

Ορλιστάτη: νέα προσέγγιση στη ρύθμιση του βάρους των παχύσαρκων ατόμων

Δ. Πανίδης, Α. Κούρτης

Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ.

Οι λιπάσες (γαστρική και παγκρεατική) είναι ένζυμα που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πέψη και στην απορρόφηση του λίπους. Η ορλιστάτη (Xenical, Hoffman La Roche Inc, Nutley, NJ), ημισυνθετικό παράγωγο της λιπστατίνης, αποτελεί ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα αυτών των ενζύμων. Το φάρμακο ασκεί τη δράση του εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου συνδέεται με το ενεργό τμήμα των λιπασών και αναστέλλει τη δράση τους. Όταν χορηγείται με τροφές που περιέχουν λίπος, η ορλιστάτη αναστέλλει μερικώς την υδρόλυση των τριγλυκερι-

δίων, με αποτέλεσμα την ελάττωση της απορρόφησης των μονογλυκεριδίων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η δράση αυτή μπορεί να ελεγχθεί με τον προσδιορισμό του λίπους των κοπράνων, που αντικατοπτρίζει μία αντιπροσωπευτική φαρμακοκινητική παράμετρο. Η ορλιστάτη, όταν λαμβάνεται με κατάλληλη δίαιτα, οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους και μειώνει την επανάκτησή του στα παχύσαρκα άτομα. Η χρήση του φαρμάκου για δύο χρόνια πρέπει να γίνεται με προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών. *Ιπποκράτεια 1998, 2(4):165-173*

Η επίδραση του υπερβολικού σωματικού βάρους στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας είναι γνωστή από την εποχή του Ιπποκράτη, ο οποίος ανέφερε ότι "ο αιφνίδιος θάνατος είναι συχνότερος στα παχύσαρκα από ό,τι στα λεπτόσωμα άτομα". Οι εταιρείες ασφάλειας ζωής, τα τελευταία χρόνια, έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην αφύπνιση του κοινού σχετικά με τη συσχέτιση ανάμεσα στην αύξηση του βάρους και στον πρόωρο θάνατο. Έτσι, το 50% των θανάτων σε άτομα ηλικίας 20-74 ετών, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην παχυσαρκία και στις επιπλοκές της¹.

Παρόλο που η παχυσαρκία έχει επιδημικό χαρακτήρα και αυξάνει το ποσοστό θνητότητας και νοσηρότητας, τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται μείωση του ποσοστού των θανάτων. Η επιδημιολογία της παχυσαρκίας είναι πρόσφατη. Επιπλέον, η ελάττωση του ποσοστού των θανάτων, οφείλεται στη μείωση του αριθμού των εμφραγμάτων, για τα οποία η παχυσαρκία ελάχιστα είναι υπεύθυνη. Πρέπει να περάσουν 15-20 χρόνια πριν η αύξηση του βάρους του σώματος προκαλέσει τις επιπλοκές της, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης², και άλλα 5-15 χρόνια για να εμφανισθούν οι επιπλοκές από το σακχαρώδη διαβήτη, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, οι διαταραχές της όρασης και η γάγγραινα³.

Ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index: BMI) αποτελεί αξιόπιστο κλινικό κριτήριο ελέγχου της παχυσαρκίας, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας⁴. Οι φυσιολογικές τιμές

του BMI κυμαίνονται από 18,5 έως 24,9. Τιμές του δείκτη από 25 έως 29,9 χαρακτηρίζουν τον υπέρβαρο, ενώ τιμές του δείκτη >30 τον παχύσαρκο. Η παγκόσμια επιδημιολογία της παχυσαρκίας φαίνεται από το γεγονός της αύξησης του ποσοστού του πληθυσμού με BMI >30. Στη Μεγάλη Βρετανία, για παράδειγμα, το ποσοστό των ατόμων με BMI >30 από 8% έφθασε στο 15% από το 1980 στο 1995⁵. Εξάλλου, στις Η.Π.Α. το ποσοστό των ατόμων με BMI >30 από 12,3% έφθασε στο 20% στους άνδρες και από 16,5% στο 24,9% στις γυναίκες από το 1988 στο 1994⁶. Τιμή BMI της τάξης του 28, που προτάθηκε πρόσφατα από ορισμένους ερευνητές ως το κατώτερο φυσιολογικό όριο, δεν έχει γίνει αποδεκτή από τους περισσότερους⁷. Σημειώνεται ότι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν το βάρος του σώματος. Σημειώνεται, ακόμη, ότι ο BMI από μόνος του δεν αποτελεί επαρκή παράγοντα προσδιορισμού του φθοροποιού αποτελέσματος της παχυσαρκίας. Φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει και η κατανομή του λίπους του σώματος. Έτσι, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου (περιφέρεια μέσης >102 εκατ. στους άνδρες και >88 εκατ. στις γυναίκες) αυξάνει τον δυνητικό κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, εμφραγμα του μυοκαρδίου και ορισμένες μορφές καρκίνου⁸.

Ο δείκτης μάζας σώματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου, όπως η υπέρταση και η υπερχοληστεριναιμία, δεδομένου ότι όσο αυξάνεται η τιμή του τόσο μεγαλώνει ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών⁸. Η μακροχρόνια έκθεση σε ο-

ποιονδήποτε από αυτούς του τρεις παράγοντες οδηγεί σε νόσο. Έτσι, η υπέρταση μπορεί να προκαλέσει νεφρική, καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικά επεισόδια. Η υπερχοληστεριναμία, οδηγεί σε αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων και των εγκεφαλικών αγγείων και η παχυσαρκία προδιαθέτει σε σακχαρώδη διαβήτη, χολοκυστοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και ορισμένες μορφές καρκίνου.

