

Estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, de orlistat *versus* placebo, de eficácia e segurança, em doentes obesos com hipercolesterolemia ligeira a moderada [105]

JOÃO JÁCOME DE CASTRO¹, TERESA DIAS², PAULA CHAMBEL¹, MANUELA CARVALHEIRO³, LUÍS GARDETTE CORREIA⁴, LILIANA GUERREIRO⁵, OLINDA MARQUES⁶, JOSÉ LUÍS MEDINA⁷, EMA NOBRE², JOSÉ SILVA NUNES¹, MARIA CARLOS PEREIRA⁸, JORGE POLÓNIA⁹, JORGE PORTUGAL⁸, ANABELA RAIMUNDO¹⁰, ALMEIDA RUAS³, PEDRO MARQUES DA SILVA¹⁰, CARLOS VASCONCELOS⁵, JOSÉ LIMA REIS², ALBERTO GALVÃO TELES².

¹S. Endocrinologia, Hospital Militar Principal; ²S. Endocrinologia, Hospital Santa Maria; ³S. Endocrinologia, HUC; ⁴S. Endocrinologia, Hospital Curry Cabral; ⁵S. Endocrinologia, Hospital Egas Moniz; ⁶S. Endocrinologia, Hospital São Marcos; ⁷S. Endocrinologia, Hospital S. João; ⁸S. Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta; ⁹Unidade de Farmacologia, Hospital S. João;

¹⁰S. Medicina, Hospital Santa Marta.E.P.E.; Coimbra, Portugal

²Hospital Infante D. Pedro, E.P.E., Aveiro, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (12): 1361-1374

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crónica que constitui actualmente um dos maiores problemas de saúde levando a um aumento da prevalência da DM, HTA, dislipidemia, hiperuricemia e litíase vesicular.

Objectivo: Avaliar a eficácia do orlistat na perda de peso e na melhoria do perfil lipídico, em comparação com o placebo, em doentes obesos com hipercolesterolemia, tratados durante um período de 6 meses.

Metodologia: Estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, em paralelo, controlado com placebo, com duração de 6 meses, que envolveu 10 centros em Portugal. Foram seleccionados 166 doentes entre os 18 e 65 anos, IMC>27Kg/m² e LDLc>155mg/dl, medicados com orlistat 3x/dia ou placebo, associados a uma dieta hipocalórica com deficit de 600kcal/dia.

Foram excluídos aqueles com TG>400mg/dl, com patologia cardiovascular grave, HTA não controlada, DM tipo 1 ou 2, bem como doentes com doença gastrointestinal ou pancreática.

Resultados: Verificou-se uma diminuição

ABSTRACT

A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat *versus* placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia

Introduction: Obesity is a chronic disease and a serious health problem that leads to increased prevalence of diabetes, hypertension, dyslipidemia and gallbladder disease.

Objective: To evaluate the efficacy of orlistat for weight loss and improved lipid profile compared to placebo in obese patients with hypercholesterolemia, treated over a period of 6 months.

Methodology: In a 6-month, multicenter (10 centers in Portugal), double-blind, parallel, placebo-controlled study, 166 patients, aged 18-65 years, body mass index (BMI) ≥27 kg/m², LDL cholesterol >155 mg/dl, were randomized to a reduced calorie diet (600 kcal/day deficit) plus orlistat three times a day or placebo. Exclusion criteria included triglycerides >400 mg/dl, severe cardiovascular disease, uncontrolled hypertension, type 1 or 2 diabetes under pharmacological

média no peso basal de 5,9% (5,6Kg) no grupo orlistat vs 2.3% (2,2Kg) no grupo placebo. No grupo orlistat, 49% dos doentes perderam 5-10% do peso basal e 8,8% perderam mais de 10%. O grupo orlistat apresentou uma redução significativa nos valores do colesterol total e do LDLc, com alterações similares das HDLc nos dois grupos. Eventos adversos do foro gastrointestinal foram ligeiramente superiores no grupo orlistat comparativamente ao grupo placebo, com abandono do fármaco em 7 doentes.

Conclusão: Este estudo mostrou que o orlistat, associado a dieta hipocalórica, foi eficaz na perda de peso e na redução do IMC, bem como na melhoria do perfil lipídico.

Palavras-chave:
Obesidade; Hipercolesterolemia;
Dislipidemia; Orlistat

treatment, and gastrointestinal or pancreatic disease.

Results: The mean difference in weight from baseline was 5.9% (5.6 kg) in the orlistat group vs. 2.3% (2.2 kg) in the placebo group. In the orlistat group 49% of patients achieved 5-10% weight loss and 8.8% achieved >10%. The orlistat group showed a significant reduction in total and LDL cholesterol, with similar changes for HDL in both treatment groups. The frequency of gastrointestinal adverse events was slightly higher in the orlistat group than in the placebo group, leading to discontinuation in 7 patients.

Conclusion: Treatment with orlistat plus a reduced calorie diet for 6 months achieved significant reductions in weight, BMI and lipid parameters.

Key words
Obesity; Hypercholesterolemia;
Dyslipidemia; Orlistat

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crónica que constituiu actualmente um dos maiores problemas de saúde das sociedades modernas. Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento do peso e do índice de massa corporal (IMC) médio da população, bem como da prevalência do número de indivíduos obesos. Em Portugal, o consumo energético tem vindo a aumentar, sendo actualmente um dos mais elevados da Europa⁽¹⁾. Estima-se que, na Europa, a prevalência da obesidade seja de 10-25% na maioria dos países⁽²⁾, nos EUA de 30.5%⁽³⁾, e que em Portugal 38,6% dos adultos tenham excesso de peso e 13,8% sejam obesos⁽⁴⁾. Para além disto, também o aumento alarmante do excesso de peso e obesidade no jovem, no nosso país⁽⁵⁾, parecem justificar o lançamento de projectos tendentes ao melhor conhecimento destas patologias e à promoção de medidas dirigidas ao seu combate.

