

Obezite Tedavisinde Orlistat

Refik Tanakol

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

Obezite, önlenabilir erken ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Obezite, çok sayıda kronik semptom a yol açmakta; tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, safra kesesi taşları, solunum fonksiyon bozuklukları ve kanser gibi hastalıklara predispozisyon yaratmaktadır. Tüm dünyada sıklığı gittikçe artan obezite, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Obezitenin epidemi boyutuna ulaşmış bir hastalık gibi düşünülmesi gerekmektedir. Obezite, Birleşik Devletler'de önlenabilir ölüm nedenleri arasında, sigaradan sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Birleşik Devletler'de 1976-80 döneminde obezite sıklığı, erkeklerde %12.3 oranından 1988-94 döneminde %20'ye; kadınlarda aynı dönemlerde %16.5'dan %24.9 oranına yükselmiştir (2). Benzer şekilde İngiltere'de 1980 ile 1992 yıllarında fazla kilolu ve obez popülasyonun oranı %15 artmış, 1992 yılında erkeklerin %54'ü, kadınların %45'i fazla kilolardan etkilenir hale gelmiştir (3). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve bazı kanserler için majör risk faktörüdür ve sadece Birleşik Devletlerde yılda 300.000 ölüme neden olmaktadır. Bunun yanı sıra serebrovasküler olaylar, iskelet sistemi ve metabolizma hastalıkları obezlerde daha sık görülmektedir. Hemşire Sağlık Çalışmasında 16 yıl süreyle takip edilen 115.000 kadından beden kitle indeksi (BKİ) 29-32 kg/m² arasında olanlarda, BKİ'si 25-27 arasında olanlara göre, ölüm riski %60-70 kadar daha fazla bulunmuştur (4). Bunun matematiksel karşılığı ortalama her 13 kg fazlalık için yılda milyonda 1260 kadının hayatını kaybetmesidir. BKİ, obezitenin bütün risklerini göstermemektedir. Santral obezite, kalp krizlerinin, diabet riskinin ve bazı kanserlerin

habercisidir. Buna benzer şekilde 18-20 yaşındalar sonra kilo alınması da risk belirleyicidir. Yılda 1 kg veya toplam 10 kg alınması ve sedanter hayat bağımsız olarak her tür nedenden dolayı ölüm riskini artırmaktadır. BKİ, kan basıncı ve kolesterol artışının üçünün birlikte bulunması, renal yetersizlik, kalp yetmezliği, safra kesesi hastalığı, diabet, kanser ve inme riski bakımından çok önemlidir. Sonuç olarak ABD'de 18 milyon kadın ve 16.7 milyon erkekte ölümlerin %50'sinden şişmanlık sorumludur (5). Aşırı kilo ile ilgili sağlık harcamaları total harcamaların %3-7'sini oluşturmaktadır (6).

İdeal kiloya ulaşamamış olsa bile, %5 gibi çok mütevazı kilo kayıpları, kan basıncı, serum lipid düzeyleri ve glikoz toleransında önemli düzelmeler sağlamaktadır (7,8). Diabet ve hipertansiyonu olan kadınlarda isteyerek verilen kilolar ölüm riskini %20 azaltmaktadır. Obezitenin bütün ölümcül risklerine karşılık, kilo kaybına yönelik geleneksel girişimler özellikle uzun vadede etkisiz kalmaktadır (9). Diet önerileri ve psikolojik tedavilerle genellikle hedeflenen sonuçlara ulaşamamaktadır. Cerrahi tedavinin mortalitesi yüksektir ve ancak BKİ>40 olan morbid obezlerde uygulanmalıdır. Davranış değişiklikleri ile ilgili öneriler alan az sayıda hastanın kilo verebileceği, fakat bunların da büyük kısmının iki yıl sonunda verdikleri kiloları geri alacakları bilinmektedir. Bundan daha önemlisi önce kilo verip daha sonra alanlarda kardiyovasküler mortalite artmaktadır (10). Obezite bir irade eksikliği olarak görülmemeli, birçok metabolik, genetik, sosyo-ekonomik faktörün bir sonucu olarak ele alınmalıdır (11). Bir toplumun obeziteye bakış açısı, diyet ve egzersiz alışkanlıkları, obezite prevalansını etkilemektedir. Şu halde obezite, bireyin hastalığı olduğu kadar toplumun da bir rahatsızlığıdır.

Obezite tedavisinde en sıkı kilo kaybı programları, hayat tarzı değişiklikleri, sosyal destek ve diyetisyen

Yazışma Adresi :

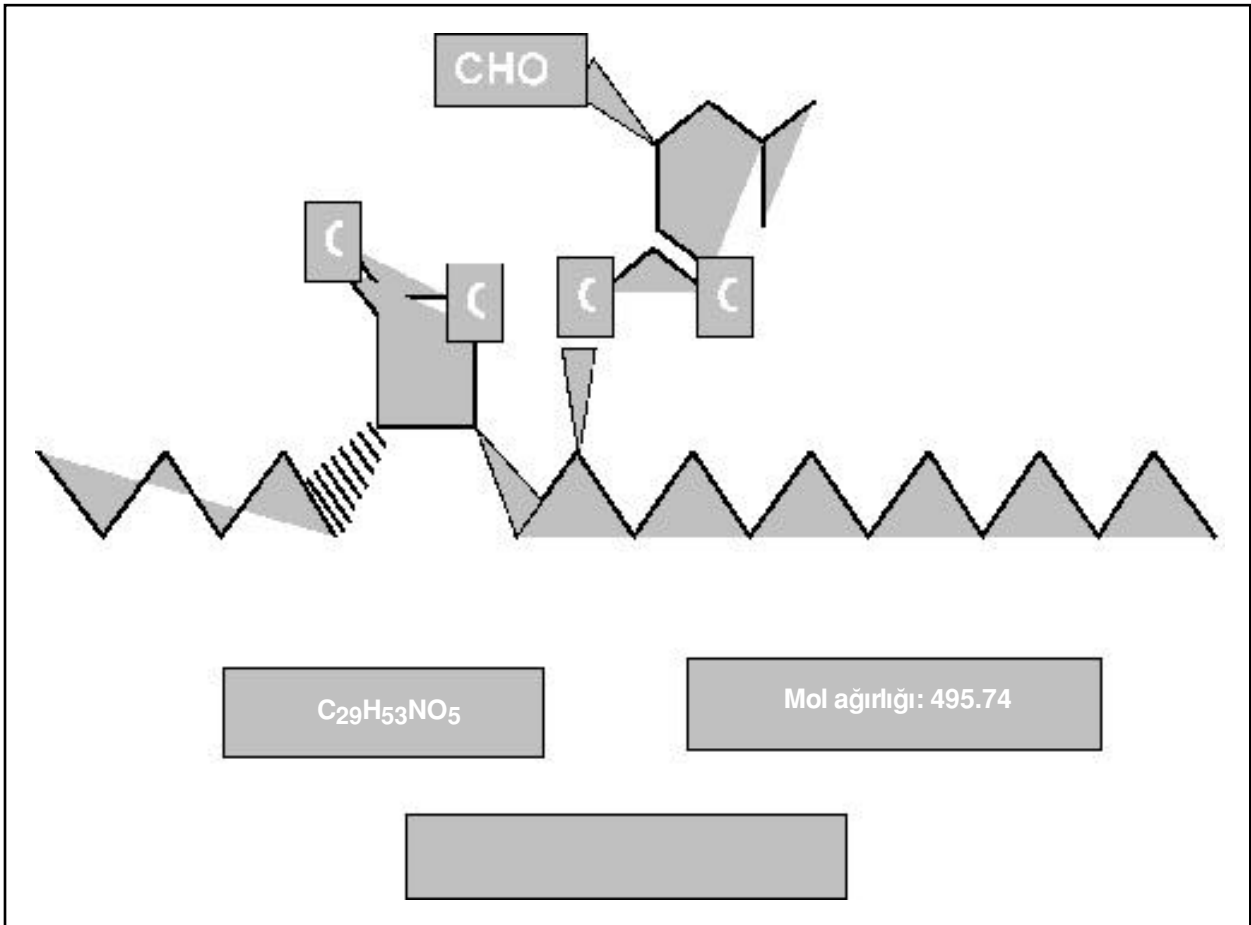
Refik Tanakol
İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