Εφόσον η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας, η εκούσια απώλεια βάρους έπρεπε να οδηγεί σε μείωσή τους. Μολονότι δεν υπάρχει καθοριστική μελέτη που να τεκμηριώνει αυτή τη σχέση, ορισμένες εργασίες ενισχύουν τη θέση ότι η εκούσια απώλεια βάρους, εκτός από την παχυσαρκία, ελαττώνει και την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων παραγόντων κινδύνου⁹⁻¹⁰.

Πρέπει να τονισθεί ότι όλες οι θεραπευτικές προσεγγίσεις της παχυσαρκίας είναι συνήθως αναποτελεσματικές. Έτσι, μολονότι κάθε θεραπευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους, η απώλεια αυτή είναι προσωρινή, και ύστερα από τη διακοπή της θεραπείας το βάρος επανακάταται.

Εφόσον η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με τις υπάρχουσες θεραπείες είναι αναποτελεσματική, το θέμα που προκύπτει είναι αν πρέπει να αντιμετωπίζεται η παχυσαρκία ή οι επιπλοκές της¹¹. Η ανακάλυψη της λεπτίνης¹², η κατανόηση του ελέγχου της ενεργειακής ισορροπίας¹³ και η γνώση της γενετικής βάσης της παχυσαρκίας¹⁴ παρέχουν ένα νέο πλαίσιο αποτελεσματικής αντιμετώπισής της. Δεδομένου ότι η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας γίνεται όλο και περισσότερο αποτελεσματική και δεδομένου ότι η εμπειρία των γιατρών αυξάνεται, η θεραπεία της παχυσαρκίας θα στοχεύει στην αντιμετώπιση της οντότητας αυτής, αλλά και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της. Η ορλιστάτη (Xenical, Hoffman La Roche Inc, Nutley, NJ) φαίνεται ότι αποτελεί ένα βήμα προς την κατεύθυνση αυτή.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορούν να καταταχθούν σε τρεις κατηγορίες: (α) φάρμακα που προκαλούν ελάττωση της ενεργειακής πρόσληψης, (β) φάρμακα που αυξάνουν τις ενεργειακές δαπάνες, και (γ) φάρμακα που ελαττώνουν την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών¹⁵.

Η ορλιστάτη είναι ένα νέο φάρμακο, που χορηγείται από το στόμα, το οποίο εντάσσεται στην τελευταία κατηγορία. Αποτελεί υδρογονωμένο παράγωγο της ενδογενούς λιπστατίνης που παράγεται από τον *Streptomyces toxytricini*^{16,17}. Το φάρμακο είναι ειδικός, μακράς δράσης, αναστολέας των λιπασών¹⁶⁻¹⁸ και οι δράσεις του περιορίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα¹⁹, όπου εμποδίζει την αποδόμηση, που καταλύεται από τις λιπάσες, και την επακόλουθη απορρόφηση του ενός τρίτου περίπου των προσλαμβανόμενων με την τροφή λιπών²⁰.

Πριν να αναφερθεί η ορλιστάτη, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά ορισμένων στοιχείων για τις λιπάσες και την απορρόφηση του λίπους από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Λιπάσες

Στη μεγάλη κατηγορία των ενζύμων που καταλύουν υδρολυτικές αντιδράσεις (υδρολάσες), οι λιπάσες συνιστούν υποομάδα, που υδρολύουν τους εστέρες των τριγλυκεριδίων. Οι λιπάσες παίζουν αποφασιστικό ρόλο στην πέψη των τριγλυκεριδίων μακράς αλύσου, τα οποία αποτελούν το 95% του λίπους που λαμβάνεται την ημέρα από ενήλικα (συνολική ποσότητα 50-120 γρ.) Αλλά σημαντικά διαιτητικά λιπίδια είναι τα φωσφολιπίδια (2-4 γρ. την ημέρα) και η χοληστερίνη (250-600 mg την ημέρα)^{21,22}. Η εντερική πέψη και η απορρόφηση των τριγλυκεριδίων αποτελεί δυναμική και σύνθετη διαδικασία που δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Τα σημαντικότερα βήματά της είναι η γαλακτοματοποίηση, η υδρόλυση από τις λιπάσες των δεσμών των εστέρων των λιπαρών οξέων, η υδατική διασπορά των λιπολυτικών παραγώγων και η επακόλουθη απορρόφησή τους από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου²³. Για να επιτευχθεί η απορρόφηση, κάθε μόριο τριγλυκεριδίου πρέπει να υδρολυθεί στα παράγωγα που μπορούν να απορροφηθούν, δηλαδή δύο μόρια λιπαρών οξέων και ένα μόριο μονογλυκεριδίου. Αλλά λιπαρά στοιχεία της δίαιτας και φωσφολιπίδια της χολής πρέπει επίσης να υδρολυθούν σε περισσότερο πολικά απορροφητικά παράγωγα. Η διεργασία της πέψης περιλαμβάνει την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων σε λυσοφωσφολιπίδια και λιπαρά οξέα και τη διάσπαση των εστερικών δεσμών μιας ποικιλίας των λιπιδίων της τροφής, όπως των λιποδιαλυτών εστέρων των βιταμινών²¹. Τέσσερα λιπολυτικά ένζυμα λαμβάνουν μέρος στη διαδοχική και εννορηστρομένη πέψη των λιπιδίων της τροφής

στον άνθρωπο: (α) η γαστρική λιπάση, (β) η παγκρεατική λιπάση (γ) η καρβοξυλεστερική λιπάση, και (δ) η φωσφολιπάση A2.