INTRODUCTION

Obesity is a chronic disease and a serious health problem in modern societies. In recent decades mean body weight and body mass index (BMI) have increased in the general population, as has the number of obese individuals. In Portugal, energy intake has risen, and is currently one of the highest in Europe⁽¹⁾. It is estimated that the prevalence of obesity is 10-25% in most European countries⁽²⁾ and 30.5% in the USA⁽³⁾, and that in Portugal 38.6% of adults are overweight and 13.8% are obese⁽⁴⁾. There has also been an alarming rise in overweight and obesity among the young in Portugal. There is thus a perceived need for public health programs to improve awareness of this problem and to promote measures to combat it.

Obesity is associated with increased prevalence of diabetes, hypertension, dyslipidemia, hyperuricemia, and gallbladder dis-

A obesidade associa-se a um aumento da prevalência da diabetes, hipertensão, dislipidemia, hiperuricemia e litíase da vesícula⁽⁶⁻¹¹⁾. Embora a existência de uma relação linear entre a obesidade e a mortalidade permaneça envolta em algumas controvérsias, numerosos estudos têm vindo a demonstrar que a obesidade se associa a um aumento significativo da morbidade e mortalidade global e cardiovascular, quer no sexo feminino, quer no sexo masculino⁽¹²⁻¹⁵⁾.

A relação da cintura/anca mostra uma gradual e significativa associação com o risco de enfarte do miocárdio a nível mundial. A redefinição de obesidade baseada na relação cintura/anca, em vez do IMC, aumenta a probabilidade de enfarte do miocárdio atribuível à obesidade na maioria dos grupos étnicos⁽¹⁶⁾. Tanto para as pessoas sem factores de risco cardiovascular assim como aqueles com um ou mais factores, os que são obesos na meia idade têm um risco mais elevado de hospitalização e mortalidade com doença coronária, doenças cardiovasculares e diabetes em idosos, do que aqueles que têm peso normal.⁽¹⁷⁾

O perímetro da cintura é hoje considerado um dos factores principais de diagnóstico da síndrome metabólica. De acordo com a última classificação proposta (IDF 2005)⁽¹⁸⁾ são critérios de diagnóstico a circunferência da cintura superior a 94cm para os homens europeus e 80cm para as mulheres europeias, os triglicéridos superiores a 150mg/dl, as HDL < 40mg/dl para os homens e 50mg/dl para as mulheres, a pressão arterial sistólica > 130mmHg ou a pressão arterial diastólica > 85mmHg e a glicose plasmática em jejum > 100mg/dl.

Os obesos são frequentemente portadores de uma dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, redução do colesterol das HDL e aumento das LDL. Este perfil metabólico está presente, a maior parte das vezes, em doentes obesos com acumulação de gordura intra-abdominal, o que tem sido relacionado com risco aumentado para doença cardíaca isquémica (DCI)⁽²⁾.

A excessiva acumulação de gordura intra-abdominal está associada a um desequilíbrio com aumento das partículas LDL pequenas e

ease⁽⁶⁻¹¹⁾. Although the question of whether there is a direct relationship between obesity and mortality remains surrounded by controversy, numerous studies have shown that obesity is associated with significantly higher overall and cardiovascular morbidity and mortality in both men and women⁽¹²⁻¹⁵⁾.

There is a progressive and significant relation worldwide between waist-hip ratio and risk for myocardial infarction. Defining obesity on the basis of waist-hip ratio, rather than BMI, increases the risk of infarction attributable to obesity in most ethnic groups⁽¹⁶⁾. Irrespective of the presence of cardiovascular risk factors, individuals who are obese in midlife have a higher risk of hospitalization and mortality due to coronary artery disease, cardiovascular disease and diabetes as they get older than those with normal weight⁽¹⁷⁾.

Waist circumference is now considered one of the main factors in a diagnosis of metabolic syndrome. According to the latest classification, the 2005 IDF definition (18), the diagnostic criteria are waist circumference above 94 cm in European men and 80 cm in European women, plus any two of triglycerides >50 mg/dl, HDL <40 mg/dl for men and <50 mg/dl for women, systolic blood pressure 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥85 mmHg, and fasting plasma glucose 100 mg/dl.

Obese individuals often have hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol and high LDL cholesterol. This metabolic profile is usually found in patients with intra-abdominal fat accumulations, which has been related to increased risk for ischemic heart disease⁽²⁾.

Excessive intra-abdominal fat is associated with an increase in small dense LDL particles. Hypertriglyceridemia may result from a combination of increased production and reduced catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. This would favor lower HDL cholesterol and triglyceride-enriched LDL.

Orlistat is a gastrointestinal lipase inhibitor that prevents the absorption of up to 30% of ingested fat at a dose of 120 mg three times a day. It is currently the only drug approved for the treatment of obesity in adolescents.

densas. O estado de hipertrigliceridemia pode ser o resultado combinado do aumento da produção e da redução do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos. Este facto favorece o aparecimento de níveis baixos de HDL colesterol e o enriquecimento das LDL em triglicéridos.

O orlistat é um inibidor das lipases gastrointestinais que impede a absorção de cerca de 30% da gordura ingerida, na dose de 120 mg três vezes por dia. É, actualmente, o único fármaco aprovado para o tratamento da obesidade em adolescentes.

São vários os estudos que demonstram uma redução significativa do peso quando se associa o orlistat com uma dieta hipocalórica⁽¹⁹⁻²⁰⁾. O Xendos⁽²¹⁾ é o maior e mais prolongado estudo realizado até à data com um medicamento para perda de peso. Este estudo demonstrou que perder peso com orlistat reduz em 37% o risco de desenvolver diabetes tipo 2, comparativamente com a diminuição conseguida apenas com a alteração do estilo de vida, sendo que a redução do risco atingiu os 52% em doentes que apresentam tolerância diminuída à glicose (TDG ou pré-diabetes). Comparativamente com o observado apenas com a alteração do estilo de vida, o tratamento com o orlistat originou uma perda de peso significativamente mais prolongada e melhora nos factores de risco cardiovasculares (incluindo a tensão arterial e os lípidos). O estudo confirmou ainda a segurança no longo prazo. Também Wirth⁽²²⁾ publicou em 2005 um estudo sobre a redução do excesso de peso e comorbilidades com o orlistat, realizado em centros de saúde, com o objectivo de comparar os resultados obtidos em meio hospitalar. Também neste estudo os resultados revelaram-se semelhantes a outros realizados. Um total de 87% dos doentes tiveram uma redução de, pelo menos, 5% do peso e 51% uma redução de pelo menos 10%, não havendo diferenças significativas entre homens e mulheres.