yardımları, yoğun fiziksel aktivite programlarına rağmen, kaybedilen kilolar tekrar geri alınmağa başlarsa bu durum büyük bir hayal kırıklığı yaratmakta ve programlar terkedilerek daha hızlı kilo alınmaktadır (12). Yaşam tarzı değişiklikleri ile kaybedilen kiloların %60'ı ilk yıl, hemen tamamı 2. yılda geri alınmaktadır (13). Klasik obezite tedavilerinin çoğunlukla başarısız kalması nedeniyle günümüzde obezitenin farmakolojik yöntemlerle tedavisi önem kazanmıştır. Diet ve hayat tarzı değişiklikleri ile verilen kiloların uzun vadede korunmasına yönelik olarak farmakolojik tedaviler önerilmektedir. Obezite gelişiminde yağların oynadığı santral rol dikkate alınarak, vücutta yağların metabolize edilmesinin önüne geçmek gerekmektedir. Bu amaçla klinikte kullanılan ajanların başında gelen orlistat, günde 3 defa 120 mg dozunda verildiğinde, gastrointestinal lipazları inhibe ederek barsakta yağ emilimini %30 azaltmaktadır. İki yıllık çalışmaların gösterdiğine göre orlistat, yalnızca kilo kaybını sağlamakla kalmayıp, verilen kiloların korunmasında da etkili rol oynamaktadır (14).

Orlistatin Farmakolojisi

Dietteki aşırı yağ obezite gelişmesinin ve devam etmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Çünkü bir gram yağ, 9 kcal enerji içerir. (15) Batı toplumlarında tüketilen ortalama bir diyetin içindeki yağ oranı yaklaşık %40'tur. Bu sebeple diyetteki yağın barsaktan emilimini önleyen ilaçların, obezitenin uzun dönem tedavisinde yardımcı olmaları beklenir. Yağlı bir diyetdeki 50-120 g lipidin %95'inden fazlası uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Bunların sindiriminde lipazlar rol alır. Barsak lumeninde trigliserid molekülleri gastrik ve pankreatik lipazlar tarafından hidrolize edilerek, iki molekül yağ asidi ve bir molekül monogliserid açığa çıkarak emilebilir hale gelmektedir.

Orlistat, sistematik olmayan, potent bir gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörüdür (Şekil 1) (16). Orlistat, *Streptomyces toxytricini* tarafından üretilen doğal bir lipaz inhibitörü olan "lipstatin" in hidrojene edilmiş bir türevidir (17). Bu ilaç, gastrointestinal lumende gastrik ve pankreatik lipazların serin kalıntılarına



Şekil 1. Orlistatin moleküler yapısı.

kovalan bağlarla bağlanarak etkisini gösterir. Sonuçta monoaçilgliserollerin ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu önleyerek, dietteki yağın emilimini indirekt olarak bloke eder (18). Gönüllülerde yapılan bir çalışmada 120 mg orlistat sıvı yağ ile birlikte verilmiş, ince barsaktaki postprandial pankreatik lipazın %75'ini inhibe etmiştir (19). İntestinal lipazların inhibisyonu geri dönüşümlüdür. Orlistat, amilaz, tripsin, kimotripsin ve fosfolipazlar gibi diğer sindirim hidrolazlarına etki etmemektedir. Orlistatın lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz üzerine de etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20). Yağ içeren gıdalarla birlikte verildiğinde orlistat, trigliserid lipolizini kısmen önleyerek hipolipidemik etki gösterir. Oral olarak verildiğinde ilacın tamamına yakını feçes ile atılmakta, sistemik dolaşıma %1'inden daha azı karışmaktadır. Oral olarak tek bir seferde 800 mg dozunda verildiğinde kanda 5 ng/ml'den az olarak bulunmaktadır. Orlistat yüksek derecede lipofilik olup yarılanma süresi 14-19 saattir.

Orlistatın farmakodinamik etkileri dışkıda yağ atılımının ölçülmesi ile gösterilebilir. İlaç tedavisine başlanmadan önce dışkıda yağ oranı %5 civarındadır. Orlistat günde 3 defa 120 mg dozunda verildiğinde lipaz inhibe edici etkisi 2 günden sonra başlamaktadır. Tedavi kesildikten sonra da birkaç gün daha lipaz inhibe edici etkisi devam ettikten sonra tedavi öncesi duruma dönüş olur.

Orlistatın farmakolojik etkisi doza bağımlı olup, optimal terapötik doz 180-360 mg/gün arasındadır. Günlük dozun 360 mg üzerinde olmasının sağlayacağı ek bir yarar yoktur. Önerilen doz günde 3 defa 120 mg'dır. İlacın hemen yemekten önce veya yemekle beraber veya yemekten 1 saat sonrasına kadar alınması önerilmektedir. Eğer yemek atlanırsa orlistat da alınmamalıdır. Önerilen dozda alındığında orlistat diyetle alınan yağın %30'unun atılmasını sağlayarak yaklaşık 170-200 kalorilik bir enerji açığı meydana getirmektedir. Bir yıllık çalışmalarda orlistat günde 18.5 g yağ atılmasını sağlamakta, bu da 6 ayda yaklaşık 3 kg verilmesi ile sonlanmaktadır. Orlistatın yaşlılar, çocuklar, karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalardaki etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Orlistatın -lakton halkasının hidrolizi ile M1 metaboliti; M1 üzerinde bulunan N-formil lösin yan zincirinin ayrılmasıyla M3 metaboliti oluşmaktadır. Orlistat 360 mg dozunda verildiğinde M1 ve M3 metabolitleri plaz-

mada saptanmıştır. M9, M13 ve M13-glukronik asit metabolitleri idrarda bulunur (21). Tek doz 360 mg ¹⁴C ile işaretli orlistat fazla kilolu hastaların plazmasında %1.53, obez hastaların plazmasında %1.13 düzeyinde saptanmıştır.

