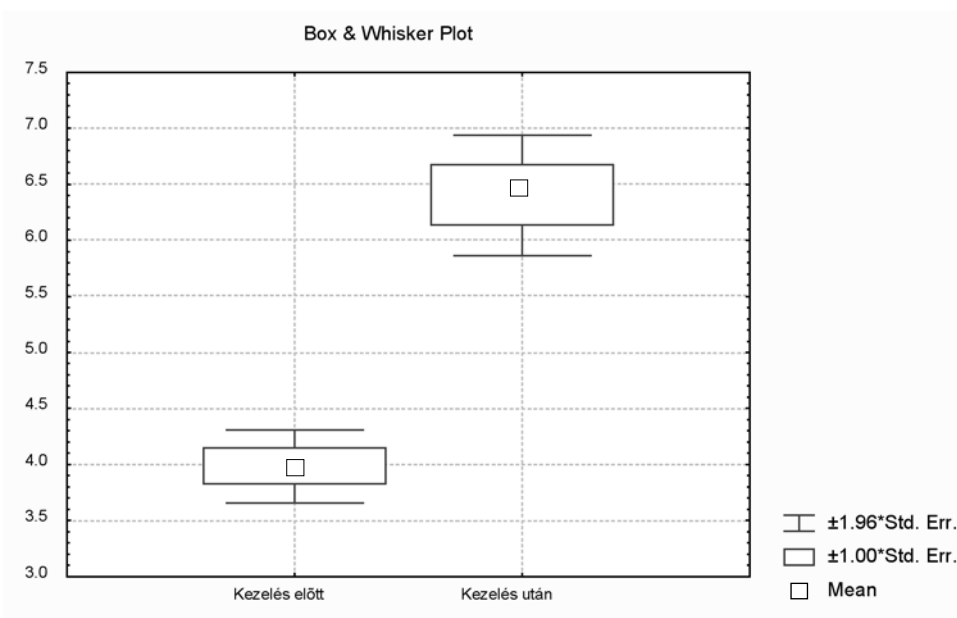
2. ábra

IR mérséklődést okozott. A két kezelés hatása között különbség csak csekély mértékben jelentkezett, azaz az orlistat hatására kifejezettebben csökkent az intra-abdominális zsírszövet és a zsírsavak profilja módosult. Kelley és mtsai viszont azt figyelték meg, hogy az orlistat okozta IR mérséklődés erőteljesebb volt, mint a diéta

és ez a plazmában lévő szabad zsírsav (FFA) specifikus csökkenésével mutatott összefüggést (7). Az FFA szerepe fontos az IR létrejöttében, de feltételezhetően nem kizárólagos.

Tanulmányunk során jellegzetesnek bizonyult, hogy jóllehet mind a testsúly, mind az IR szignifikánsan csök-

## Orlistat hatása az M-értékre, az inzulin érzékenység mértékére



A változás szignifikáns ( $t= -9,67$ ,  $df= 9$ ,  $p=0,0001$ ).

3. ábra

kent az orlistat kezelés hatására, a kettő között lévő korreláció eltűnt, ami független folyamatra, azaz egyéb faktorok hatására utal. Ennek alapján célszerű további analízisek elvégzése, amelyek közül mi elsőként az adipokinek szerepét kívánjuk tanulmányozni.

#### IRODALOM

1. European Multicentre Orlistat Study Group (Sjöström L. és mtsai). Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352:167-72.

2. Davison MH, Hauptman J, DiGirolamo M. és mtsai. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.

3. Ábel T, Császár A. Részletes tanulmány. TAO Gyógyszerkatalógus /Xenical/. 2001; 11: 4-16.

4. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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. *Diab Care* 2004; 27:155-161.

5. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH. és mtsai. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIabetes (ORLICARDIA) Study. *Current Med Res Opin* 2004; 20(9):1393-401.

6. Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A. és mtsai. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:22-30.

7. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM. és mtsai. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diab Care.* 2004; 27:33-40.

8. DeFronzo F. és mtsai. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-222.

9. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ. és mtsai. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes* 1991;40:280-9.

10. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K. és mtsai. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312-9.

**Elhalálozás miatt sürgősen eladó**  
**1000 kártyás házi gyermekorvosi praxis.**  
**Budapest melletti kisvárosban.**  
**Érdeklődni: 06-30-922-5839**