OBJECTIVO

Avaliar a eficácia do orlistat na perda de

Various studies have demonstrated significant weight reduction when orlistat is associated with a reduced-calorie diet^(19, 20). XENDOS⁽²¹⁾, the largest and longest trial to date with a weight-loss drug, demonstrated that losing weight with orlistat reduced the risk of developing type 2 diabetes by 37%, and by 52% in patients with reduced glucose tolerance or pre-diabetes, compared to the loss achieved with lifestyle changes only; this weight loss also lasted significantly longer and improved other cardiovascular risk factors including blood pressure and lipid profile. The trial also confirmed orlistat's long-term safety. In another study, published in 2005 by Wirth⁽²²⁾, which assessed reduction of body weight and co-morbidities by orlistat in a primary health care population and compared the results with those in hospitals, 87% of patients had at least 5% weight reduction and 51% had at least 10%, with no significant differences between men and women.

OBJECTIVE

The study's objective was to evaluate the efficacy of orlistat in weight loss and improved lipid profile compared to placebo in obese patients with hypercholesterolemia, treated over a period of 6 months.

METHODS

Population

This was a 6-month, multicenter (10 centers in Portugal), double-blind, parallel, placebo-controlled study.

Patients of both sexes were enrolled after giving informed consent, aged 18-65 years and with BMI of ≥ 27 kg/m², including women of childbearing age taking oral contraceptives, and with LDL cholesterol of >155 mg/dl. Exclusion criteria were triglycerides >400 mg/dl, severe cardiovascular disease (as defined by the study protocol), uncontrolled hypertension, postoperative adhesions, severe chronic disease (as defined by the study pro-

peso e na melhoria do perfil lipídico, em comparação com o placebo, em doentes obesos com hipercolesterolemia, tratados durante um período de 6 meses.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

População

Estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, em paralelo, controlado com placebo, que incluiu 10 centros em Portugal, durante 6 meses.

Foram seleccionados doentes de ambos os sexos com idade compreendida entre os 18 e os 65 anos, com IMC ≥ 27 Kg/m², incluindo mulheres em idade fértil sob contracepção adequada e com valores de LDL ≥ 155 mg/dl, após consentimento informado. Foram critérios de exclusão, doentes com valores de triglicéridos > 400 mg/dl, doentes com patologia cardiovascular grave (definida de acordo com o protocolo de investigação) ou hipertensão não controlada, bridas pós cirurgia, doenças crónicas graves (definidas de acordo com o protocolo de investigação), DM tipo 1 ou tipo 2 tratadas farmacologicamente. As doenças do aparelho gastrointestinal ou pancreatite foram igualmente consideradas doenças de exclusão. Excluíram-se, ainda, indivíduos com consumo abusivo de álcool, sujeitos a programas de dieta ou de perda de peso nos últimos 2 meses, com doenças do comportamento alimentar, abuso de laxantes, uso de medicação para supressão do apetite ou indivíduos que tivessem sido submetidos a cirurgia gastrointestinal para redução de peso.

Desenho

Após um período de ocultação simples (com placebo e dieta eucalórica) de 2 semanas, os doentes elegíveis foram seleccionados de forma aleatória, em dupla ocultação, para receberem orlistat 120 mg ou placebo, três vezes por dia, durante 24 semanas.

Durante as 24 semanas de tratamento, foi prescrita uma dieta hipocalórica contendo um máximo de 30% de calorías provenientes da gordura e com um máximo de 300 mg de

tolcol), type 1 or 2 diabetes under pharmacological treatment, and gastrointestinal or pancreatic disease; patients with excessive alcohol consumption, eating disorders or laxative abuse, those on diets or weight loss programs in the previous two months or taking appetite suppressants, and those who had undergone gastrointestinal surgery for weight reduction, were also excluded.

Study design

After a 2-week run-in period of single blinding with placebo and a weight maintenance diet, eligible subjects were randomized with double blinding to 120 mg orlistat or placebo, three times a day for 24 weeks.

During the treatment period, subjects followed a reduced calorie diet, with a maximum of 30% of calories from fat and a maximum of 300 mg of cholesterol per day, 50% of the calories coming from carbohydrates and 20% from proteins. The calorie content was calculated on the basis of each patient's energy expenditure minus 600 kcal. Alcohol consumption was limited to a maximum of 150 g a week.

Evaluations

Each patient's energy expenditure was calculated on the basis of their baseline metabolic rate using the WHO formula multiplied by a correction factor of 1.3 for individuals with slight to moderate physical activity and by 1.5 for those with heavy physical activity.

Body weight was measured before the study, after the run-in period, after randomization, and every four weeks until the end of the study. BMI, using height measured at the first visit, and waist-hip ratio were recorded at all evaluations.

Serum total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and apo B-100 were determined in a central laboratory at the beginning of the study, after the run-in period, after randomization, and at the 4th, 8th, 16th and 24th week. Blood pressure and heart rate were measured at all evaluations.

As well as the above parameters, biochemical tests and blood count were performed.

colesterol por dia, com 50% de calorias provenientes de hidratos de carbono e 20% de proteínas. O conteúdo calórico da dieta foi calculado com base no gasto energético de cada doente, com uma redução de 600 kcal, de modo a obter-se uma dieta hipocalórica. O consumo de álcool foi limitado a um máximo de 150g por semana.