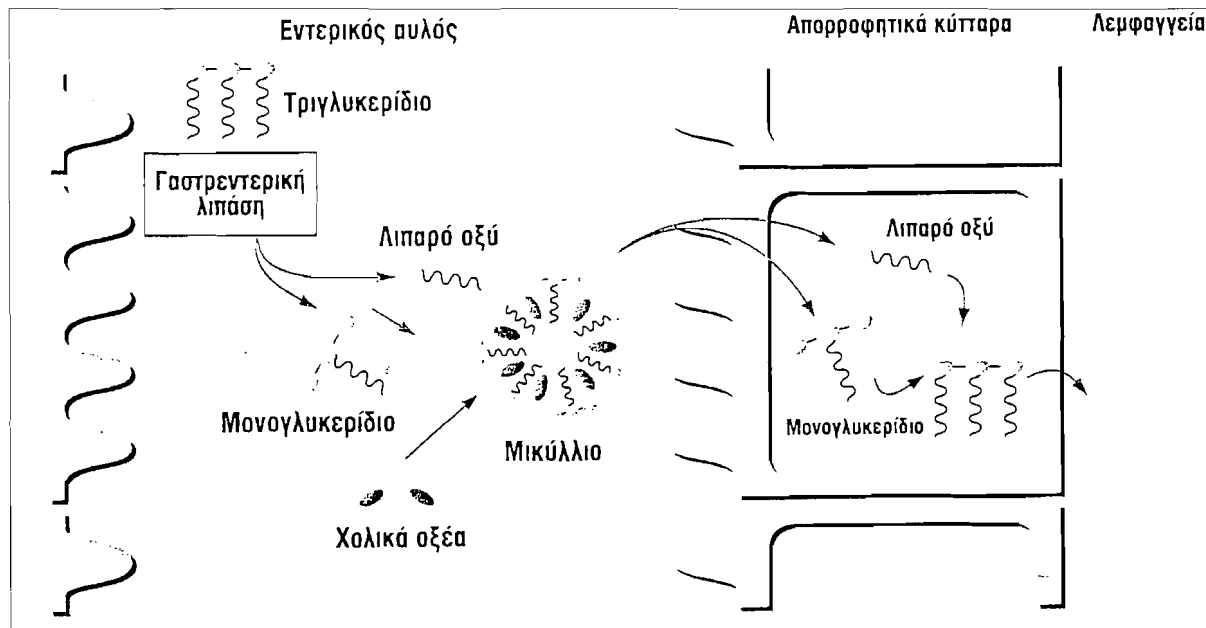
Η πέψη των λιπιδίων αρχίζει από το στόμαχο. Η περισταλτική κίνηση του άντρου διευκολύνει σημαντικά τη γαλακτοματοποίηση των λιπιδίων. Με τη μηχανική αυτή δράση, το λίπος της τροφής αναμιγνύεται σε ένα ακατέργαστο γαλάκτωμα τριγλυκεριδίων, στο οποίο τα σταγονίδια του λίπους μπορεί να είναι υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά^{21,24}. Το γαλάκτωμα αυτό αποτελεί το υπόστρωμα για τη γαστρική λιπάση, η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του βλεννογόνου του κατώτερου τμήματος του στομάχου μαζί με την πεψίνη. Η γαστρική λιπάση είναι σταθερή και έντονα δραστική στο όξινο περιβάλλον του στομάχου. Η γαστρική λιπόλυση έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση του 10-20% των λιπών της διαίτας. Επιπλέον, η παραγωγή λιπαρών οξέων από τη γαστρική λιπάση, διευκολύνει τη συνέχιση της λιπόλυσης στο δωδεκαδάκτυλο με πυροδότηση της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης. Τα κύρια παράγωγα της δράσης της γαστρικής λιπάσης είναι τα λιπαρά οξέα και τα διγλυκερίδια (Σχ.1).

και διαλύονται με τα διγλυκερίδια, καταστέλλοντας τη λιπόλυση από τη γαστρική λιπάση²⁵.

Το κύριο τμήμα της εντερικής πέψης του λίπους συμβαίνει στο δωδεκαδάκτυλο και η απορρόφηση του λίπους συμπληρώνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου στο αρχικό τμήμα της νήστιδας. Ο ειλεός εκτίθεται σε πολύ μικρές ποσότητες λίπους²¹⁻²⁶.

Το γαλάκτωμα των λιπών από το στόμαχο προωθείται βραδέως, κατά τμήματα, στο δωδεκαδάκτυλο ως λεπτές σταγόνες λίπους²⁴. Τα γαλακτοματοποιημένα αυτά λιπίδια, που έχουν ήδη υποστεί μερική πέψη από τη δράση της γαστρικής λιπάσης, αναμιγνύονται με την έκκριση του παγκρέατος και της χολής. Η συνδυασμένη δράση της χολής και του παγκρεατικού υγρού αυξάνει το pH πάνω από έξι και προκαλεί έντονες μεταβολές στη φυσική και στη χημική μορφή του γαλακτώματος των λιπών που προέρχονται από το στόμαχο²¹.

Η παγκρεατική λιπάση αποτελεί το κύριο λιπολυτικό ένζυμο. Ασκεί τη δράση της στο γαλάκτωμα των τριγλυκεριδίων και το μετατρέπει σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και σε μονογλυκερίδια (Σχ.1). Το ένζυμο αυτό εκκρίνεται σε εκατοντα-



Σχήμα 1. Φυσιολογία της πέψης και απορρόφησης του λίπους. (Meyer et al. 1986)

Πρέπει να σημειωθεί ότι η λιπολυτική ικανότητα της γαστρικής λιπάσης in vitro είναι ιδιαίτερα έντονη. Εντούτοις, στο στόμαχο η γαστρική λιπόλυση περιορίζεται από την ανασταλτική παλίνδρομη ρύθμιση που ασκείται από τα παραγόμενα λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα, στο όξινο pH του στομάχου, τα λιπαρά οξέα ανάγονται

πλάσια ή και σε χιλιαπλάσια ποσότητα από εκείνη που απαιτείται για πλήρη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου²¹.