Doz Çalışmaları

Orlistatın etki ve yan etki profili, BKİ 28-43 kg/m² olan 676 kadın ve erkek obez hastada 6 aylık bir çalışmada incelenmiştir (22). Hastalara orlistat 30 mg, 60 mg, 120 mg, 240 mg veya plasebo günde 3 kere verilmiş, orlistat plaseboya göre anlamlı kilo kayıplarına neden olmuştur. Bu çalışmada en yüksek mutlak kilo kaybı 120 mg grubunda olmuştur (%9.8). Buna ilave olarak vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybedenler plasebo grubuna (%19) göre, orlistat grubunda (%37) daha fazladır. Genellikle ilaç iyi tolere edilmekle beraber gastrointestinal yan etkiler plasebo grubuna oranla daha fazla olmuştur (Orlistat dozlarına göre sırasıyla %61, %76, %71, %83 oranında yan etkiye karşılık plasebo grubunda %46 yan etki). Vitamin A, D, E ve -karoten düzeyleri bütün gruplarda normal referans düzeylerinde kalmış, vitamin suplementasyonu alması gereken hasta sayıları her dört orlistat doz grubunda 2, 0, 4 ve 8 olmuş; plasebo grubundaki 2 hastaya vitamin verilmesi gerekmiştir. Plazma orlistat düzeyleri 24 haftalık çalışma süresi boyunca ya hiç ölçülememiş, ya da en alt sınırdan tespit edilmiştir (23).

İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri 3 esas grupta incelenmiştir. 1) Digoksin ve warfarin gibi çok dar terapötik sınırı olan ilaçlar 2) Lipid düşürücü ajanlar ve antihipertansifler gibi obezite tedavisi ile birlikte verilebileceği varsayılan ilaçlar 3) Orlistatın sebep olduğu yağ absorpsiyonu inhibisyonundan etkileneceği düşünülen lipofilik ilaçlar. Sağlıklı gönüllülerde yapılan açık etiketli, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda orlistatın, tek doz verilen digoksin, warfarin, ve fenitoinin farmakodinamiğini etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca orlistat, glibenklamid, furosemid, standart veya yavaş salımlı nifedipin, captopril veya atenolol ile de herhangi bir etkileşim göstermemiştir. Kısa süreli (6 günlük) orlistat tedavisi, etanol ve oral kontraseptif farmakodinamiğini bozmamıştır. Buna karşılık pravastatinin plazma konsantrasyonları artabildiğinden doz ayarla-

masına ihtiyaç duyulmaktadır. Orlistatin fibratlarla birlikte kullanımı da önerilmemektedir.

Orlistat İle Yapılan Klinik Çalışmalar

Avrupa Çok Merkezli Orlistat Çalışma Grubu

Çok merkezli iki yıllık Avrupa Çalışması'nda 743 hasta (BKİ:28-47) tek-kör 4 haftalık hipokalorik run-in süresini takiben 1 yıl süreyle günde 3 defa 120 mg orlistat veya plasebo ile tedavi edilmişler ve birlikte yağ oranı %30 olacak şekilde hipokalorik diet almışlardır. İkinci yılda 526 hastaya aynı tedavi izokalorik dietle birlikte verilmiştir (24). Birinci yılın sonunda orlistat ile tedavi edilen hastalar %10.2, plasebo alan hastalar %6.1 kilo kaybetmişlerdir ($p<0.01$) (Şekil 2). Orlistat ile tedavi edilen hastalar, plasebonun sağladığından 3.9 kg daha fazla zayıflayabilmişlerdir. İkinci yılda orlistat alan hastalarda kilolarını muhafaza edebilme oranları, plasebo alanlara göre iki kat daha fazladır. İlk yıl plasebo alırken ikinci yılda orlistat tedavisi görenler ilave olarak 0.9 kg daha fazla verebilmişlerdir. İkinci yılda plasebo almağa devam edenler ortalama 2.5 kg almışlardır ($p<0.001$). Randomizasyona tabi tutulan hastaların 435'i (%63) 2 yıllık süreyi tamamlayabilmişlerdir. İki yıllık süre zarfında orlistat grubunda açlık glikoz ve insülin düzeyleri, bir yıllık süre zarfında sistolik ve diyastolik kan basınç-

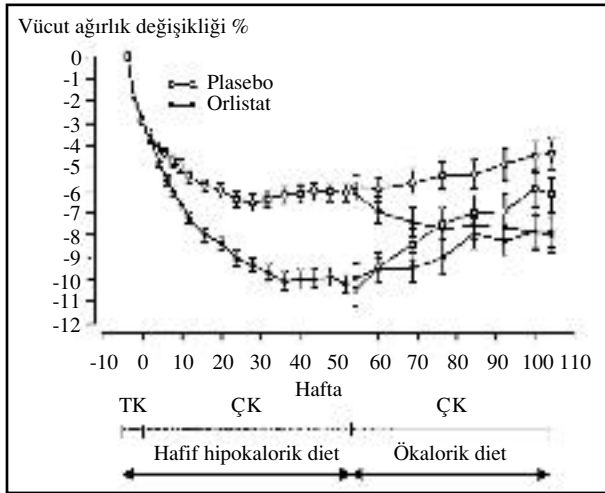
ları daha düşük seyretmiştir. Total kolesterol, LDL-C ve LDL/HDL oranları orlistat grubunda daha düşük bulunmuştur. Gastrointestinal ve diğer istenmeyen etkilerin en az bir kez görülmesi birinci yılda orlistat grubunda %94, plasebo grubunda %82 olarak bildirilmiştir.

Çok Merkezli İki Yıllık Amerika Orlistat Çalışması

BKİ 30-43 kg/m² olan 1187 hasta 4 haftalık hipokalorik diet uygulamasını takiben çift kör plasebo veya orlistat 3 x 120 mg grubuna alınarak 52 hafta hipokalorik, sonraki 52 hafta ökalorik diette kalmışlardır (25). İlk yıl plasebo alan grup plaseboya devam etmiş, ilk yıl orlistat alan hastalar tekrar ya orlistat ya da plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir. Orlistat alan hastalar 8.7 kg, plasebo verilenler 5.8 kg kaybetmişlerdir ($p<0.001$). İki yıl orlistat 120 mg ile tedavi edilenler ikinci yılda daha az kilo almışlardır (3.2 kg, %35.2). Orlistat 60 mg grubunda yeniden kilo alımı 4.26 kg (%51.3) olup, plasebo alanlarda 4.26 kg (%63.4) dır. Sistolik kan basıncı orlistat 120 mg grubunda 0.8 mmHg azalmış, bel çevresi, lipid profili, açlık insülin düzeyleri plaseboya nazaran daha anlamlı düşmüştür. İstenmeyen etkiler arasında gastrointestinal sistemle ilgili en az bir yan etki plasebo grubunda %59 orlistat grubunda %79 oranında görülmüştür.