Avaliações

O gasto energético de cada doente foi calculado com base na taxa metabólica basal, de acordo com a fórmula da OMS, multiplicada por um factor de correcção de 1.3 para indivíduos com actividade física ligeira a moderada, e por 1.5 para indivíduos com actividade física intensa.

O peso corporal foi determinado antes do início do estudo, após o período de *run-in*, após a selecção aleatória e a cada 4 semanas até ao final do estudo. O IMC, utilizando a altura da primeira visita, e a razão cintura/anca foram registados em todas as avaliações do estudo.

Foram analisadas (em laboratório central) as concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos e Apo B 100, no início do estudo, após o período de *run-in*, e após aleatorização na 4^a, 8^a, 16^a e 24^a semanas. A pressão arterial e frequência cardíaca foram determinadas em todas as avaliações.

Além dos parâmetros acima referidos, foram efectuadas análises de parâmetros bioquímicos e hemograma. Fizeram ainda parte da avaliação inicial do estudo a realização de electrocardiograma, ecografia da vesícula biliar e teste de gravidez (quando aplicável).

Foram registados os eventos adversos ocorridos durante o estudo bem como a sua gravidade e potencial relação com o tratamento.

Análise Estatística

Tendo por base estudos anteriores, considerou-se que a redução do peso apresenta um desvio padrão de 6.5kg, após 6 meses de dieta e placebo. Com estes dados, calculou-se ser necessário aleatorizar um total de 150 doentes, em cada grupo, para detectar uma

Electrocardiography, gallbladder ultrasound and pregnancy testing (when applicable) were also performed at the initial assessment of the study.

Adverse events during the study were recorded, together with their severity and possible association with the treatment.

Statistical analysis

On the basis of previous studies, the standard deviation of weight loss was taken to be 6.5 kg after 6 months of diet and placebo, and so it was calculated that 150 patients were required in each group to detect a difference in weight loss of 2.09 kg, with a statistical power of 64.8% and significance level of 0.05, assuming a 40% dropout rate.

Analysis of efficacy was on the basis of intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP). Analysis of safety included all patients.

The null hypothesis that there was no difference in weight loss between the two study groups (orlistat and placebo) was tested by ANOVA. For the other variables (the study's secondary objective, changes in lipid profile), the t test was used for independent samples.

Two-sided tests were used and values of $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

A total of 166 patients were enrolled, of whom 163 completed the 2-week run-in period of diet plus placebo. These 163 patients were randomized to 120 mg orlistat or placebo.

Of these, 128 completed the study. Of the 38 dropouts, 7 were due to adverse events, 17 were lost to follow-up, 12 refused treatment, one was due to violation of a selection criterion and one for administrative reasons; 3 occurred during the run-in period and 35 during the treatment period.

At the end of the 24-week study period, ITT analysis was performed for 149 patients (77 in the placebo group and 72 in the orlistat group) and PP in 106 patients (49 in the placebo group and 57 in the orlistat group). In

diferença na perda de peso de 2.09kg, com um poder de estudo de 64.8% e um nível de significância de 0.05 (considerou-se uma taxa de *drop-outs* de 40%).

A análise de eficácia foi realizada em intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP). A análise de segurança incluiu todos os doentes.

A hipótese nula de não existir diferença, na perda de peso, entre os dois grupos em estudo (orlistat e placebo) foi testada utilizando uma análise de variância (ANOVA). Para as restantes variáveis, consideradas nos objectivos secundários deste estudo, nomeadamente a avaliação do perfil lipídico, utilizou-se um teste t para amostras independentes.

Foram utilizados testes bilaterais e considerados significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Foram seleccionados 166 doentes, tendo 163 completado o período de *run-in*, de 2 semanas com placebo. Foram seleccionados aleatoriamente 163 doentes para os grupos orlistat 120 mg ou placebo.

A população que completou o estudo incluiu 128 doentes. Os 38 abandonos registados (7 por eventos adversos, 17 perdidos para *follow-up*, 12 por recusa de tratamento, 1 por violação de um critério de selecção e 1 por razões administrativas) ocorreram, 3 no período de *run-in* e 35 durante o tratamento.

No final do estudo, após 24 semanas, foi possível analisar em ITT, 149 doentes (77 no grupo placebo e 72 no grupo orlistat) e PP, 106 doentes (49 no grupo placebo e 57 no grupo orlistat). Na análise PP excluíram-se 22 doentes por violações *major* ao protocolo.

Na análise de eficácia não se registaram diferenças significativas na análise em ITT e PP.

Dos 166 doentes, 98.8% eram de raça caucasiana, 72.7% do sexo feminino.

A idade média dos doentes era de 46.7 anos, com um desvio padrão de 10.5 anos. A percentagem de fumadores era de 15.8%, não havendo diferenças significativas na sua distribuição por sexos.

À data do início do estudo, o peso dos

the PP analysis, 22 patients were excluded due to major protocol violations.

No significant differences were found between ITT and PP analysis with regard to safety.

Of the 166 original patients, 98.8% were white and 72.7% were female. Their mean age was 46.7 years, with a standard deviation (SD) of 10.5 years. The percentage of smokers was 15.8%, with no significant difference between sexes.

At the beginning of the study, the subjects' weight ranged between 55 and 166 kg (mean: 93.1 kg, SD 18.6 kg), and their BMI ranged between 27.1 and 59.2 (mean: 35.6).

Mean total cholesterol was 260.91 mg/dl (SD 38.61 mg/dl), with HDL of 53.43 mg/dl (SD 10.92 mg/dl) and LDL of 178.23 mg/dl (SD 32.37 mg/dl), and triglycerides were 146.85 mg/dl (SD 68.53 mg/dl).

There were no significant differences between the two groups in baseline demographic and anthropometric characteristics or risk factors (lipid profile and smoking) (*Table I*).