Η παγκρεατική λιπάση ασκεί τη δράση της μόνο επί παρουσίας της συνλιπάσης, η οποία συνδέει την παγκρεατική λιπάση και τη σταθε-

ροποιεί στην επιφάνεια του υποστρώματος. Η συνλιπάση εκκρίνεται ταυτόχρονα με την παγκρεατική λιπάση στην προενζυμική της μορφή και ενεργοποιείται από τη θρυψίνη. Τα λιπαρά οξέα, τα οποία παράγονται από την παγκρεατική λιπάση ή από τη φωσφολιπάση A2, αυξάνουν τη σύνδεση της συνλιπάσης και έτσι επιταχύνουν τη λιπόλυση²¹.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις η καρβοξυλεστερική λιπάση διαδραματίζει λιγότερο σημαντικό ρόλο από εκείνο της παγκρεατικής λιπάσης. Μολονότι εκκρίνεται σε παρόμοιες ποσότητες, η λιπολυτική της ικανότητα για τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων είναι δύο φορές ασθενέστερη. Η καρβοξυλεστερική λιπάση όμως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υδρόλυση των λιποδιαλυτών εστέρων των βιταμινών, διεργασία που ευνοεί την απορρόφηση αυτών των βιταμινών²⁷. Η δράση της καρβοξυλεστερικής λιπάσης εξαρτάται από τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης στα τριγλυκερίδια²⁸.

Η φωσφολιπάση A2 εκκρίνεται στο παγκρεατικό υγρό σε προενζυμική μορφή και ενεργοποιείται από τη θρυψίνη. Μπορεί να υδρολύσει μόνο τα φωσφολιπίδια υπό παρουσία ιόντων ασβεστίου και αλάτων της χολής. Η μετατροπή των φωσφολιπιδίων σε λυσοφωσφολιπίδια είναι ουσιαστικής σημασίας διεργασία για την απορρόφησή τους²¹.

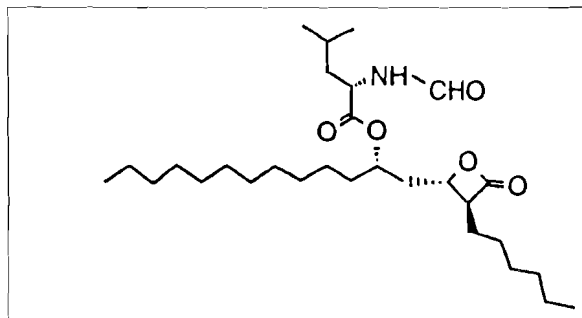
Εφόσον η υπερβολική κατανάλωση λίπους θεωρείται ως η σημαντικότερη αιτία της παχυσαρκίας, η αναστολή της πέψης των τριγλυκεριδίων από τις λιπάσες θα αποτελούσε λογικό στόχο για τη φαρμακευτική αντιμετώπισή της. Η παγκρεατική λιπάση είναι η σημαντικότερη από τις λιπάσες που εμπλέκονται στην πέψη των τριγλυκεριδίων και στην απορρόφησή τους. Εντούτοις, η αναστολή της γαστρικής και της καρβοξυλεστερικής λιπάσης είναι ενδεχομένως ουσιαστική, δεδομένου ότι πρέπει να επιτευχθεί επαρκής φαρμακολογική αναστολή της απορρόφησης των τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, σε ανεπαρκή έκκριση της παγκρεατικής λιπάσης, η γαστρική και η καρβοξυλεστερική λιπάση είναι ικανές να αντιρροπήσουν σε μεγάλο βαθμό την ανεπάρκεια της παγκρεατικής λιπάσης. Έτσι, σε ασθενείς με ανεπάρκεια του παγκρέατος, στους οποίους η έκκριση της παγκρεατικής λιπάσης και της συνλιπάσης είναι μειωμένη, σημαντική αύξηση του λίπους των κοπράνων παρατηρείται μόνο όταν η παγκρεατική έκκριση ελαττωθεί κάτω από το 4% της φυσιολογικής έκκρισης²⁹. Ακόμη, σε παιδιά με συγγενή ανεπάρκεια της έκ-

κρισης της παγκρεατικής λιπάσης απορροφάται το 50-75% από το λίπος της τροφής³⁰⁻³¹. Κατά συνέπεια, η φαρμακευτική αναστολή όλων των γαστρεντερικών λιπασών αποτελεί δραστικότερο τρόπο αντιμετώπισης της πέψης και της απορρόφησης του λίπους και είναι προτιμότερη από την εκλεκτική αναστολή της παγκρεατικής λιπάσης για τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας.

ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ

Φυσικοχημικές ιδιότητες

Η ορλιστάτη (tetrahydrolipstatin, N-formyl-l-leucine (S)-1-[[[(2S, 3S)-3-hexyl-4-oxooxetan-2-yl] methyl] dodecylester) είναι υδρογονωμένο παράγωγο της λιπστατίνης με μοριακό τύπο C₂₉H₅₃NO₅ και μοριακό βάρος 495,74. Παράγεται από το *Streptomyces toxytricini*¹⁶⁻¹⁷ και ο χημικός της τύπος φαίνεται στο Σχήμα 2. Είναι υψη-

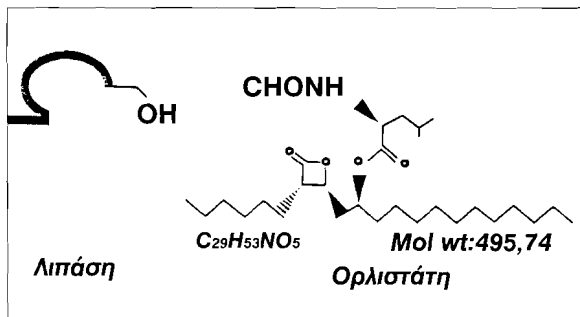


Σχήμα 2. Χημικός τύπος της ορλιστάτης. (Guercilioni R. 1997)

λά λιποφιλική και αναστέλλει έντονα όλες τις ανθρώπινες και τις ζωικές λιπάσες.

