

Obez Hastalarda Sibutraminin Kilo Kaybı ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkisi

Ali Rıza Uysal

Rifat Emral

Cüneyd Anıl

Nilgün Başkal

Gürbüz Erdoğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Kilo kaybı sağlayan ilaçlar diyetle yardımcı olarak önerilmektedirler. Sibutramin, iştah azaltarak kilo kaybı sağlar. Bu çalışmada sibutraminin kilo kaybı ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkinliğini araştırılmıştır. Sibutramin 10 mg/gün ve diyet uygulayan 42 obez hasta (grup S) ile, yaş, cinsiyet, ve beden kitle indeksi (BKİ) eşleştirilmiş, yalnız diyet uygulayan 22 obez hasta (grup D) karşılaştırılmıştır. Her iki grupta, vücut ağırlığı, bel çevresi, BKİ, biyokimyasal parametreler ve kan basınçları tedavi öncesi ve 6 aylık takip sonunda saptanmıştır. Takip sonunda tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında, grup S'de vücut ağırlığında (99.84 ± 18.17 'ye karşı 91.59 ± 16.23 kg, $p < 0.001$), bel çevresinde (112.14 ± 13.01 'e karşı 106.04 ± 11.68 cm, $p < 0.001$), BKİ'nde (40.63 ± 6.11 'e karşı 36.86 ± 5.34 kg/m², $p < 0.001$), total kolesterol düzeyinde (195.42 ± 31.81 'e karşı 184.03 ± 31.35 mg/dl, $p < 0.01$), LDL kolesterol düzeyinde (119.26 ± 26.44 'e karşı 111.92 ± 27.96 mg/dl, $p < 0.05$), ve ortalama diyastolik kan basıncında (88.43 ± 18.98 'e karşı 82.96 ± 12.17 mmHg, $p < 0.05$) anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Grup D'de ise çalışma periyodu sonunda aynı parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arası analiz ise, iki grup arasındaki karşılaştırmada vücut ağırlığındaki ($p < 0.001$), BKİ'ndeki ($p < 0.01$), bel çevresindeki ($p < 0.01$) değişimlerin anlamlı olduğunu, diğer parametrelerdeki değişimlerin ise anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Düşük kalorili diyet ile birlikte verilen günlük 10 mg sibutramin tedavisi, daha fazla kilo kaybı sağlamaktadır; ancak kardiyovasküler risk faktörlerini düzeltmedeki etkisi etkin kilo kaybına bağlı gözükmemektedir.

Anahtar Sözcükler : Obezite, Sibutramin

Giriş

Obezite ciddi, önlenemez morbidite ve mortalitesi olan, prevalansı artış gösteren kronik bir hastalıktır. Bazı önemli klinik durumlarla, kanıtlanmış neden-sonuç ilişkileri bulunmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, osteoartrit, solunum sistemi hastalıkları, uyku bozuklukları, davranış bozuklukları, biliyer sistem hastalıkları, gut ve bazı maligniteler bu klinik durumların belli başlı örnekleridir (1,2). Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes

mellitus, ve bazı kanserler için major bir risk faktörü ve prematür mortalitenin nedenlerinden biri olduğu iyi bilinmektedir (3). Genetik temelin yanında, davranışsal ve çevresel faktörler de obezitenin patogenezinde belirgin rol oynarlar (3). Obezitenin önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu, davranışsal ve çevresel faktörlere yönelik geliştirilen tedavi modaliteleri ile yakın zamanlarda kanıtlanmıştır (yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, diyet, farmakoterapi gibi) (4). Beden kitle indeksi (BKİ) 28 kg/m² üzerinde olanlarda, iskemik kalp hastalığı, inme ve diyabetes mellitus gibi hastalıkların, BKİ normal olanlara göre üç ya da dört kat daha sık rastlandığı bildirilmektedir (4). Az miktarlarda kilo kaybının bile kan basıncı, lipid profili, ve glukoz toleransında düzelmeler sağladığı bildirilmiştir (3) Eşlik eden risk faktörleri olan obez hastalarda kilo kaybı, morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır; hipertansiyon ve diyabetes mellitus bu risk

Yazışma Adresi

Rifat Emral
İbn-i Sina Hastanesi, 10. Kat D Blok
06100 Samanpazarı, Ankara
Tel. : 0-312-3094717
Faks : 0-312-3094505
e-mail : rifatemral@yahoo.com

faktörlerinin başında gelmektedir (3). Bütün bu bulgular, son dekada obezitenin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili araştırmalar üzerindeki ilgiyi arttırmıştır.