Obezite Tedavisinde Orlistat İle Yapılan Diğer Çalışmalar

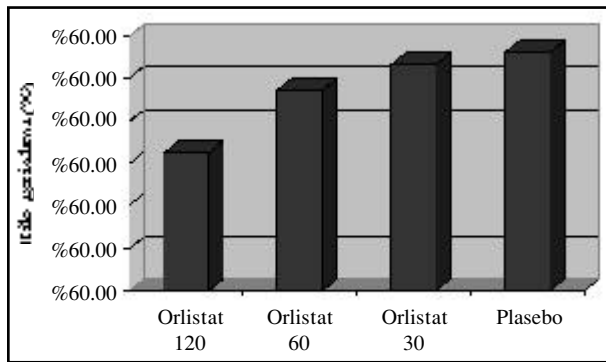
İngiltere'de yapılan bir çalışmada BKİ 30-43 kg/m² olan 228 hasta randomize, çift kör, plasebo kontrollu, bir yıllık çalışmada değerlendirilmiş, orlistat (günde 3 x120 mg) tedavisi gören grup başlangıç vücut ağırlığının %8.5'ünü kaybetmiş, buna karşılık plasebo grubunda %5.4 kayıp görülmüştür (26) Başlangıca göre vücut ağırlığının %5'ini kaybedenlerin oranı, orlistat grubunda hastaların %35.5'u; plasebo grubunda %21'idir ($p<0.05$). Vücut ağırlığının en az %10'unu kaybedenlerin oranı orlistat grubunda %28, plasebo grubunda %17 bulunmuştur. Çalışma sonunda total kolesterol başlangıca göre %5.6; LDL-C %8.99; LDL:HDL oranı %0.27 azalmıştır. Diastolik kan basıncı 90 mm Hg olanların kan basıncı normale inmiştir. Bu çalışmada hastaların %18'ine vitamin A, %8'ine vitamin D, %3.6'sına vitamin E verilmesi gerekmiştir. Plasebo grubunda %0.9 oranında vitamin suplementasyonu yapılmıştır.



Şekil 2. Tek kör hipokalorik diet döneminden itibaren iki yıl boyunca orlistat ve plasebo tedavisi gören gruplarda vücut ağırlığının ortalama yüzde değişimleri. TK: Tek kör 4 haftalık çalışmaya alınma dönemi; ÇK: Çift kör plasebo kontrollu çalışma dönemi (Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167-73).

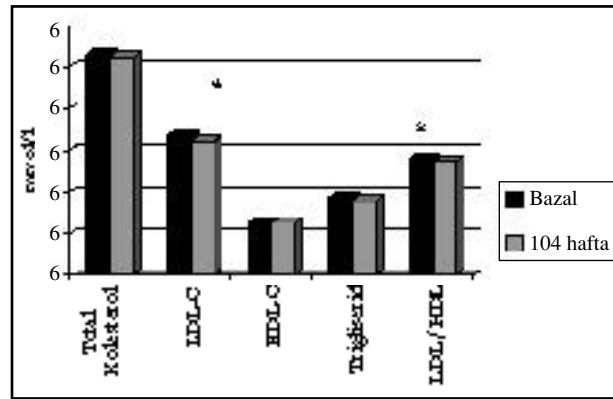
Kaybedilen kiloların tekrar geri alınmasının önlenmesinde orlistatin etkinliğini araştıran çok-merkezli, çift kör plasebo kontrollu bir çalışmada, 1313 hasta arasından 6 aylık hipokalorik diyetle vücut ağırlığının %8'inden fazlasını verebilen 729 hasta günde 3 defa 30 mg, 60 mg, 120 mg orlistat veya plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir (27). Bütün hastalar hipokalorik diyetle ortalama 10 kg verdikten sonra izokalorik diyetle ilave olarak farmakolojik tedaviye alınmışlardır. Bir yıl sonunda günde üç defa 120 mg orlistat alan gruptaki hastalardan %32.8'i kaybedilen kiloları geri alırken, plasebo grubundaki hastaların %58.7'si verdikleri kiloları geri almışlardır (p<0.001) (Şekil 3). Verilen kiloların %25'inden azını geri alanların oranı orlistat grubunda, plaseboya nazaran daha fazla bulunmuştur (%47.5'a karşılık %29.9). Orlistat 120 mg tedavi grubunun LDL kolesterol düzeyleri %7 azalmıştır. Diğer lipid parametreleri, insülin düzeyleri, açlık glikozu, kan basıncı, bel çevresi gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu alışma, hipokalorik diyetle verilen kiloların tekrar geri alınımı önlemede de orlistatin izokalorik diyetle birlikte verilmesinin yararlı olacağını göstermektedir.

Birleşik Devletler'de yapılan çok merkezli bir çalışmada 796 hasta (BKİ 30-44 kg/m²) günde 3 defa plasebo, orlistat 60 ve 120 mg ile tedavi edilmiş, birinci yıl hipokalorik, ikinci yıl idame diyet tedavisi uygulanmıştır (Şekil 4) (28). Orlistat 120 mg grubundaki hastalar ilk yılda toplam 7.94 kg kaybetmiş, plasebo grubunda kayıp 4.14 kg olmuştur (p<0.001). İkinci yılda orlistat 120 mg grubunda 5.02 kg, orlistat 60 mg grubunda 4.46 kg; plasebo grubunda 1.65 kg verilmesi sağlanmıştır. Başlangıç



Şekil 3. 1 yıllık tedavi sonrası hipokalorik diyet döneminde kaybedilen kiloların geri alım yüzdesi (O Hill J, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1108-16).

kilolarının %5'ini veya daha fazlasını kaybedenler orlistat 60 mg grubunda %48; orlistat 120 mg grubunda %50.5 olmuştur. Plasebo grubunda bu oran %30.7'dir. Orlistat grubundaki hastaların %34'ü başlangıç vücut ağırlıklarına göre verdikleri %5'den fazla kilo kaybını iki yıllık süre zarfında koruyabilmişlerdir. Plasebo grubunda ise bu oran %24'de kalmıştır. Bu çalışmadaki şartlar gerçek yaşama uygundur, çünkü birinci basamak tedavi merkezinde diyet ve yaşam tarzı değişiklik önerilerini klinisyen yapmakta ve bir hastaya ayırabileceği zaman kısıtlı bulunmaktadır.



Şekil 4. Orlistat 120 mg ile iki yıl tedavi sonrası lipid parametrelerindeki görülen değişiklikler (* p<0.05). (Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, for the Orlistat Primary Care Study Group, Segal KR. Orlistat in the long term treatment of obesity in primary care setting. Arch Fam Med 2000; 9: 160-7).

Orlistatin Kardiyovasküler Risk Faktörleri İle İlgili Etkileri

Toplam 5 randomize, plasebo kontrollu, çift kör çalışmanın sonuçlarının toplu olarak değerlendirildiği bir meta-analizde 1 yıl orlistat 3x120 mg veya plasebo tedavisini hipokalorik diyetle birlikte alan 3132 obez vakada (BKİ 28-43 kg/m²) orlistat, plaseboya nazaran daha fazla kilo kaybı sağlamıştır (%9.2 ye karşılık %5.8; p<0.001) (29). Orlistat ile tedavi edilerek vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybedenlerin oranı %69.6; %10'undan fazlasını kaybedenlerin oranı %51.9 bulunmuştur. Orlistat grubunda total kolesterol %1.98; LDL kolesterol %4.23; apo B %13.02 azalmış; HDL kolesterol %9.34 trigliseridler %2.87 artmıştır. Buna karşılık plasebo grubunda kolesterol %4.6; LDL-C %4.77; trigliseridler %2.87; HDL-C %12.83; apo B %72.24 artmıştır. İlave olarak orlistat bel çevresi, glikoz ve kan basıncı üzerine daha olumlu etkiler göstermiştir. Viseral yağ göstergesi ve dolayısıyla kardio-

vasküler risk belirleyicisi olan bel çevresi orlistat ile tedavi edilen hastalarda 7.3 cm azalırken, plasebo alanlarda 4.5 cm azalmıştır ($p<0.05$). Sistolik kan basıncı 140 mmHg üzerinde olan hastalarda orlistat 10.9 mmHg azalma sağlarken, plasebo tedavisi ile 5.1 mmHg'lik bir azalma görülmüştür ($p<0.05$). Orlistat ile tedavi edilen 169 hasta (%8.8) yan etkiler nedeniyle çalışmalardan çekilmişlerdir. Orlistatın kardiyovasküler risk faktörlerini azaltıcı etkisi ilk 12 haftada ortaya çıkmakta ve çalışma boyunca da devam etmektedir.