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ορλιστάτη αναστέλλει τη δράση των λιπασών έχει

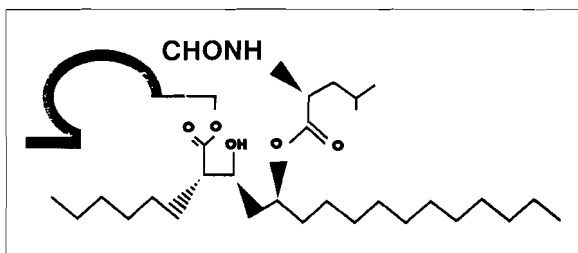


Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση της ενεργού θέσης της λιπάσης και της χημικής δομής της ορλιστάτης. (Guercilioni R. 1997)

τεκμηριωθεί από *in vitro* μελέτες²³ και είναι παρόμοιος για όλες τις λιπάσες.

Η ορλιστάτη αναστέλλει τις λιπάσες με προοδευτικό χρονοεξαρτώμενο και δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ο ρυθμός της αναστολής επιταχύνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση της ορλιστάτης. Το φάρμακο αυτό συνδέεται με την ενεργό θέση του ενζύμου και το αδρανοποιεί (Σχ.3). Στην περίπτωση της παγκρεατικής λιπάσης, η σερίνη αποτελεί την ενεργό θέση του ενζύμου.

Οι λιπάσες αναγνωρίζουν την ορλιστάτη ως φυσιολογικό υπόστρωμα. Κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης λιπάσης-υποστρώματος, η λιπάση διαχωρίζεται ταχύτατα και η ενζυμική αντίδραση μπορεί να συνεχιστεί με νέα μόρια υποστρώματος. Στην περίπτωση της ορλιστάτης, όμως, η σύνδεση λιπάσης-ορλιστάτης είναι πολύ σταθερή και διασπάται βραδέως (Σχ.4). Εφόσον



Σχήμα 4. Σταθερή ένωση λιπάσης-ορλιστάτης που δεν υδρολύεται. (Guercilioni R. 1997)

υπάρχει περίσσεια ορλιστάτης, σχετικά με τη συγκέντρωση της λιπάσης, η αναστολή της δράσης του ενζύμου αυτού είναι πρακτικά μη αναστρέψιμη. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει διαθέσιμη λιπάση να δράσει στα τριγλυκερίδια, τα οποία διέρχονται το γαστρεντερικό σωλήνα χωρίς ουσιαστική διάσπαση και απορρόφηση (Σχ.5)

Μολονότι η ορλιστάτη αποτελεί ισχυρό αναστολέα των λιπασών δεν ασκεί ουσιαστική δράση στις άλλες γαστρεντερικές υδρολάσες ακόμη και σε εκατονταπλάσιες συγκεντρώσεις από εκείνες που απαιτούνται για την αναστολή των λιπασών. Έτσι, το φάρμακο αυτό, δεν εμπλέκεται στη φυσιολογική υδρόλυση και απορρόφηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων²⁴.

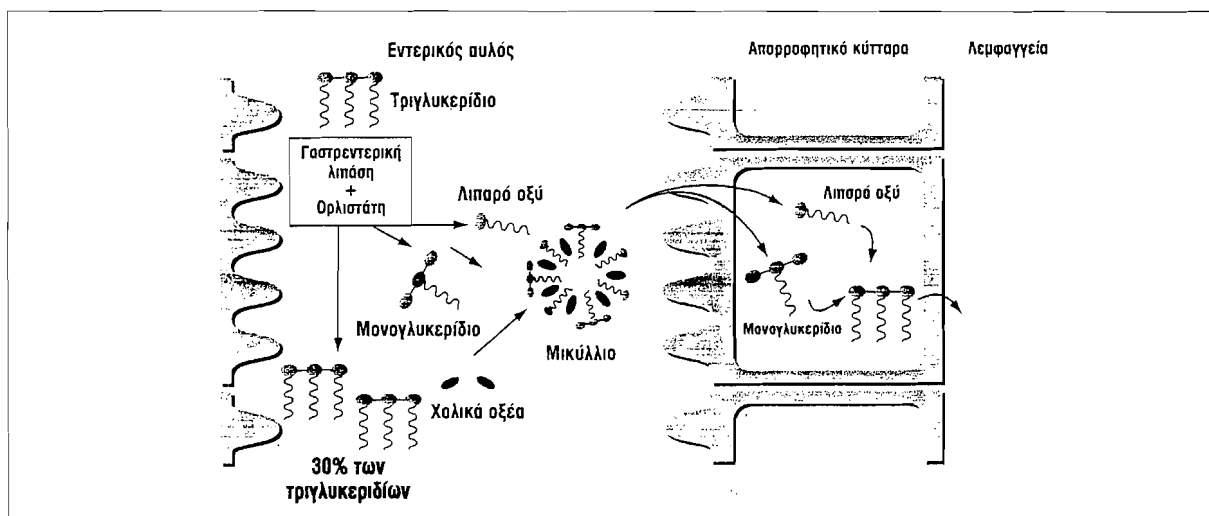
Απορρόφηση

Η γνώση του βαθμού της συστηματικής απορρόφησης της ορλιστάτης είναι σημαντική για την ασφαλή χρήση του φαρμάκου σε παχύσαρκα άτομα.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ορλιστάτη ελάχιστα απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Κατά συνέπεια, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό είναι αμελητέες. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την φαρμακοκινητική της ορλιστάτης σε πειραματόζωα.

Οι μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα. Έτσι, ύστερα από εφάπαξ δόση ορλιστάτης έως 800 mg, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό ήταν <5ng/ml²². Εξάλλου, ύστερα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ορλιστάτης, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό παρέμεναν και πάλι <5ng/ml. Ο βαθμός απορρόφησης της ορλιστάτης είναι πολύ μικρός, της τάξης του 1% περίπου, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις της στον ορό να είναι πολύ χαμηλές.