Bugün obezite, uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tedavi ile ilgili en önemli sorunlardan biri ulaşılan kilonun korunması olmuştur. Verilen kilonun korunmasında davranış modifikasyonu, egzersiz ve diyet yetersiz kaldığı için farmakoterapi, araştırmaların odağını oluşturmaktadır. Obezite tedavisinde farmakoterapinin yerini klinik çalışmalar net olarak göstermektedir (3). Ancak, ilaçlar diğer tedavi modalitelerine yardımcı olarak alınmalıdır (3,5).

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan sibutramin, bir anti-obezite ajandır ve santral mekanizma ile iştah baskılayıcı olarak görev yapar (6). Ülkemizde son iki yıldır kullanılmaktadır. Sibutramin, BKİ 30 kg/m² ya da üzerinde ve diğer yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda, ya da BKİ 27 kg/m² veya üzerinde olup hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi ateroskleroz ile ilişkili ek risk faktörleri bulunan hastalarda endikedir (3, 5). Sibutraminle yapılan çalışmalar, ilacın anlamlı kilo kaybı ve BKİ, bel çevresi gibi ilişkili parametrelerdeki düzelmelerin yanında (7,8), lipid profili, ürik asit düzeyleri, diyabetiklerde plazma glukoz ve serum insülin düzeyleri gibi metabolik risk faktörlerinde de düzelmeler sağladığını göstermiştir (5, 9-17).

Sibutramin genelde iyi tolere edilmektedir. Nabız ve kan basıncında ortaya çıkan hafif artışlar başlıca yan etkileridir. Ağız kuruluğu, baş ağrısı, uyku bozuklukları ve konstipasyon diğer yan etkileri arasındadır (5).

Bu çalışmamızda diyet ile birlikte verilen sibutraminin kilo kaybı ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki olası olumlu etkilerini, sadece diyet tedavisi verilen yaş ve cinsiyetleri uyumlu bir gruba karşılaştırmak suretiyle saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 64 vakanın altı aylık takipleri sırasında elde edilen verileri kapsamaktadır. Hastaların bilinen ek klinik sorunları yoktu ve daha önce herhangi bir anti-obezite tedavi alma-

mışlardı. Çalışmaya BKİ 30 kg/m² ve üzerinde olan ve obezite dışında bilinen önemli bir dahili hastalığı bulunmayan hastalar dahil edildi. Bu 64 hastanın, 22'sine sadece hipokalorik diyet tedavisi verilirken (Grup D), kalan 42 hastaya hipokalorik diyet tedavisi ile birlikte günlük 10 mg dozda sibutramin verildi (Grup S). Her iki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Grupların tedavi öncesi demografik özellikleri (Ortalama±SD)

	Grup D (n=22)	Grup S (n=42)	p
Ortalama yaş (yıl)	43.68±10.08	43.83±10.64	NS*
Kadın/Erkek	22/0	39/3	NS**
BKİ (kg/m ²)	38.36±6.14	40.63±6.11	NS*
Bel çevresi (cm)	103.17±10.62	112.14±13.01	NS*

* Student t test, ** Fisher's exact test, NS: Anlamlı değil

Tabloda, grup D ve grup S'deki vakaların ortalama yaş, kadın/erkek oranı, tedavi öncesi BKİ ve bel çevresi açısından benzer oldukları görülmektedir. Her grupta vücut ağırlığı (VA), BKİ, bel çevresi, açlık plazma glukozu (APG), total kolesterol (total-K), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K), trigliserid, ürik asit düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri tedavi başında ve alt aylık tedavi ile takip sonunda yapılmıştır.

VA ve BKİ hesaplanması için boy ölçümleri, tüm hastalar için her başvuruda aynı standart ölçekli cihazlarda yapılmıştır. BKİ her hasta için Quetelet formülüne göre (kg/m²) hesaplanmıştır (lit). Bel çevresi ölçümleri her hastada umbilikus düzeyinde yapılmıştır. Tüm ölçümleri, aynı araştırmacı yapmıştır.