Table I - Baseline patient characteristics by treatment group*

	Placebo (n=49)	Orlistat (n=57)	p
Age (years)	48.0±11.1	47.1±10.5	0.662 (NS)
Gender (M/F)	14/35	17/40	0.88 (NS)
Smoking (yes/no)	6/43	14/43	0.10 (NS)
Weight (kg)	93.3±15.7	95.4±18.0	0.53 (NS)
Height (cm)	161.0±10.1	163.0±9.9	0.30 (NS)
BMI (kg/m ²)	36.0±5.6	35.7±5.1	0.78 (NS)
Lipid profile			
Total cholesterol (mg/dl)	261.3±37.44	257.4±36.6	0.64 (NS)
HDLc (mg/dl)	53.82±11.7	53.82±11.7	0.89 (NS)
LDLc (mg/dl)	179.4±32.37	177.06±31.59	0.69 (NS)
Triglycerides (mg/dl)	149.52±72.09	135.28±64.8	0.31 (NS)
Apo B-100 (mg/dl)	53.04±8.97	51.09±11.31	0.41 (NS)

* Values with ± represent mean ± SD. BMI: body mass index; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol

Weight reduction

During the 2-week run-in period between the first visit and the baseline assessment, no significant differences were seen in weight reduction (1.35 kg vs. 1.28 kg, $p=0.849$).

After the 24-week treatment period there was a significant reduction from mean baseline weight ($p < 0.001$) of 5.9% (5.6 kg) in the orlistat group and 2.3% (2.2 kg) in the placebo group (*Table II*).

doentes variava entre 55kg e 166kg, com um valor médio de 93.1kg e um desvio padrão de 18.6kg. O IMC variava entre 27.1 e 59.2 kg/m², com um valor médio de 35.6 kg/m².

O perfil lipídico mostrou valores médios de colesterol total de 260,91 mg/dl (d.p.=38,61 mg/dl), HDL de 53,43 mg/dl (d.p.=10,92 mg/dl), LDL de 178,23 mg/dl (d.p.=32,37 mg/dl) e triglicéridos de 146,85 mg/dl (d.p.=68,53 mg/dl).

As características bio-demográficas, antropométricas e factores de risco (perfil lipídico e tabagismo) basais não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos (*Quadro I*).

Quadro I - Características basais dos doentes por grupo de tratamento*

Características	Placebo (n=49)	Orlistat (n=57)	p
Idade (anos)	48.0±11.1	47.1±10.5	NS p=0.62
Sexo (M/F)	14/35	17/40	NS p=0.88
Tabagismo (sim/não)	6/43	14/43	NS p=0.10
Peso (kg)	93.3±15.7	95.4±18.0	NS p=0.53
Altura (cm)	161.0±10.1	163.0±9.9	NS p=0.30
IMC (kg/m ²)	36.0±5.6	35.7±5.1	NS p=0.78
Perfil lipídico			
Colesterol (mg/dl)	261,3±37,44	257,4±36,6	NS p=0.64
HDL-C (mg/dl)	53,82±11,7	53,82±11,7	NS p=0.89
LDL-C (mg/dl)	179,4±32,37	177,06±31,59	NS p=0.69
Triglicéridos (mg/dl)	149,52±72,09	135,28±64,8	NS p=0.31
APO B100 (mg/dl)	53,04±8,97	51,09±11,31	NS p=0.41

* Os valores com ± representam média ± DP

Redução de peso

Entre a visita inicial e a visita basal, período de *run-in* (2 semanas com placebo), não se verificou diferença significativa na redução do peso (1.35kg *versus* 1.28kg, p=0.849).

Após o período de tratamento (24 semanas), verificou-se existir uma redução média no peso basal significativa (p <0.001) de 5.9% (5.6kg) no grupo orlistat, e de 2.3% (2.2kg) no grupo placebo (*Quadro II*).

Quadro II - Redução do peso e do índice de massa corporal (IMC)

	Placebo* (n=49)	Orlistat* (n=57)	p
Redução do peso (kg)			
VI-V2	1.28±2.16	1.35±1.38	NS
V2-V8	2.20±4.01	5.58/4.98	<0.001
Redução do IMC (Kg/m²)			
VI-V2	0.50±0.84	0.51±0.52	NS
V2-V8	0.79±1.56	2.12±1.95	<0.001

* Valores positivos representam redução dos parâmetros e negativos, aumento. Os valores com ± representam média ± DP

By the end of the study, 49.1% of patients in the orlistat group had lost 5-10% of their baseline weight, compared to 22.4% of the placebo group and 8.8% vs. 4.1% had lost over 10%. The distribution in terms of degree of weight loss did not differ significantly between the two treatment groups (p=0.512).

Mean weight loss was assessed at consecutive visits; there were statistical differences up to the 6th visit (at 16 weeks) (p<0.05). The largest difference was seen between the 2nd and 3rd visits (in the first four weeks), with losses of 2.25 kg and 1.13 kg for orlistat and placebo respectively (*Figure 1*).

In ITT analysis, statistically significant weight reductions were seen up the 5th visit, at 12 weeks (p<0.05). The largest difference was between the 2nd and 3rd visits, with losses of 2.09 kg and 1.14 kg for orlistat and placebo respectively

Reductions in BMI were not significantly different between the groups during the run-in period (0.51 vs. 0.50, p=0.979). In the treatment period, mean BMI reduction was 2.12 in the orlistat group and 0.79 in the placebo group, a statistically significant difference (p<0.001) (*Table II*).

Table II - Weight loss and reduction in body mass index

	Placebo* (n=49)	Orlistat* (n=57)	p
Weight loss (kg)			
VI-V2	1.28±2.16	1.35±1.38	NS
V2-V8	2.20±4.01	5.58/4.98	<0.001
Reduction in BMI (Kg/m²)			
VI-V2	0.50±0.84	0.51±0.52	NS
V2-V8	0.79±1.56	2.12±1.95	<0.001

* Positive values represent reductions in the parameter and negative values represent increases. Values with ± represent mean ± SD. BMI: body mass index; VI-V2: 1st to 2nd visit; V2-V8: 2nd to 8th visit

Lipid profile

Differences in mean lipid profile were assessed during the run-in period and the treatment period.