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της ορλιστάτης στον ορό θα μπορούσαν να αποδοθούν σε περιορισμένη απορρόφηση του φαρμάκου από το γασ-



Σχήμα 5. Αναστολή των λιπασών από την ορλιστάτη και αποβολή των άπεπτων τριγλυκεριδίων. (Guercilioni R. 1997)

στρεντερικό σωλήνα. Εντούτοις, ο εκτεταμένος μεταβολισμός, η χολική απέκκριση, ο υψηλός όγκος κατανομής και η υψηλή μεταβολική κάθαρση συμμετέχουν εν μέρει στα χαμηλά επίπεδα του φαρμάκου στον ορό²³.

Σε *in vitro* μελέτες, οι ενδιάμεσες ανασταλτικές συγκεντρώσεις της ορλιστάτης (IC₅₀) για τις παγκρεατικές λιπάσες ήταν περίπου 120 ng/ml, και για τις ηπατικές και λιποπρωτεϊνικές λιπάσες ελάχιστα υψηλότερες. Δεδομένου ότι η απορρόφηση του φαρμάκου είναι πολύ μικρή, τα επίπεδά του στον ορό δε θα μπορούσαν να φθάσουν στα 120 ng/ml με θεραπευτικές δόσεις. Έτσι, δεν είναι δυνατόν να εμφανιστούν παρενέργειες. Επιπλέον, η χαμηλή απορρόφηση του φαρμάκου, θα ελαχιστοποιούσε οποιαδήποτε συστηματική τοξικότητα²³.

Κατανομή

Η κατανομή της ορλιστάτης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις της στον ορό είναι πάρα πολύ χαμηλές. Μελέτες κατανομής του φαρμάκου θα μπορούσαν να γίνουν μόνο εφόσον χορηγούνταν σεσημασμένη ορλιστάτη σε δόσεις 1000 φορές υψηλότερες από εκείνες που χορηγούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Πάντως, η δέσμευση της ορλιστάτης από τις πρωτεΐνες του ορού είναι πολύ υψηλή (>99,9%), με τη λευκωματίνη να παίζει κυρίαρχο ρόλο²². Ακόμη, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στον ορό ήταν παρόμοιες, γεγονός που στηρίζει την άποψη ότι δεν υπάρχει επιλεκτική συγκέντρωση του φαρμάκου στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Μεταβολισμός

Όπως αναφέρθηκε, το 1% περίπου της χορηγούμενης δόσης της ορλιστάτης απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Από την ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται, δύο είναι οι κύριοι μεταβολίτες (M1 και M3), οι οποίοι ευθύνονται για το 50% περίπου της συνολικής δραστηριότητας του φαρμάκου. Ο πρώτος μεταβολίτης (M1) έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 4 ώρες), ενώ ο δεύτερος μεταβολίτης (M3) παρουσιάζει βραδύτερο ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης²².

Απέκκριση

Ύστερα από εφάπαξ χορήγηση της ορλιστάτης από το στόμα, όλη σχεδόν η ποσότητα του

φαρμάκου απεκκρίνεται στα κόπρανα. Ποσοστό 83,1±8,1% της ορλιστάτης αποβάλλεται ανέπαφο, γεγονός που υποδηλώνει περιορισμένη συστηματική απορρόφηση ή και περιορισμένο μεταβολισμό του φαρμάκου. Σημειώνεται ότι η ποσότητα της ορλιστάτης που αποβάλλεται με τα κόπρανα είναι παρόμοια στους παχύσαρκους και στους φυσιολογικού βάρους ανθρώπους²³.

Τα δεδομένα απέκκρισης της ορλιστάτης στα ούρα θα μπορούσαν να δώσουν μια εκτίμηση της απορρόφησης του φαρμάκου. Με βάση τα δεδομένα αυτά, ποσοστό της τάξης του 1,53-4,12% της ορλιστάτης αποβάλλεται από τα ούρα και αυτό το ποσοστό του φαρμάκου θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι απορροφάται. Οι διαφορές στο ποσοστό της ολικής απέκκρισης της ορλιστάτης από τα ούρα ενδέχεται να οφείλονται στις διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου που χορηγήθηκαν²².

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Οι αλληλεπιδράσεις της ορλιστάτης εκτιμήθηκαν με τρεις κατηγορίες φαρμάκων: η πρώτη κατηγορία περιλάμβανε φάρμακα με μικρό θεραπευτικό φάσμα, όπως η διγοξίνη και η βαρφαρίνη. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκαν φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως από τους παχύσαρκους ασθενείς, όπως τα υπολιπιδαιμικά και τα αντιυπερτασικά. Στην τρίτη, τέλος, κατηγορία περιλαμβάνονταν φάρμακα που μπορούν να επηρεαστούν από την αναστολή της απορρόφησης του λίπους, όπως τα ιδιαίτερα λιπόφιλα φάρμακα. Σημειώνεται ότι όλες οι μελέτες που αφορούσαν την αλληλεπίδραση της ορλιστάτης με άλλα φάρμακα ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές, τυφλές μελέτες.

Η ορλιστάτη δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό φάσμα, όπως η διγοξίνη και η βαρφαρίνη. Επιπλέον, η ορλιστάτη δεν επηρεάζει την απορρόφηση και τη φαρμακοκινητική των αντιυπερτασικών και των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ή των αντισυλληπτικών δισκίων. Τέλος, η χορήγηση του φαρμάκου δε φαίνεται να ασκεί σημαντική επίδραση στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών^{20,33,34}.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκάλεσε η χορήγηση της ορλιστάτης ήταν το αποτέλεσμα την αναστολής της απορρόφησης του λίπους

που προκαλεί το φάρμακο αυτό. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες δεν διέφεραν ανάμεσα στα άτομα που έπαιρναν ορλιστάτη και στους μάρτυρες, που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, όταν η ποσότητα του λίπους της τροφής ελαττώθηκε από 130 σε 45 γραμμάρια την ημέρα και το φάρμακο χορηγήθηκε δύο ώρες πριν από το φαγητό³⁵.