İsveç Multimorbidite Çalışma Grubu, sadece birinci basamak sağlık merkezlerinde (33 merkezli) bir çalışma yapmış, BKİ 28-38 kg/m² olan 376 hastaya plasebo veya orlistat hipokalorik diyetle birlikte bir yıl süresince verilmiştir. Orlistat grubundaki hastalar %5.9, plasebo grubundaki hastalar %4.6 oranında kilo kaybetmişlerdir ($p<0.05$) (30). Orlistat grubunda total kolesterol %3.3, LDL kolesterol %7, açlık glikozu %5.1, HbA1c %2.7 düşmüş; aynı parametrelerdeki azalma plasebo grubu için %0.5; %1.1; %0.1; %0.5 olmuştur (bütün parametreler için $p<0.05$). Orlistat grubunda bel çevresi 4.8 cm azalırken, plasebo grubunda 4.1 cm azalmıştır ($p<0.0001$). Bel-kalça oranındaki azalma da orlistat grubunda daha anlamlıdır. Bu çalışma primer bakım ünitelerinde yürütüldüğünden dolayı, hastalara önerilen hayat tarzı ve diyet değişiklikleri diğer çalışmalardaki kadar yoğun olamamıştır. Buna rağmen orlistat ile oldukça iyi sonuçlar alınabilmiştir. Benzer bir çalışmada her 1 kg lık bir kayıp için total kolesterol 0.05 mmol/l, LDL-C 0.02 mmol/l, trigliseridler 0.015 mmol/l, HDL-C 0.007 mmol/l azalmıştır (31).

Reaven ve ark. (32)'ları tarafından yapılan ilginç bir çalışmada sendrom-X mevcut olan ve sendrom-X olmayan hastalar orlistat veya plasebo gruplarına alınarak karşılaştırılmışlardır. Orlistat kullanan sendrom X grubundaki hastalar ağırlıklarının %8.1'ini, sendrom X bulunmayan hastalar başlangıç kilolarının %10'unu kaybetmişlerdir. Her iki gruptaki kilo kaybı plasebodan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Sendrom X hastalarının plazma insülin konsantrasyonları, diğer hastalarınkinden 2 kat fazla olmasına rağmen kilo kaybetmelerine engel teşkil etmemiştir. Orlistat, sendrom X hastalarında plazma insülin, trigliserid konsantrasyonlarında ve LDL: HDL oranında anlamlı azalma; HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış sağlamıştır. Sendrom X

bulunmayan hastalarda bu parametrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada ister orlistat, ister plasebo ile olsun, sendrom X bulunan ve bulunmayan hastalarda kan basıncı, açlık glikozu ve insülin seviyeleri azalmıştır. Bütün bu bulgular insülin hassasiyetinin arttığına göstergesidir. Sendrom X bulunmayan hastalarda ister orlistat ile isterse düşük kalorik diyetle sağlanan kilo kaybı HDL azalması ile sonuçlanmıştır ki; bu konu üzerinde durulmaya değer. Bununla beraber bu grup hastalarda LDL kolesterol de azaldığından LDL: HDL oranı değişmemiştir. Sendrom X bulunmayan obez hastaların da zayıflatılması kardiyovasküler risk açısından bir risk teşkil etmemektedir. Bu çalışma, sendrom X bulunan hiperinsülinemik hastalarda orlistatın, sendrom X bulunmayanlara göre daha yararlı olacağını göstermektedir.

Orlistat ve Diabet

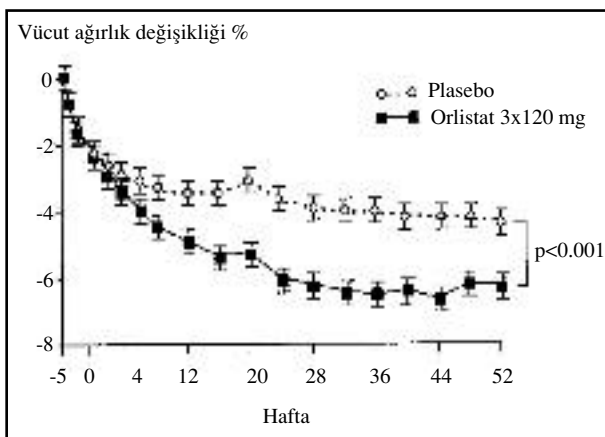
Obezitenin en önemli komplikasyonlarından birisi tip 2 diabetes mellitusdur. Morbid obezitesi olan hastaların diabete yakalanma riski %50 civarındadır (33). Tip 2 diabetes mellituslu hastaların %90'ından fazlası fazla kilolu veya obezdir. Bütün dünyada obezitenin artması ile birlikte diabet sıklığı da yükselmektedir. 1990 yıllarında 80 milyon olan diabetli sayısı, 2000'li yıllarda iki kat artmıştır (34). Tip 2 diabetin primer tedavisi kilo kaybıdır. Tip 2 diabetli hastalarda %5-10 civarında kilo kaybı, oral hipoglisemik ajanların kullanım gereksinimini ortadan kaldıracaktır. Bunun yanı sıra artmış kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabilir. Buna karşılık sülfonilüreler, insülin ve tiazolinedionlar gibi anti-diabetik ilaçlar, hastada kilo artışı yapabileme potansiyeline sahiptir. Obez diabetik hastalarda kısa süreli anti-obezite ilaçlarının kullanımı istenen sonuçları vermemiştir. Santral etkili zayıflama ilaçlarının komplikasyonlu diabetik hastalarda kullanımı pek uygun olmayabilir.

Orlistatın insülin hassasiyetine etkileri: İnsülin rezistansı olan obez hastalarda orlistat 3x120 mg dozunda 3 ay kullanılmış, euglisemik hiperinsülinemik glikoz klamp tekniği ile insülin rezistansının %42 oranında gerilediği saptanmıştır (35). Orlistat kesildikten 3 ay sonra insülin rezistansı, başlangıç seviyesine dönmüştür.