Grupların tedavi öncesi demografik özellikleriyle, tedavi öncesi ve sonrası her grup içindeki parametrelerdeki değişimlerin karşılaştırması için "Student t test" kullanılmıştır. Kadın/erkek oranlarının karşılaştırılması içinse "Fisher's exact test" kullanılmıştır. Her bir parametredeki tedavi sonundaki değişimin gruplar arası karşılaştırması için "Repeated measurement of ANOVA" testi uygulanmıştır.

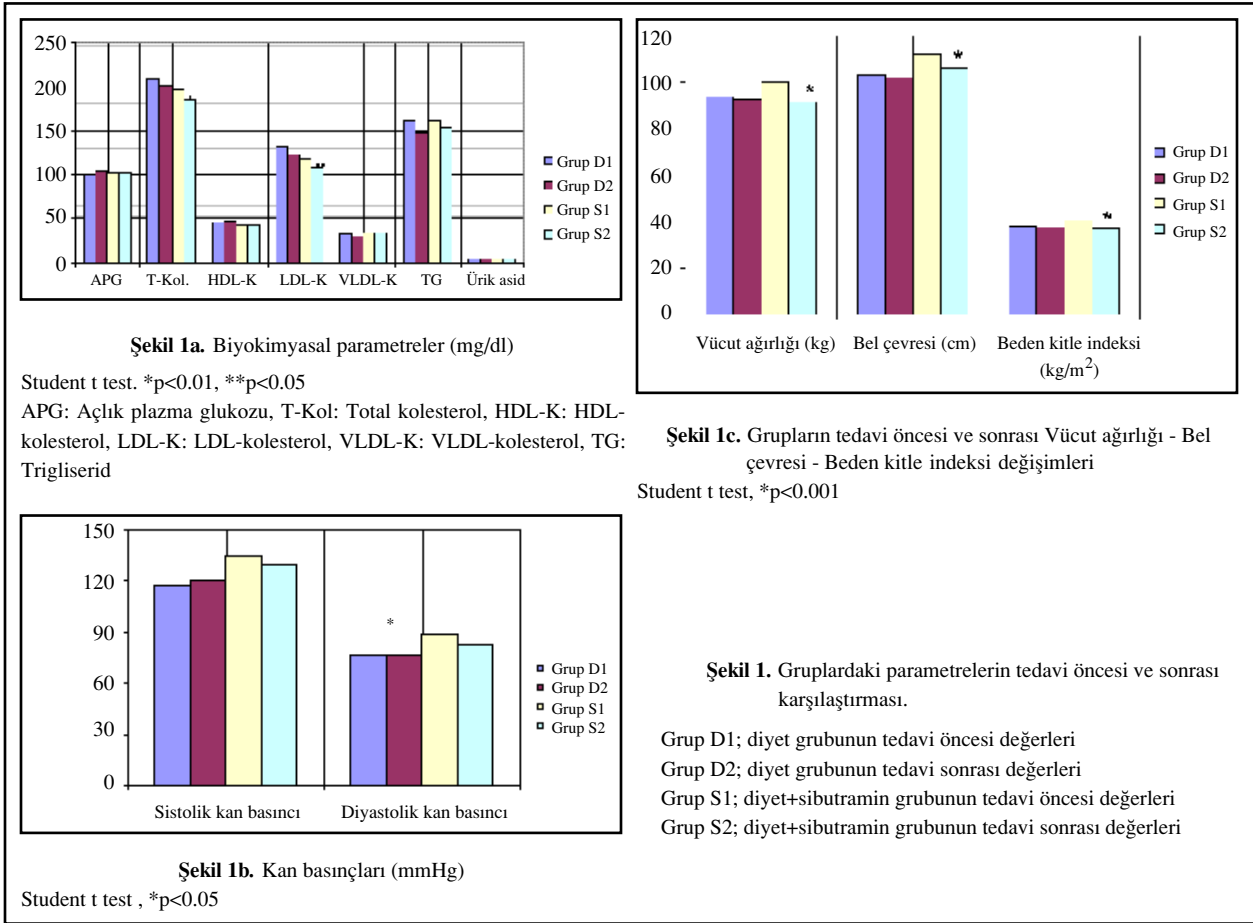
Bulgular

İki grupta altı aylık tedavi ile takip sonunda elde edilen sonuçlar Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası gruplardaki değişkenlerin karşılaştırmalı sonuçları (Ortalama±SD)