Σημειώνεται ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες. Σοβαρά κοιλιακά άλγη, μεγάλες λιπαρές κενώσεις και ακράτεια κοπράνων εμφανίζονται στο 2,1-6,3% των ασθενών που λαμβάνουν ορλιστάτη, σε δόση 360 mg την ημέρα και σοβαρή αφόδευση σταγόνων λίπους στο 2,2-4,2% των ασθενών που λαμβάνουν ορλιστάτη σε δόση 180-360 mg την ημέρα²⁰.

Η μεταανάλυση των αποτελεσμάτων των παχύσαρκων ασθενών που έλαβαν ορλιστάτη, σε δόση 120 mg τρεις φορές την ημέρα με τα γεύματα (2038 άτομα) ή εικονικό φάρμακο (1740 άτομα), έδειξε ότι σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν μόνο από το γαστρεντερικό²⁰. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες, εμφανίστηκαν την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας και η συχνότητά τους ελαττώθηκε ύστερα από θεραπεία 12 εβδομάδων. Επιπλέον, σε μελέτες μακροχρόνιας χορήγησης ορλιστάτης, το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό από 8-27% τον πρώτο χρόνο ελαττώθηκε σε 6-22% το δεύτερο χρόνο. Το 29% των ατόμων που έλαβαν ορλιστάτη και το 35% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη συμμετοχή τους στις μελέτες τον πρώτο χρόνο. Το 7% των ατόμων που έπαιρναν ορλιστάτη αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονταν σε μακροχρόνια θεραπεία με ορλιστάτη (>2 χρόνια) βρέθηκαν 11 περιπτώσεις με καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας ≥ 45 ετών, ενώ οι περιπτώσεις με καρκίνο του μαστού σε μάρτυρες ήταν τρεις. Ύστερα όμως από την επανεκτίμηση των κλινικών δεδομένων των ασθενών, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν τη θέση ότι η ορλιστάτη εμφανίζει αιτιολογική ή προαγωγική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού²³.

Κλινικές μελέτες

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 50 περίπου μελέτες για την ορλιστάτη^{37,38}. Οι ασθενείς που έ-

παιρναν το φάρμακο ήταν παχύσαρκοι, χωρίς άλλο πρόβλημα υγείας. Σε όλες σχεδόν τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε τυχαίοποιημένο, διπλό, τυφλό πρωτόκολλο, στο οποίο γινόταν χρήση εικονικού φαρμάκου. Η ορλιστάτη χορηγήθηκε για έξι μήνες έως δύο χρόνια, σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα (έλλειμμα 500-800 θερμίδων την ημέρα, με το 30% των θερμίδων από λίπος), ενώ ευθερμιδική δίαιτα χορηγήθηκε το δεύτερο χρόνο στις διετεείς μελέτες. Η δόση της ορλιστάτης της τάξης των 120 mg την ημέρα με τα γεύματα θεωρήθηκε η καλύτερη, μια και ήταν καλώς ανεκτή και μια και οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους. Στο τέλος του πρώτου έτους, η απώλεια βάρους των ατόμων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ορλιστάτη και υποθερμιδική δίαιτα ήταν 30-40% υψηλότερη από εκείνη των ατόμων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ολιγοθερμιδική δίαιτα και εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, στο τέλος του δεύτερου έτους η επανάκτηση βάρους των ατόμων που έλαβαν αγωγή με ορλιστάτη και ευθερμιδική δίαιτα ήταν χαμηλότερη από εκείνη των ατόμων που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο και ευθερμιδική δίαιτα.

Εκτός από την απώλεια βάρους, η θεραπεία με ορλιστάτη επηρεάζει και την κατανομή του λίπους του σώματος. Έτσι, ύστερα από δύο χρόνια θεραπείας, η μέση ελάττωση της περιφέρειας της μέσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που υποβάλλονταν σε αγωγή με ορλιστάτη και ολιγοθερμιδική δίαιτα από ότι στην ομάδα που υποβάλλονταν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο και ολιγοθερμιδική δίαιτα ($p < 0,05$)³⁷.

Η χορήγηση ορλιστάτης επηρεάζει ευνοϊκά και την αρτηριακή πίεση. Τα άτομα που υποβάλλονταν σε αγωγή με το φάρμακο (120 mg τρεις φορές την ημέρα) εμφάνισαν σημαντική ελάττωση της συστολικής πίεσης την 52η εβδομάδα της θεραπείας σε σχέση με εκείνα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο ($p = 0,002$). Η διαστολική πίεση του αίματος ελαττώθηκε περισσότερο στην ομάδα με ορλιστάτη από ό,τι στους μάρτυρες, η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,09$)³⁷.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ελαττώνονται ύστερα από αγωγή με ορλιστάτη. Ύστερα από δύο χρόνια θεραπείας, η ελάττωση της ολικής χοληστερόλης στα άτομα που υποβάλλονταν σε αγωγή με ορλιστάτη και ολιγοθερμιδική δίαιτα είναι σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των ατόμων που υποβάλλονται σε αγωγή με εικονικό φάρμακο και ολιγοθερμιδική δίαιτα ($p < 0,001$). Επιπλέον, τα επίπεδα της LDL-χολη-

στερόλης ελαττώνονται σημαντικά ύστερα από τον πρώτο και το δεύτερο χρόνο θεραπείας με ορλιστάτη και ολιγοθερμιδική δίαιτα σε σχέση με εκείνα των μαρτύρων ($p < 0,001$). Η μεγαλύτερη ελάττωση στην ολική και στην LDL-χοληστερόλη είναι ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους στην ομάδα με ορλιστάτη³⁷.

Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι τα άτομα που λαμβάνουν ορλιστάτη (120 mg τρεις φορές την ημέρα για δύο χρόνια) εμφανίζουν σημαντική ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας ($p = 0,04$). Δεδομένου ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερινσουλιναμία ευθύνονται για σωρεία επιπλοκών, η ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας από την ορλιστάτη αποκτά ιδιαίτερη σημασία⁴⁰⁻⁴¹.