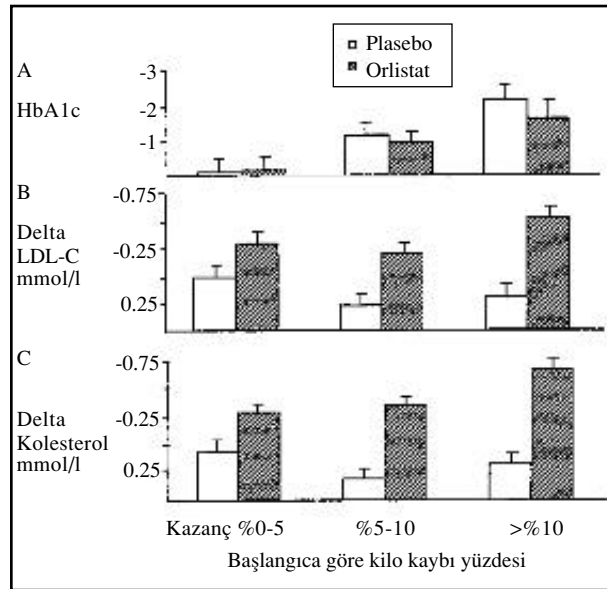
Tip 2 Diabette Orlistat Amerika Çalışması

Hollander ve ark. (36)'larının çalışmasında BKİ 28-40 kg/m² olan ve sülfonilürelerle kan şekerleri

kararlı seyreden 391 tip 2 diabetes mellituslu obez hasta 57 haftalık çift kör randomize bir çalışmada orlistat 3x120 mg veya plasebo ve hipokalorik bir diet ile tedavi edilmişlerdir (36). Çalışmayı tamamlayan 254 hastadan orlistat grubunda olanlarda kilo kaybı %6.2; plasebo grubunda %4.3'tür ($p<0.001$) (Şekil 5). Diet ile birlikte orlistat tedavisi HbA1c, açlık glikozu ve sülfonilüre ihtiyacında plaseboya göre anlamlı azalmalar sağlamıştır. Bu çalışmada 1 yıl sonunda orlistat, HbA1c konsantrasyonunda %0.28 azalma yaparken, plasebo %0.18 oranında bir azalma sağlamıştır (Şekil 6). Açlık insülin düzeyleri orlistat grubunda %5.2 azalırken, plasebo grubunda %4.3 artmıştır. Böylece orlistat tedavisi ile diabetik hastalarda insülin hassasiyetinin arttığı düşünülebilir. Gerçekten de bu hastalarda sülfonilüre dozlarının azaltılması gerekmiştir. Orlistat alanlarda sülfonilüre dozlarının %43.2 oranında azaltılması gerekirken, plasebo alanlarda bu ilaçlar %28.9 oranında azaltılmıştır. Orlistat grubunda hastaların %11.7'si sülfonilürelere tamamen kesebilmiştir. Obez diabetik hastalarda HbA1c azalması morbidite ve mortalitede önemli azalmalara yol açmaktadır. UKPDS Çalışması'nda gösterildiği gibi HbA1c düzeylerinin %7-11'in üzerinde olduğu vakalarda HbA1c konsantrasyonunda meydana gelen %10'luk bir azalma, komplikasyonlarda %40 azalmaya yol açmaktadır (37). Buna göre Hollander'ın çalışmasında HbA1c'de %6'lık bir düşüş, komplikasyonlarda %24 azalma sağlayabilir (38). Orlistat bel çevresi, LDL/HDL kolesterol oranında, total kolesterol, LDL-C, trigliseridler ve apolipoprotein B düzeylerinde anlamlı düşüşler meydana getirmiştir (Şekil 6).



Şekil 5. Birinci yıl sonuna kadar, başlangıç vücut ağırlığına göre yüzde değişim (Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1288-94).



Şekil 6. Bir yıllık plasebo veya orlistat tedavisi sonrası başlangıç vücut ağırlığına göre kaybedilen ağırlığın yüzdesine göre HbA1c, LDL-C ve total kolesterolde meydana gelen (%) değişiklik (Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1288-94).

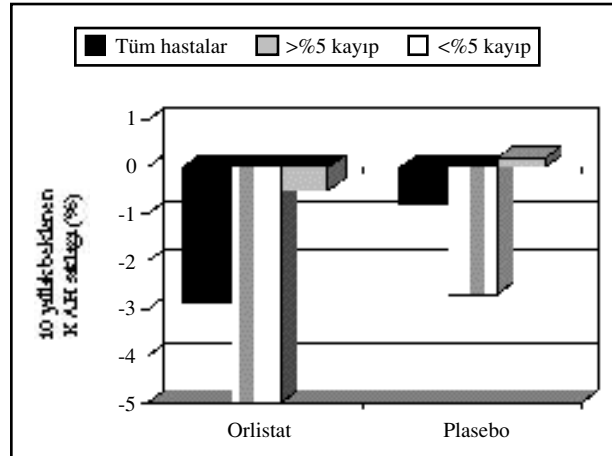
Hiperkolesterolemi ve diabeti olan hastalarda orlistat, LDL-kolesterolde 17.05 mg azalma sağlamaktadır. Örneğin Helsinki Kalp Çalışması'nda LDL kolesterolde 21.9 mg'lık azalma miyokard infarktüsü ve ölümlerde %68 azalmaya yol açmıştır (39). Orlistat grubunda en az bir gastrointestinal yan etki görülme oranı %79, plasebo grubunda %59 olarak saptanmıştır. Orlistat grubunda ortalama vitamin E ve -karoten düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmakla birlikte hiçbir hasta vitamin eksikliği sebebiyle çalışmadan çekilmemiştir.

Gene UKPDS Çalışmasında hipertansif diabetik hastalarda diastolik kan basıncında meydana gelen 5 mmHg'lik düşüş, komplikasyonlarda önemli azalma ile sonuçlanmıştır (40). Hollander ve ark. (36)'larının çalışmasında orlistat ile edilen diastolik kan basıncı azalması 7.29 mmHg olmuştur. Fakat bu düşüş plasebo grubundan anlamlı farklı değildir. Yararlılık hesapları yapıldığında bu durum "yapılan harcamaya değer" bulunmaktadır. Hiperkolesterolemisi, arteriyel hipertansiyonu bulunan diabetik hastalarda orlistat için hesaplanan maliyet, kazanılan her yaşam yılı için 3462 Euro bulunmuştur. Orlistat tedavisi ile diabetik komplikasyonlarda azalma oranı çeşitli çalışmalarda %16.7-%31.3 olarak hesaplanmaktadır. Daha önce bahsedilen Zavoral'ın metanalizinde tedavi başlangıcında OGTT ile diabetik olarak saptanan ve 52 hafta bo-

yunca orlistat ile tedavi edilenlerin %31'i diabetik kalır-ken, plasebo alanların %69'unda diabet devam etmiştir (p=0.019). Başlangıçta bozulmuş glikoz toleransı görülen hastalardan plasebo ile tedavi edilenlerin %10'u diabetik olurken, orlistat alanlarda diabete dönüşme oranı %2.6 olmuştur (p=0.006).

