

Strokovni prispevek/Professional article

PROGRAM HUJŠANJA ZA BOLNIKE S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2 OB ZDRAVLJENJU Z ORLISTATOM – NAŠE IZKUŠNJE

WEIGHT MANAGEMENT PROGRAM FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 TREATED WITH ORLISTAT – OUR EXPERIENCES

Jelka Zaletel, Andrej Janež, Andreja Kocijančič

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-07-15, sprejeto 2002-09-25; ZDRAV VESTN 2003; 72: 127-9

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2; debelost; orlistat; srčnožilno zbolevanje; izobraževalni program

Izveček – Izhodišča. Debelost je pomemben dejavnik ogrožanja za srčnožilne bolezni in umrljivost. Diabetiki tipa 2 hujšajo počasneje kot nediabetiki. Zato smo pripravili celovit program hujšanja za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in jim istočasno dajali zdravilo orlistat.

Metode. Vključili smo 31 bolnikov z indeksom telesne mase nad 27 kg/m², ki niso prejeli akarboze ali inzulina. Štirje bolniki programa niso zaključili. Prvi mesec smo bolnikom ponudili individualno svetovanje in izobraževanje. Določili smo cilje glede izgube telesne mase, urejenosti glikemije, krvnih maščob in tlaka. V sledečih šestih mesecih so tedensko sledila skupinska srečanja, bolniki so prejeli orlistat.

Rezultati. Klinično in statistično pomembna izboljšanja: znižanje telesne mase povprečno za 10,9 (standardni odklon 6,8, $p = 0,009$) kg, glukoze na tešče za 2,1 (2,1, $p = 0,0003$) mmol/l, HbA1c za 1,4 (1,2, $p = 0,0001$)%, trigliceridov za 0,52 (1,1, $p = 0,049$) mmol/l, sistolnega tlaka za 12,1 (20,5, $p = 0,028$) mmHg, pri bolnikih z dislipidemijo pa celokupnega holesterola za 0,4 (0,7, $p = 0,032$) mmol/l.

Zaključki. Zdravljenje z orlistatom ob intenzivnem izobraževalnem programu pomembno zniža telesno maso in izboljša celoten profil dejavnikov ogrožanja za srčnožilne bolezni in umrljivost. Bolniki so s pomočjo programa postopno prilagajali svojo prehrano in življenjske navade. Celoten edukacijski program je dobra osnova za dolgotrajne spremembe načina življenja debelih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

Uvod

Med bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 je debelost velik in pomemben zdravstveni problem. Tako sladkorna bolezen tipa 2 (1) kot debelost (2) sta povezani s povečano umrljivostjo in zboleznostjo, pri čemer so v ospredju srčnožilne bolezni. Kar 80% bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 umre zaradi zapletov koronarne ali periferne žilne bolezni (1). Zdravljenje je zato treba usmerjati v celotni sestav dejavnikov ogroža-

Key words: diabetes mellitus type 2; obesity; orlistat; cardiovascular morbidity; education program

Abstract – Background. Obesity is an important risk factor in cardiovascular morbidity and mortality. Type 2 diabetic patients loose less weight than non-diabetics. Type 2 diabetic patients loose less weight than non-diabetics and thus a program for weight management in type 2 diabetic patients was established. Patients were treated with orlistat.

Methods. 31 patients were included having body mass index (BMI) above 27 kg/m² not treated with acarbose or insulin. Four patients dropped out. In the first month individual counselling and education were offered. The goals of the program were weight loss and an improvement of glucose, lipid and blood pressure control. Six-month therapy with orlistat followed accompanied with weekly group meetings.

Results. Clinically and statistically significant decreases that were relevated are as follows: body weight by 10.9 (standard deviation 6.8, $p = 0.009$) kg, fasting blood glucose by 2.1 (2.1, $p = 0.0003$) mmol/l, HbA1c by 1.4 (1.2, $p = 0.0001$)%, triglycerides by 0.52 (1.1, $p = 0.049$) mmol/l, systolic blood pressure by 12.1 (20.5, $p = 0.028$) mmHg, in patients with dyslipidemia total cholesterol by 0.4 (0.7, $p = 0.032$) mmol/l.

Conclusions. Treatment with orlistat, added upon intensive education program, can significantly decrease body weight and improve the whole profile of cardiovascular risk factors. During the program, patients gradually adapted their diet and behaviour. Therefore, this program could provide a solid ground for lifelong lifestyle changes of obese type 2 diabetic patients.

nja, med katere sodijo arterijska hipertenzija, dislipidemija, hiperglikemija in debelost.