ABSTRACT

Panidis D, Kourtis A. Orlistat: a new approach to weight control in obese subjects.

Hippokratia, 1998, 2(4):165-173

Gastric and pancreatic lipases are enzymes that play a pivotal role in the digestion of dietary fat. Orlistat, a semi-synthetic derivative of lipstatin, is a potent and selective inhibitor of these enzymes with little or no activity against amylase, trypsin, chymotrypsin and phospholipases. It exerts its effect within the gastrointestinal tract. Orlistat acts by binding covalently to the serin residue of the active site of gastric and pancreatic lipases. When administered with fat-containing foods, orlistat partially inhibits hydrolysis of triglycerides, thus reducing the subsequent absorption of monoacyl glycerides and free fatty acids. This effect can be measured using 24h fecal fat excretion as a representative pharmacodynamic parameter. Orlistat taken with an appropriate diet promotes clinically significant weight loss and reduces weight gain in obese patients over a 2-year period. The use of orlistat beyond two years needs careful monitoring with respect to efficacy and adverse events.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McGinnis JM and Foege WH. Actual causes of death in the United States 1993, 270: 2207-2212
2. Ravussin E. Energy metabolism in obesity: studies in the Pima Indians. Diabetes Care 1993, 16: 232-238
3. Bray AG. Obesity: a time bomb to be diffused. Lancet 1998, 352: 160-161
4. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, June 3-5, 1997
5. Wilding J. Science, medicine, and the future: Obesity treatment. BMJ 1997, 315: 997-1000
6. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Jonshon CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes 1998, 22: 39-47
7. Kassirer JP and Anggell M. Losing weight - an ill-fated New Year's resolution. N Eng J Med 1998, 338: 52-54
8. Bray GA. Coherent preventive and management strategies for obesity. In: The origins and consequences of obesity. Chadwick DJ, Cardew G (eds) John Wiley, London 1996, pp 2207-2212
9. Williamson DF, Paumuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight-loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1995, 141: 1128-1141
10. Sjostrom CD, Lissner L, Sjostrom L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Obes Res 1997, 5: 519-530
11. Thomas PR. Weighting the options: criteria for evaluating weight-management programs. National Academic Press, Washington DC 1995
12. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994, 372: 425-432
13. Bray GA, York DA, The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. Rec Prog Hormone Res 1998, 53: 95-118
14. Chagnon YC, Perusse L, Boushard C. The human obesity gene map: the 1997 updates. Obes Res 1998, 6: 76-92
15. Atkinson RL, Blank RC, Loper JF, et al. Combined drug treatment of obesity. Obes Res 1995, 3(Suppl 4): 497-500
16. Borgstrom B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Biochim Biophys Acta 1998, 962: 308-316
17. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E, et al. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by Streptomyces toxytricini. I producing organism, fermentation, isolation and biological activity. J Antibiot Tokyo 1987, 40: 1081-1085
18. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. Biochem J 1998, 256: 357-361
19. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol 1995, 35: 1103-1108
20. McNeely W, Benfield P. Orlistat. Drugs 1998, 56: 241-249
21. Shiau YK. Lipid digestion and absorption. In: Physiology of the gastrointestinal tract, 2nd Edn. Johnson LR (ed) Raven Press, New York 1987, pp 1527-1556
22. Block G, Rosenberger WF, Patterson BH. Calories, fat and cholesterol: intake patterns in the US population by race,

- sex and age. *Am J Public Health* 1988,78: 1150-1155
23. Guercilioni R. Mode of action of orlistat. *Int J of Obes* 1997, 21(Suppl 3): 12-23
 24. Meyer JH, Mayer EA, Jehn D, Gu Y, Fink AS, Fried M. Gastric processing and emptying of fat. *Gastroenterology* 1986. 90: 1176-1187
 25. Gargouri Y, Pieroni G, Riviere C, et al. Kinetic assay of human gastric lipase on short and long-chain triacylglycerol emulsions. *Gastroenterology* 1986. 91: 919-925
 26. Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G, Sjoval J. Studies in intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Inves* 1957, 36: 1521-1536
 27. Wang CS, Hartsuck JA. Bile salt-activated lipase. A multiple function lipolytic enzyme. *Biochem Biophys Acta* 1993, 1166: 1-19
 28. Lindstrom MB, Sternby B, Borgstrom B. Concerted action of human carboxyl ester lipase and pancreatic lipase during lipid digestion in vitro: importance of the physicochemical state of the substrate. *Biochem Biophys Acta* 1988, 959: 178-184
 29. Gaskin KJ, Durie PR, Lee L, Hill R, Forstner GG. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. *Gastroenterology* 1984, 86: 1-7
 30. Ghisan FK, Moran JR, Durie PR, Greene HL. Isolated congenital lipase-colipase deficiency. *Gastroenterology* 1984, 86: 1580-1582
 31. Ligumsky M, Granot E, Branski D, Stankiewicz H, Goldstein R. Isolated lipase and colipase deficiency in two brothers. *Gut* 1990, 31: 1416-1418
 32. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995, 35: 1103-1108
 33. Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996, 36: 647-653
 34. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, et al. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the pharmacokinetics of beta-carotene in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996, 36: 152-159
 35. Hauptmann JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor ro-18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992, 55 (Suppl 3): 309-313
 36. Roche 1998. Xenical (orlistat) Advisory Committee briefing document 1998
 37. Davidson MH, Hauptman J, Di Girolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999, 281: 235-242
 38. Williamson DF. Pharmacotherapy for obesity (editorial). *JAMA* 1999, 3: 281
 39. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998, 352: 167-172
 40. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 1995, 132: 936-941
 41. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998, 70: 811-812

Αλληλογραφία:

Δ. Πανίδης, Μητροπόλεως 119,
54 622, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Panidis D, 119 Mitropoleos str.
54 622, Thessaloniki