

# De rol van orlistat in de aanpak van diabetes

*Medi-Sfeer, november/december 1999, nummer 107; pg. 30-31*

## **Inleiding: een plurimetabole en schadelijke associatie**

Obesitas is de voornaamste beïnvloedbare risicofactor van type 2 diabetes. Zowat 90% van de diabetespatiënten lijdt zo niet aan obesitas dan toch aan overgewicht. Het risico op diabetes is gecorreleerd met een hoge Quetelet-index (BMI), maar ook met de omvang van de buikomtrek, de maatstaf voor intra-abdominale opstapeling van vetweefsel. Welnu, het risico op metabole en vasculaire verwickelingen verbonden aan obesitas hangt nauw samen met deze abdominale vetopstapeling (androïde obesitas of 'appeltype'). Zwaarlijvigheid exacerbeert de metabole stoornissen verbonden aan type 2 diabetes en verhoogt significant de mortaliteit en morbiditeit ervan. Zo gaan diabetes, dyslipidemie, obesitas en hypertensie vaak hand in hand en dragen zij samen bij tot een slechtere prognose bij deze patiënten.

Volgens de epidemiologische studies zouden insulineresistentie en hyperinsulinemie de doorslaggevende factoren zijn die obesitas, diabetes en hypertensie met elkaar verbinden. Insuline zou de bloeddruk kunnen doen stijgen via verschillende mechanismen, onder meer activering van het sympathische zenuwstelsel, stimulatie van de groei van de gladde vaatspieren, stoornissen in het ionentransport, verhoogde natriumretentie in de nier en stoornissen in het renfine-angiotensinesysteem.

## **Voordelen van gewichtsverlies**

Gewichtsverlies leidt tot een aanzienlijke verbeterde regeling van de glycemie bij patiënten met type 2 diabetes. Dit blijkt onder meer uit de UKPDS-studie waarin de hoogste verlaging van de nuchtere glycemie waargenomen werd bij de personen die het meest afvielen. De insulineresistentie verbetert immers naarmate men afvalt. Zo verhoogt het vermogen van insuline om de glucoseseecretie in de lever af te remmen en de perifere captatie ervan te vermeerderen. Bovendien wordt bij gewichtsverlies een lager verbruik van antidiabetische geneesmiddelen opgetekend.

Verschiedende studies suggereren dat vroegtijdig ingrijpen om gewichtsverlies bij risicopatiënten te bereiken het optreden van type 2 diabetes voorkomt of ten minste vertraagt. In één van deze onderzoeken verminderde een gewichtsvermindering van 4,5 kg, gedurende 2 jaar volgehouden, het risico op diabetes met 30% bij patiënten met overgewicht en familiale antecedenten van diabetes. In een andere studie, die 114.000 vrouwen gedurende 10 jaar volgde, daalde het diabetesrisico met 50% bij de vrouwen die een gewichtsverlies van 5 tot 10 kg bereikten, vergeleken met de vrouwen die minder dan 5 kg afvielen.

Ander gevolg van gewichtsverlies bij type 2 diabetici is de verbetering van de lipidenparameters, in het bijzonder een verlaging van de triglyceridenspiegel en een verhoging van de HDL-cholesterol.

Gewichtsverlies tussen 5 en 10 kg leidt ook tot verlaging van de diastolische en systolische bloeddruk met respectievelijk 6-7 en 3-6 mmHg. Gewichtsverlies potentieert bovendien de werking van de antihypertensiva.

Om al deze redenen leidt matig maar volgehouden gewichtsverlies bij de type 2 dieticus niet enkel tot significante daling van de morbiditeit maar ook tot een hogere levensverwachting. Uit een retrospectieve studie bij bejaarde diabetespatiënten blijkt dat de levensverwachting, met elke afgevallen kilo, met 4 maanden toeneemt en dat 10kg verlies de levensverwachting met zowat 35% verlengt.