Klinične raziskave so pokazale, da je manjša telesna masa povezana z nižjo glikemijo (3), nižjim krvnim tlakom (4) in ugodnejšim lipidnim statusom (5). Hujšanje je zato pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 bistveni terapevtski ukrep. Žal pa debeli bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 hujšajo počasneje kot nediabetiki (6). Zato je vodenje programa za hujšanje bolnikov s sladkorno boleznijo poseben izziv. Predstavlja-

mo naše izkušnje s programom za hujšanje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ob sočasnem zdravljenju z orlistatom.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 15 bolnikov Diabetoloških ambulant Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Kliničnega centra Ljubljana in 16 bolnikov Diabetološkega dispanzerja Zdravstvenega doma Bežigrad, Ljubljana. Vključili smo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in indeksom telesne mase nad 27 kg/m². Izključili smo bolnike, ki so se zdravili z akarbozo ali inzulinom, ki so sodelovali v drugih raziskavah in tiste, ki niso bili sposobni slediti zahtevam programa.

Pridobili smo pozitivno mnenje Republiške komisije za medicinsko etiko. Upoštevana so bila načela Kodeksa medicinske deontologije in Helsinško-tokijske deklaracije. Zaupnost osebnih podatkov je bila varovana v skladu z zakonom o varnosti osebnih podatkov.

Opis zdravila

Orlistat, inhibitor gastrointestinalne lipaze, prepreči absorpcijo do 30% zaužitih maščob ter tako olajša znižanje kaloričnega vnosa s hrano. Ker se neabsorbirana maščoba zadrži v črevesu in se pomeša med blato, mastno blato opozori bolnika, da je zaužil preveč maščob in tako z neposredno povratno informacijo pomaga spremeniti življenjske navade. Stranski učinki orlistata so mastno blato, napenjanje, pogoste defekacije, uhajanje mastnega blata. Orlistat ob sočasnih nefarmakoloških ukrepih zniža telesno maso in zmanjša nevarnost za srčnožilne bolezni (7, 8). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pride farmakološko zdravljenje z orlistatom v poštev že pri indeksu telesne mase nad 27 kg/m², saj sodijo med bolj ogrožene bolnike.

Opis programa

Uvajalno obdobje. Trajalo je mesec dni, z dvema ali tremi srečanji. Namen uvajalnega obdobja je bilo poglobiti bolnikovo znanje o zdravem načinu življenja in prehranjevanja s poudarkom na energetski vrednosti hranil ter oblikovanje realističnih ciljev o hitrosti nižanja telesne mase. Bolnikom smo predstavili tudi ugodne učinke hujšanja na glikemijo, krvni tlak in dislipidemijo. Pojasnili smo jim zahteve programa ter jih spodbujali k rednemu vodenju dnevnika prehranjevanja in telesne aktivnosti. Glede na kalorični vnos, zabeležen v prvih tednih programa, je bila bolniku svetovana prehrana z energetsko vrednostjo, ki je bila znižana za 500 kcal glede na dosedanja prehrano. Ob obiskih smo spremljali telesno maso in krvni tlak. Posvetovanje je potekalo individualno ali skupinsko. Izobraževanje je izvajala višja medicinska sestra edukatorica s posebnim znanjem s tega področja skupaj z zdravnikom diabetologom.

Obdobje intenzivnega nadzora. Trajalo je šest mesecev, srečanja so bila vsak teden. Namen tega obdobja je bil intenzivni nadzor in osebno svetovanje o prehranjevalnih navadah ter o fizični aktivnosti in podpora spreminjanju načina življenja. Bolnikom smo v zdravljenje uvedli orlistat v odmerku 120 mg pred tremi glavnimi dnevnimi obroki, ob natančni razlagi o delovanju zdravila, načinu jemanja in pričakovanih stranskih učinkih. Ob obiskih smo spremljali telesno maso in krvni tlak ter spremljali stranske učinke orlistata. V tretjem mesecu tega obdobja smo opravili celoten internistični pregled in odvzeli kri za opredelitev kazalnikov metabolne urejenosti sladkorne bolezni. Posvetovanje je potekalo skupinsko. Svetovanje je vodila višja medicinska sestra edukatorica s posebnim znanjem s tega področja, z možnostjo posveta z zdravnikom diabetologom.

Zaključni obisk. Ob zaključnem pregledu smo ponovno opravili internistični pregled. Bolniki so podali oceno o uspešnosti sodelovanja v programu.