No significant differences between the groups were detected in any of the lipid parameters during the run-in period.

During the treatment period, total and LDL cholesterol fell in the orlistat group, while the

A redução do peso, quando expressa em percentagem de doentes, mostrou que no final do estudo, 49.1% dos doentes no grupo orlistat tinham perdido entre 5-10% do peso basal *versus* 22.4% no grupo placebo; 8.8% tinham perdido mais de 10% do peso basal no grupo orlistat *versus* 4.1% no grupo placebo. Verificou-se que a distribuição de doentes por estas duas classes não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento (p=0.512).

Avaliou-se a redução média no peso dos doentes, em visitas consecutivas. As reduções de peso foram estatisticamente diferentes até à visita 6 (16 semanas), (p<0.05). A maior diferença registou-se entre a visita 2 e 3, (primeiras quatro semanas) com um decréscimo de peso de 2.25kg e 1.13kg para o grupo orlistat e placebo, respectivamente (Figura 1).

Em ITT, verificaram-se reduções de peso com significado estatístico até à visita 5 (12 semanas, p<0,05). A maior diferença registou-se entre a visita 2 e 3, com um decréscimo de peso 2.09Kg e 1.14Kg para o grupo orlistat e placebo, respectivamente.

A redução do IMC não mostrou diferenças significativas entre grupos, no período de *run-in* (0.51 kg/m² vs 0.50 kg/m², p=0.979).

opposite was seen in the placebo group, in which they both rose (p=0.031 and p=0.027 respectively). Changes in HDL levels were similar in both groups (p=0.285), although the values fell in the orlistat group and rose slightly in the placebo group. No significant differences between the groups were seen in LDL/HDL ratio (p=0.404) or in triglycerides (p=0.909) (Table III).

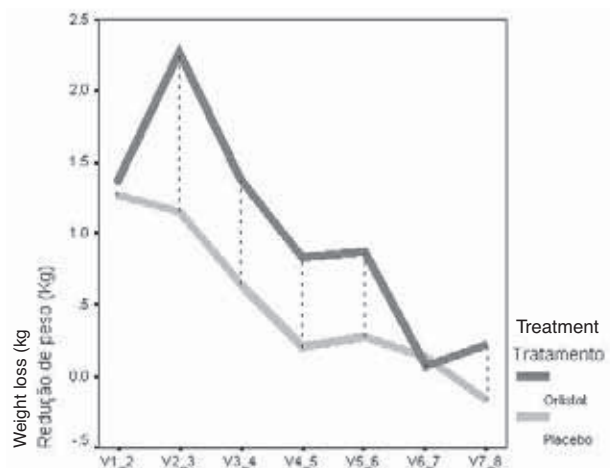
Table III - Differences in lipid profile

	Placebo* (n=49)	Orlistat* (n=57)	p
Total cholesterol (mg/dl)			
V1-V2	14.04±26.91	19.89±26.52	NS
V2-V8	-5.85±25.74	7.02±31.59	0.031
HDL (mg/dl)			
V1-V2	1.56±7.02	3.12±6.63	NS
V2-V8	-1.56±9.36	1.17±10.53	NS
LDLc (mg/dl)			
V1-V2	13.65±27.69	17.16±21.45	NS
V2-V8	-5.07±24.18	6.63±27.69	0.027
LDLc/HDLc			
V1-V2	7.41±21.45	5.07±19.5	0.585
V2-V8	-1.17±25.35	3.12±27.3	0.486
Triglycerides (mg/dl)			
V1-V2	13.35±64.08	8.9±38.27	NS
V2-V8	-10.68±82.77	-8.9±48.06	NS

* Positive values represent reductions in the parameter and negative values represent increases. Values with ± represent mean ± SD. HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol. V1-V2: 1st to 2nd visit; V2-V8: 2nd to 8th visit

Figura 1 - Redução média de peso entre visitas consecutivas

Figure 1. Mean weight loss between consecutive visits



No período de tratamento, a redução média do IMC foi de 2.12 kg/m² no grupo orlistat e de 0.79 kg/m² no grupo placebo, demonstrando-se existir uma diferença estatisticamente significativa (p<0,001) (Quadro II).

Adverse events

The overall adverse event rate was slightly higher in the orlistat group than in the placebo group (78.0% vs. 70.5%, p=0.29) (Table IV).

Perfil lipídico

As diferenças nos valores médios do perfil lipídico foram avaliadas no período de *run-in* e no período de tratamento.

No período de *run-in* não se detectaram diferenças significativas, entre grupos, em nenhum dos parâmetros do perfil lipídico.

No período de tratamento verificaram-se reduções nos valores de colesterol e LDL no grupo orlistat, enquanto que no grupo placebo se verificou o inverso, tendo os valores de colesterol e LDL aumentado ($p=0.031$ e $p=0.027$, respectivamente). As alterações verificadas nos valores de HDL foram similares entre grupos ($p=0.285$), embora se tenha observado um decréscimo destes valores no grupo orlistat e um ligeiro aumento no grupo placebo. Não se registaram diferenças significativas nos valores da relação LDL/HDL entre grupos ($p=0.404$). Não se verificaram diferenças significativas nos valores de triglicéridos entre grupos ($p=0.909$) (*Quadro III*).