## **Strategieën voor gewichtsvermindering**

Dieet, net als wijziging van de leefhygiëne (minder vet, geen tussendoortjes, betere spreiding van het voedsel over de dag, matige en herhaalde lichaamsbeweging...), zijn uiteraard de eerste maatregelen die diabetici met obesitas of overgewicht moeten toepassen en volhouden. Maar iedereen weet dat de aldus bereikte

gewichtsvermindering zelden van blijvende aard is. Het probleem is nog acuter bij de diabeticus omdat de behandeling met insuline of sulfonyleurempreparaten gewichtstoename in de hand werkt. Ook voor bepaalde antihypertensiva is dat het geval. Zo ontstaat een echte vicieuze cirkel: de behandeling van de diabetes of van bepaalde concomitante aandoeningen leidt tot gewichtstoename, die op haar beurt de diabetische pathologie verergert, die dan weer een meer intensieve behandeling vereist.

Deze vaststellingen pleiten uiteraard voor de toevlucht tot farmacologische hulp bij het dieet. In dit verband kan men zich terecht afvragen of de medicamenteuze aanpak van obesitas bij patiënten met gelijktijdig abdominale obesitas, hypertensie en type 2 diabetes (OBHYDIA) niet doelmatiger zou zijn dan de symptomatische behandeling van elk van deze morbiditeitcomponenten. Minder absoluut uitgedrukt: zou zij niet het centrale element zijn voor de behandeling van deze patiënten?

Overmatig verbruik van verzadigde vetten draagt bij tot het ontstaan van zwaarlijvigheid. Bepaalde argumenten suggereren daarenboven dat de aanvoer van vetten via de voeding gecorreleerd is met het ontstaan van insulineresistentie. Dit zou dus een onafhankelijke risicofactor van type 2 diabetes kunnen zijn. Moet men hieraan toevoegen dat deze overmatige vetaanvoer aan de basis ligt van het gestoorde lipidenprofiel?

Orlistat blijkt dus het farmacon bij uitstek. Het blokkeert immers gedeeltelijk de opname van vetten uit de voeding door selectieve inhibitie van de gastro-intestinale lipasen.

### **Doeltreffendheid en veiligheid van orlistat bij type 2 diabetes**

Een placebogecontroleerde studie bij meer dan 300 type 2 diabetici behandeld met sulfonyleurempreparaten bestudeerde het effect van orlistat op gewichtsverlies en het cardiovasculaire risicoprofiel. De behandeling met orlistat heeft een gunstige invloed op de insulinespiegel en op de nuchtere glycemie, evenals op de geglycosyleerde hemoglobine waarde. Het gebruik van orlistat verlaagt bovendien de vereiste hoeveelheid sulfonyleurempreparaten en leidt tot gewichtsvermindering, hoewel dit type orale antidiabetica een aandeel heeft in de gewichtstoename. Ook de lipidenparameters zijn verbeterd: verlaging van totaalcholesterol, van LDL-cholesterol, van triglyceriden en van apolipoprotèïne B. De weerslag van orlistat op LDLcholesterol bleek bovendien onafhankelijk van de mate van gewichtsverlies.

In een meta-analyse van de resultaten van drie gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblindstudies is het aantal patiënten met aanvankelijke glucose-intolerantie, bij wie het koolhydraatmetabolisme weer normaal werd na 2 jaar behandeling, significant hoger onder orlistat dan onder placebo (71,6% tegen 49,1%). Omgekeerd is het aantal patiënten bij wie tijdens de follow-up glucose-intolerantie ontstond significant lager in geval van behandeling met orlistat.

Het effect van orlistat op de bloeddruk (BD) van de patiënten is in figuur 1 weergegeven. Het is klinisch significant en meer uitgesproken dan met dieet alleen, zowel voor de systolische als voor de diastolische bloeddruk.

Orlistat wordt bijna niet geresorbeerd zodat de systemische effecten beperkt zijn. Zo vermijdt men in het bijzonder de cardiovasculaire gevolgen die bepaalde centraalwerkende middelen wel veroorzaken. De meeste neveneffecten zijn van gastro-intestinale aard, onder meer verhoogd fecaal vetgehalte. Deze verhoging kan erop wijzen dat de dieetvoorschriften niet nageleefd worden en draagt bij tot de reëducatie van de patiënten op het vlak van de voeding.