Laboratorijsko spremljanje. Zaradi spremljanja ugodnih, pa tudi neželenih učinkov smo ob vstopu v program in ob zaključku določili koncentracijo glukoze, sečnine, kreatinina, kalija in natrija v serumu, hemogram in lipidogram ter delež glikiranega hemoglobina HbA1c v serumu. Semikvantitativno smo določali glikozurijo, proteinurijo in ketonurijo.

Statistika. Rezultate podajamo z navedbo povprečja in standardnega odklona. Vsi podatki so normalno razporejeni. Statistično pomembnost razlik med začetnimi in končnimi vrednostmi smo testirali s pomočjo parnega Studentovega *t*-testa ter za statistično pomembnost privzeli vrednost $p < 0,05$. Uporabljali smo statistični program SPSS verzijo 8.0, SPSS Inc., Chicago, USA.

Rezultati

V program je bilo vključenih 31 bolnikov, zaključilo ga je 27. Ena bolnica in en bolnik nista mogla slediti pogostim obiskom, en bolnik je opustil zdravljenje z orlistatom za daljše obdobje zaradi zaprtja, ena bolnica pa zaradi holecistektomije, oba po posvetu z zdravnikom, ki je sodeloval v programu. Dogodka nista povezana z uživanjem orlistata.

Program je zaključilo 11 moških in 16 žensk, starih od 36 do 67 let (povprečje 54, standardni odklon 8,3 leta). Njihove klinične in laboratorijske značilnosti podajamo v razpredelnici.

Med zdravljenjem z orlistatom nismo zaznali patoloških sprememb v koncentracijah serumskih elektrolitov in hemograma.

Po oceni bolnikov je bilo hujšanje v omenjenem programu zelo uspešno (17 bolnikov) oziroma uspešno (8 bolnikov), zdravljenje z orlistatom pa so prenašali odlično (14 bolnikov) oziroma dobro (11 bolnikov). Po dva bolnika pa sta hujšanje v programu in prenašanje orlistata ocenila slabše.

Razpravljanje

Debelost ima pri srčnožilnih boleznih izjemno pomembno vlogo. Tako se intervencije pri debelih bolnikih vse bolj usmerjajo iz golega hujšanja v obširnejši, vsestranski program spreminjanja življenjskih navad. Debelost je posledica mnogih interakcij med socialnimi, vedenjskimi, kulturnimi, fiziološkimi, metabolnimi in genetskimi dejavniki in je v povezavi s sedečim načinom življenja in prehrano, ki vsebuje veliko maščob, energetsko bogate hrane. Program spreminjanja življenjskih navad mora torej opozarjati na spremembe v prehranjevanju, telesni aktivnosti in vedenju. Program mora biti naravnano na posamezniku sprejemljivo kombinacijo vseh omenjenih sestavin, ki mu lahko v nekaterih primerih dodamo še farmakološko zdravljenje.

Prpravili smo program za hujšanje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil usmerjen v podporo spreminjanju življenjskih navad. Pri bolnikih, ki so naš program zaključili, smo dosegli klinično in statistično pomembno zmanjšanje telesne mase oziroma indeksa telesne mase. Poleg tega se je klinično in statistično pomembno znižal tudi sistolni krvni tlak, koncentracija glukoze v krvi na tešče, delež glikiranega hemoglobina in koncentracija trigliceridov v krvi. Pri podskupini bolnikov s patološkim lipidogramom pa se je klinično in statistično pomembno znižala koncentracija celokupnega holesterola v krvi.

Poglobljeno uvajanje nefarmakoloških ukrepov pri brzdanju dejavnikov ogrožanja za srčnožilno zbolevanje bi moralo biti integralni del vsestranskega pristopa do bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Dober izid našega programa pripisujemo predvsem zelo pogostim stikom med bolnikom in zdravstve-

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov pred vključitvijo v program in ob zaključku programa.

Tab. 1. Characteristics of patients before and after completing the program.