Quadro III - Diferenças nos valores do perfil lipídico

Perfil lipídico	Placebo* (n=49)	Orlistat* (n=57)	p
Colesterol (mg/dl)			
V1-V2	14,04±26,91	19,89±26,52	NS
V2-V8	-5,85±25,74	7,02±31,59	0,031
HDL (mg/dl)			
V1-V2	1,56±7,02	3,12±6,63	NS
V2-V8	-1,56±9,36	1,17±10,53	NS
LDL (mg/dl)			
V1-V2	13,65±27,69	17,16±21,45	NS
V2-V8	-5,07±24,18	6,63±27,69	0,027
LDL/HDL			
V1-V2	7,41±21,45	5,07±19,5	0,585
V2-V8	-1,17±25,35	3,12±27,3	0,486
Triglicéridos (mg/dl)			
V1-V2	13,35±64,08	8,9±38,27	NS
V2-V8	-10,68±82,77	-8,9±48,06	NS

* Valores positivos representam redução dos parâmetros e negativos, aumento. Os valores com \pm representam média \pm DP

Eventos adversos

A ocorrência global de eventos adversos foi ligeiramente superior no grupo orlistat relativamente ao grupo placebo (78.0% versus 70.5%, $p=0.29$) (*Quadro IV*).

Quadro IV - Número de doentes com eventos adversos por grupo

Ocorrência de eventos adversos	Placebo* N (%)	Orlistat* N (%)	P
Doentes com eventos	55 (70.5%)	57 (78.0%)	NS
Doentes sem eventos	23 (29.4%)	16 (21.9%)	

Table IV - Number of patients with adverse events by group

	Placebo n (%)	Orlistat n (%)	p
Patients with events	55 (70.5%)	57 (78.0%)	NS
Patients without events	23 (29.4%)	16 (21.9%)	

Table V - Number of patients with gastrointestinal alterations by group

	Placebo n (%)	Orlistat n (%)	p
Patients with alterations	14 (17.9)	28 (38.3)	0.005
Doentes sem eventos	64 (82.1)	45 (61.6)	

Most of the adverse events were classified as mild or moderate, with only three severe events, all in the orlistat group: pneumonia, diverticulitis and abdominal pain. These were not considered to be related to the drug.

Seven patients dropped out due to adverse events (abdominal pain, erythematous lesions, pneumonia and diverticulitis, liquid feces and fecal incontinence, respiratory infection, profuse diarrhea, dry mouth and dizziness and fainting).

No clinically significant differences were detected in mean values of laboratory tests.

DISCUSSION

This 6-month, multicenter, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study in a Portuguese population, showed that treatment with orlistat plus a reduced-calorie diet achieved significant reductions in weight, BMI and lipid parameters.

Because of difficulties in recruitment, it was not possible to enroll the number of patients initially defined in the study protocol. However, since the dropout rate was close to half of that predicted when the sample size was calculated (40% predicted, 23% observed), the weight loss observed was greater than expected (2.09 kg predicted, 3.38 kg observed) and the standard deviation was smaller than expected (6.5 kg predicted, 5 kg observed), the study was able to demonstrate a statistically significant difference in weight loss with orlistat compared to placebo, even with a smaller sample.

O número de doentes com alterações gastrointestinais foi significativamente superior no grupo orlistat ($p=0.005$) (*Quadro V*).

Quadro V - Número de doentes com alterações nas fezes (diarreia), por grupo

Ocorrência de eventos adversos	Placebo N (%)	Orlistat N (%)	P
Doentes com eventos	14 (17.9)	28 (38.3%)	NS
Doentes sem eventos	64 (82.1)	45 (61.6)	

Os eventos adversos ocorridos foram maioritariamente classificados como sendo ligeiros ou moderados, com excepção de três eventos adversos graves, que ocorreram no grupo orlistat: pneumonia, diverticulite e dor abdominal. Estes não foram considerados como estando relacionados com o fármaco.

Registaram-se 7 abandonos por evento adverso: dor abdominal, lesões eritematosas, pneumonia/diverticulite, fezes líquidas/incontinência fecal, infecção respiratória, diarreia profusa, xerostomia e tonturas/lipotimia.

Não se detectaram diferenças clinicamente significativas nos valores médios das análises laboratoriais efectuadas.

DISCUSSÃO

Este estudo, realizado na população portuguesa, com duração de 6 meses, randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo, revelou que o orlistat, associado a dieta hipocalórica, foi eficaz na perda de peso e na redução do IMC, bem como na melhoria dos valores do perfil lipídico.

Devido a dificuldades de recrutamento, não foi possível incluir o número de doentes inicialmente definido no protocolo do estudo. No entanto, uma vez que a taxa de abandonos foi aproximadamente metade da prevista aquando do cálculo da amostra (prevista 40%, observada 23%), o efeito observado foi superior ao esperado (previsto 2,09kg, observado 3,38kg) e o desvio padrão inferior ao esperado (previsto 6,5kg, observado 5kg), o estudo conseguiu demonstrar, com uma amostra inferior, a existência de uma diferença estatisticamente significativa na redução de peso entre orlistat *versus* placebo.

At the end of the treatment period, a 5.9% (5.6 kg) mean reduction from baseline weight was seen in the orlistat group, compared to 2.3% (2.2 kg) in the placebo group, the greatest weight loss occurring in the first four weeks. Various studies have shown that orlistat plus a hypocaloric diet leads to significant weight loss, but several kilograms may be regained when orlistat is associated with a eucaloric diet^(19, 20).

In our study, 49% of patients in the orlistat group lost 5-10% of their baseline weight (vs. 22% in the placebo group) and 8.8% lost over 10% (vs. 4%). A 5-10% weight loss is known to have a strong positive effect on other cardiovascular risk factors⁽²³⁾. When a weight-loss drug is associated with a hypocaloric diet, three times as many individuals achieve 5-10% long-term weight loss^(24, 25). Weight loss with medication is also associated with a significant and sustained reduction in waist circumference⁽²⁵⁻²⁷⁾. Heymsfield et al. demonstrated that orlistat plus a hypocaloric diet led to a mean weight loss of 6.7 kg, as well as improved glucose tolerance and reductions in insulin and blood sugar levels⁽²⁸⁾. Similar results were reported by Hollander et al. in obese patients with diabetes under therapy with orlistat and a hypocaloric diet⁽²⁹⁾. In the XENDOS study⁽²¹⁾, after one year of treatment patients lost 11.4 kg with orlistat compared to 7.5 kg with placebo, as well as showing improvements in blood sugar and insulin levels and glucose tolerance. In another study, 16% of diabetic patients taking orlistat ceased taking antidiabetic medication and 18% reduced the dosage; of those with dyslipidemia, 31% stopped taking lipid-lowering drugs and 15% reduced the dosage; and of hypertensives, 18% discontinued antihypertensive medication and 8% reduced the dosage⁽²²⁾.