Heymsfield ve ark. (41)'lerinin çalışmasında 675 obez hastaya 2 yıl süreyle 3x120 mg orlistat veya plasebo verilmiştir. Hastalara başlangıçta ve çalışma sonunda OGTT yapılmıştır. Orlistat ile tedavi edilenler 2 yılda 6.72 kg kaybetmiş, glikoz intoleransı olanlardan %3'ü diabetik olmuştur. Buna karşılık plasebo alan hastalarda kilo kaybı 3.79 kg olmuş ve %7.6'sı diabete ilerlemiştir (p<0.001). Başlangıçta bozulmuş glikoz intoleransı olan hastalardan orlistat kullananların %71.6'sının glikoz değerleri tamamen normale dönmüştür. Plasebo grubunda bu oran %49.1'de kalmıştır. Bozulmuş glikoz toleransının yılda %6 oranında diabete dönüştüğü göz önüne alınırsa bu tedavi önemli bir gelişmedir. Aynı çalışmada orlistat ile sağlanan serum açlık insülin düzeylerindeki düşüş plasebodan anlamlı farklıdır. Serum insülin düzeylerinin de azaltılması önemlidir. Çünkü açlık serum insülin düzeyi ile iskemik kalp hastalığı, insülin rezistansı, hipertansiyon arasında yakın bir ilişki vardır (42). İsveç Multimorbidite Çalışma Grubu'nun yukarıda bahsedilen çalışmasında da diabetik alt grupta 54 hafta sonunda açlık glikozu orlistat tedavisi ile 1.63 mmol/l, plasebo ile 0.27 mmol/l azalmıştır (p<0.001). Orlistat grubundaki diabetik hastalar başlangıç ağırlıklarına göre %5.4 (tüm obez hastalar %5.9) düzeyinde kilo verebilmişlerdir ancak gene de ortalama açlık glikozu %13.6; HbA1c %7.5 düşme göstermiştir. Bu çalışmada da diabetik hastaların kilo vermelerinin güç olduğu vurgulanmaktadır. Çünkü genellikle bu hastalar zaten belli bir diet yapmakta ve sülfonilüre gibi kilo alınmasını kolaylaştıran antidiabetik ilaçlar kullanmaktadırlar. Orlistat grubunda antihiperglisemik ilaçlar %23.3 oranında, plasebo grubunda ise %18.2 oranında azaltılabilmektedir. Üstelik bu çalışma birinci basamak tedavi kurumlarında yapıldığı için hastalar diete uyum konusunda yeteri kadar eğitilememiş olabilirler.

Orlistat, tip 2 diabetes mellituslu obez hastalarda koroner kalp hastalığı riskini plaseboya göre anlamlı şekilde azaltmaktadır (Şekil 7) (43).



Şekil 7. Bir yıl süreyle orlistat 3x120 mg veya plasebo ile tedavi edilen obez, tip 2 DM'li hastalarda beklenen 10 yıllık koroner arter hastalığı riskinde azalma (başlangıç kilolarına göre %5 den fazla veya az kaybedenlere göre).

Klinik Çalışmaların Özeti

Orlistat hipokalorik diyetle birlikte verildiğinde 1 yıl sonunda, sadece diet kısıtlaması yapılan hastalara göre vücut ağırlığında 2.9 ile 3.9 kg lık bir azalma yapmaktadır. Bunun yanı sıra obezite ile ilgili risk faktörlerinde de bir düzelme meydana gelmektedir. Bununla birlikte bu düzelmelerin koroner arter hastalığı veya inme gibi son olayları nasıl etkileyebileceği ile ilgili veriler henüz yoktur. Orlistat ile sağlanan kilo kayıpları, santral etki ile zayıflama yapan ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Güvenilirlik ve Tolerans

Orlistat, diğer santral etkili zayıflama ilaçlarından, sistemik yan etkilerinin olmaması ve bağımlılık yapmaması ile ayrılır. Hayvan çalışmaları orlistatın, gen toksisitesi ve karsinojenik potansiyelinin olmadığını göstermektedir. Başlangıçta rastlanan ufak sayıdaki meme kanseri artışı daha sonraki çalışmalarda teyid edilememiştir. Orlistat ile görülen istenmeyen yan etkilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Abdominal ağrı ve rahatsızlık hissi, diş ve gingiva bozuklukları, solunum yolu infeksiyonları, baş ağrısı, menstrüel düzensizlikler, anksiyete, yorgunluk, üriner traktus bozuklukları bildirilmiştir. Gastrointestinal yan etkiler ilaca başlanan erken dönemde görülmekte, daha sonra tolerans gelişmektedir. Çünkü hasta yağlı yemek yediği zaman rahatsızlık duymakta ve dietine dikkat etmektedir. Orlistat gebelikte ve emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Kronik malabsorpsiyon sendromu

ve kolestaz, orlistatin kullanılmaması gereken diğer durumlardır. Orlistat yağda eriyen vitaminlerin emilimini bozarsa da klinik çalışmalarda yağda eriyen vitaminlerin ve -karotenin eksikliğine rastlanmamıştır. Bu yüzden orlistat tedavisi sırasında meyva ve sebze tüketenlerde vitamin suplementasyonu gerekmemektedir. Bazı araştırmacılar tedavi sırasında multivitamin takviyesini önermektedirler. Bu durumda vitaminler, orlistat alındıktan 2 saat sonra veya yatarak verilmelidir.

Sonuç

Orlistat, mide ve ince barsaklarda yağ yıkımının olduğu bölgelerde spesifik ve direkt etki gösteren antiobezite ilaçları grubundandır. Orlistat, hafif derecede hipokalorik diete yardımcı olarak BKİ 30 kg/m² üzerinde veya 28 kg/m² (veya 27 kg/m²) üzerinde olup ilave risk faktörleri bulunanlara günde 3 defa 120 mg dozunda verilmelidir (44). İlk 4 haftada en az 2.5 kg kaybedenlere verilmesi önerilmektedir. Oniki haftadan sonra en az %5 oranında kilo kaybı sağlanmadıysa, orlistata devam edilmesi gerekir. Onaylanmış maksimum kullanım süresi 2 yıldır. Orlistat, kronik malabsorpsiyon sendromu, kolestaz, laktasyon döneminde ve bilinen aşırı hassasiyeti olanlarda kontraindikedir. Gebelikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Randomize kontrollü çalışmalardan çıkan sonuçlara göre orlistat, dietin sağladığından %3-4 kadar daha fazla kilo kaybı meydana getirmektedir. Tip 2 diabetiklerde orlistat, diyetle birlikte %6.2 civarında kilo kaybı sağlayabilmektedir. İki yıllık sürede %5 kilo kaybı sağlayabilmesi için tedavi edilmesine ihtiyaç duyulan hasta sayısı (number needed to treat) 6 olup; %10 kilo kaybı için NNT 12'dir.

Sistemik emilimi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan istenmeyen etkileri azdır. Yan etkileri daha çok gastrointestinal sistemle ilgilidir. Gastrointestinal istenmeyen etkiler daha çok birinci yılda görülmekte ve ikinci yılda orlistat tedavisine devam edenlerde bu yan etkiler çok daha az görülmektedir.

Çok düşük kalorili dietlerle, büyük bir enerji açığı yaratılarak 1. yılda orlistata eşdeğer kilo kaybı sağlanabilir. Fakat bilinmelidir ki ne kadar fazla kilo kaybı sağlanırsa, nüks oranı da o kadar büyük olacaktır (45). Bu durum 2 yıllık çalışmaların plasebo kollarında da teyid edilmektedir (36). Bunun yanı sıra 1 yıllık diğer çalışmalarda başlangıçtaki 4 hafta-

lık hipokalorik diet döneminde plasebo grubunda da risk faktörlerinde azalma olmakta; ancak 2 yıllık çalışma periyodu sonunda plasebo grubunda olup da vücut ağırlığının %5'ini kaybedenlerde bile risk faktör skorlarının çoğu başlangıç seviyelerine dönmektedir (46). Buna karşılık İsveç Obez Vakaları Çalışması'nda gösterildiği gibi uzun vadeli risk faktör azalmasının sağlanması için, vücut ağırlığının %10'unu kaybettikten sonra bu kilonun korunması gerekmektedir (47). Orlistat ile sağlanan kilo kaybı %10 düzeyinde bir plato çizmektedir. Bunun sebebi karşıt düzenleme sistemlerinin devreye girerek daha fazla kilo kaybını önlemeleri olmalıdır (48).