	Grup D			Grup S		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
VA (kg)	93.5±14.1	92.7±15.8	NS	99.8±18.1	91.5±16.2	<0.001
BKİ (kg/m ²)	38.3±6.1	37.8±6.9	NS	40.6±6.1	36.8±5.3	<0.001
Bel çevresi(cm)	103.1±10.6	102.3±8.5	NS	112.1±13.0	106.0±11.6	<0.001
APG (mg/dl)	101.3±19.2	103.0±20.1	NS	103.1±15.2	103.8±12.9	NS
Total K (mg/dl)	209.2±23.5	201.5±34.4	NS	195.4±31.8	184.0±31.3	<0.01
HDL-K (mg/dl)	45.9±7.2	47.9±8.7	NS	44.2±10.4	45.4±10.9	NS
LDL-K (mg/dl)	131.1±25.5	123.3±32.8	NS	119.2±26.4	111.9±27.9	<0.05
VLDL-K (mg/dl)	32.1±10.4	30.2±12.0	NS	33.6±14.6	31.4±15.1	NS
Trigliserid (mg/dl)	160.6±52.3	147.7±62.6	NS	160.8±62.8	154.5±75.6	NS
Ürik asit (mg/dl)	4.3±1.1	3.8±1.0	NS	4.4±1.3	4.2±1.1	NS
Sistolik KB (mmHg)	117.8±16.2	120.7±18.5	NS	135.1±26.4	129.6±19.9	NS
Diastolik KB (mmHg)	76.7±13.2	76.7±9.5	NS	88.4±18.9	82.9±12.1	<0.05

* Student t test, NS: Anlamli değil



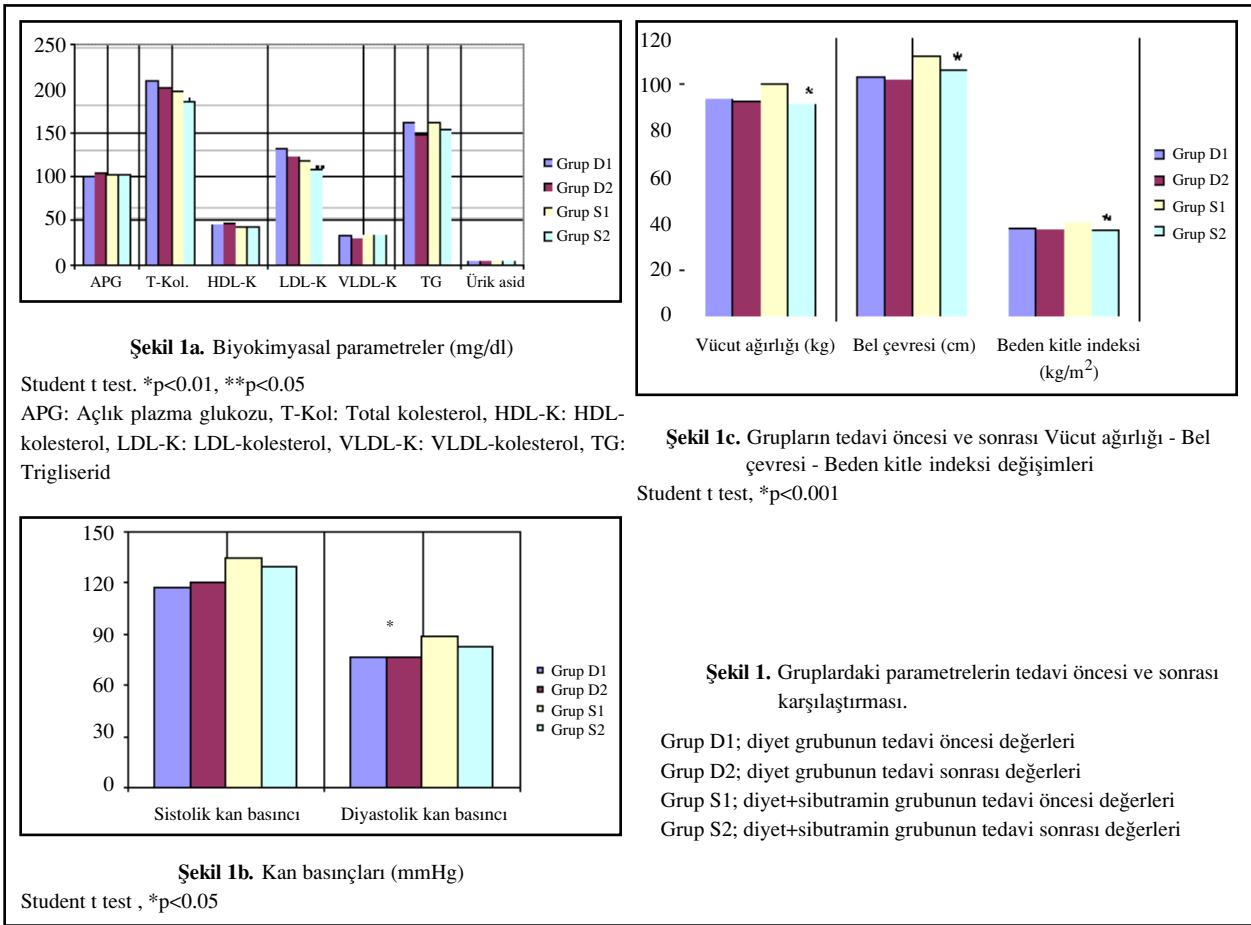
Tablo 2’de gösterildiği gibi, sadece diyet tedavisi verilen grupta anlamlı kilo kaybı ve biyokimyasal parametrelerde ve ortalama kan basınçlarında anlamlı değişimler saptanmamıştır. Diyet ve sibutramin tedavisi alan grupta VA, BKİ ve bel çevresi