### **Besluit:**

De toediening van orlistat is een adjuvansbehandeling (het Latijn 'adjuvare' betekent 'helpen') bij het dieet. Zij leidt tot een meer uitgesproken en duurzamer gewichtsverlies. Met orlistat wordt vaker een normalisering van de glucoseparameters bereikt (als zij de achteruitgang ervan niet voorkomt), met verbetering van het lipidenprofiel en van de bloeddrukwaarden. Orlistat en gewichtsverlies staan dus centraal in de behandeling van de associatie van abdominale obesitas, hypertensie en type 2 diabetes.

Naar uiteenzettingen van:

1. Prof. Paul Zimmet, International Diabetes Institute, Victoria, Australië
2. Dr. John Wilding, Aintree University Hospital, Liverpool, Verenigd Koninkrijk
3. Prof. Alain Golay, HUG, Genève, Zwitserland
4. Prof. Arya M Sharma, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Duitsland

Referenties op verzoek

### **Tijdens dit satelliet Symposium werden drie typische klinische casussen voorgesteld.**

- ♦ De eerste was een zwaarlijvige 50-jarige roker met recentelijk gediagnosticeerde diabetes. Bovendien leed de patiënt aan hypertensie, hypercholesterolemie en triglyceridemie.
- ♦ Het tweede geval was een 38-jarige zwaarlijvige vrouw met uitgesproken stoornis van alle lipidenparameters, glucose-intolerantie en familiale antecedenten van diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. De patiënte oefende geen lichaamsbeweging uit en had een onmatige trek in snacks.
- ♦ Het derde geval was wat men een 'bon-vivant' zou kunnen noemen: stevige eter en alcohol drinker. Nagenoeg morbide obesitas met aanzienlijke abdominale vetopstapeling, hypertensie, hypercholesterolemie, glucose-intolerantie zijn een paar elementen uit het klinisch beeld.

In de drie gevallen werden dieet- en hygiënemaatregelen voorgesteld (caloriebeperking, eventueel natriumbeperving, ordening van de voedselinname, weglaten van tussendoortjes, beperkte alcoholinname, rookstop, zo nodig meer lichaamsbeweging). Bovendien kreeg de eerste patiënt een hypolipemiërende behandeling (statine) en een plaatjesanti-aggregans. De derde kreeg antihypertensieve medicatie. Bij de beoordeling in de derde maand vertoonde de eerste patiënt een gewichtstoename, toegeschreven aan de rookstop en gepaard gaande met een verhoging van de bloeddrukwaarden, maar ook een verbetering van het lipidenprofiel (statine). Bij de tweede patiënte stelde men een matige verbetering vast - reëel maar beneden de verwachtingen - van de parameters gewicht, bloeddruk, lipiden en glycemie. Dezelfde bevindingen gelden voor de derde casus. Maar bij deze laatste stelde men na zes maanden followup een verslechtering van de verschillende parameters vast omwille van de geringere therapietrouw aan de voorgestelde maatregelen ('jojoverschijnsel').

In de drie gevallen werd een tweede reeks therapeutische maatregelen voorgesteld, met strenger dieet en toediening van orlistat. Na zes maanden leidde dit tot een algemene en significante verbetering van de gestoorde parameters, zowel gewicht, glycemie als bloeddruk. Dit bewijst de centrale rol van overgewicht in intra-abdominale vetopstapeling bij deze drie typische gevallen, evenals de doeltreffendheid van de associatie van hygiëne- en dieetmaatregelen met orlistat. We merken op dat, naast deze parameters die het cardiovasculaire risicoprofiel en de levensverwachting beïnvloeden, de behandeling ook de levenskwaliteit van de patiënten verbeterde (betere zelfwaardering, mobiliteit, minder snurken, minder gewrichtspijn,...).

Figuur 1: Wijziging van de systolische en diastolische bloeddruk, rekening houdend met het gewichtsverlies (< 5%, ≥ 5%, ≥ 10%) na één jaar behandeling met orlistat (120 mg tid) of placebo