Kısa ve uzun süreli çalışmalarda orlistat, total ve LDL kolesterolü, tek başına kilo kaybından beklenenden daha fazla azaltmaktadır (49). Orlistatin kilodan bağımsız kolesterol düşürücü etkisi, spesifik olarak yağlardan sağlanan enerjinin azalması ile ilgili olmalıdır (50). Kolesterolün eriyebilirliği doğrudan doğruya barsakta mevcut olan yağ asitlerinin ve monogliseridlerin oranına bağlıdır. Orlistatin pankreatik lipazı inhibe edici etkisiyle, trigliserid hidrolizi azalmakta ve yağ asidi ile monogliseridlerin barsaktaki miktarı düşerek kolesterolün eriyebilirliği bozulmaktadır. Bunun yanı sıra yağ emiliminin azalması ile miçel formasyonu bozulmakta ve kolesterol emilimi azalmaktadır (51). Kolesterolün %25'lik bir kısmı yağ ile birlikte barsaktar atılıp gitmektedir. Orlistat ve yağ emilimi arasındaki ilişki parabolik olduğundan, orlistat dozunun günde 3x120 mg üzerine çıkarılmasıyla yağ emilimi daha fazla azaltılamamaktadır. Orlistatin kolesterol emilimine olan etkisi zaman içinde kaybolmaktadır. Orlistatin kolesterol azaltıcı etkisi 44 haftalık çalışmalarda da aynen devam etmektedir. Çünkü, muhtemelen LDL reseptörlerinde bir up-regülasyon meydana gelmektedir. Kolesterol absorpsiyonunda orlistat ile sağlanan %25 azalma, günde 300 mg kolesterol tüketen bir insanda %2'lik plazma kolesterol azalması sağlar.

Bütün veriler göstermektedir ki, orlistat uzun vadede uygun diyetle kombine edildiğinde obezite tedavisinde önemli yararlar sağlayabilir. Ancak orlistat tedavisi ile elde edilen kilo kaybının, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yanı sıra, tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma sağlayıp sağlamadığının gösterilmesi için yeni ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* **270**: 2207-2212, 1993.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kuzmarzcki RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* **22**: 39-47, 1998.
3. Nutrition and Physical Activity Task Force. Department of Health. London: HMSO, 1995.
4. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Eng J Med* **333**: 677-685, 1995.
5. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. **270**: 2207-2212, 1993.
6. Wolff AM, Colditz GA. Current estimates of the economic costs of obesity in the United States. *Obes Res* **6**: 97-106, 1998.
7. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Int Med* **122**: 481-486, 1995.
8. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* **6**: 397-415, 1992.
9. Faich GA. Pharmacotherapy for obesity: Do the benefits outweigh the risks? *N Eng J Med* **335**: 659-60, 1996.
10. Mulla E, Kempen K, Vansant G, Sarris W. Is weight cycling detrimental to health? *Int J Obesity* **S46-S50**, 1995.
11. Jeffcoate W. Obesity is a disease: food for thought. *Lancet* **351**: 903-905, 1998.
12. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction: results of clinical research trials. *Ann Intern Med* **119**: 688-693, 1993.
13. Safer DJ. Diet, behaviour modification, and exercise: a review of obesity treatments from a long-term perspective. *South Med J* **84**: 1470-1474, 1991.
14. Hollander PA. Orlistat. *Drugs* **61** (14): 2120-2121, 2001.
15. Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* **49**: 79-90, 1995.
16. Keating GM, Jarvis B. Orlistat: In the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **61**: 2107-2119, 2001.
17. Mulcahy HE, Ballinger AB. Orlistat: a new agent for the treatment of obesity. **6**: 274-283, 1999.
18. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* **21** (Suppl 3): S12-23, 1997.
19. Borovicka J, Schwizer W, Guttman G, et al. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut* **46**: 774-781, 2000.
20. Shepard TY, Jensen DR, Blotner S, et al. Orlistat fails to alter postprandial lipid excursions or plasma lipases in normal-weight volunteers. *Int J Obes* **24**: 187-194, 2000.
21. Zhi J, Mulligan TE, Hauptman JB, et al. Long term systemic exposure of orlistat: a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients. *J Clin Pharmacol* **39**: 41-46, 1999.
22. Van Gaal L, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a six month dose ranging study. *Eur J Pharmacol* **54**: 125-134, 1998.
23. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* **56**: 241-249, 1998.
24. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of regain in obese patients. *Lancet* **352**: 167-173, 1998.
25. Davidson MH, Hauptman J, DiGiralamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for two years with orlistat. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* **281**: 235-242, 1999.
26. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes* **24**: 313-316, 2000.
27. O Hill J, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* **69**: 1108-1116, 1999.
28. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, for the Orlistat Primary Care Study Group, Segal KR. Orlistat in the long term treatment of obesity in primary care setting. *Arch Fam Med* **9**: 160-167, 2000.
29. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* **16**: 2013-2017, 1998.
30. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study Group. *J Int Med* **248**: 1-10, 2000.
31. Mulla E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L for the ObelHyx Study Group. 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* **25**: 1713-1721, 2001.
32. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* **87**: 827-831, 2001.
33. Williams G. Obesity and type 2 diabetes. A conflict of interest? *Int J Obes* **23**: S2-S4, 1999.
34. World Health Organization. The World Health Report. 1997: Conquering, Suffering Enriching Humanity. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
35. 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.
36. 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.
37. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* **352**: 854-865, 1998.

38. Lamotte M, Anneman L, Lefever A, Nechelpu M, Masure J. A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **25**: 303-308, 2002.
39. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* **15**: 820-825, 1992.
40. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* **317**: 703-713, 1998.
41. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effect of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* **160**: 1321-1326, 2000.
42. Despres J, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* **334**: 952-957, 1996.
43. Keating GM, Jarvis B. Orlistat: in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **61**: 2107-2119, 2001.
44. Foxcroft DR, Milne R. Orlistat for the treatment of obesity: rapid review and cost-effectiveness model. *Obes Rev* **1**: 1-8, 2000.
45. Krotkiewski M, Sjöström L, Björntorp P, Calgren G, Garellick G, Smith U. Adipose tissue cellularity in relation to prognosis for weight reduction. *Int J Obes* **1**: 395-416, 1977.
46. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* **6**: 397-415, 1992.
47. Sjöström CD, Lissner L, Sjöström L. Relationship between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS intervention study. *Obes Res* **5**: 519-530, 1997.
48. Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* **352**: 160-161, 1998.
49. Drent ML, van der Veen A. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes* **17**: 241-244, 1995.
50. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, et al. Retrospective population based analysis of the dose response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **56**: 82-85, 1994.
51. Mittendorfer B, Ostlund RE, Paterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* **9**: 599-604, 2001.