değerlerinin aynı gruptaki tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, Grup S’de kardiyovasküler riskle ilişkili parametrelerden total ve LDL kolesterol düzeylerinde ve ortalama diastolik kan basıncında anlamlı düşüşler

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası gruplardaki değişkenlerin karşılaştırmalı sonuçları (Ortalama±SD)

	Grup D			Grup S		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
VA (kg)	93.5±14.1	92.7±15.8	NS	99.8±18.1	91.5±16.2	<0.001
BKİ (kg/m ²)	38.3±6.1	37.8±6.9	NS	40.6±6.1	36.8±5.3	<0.001
Bel çevresi(cm)	103.1±10.6	102.3±8.5	NS	112.1±13.0	106.0±11.6	<0.001
APG (mg/dl)	101.3±19.2	103.0±20.1	NS	103.1±15.2	103.8±12.9	NS
Total K (mg/dl)	209.2±23.5	201.5±34.4	NS	195.4±31.8	184.0±31.3	<0.01
HDL-K (mg/dl)	45.9±7.2	47.9±8.7	NS	44.2±10.4	45.4±10.9	NS
LDL-K (mg/dl)	131.1±25.5	123.3±32.8	NS	119.2±26.4	111.9±27.9	<0.05
VLDL-K (mg/dl)	32.1±10.4	30.2±12.0	NS	33.6±14.6	31.4±15.1	NS
Trigliserid (mg/dl)	160.6±52.3	147.7±62.6	NS	160.8±62.8	154.5±75.6	NS
Ürik asit (mg/dl)	4.3±1.1	3.8±1.0	NS	4.4±1.3	4.2±1.1	NS
Sistolik KB (mmHg)	117.8±16.2	120.7±18.5	NS	135.1±26.4	129.6±19.9	NS
Diastolik KB (mmHg)	76.7±13.2	76.7±9.5	NS	88.4±18.9	82.9±12.1	<0.05

* Student t test, NS: Anlamli değil



Tablo 2’de gösterildiği gibi, sadece diyet tedavisi verilen grupta anlamlı kilo kaybı ve biyokimyasal parametrelerde ve ortalama kan basınçlarında anlamlı değişimler saptanmamıştır. Diyet ve sibutramin tedavisi alan grupta VA, BKİ ve bel çevresi

değerlerinin aynı gruptaki tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, Grup S’de kardiyovasküler riskle ilişkili parametrelerden total ve LDL kolesterol düzeylerinde ve ortalama diastolik kan basıncında anlamlı düşüşler

8. Van Gaal LF, Wauters MA, Peiffer FW, De Leeuw IH. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**(Suppl. 1): S38-40, discussion S41-2, 1998.
9. Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* **50**(6): 505-512, 2001.
10. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* **94**(3): 152-158, 2000.
11. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, Johnson F, Mooradian AD. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* **160**(14): 2185-2191, 2000.
12. Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res* **8**(1): 71-82, 2000.
13. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* **7**(2): 189-198, 1999.
14. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**(1): 32-38, 1998.
15. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* **142**(3): 489-97, 2001.
16. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **2**(3): 175-87, 2000.
17. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* **2**(2): 105-112, 2000.
18. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med* **161**(2): 218-227, 2001.