Parameter (enota)	Začetne vrednosti (povprečje; standardni odklon)	Končne vrednosti (povprečje; standardni odklon)	Studentov t-test <i>p</i> -vrednost
Parameter (unit)	Starting values (average; standard deviation)	Final values (average; standard deviation)	Student t-test <i>p</i> -value
Telesna masa Body weight (kg)	105,9; 15,4	95,0; 13,8	0,009
Indeks telesne mase Body mass index (kg/m ²)	38,1; 5,4	34,2; 4,6	0,006
Sistolni tlak Systolic blood pressure (mmHg)	149,0; 20,7	137,6; 18,6	0,028
Diastolni tlak Diastolic blood pressure (mmHg)	89,8; 9,9	86,4; 8,2	NS
Glukoza na tešče Fasting blood glucose (mmol/l)	9,5; 2,0	7,4; 1,9	0,0003
HbA1c (%)	8,1; 1,5	6,7; 1,1	0,0001
Celokupni holesterol Total cholesterol (mmol/l)	5,4; 0,9	5,0; 0,8	NS
Celokupni holesterol* Total cholesterol* (mmol/l)	5,7; 0,7*	5,2; 0,8*	0,032*
HDL holesterol HDL cholesterol (mmol/l)	1,2; 0,2	1,3; 0,3	NS
LDL holesterol LDL cholesterol (mmol/l)	3,5; 1,8	2,9; 0,7	NS
Trigliceridi Triglycerides (mmol/l)	2,3; 1,1	1,7; 0,7	0,049

NS - statistično nepomembno, *p* - vrednost > 0,05, * - samo pri bolnikih z dislipidemijo
NS - statistically not significant, *p* - value > 0,05, * - only in patients with dyslipidemia

nim osebjem. Tako je bilo bolnikom omogočeno postopno spreminjanje življenjskih navad, kar je potrebna osnova za vzdrževanje zdravih življenjskih navad tudi po končanem intenzivnem programu. Tako bolnikom nismo ponudili samo »diete«, ampak vsakemu posebej prilagojen in bolj zdrav način življenja.

V povprečju smo dosegli znižanje telesne mase za 10%. Tako znižanje telesne mase podaljša preživetje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in zniža njihovo zboleznost (9, 10). Absolutna znižanja posameznih metabolnih kazalnikov so primerljiva z ostalimi raziskavami (7, 8), čeprav jih je večina potekala v študijskih pogojih. Prednost naše raziskave je v tem, da je bil program voden v okviru tipičnega ambulantnega dela, kar omogoča boljše prenosljivost programa v redno ambulantno delo.

Ugodni učinki zniževanja krvnega sladkorja (11), krvnega tlaka (12) in dislipidemije (13) so nedvomno dokazani. V našem programu dosežena znižanja dejavnikov ogrožanja so klinično pomembna. Znižanje glikiranega hemoglobina za 1,4% v šestih mesecih je primerljivo z maksimalnim učinkom peroralnih antidiabetičnih sredstev. Znižanje glikiranega hemoglobina HbA1c za 1% (v obdobju 9 let) je povezano z zmanjšanjem celotne umrljivosti za 17%, s sladkorno boleznijo povezane umrljivosti za 25%, za 21% se je znižala nevarnost za zaplete, povezane s sladkorno boleznijo, za 18% se je znižala nevarnost za akutni miokardni infarkt, za 35% pa se je znižala nevarnost za mikroangiopatije (11). Pomembno je znižanje sistolnega tlaka za 12,1 mm Hg. Znižanje sistolnega tlaka za 10 mmHg in diastolnega krvnega tlaka za 5 mmHg je kar za 32% zmanjšalo s sladkorno boleznijo povezano umrljivost in za 56% znižalo nevarnost za srčno popuščanje (12). Ugodno je znižanje trigliceridov za 0,52 mmol/l ter pri bolnikih z dislipidemijo znižanje celotnega holesterola za 0,4 mmol/l.

V povezavi z intenzivnim izobraževalnim programom zdravljenje z orlistatom učinkovito zniža telesno maso in klinično pomembno učinkuje na metabolno urejenost in krvni tlak pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in debelostjo.

Zahvala

Iskrena zahvala za ustvarjalno in vestno sodelovanje ge. Karolini Gril-Dolenc, dr. med., spec. interne medicine, ge. Mileni Bohnec, viš. med. ses., prof. soc. ped., ge. Meliti Hočevar, viš. med. ses., univ. dipl. teol., ge. Majdi Mori-Lukančič, viš. med. ses., prof. zdr. vzgoje, in ge. Mateji Tomažin-Šporar, viš. med. ses.

Literatura

- McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. *Am Heart J* 1999; 138: S366-75.
- WHO. Obesity; preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1998.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-13.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8: 605-19.
- Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1093-103.
- Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Salata R. Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses. *Diabetes Care* 1987; 10: 563-6.
- Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000; 248: 245-54.
- Rosner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedo G. Weight loss, weight maintenance and improved cardiovascular factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Europe Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8: 49-61.
- Williamson DF, Pamuk 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 y. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128-41.
- Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 228-33.
- Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study: a 9-year update of randomized controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-45.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- National Institutes of Health. Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. USA, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 01-3670, 2001.