In our study, the orlistat group presented a significant reduction in total and LDL cholesterol, while the opposite was seen in the placebo group. This beneficial effect on lipid profile, previously reported in other clinical trials^(19, 20, 25), appears to reflect the pharmacological effect of orlistat as an inhibitor of gas-

No final do período de tratamento verificou-se uma diminuição média no peso basal de 5.9 % (5.6kg) no grupo orlistat *versus* 2,3 % (2.2kg) no grupo placebo, tendo a maior redução ponderal ocorrido durante as primeiras quatro semanas. Vários estudos têm demonstrado que a terapêutica com orlistat e dieta hipocalórica resulta em perdas de peso significativas. Contudo, pode verificar-se uma recuperação de alguns quilos, quando se associa ao orlistat uma dieta eucalórica^(19,20).

No nosso estudo, 49% dos doentes no grupo orlistat perderam entre 5-10% do peso basal (*versus* 22% no grupo placebo) e 8,8% perderam mais de 10% (*versus* 4% no grupo placebo). É hoje aceite que perdas ponderais de 5 a 10 % têm um efeito marcadamente positivo noutros factores de risco cardiovasculares⁽²³⁾. O triplo dos doentes conseguem atingir o objectivo de 5-10% de perda de peso, a longo prazo, quando se associa medicação para perda de peso a um programa de emagrecimento^(24,25). A perda de peso com medicação é acompanhada por uma significativa e sustentada redução da circunferência da cintura.^(25,26,27) Heymsfield et al. demonstraram que o orlistat, associado a dieta hipocalórica, condicionou em média uma perda de peso de 6,7kg, bem como uma melhoria da tolerância à glicose e diminuição dos níveis de insulina e de glicemia⁽²⁸⁾. Resultados idênticos foram encontrados por Hollander et al. em obesos diabéticos submetidos a terapêutica com orlistat e dieta hipocalórica⁽²⁹⁾. O estudo Xendos21 demonstrou que em 1 ano de tratamento os doentes perderam 11.4Kg com orlistat comparado com 7.5Kg do grupo placebo, tendo também existido uma melhoria dos níveis de glicemia, de insulina e de tolerância à glicose. Noutro estudo, dos doentes com diabetes medicados com orlistat, 16% pararam os antidiabéticos e 18% reduziram a dose; naqueles com dislipidemia, 31% parou a medicação e 15% reduziu a dose; e entre os com hipertensão, 18% parou os anti-hipertensivos e 8% reduziu a dose⁽²²⁾.

No nosso estudo, o grupo que tomou orlistat apresentou uma redução significativa nos valores do colesterol total e LDL, enquanto o

trointestinal lipases, preventing the absorption of up to 30% of ingested fat. The fact that triglyceride values rose in both groups, particularly towards the end of the trial, may reflect poor compliance with the diet at that stage.

In recent years several weight-loss drugs have been withdrawn due to secondary effects related to their systemic mechanisms. Orlistat acts peripherally, in the intestines, inhibiting gastric and pancreatic lipases, and its systemic absorption is negligible⁽³⁰⁾. This may account for the low incidence of adverse effects associated with the drug, which is confirmed by our study, in which the number of patients with adverse effects was similar in both groups.

CONCLUSION

The weight loss and improvement in lipid profile observed in patients treated with orlistat suggest that this drug, plus a reduced calorie diet, is beneficial in controlling the different components of the metabolic syndrome.

grupo placebo apresentou o inverso. Esta acção benéfica no perfil lipídico, já descrita noutros ensaios clínicos^(19,20,25), parece reflectir a acção farmacológica do orlistat como inibidor das lipases gastrointestinais o que impede a absorção de cerca de 30% da gordura ingerida na dieta. O facto de, em ambos os grupos, se ter registado um aumento dos valores dos triglicéridos, particularmente na fase final do ensaio, poderá reflectir a fraca adesão à dieta neste período.

Nas últimos anos, tem-se assistido à interdição de vários fármacos destinados à terapêutica da obesidade em virtude dos seus efeitos secundários relacionados com mecanismos de acção sistémicos. O orlistat actua perifericamente, a nível intestinal, inibindo as lipases gástrica e pancreática, sendo a absorção sistémica negligenciável⁽³⁰⁾. Este aspecto parece justificar o fraco potencial de efeitos adversos aquando da terapêutica com orlistat. Os resultados do nosso estudo confirmam estes dados: o número de doentes com eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a redução ponderal e a melhoria do perfil lipídico observada nos doentes

tratados com orlistat sugerem que este fármaco, associado a dieta hipocalórica, pode ter um efeito benéfico no controlo das várias componentes da síndrome metabólica.

Agradecimentos

(ordem alfabética de apelidos)

Isabel Almeida, Carla Baptista, Paula Bogalho, Anabela Braga, Flora Correia, João Sequeira Duarte, Carla Guerra, Zulmira Jorge, Emília Leite, Dulce Lemos, Dulce Machado, Lurdes Matos, Ana Cristina Miranda, Dolores Passos, Dinis Reis, Dircea Rodrigues, Teresa Sabino, Alejandro Santos, Carla Santos, Cristina Santos, Sílvia Saraiva, Maria Vasconcelos, Maria Vítor.

Pedido de separatas para:

Adress of reprints:

João Jácome de Castro
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Hospital Militar Principal
Calçada da Estrela
1249-075 Lisboa
e-mail: endoc.hmp@sapo.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Health and Fitness Survey; Dublin: Institute of European Food Studies 2000
2. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity, 1997
3. National Health Examination Surveys. Endocrinol Metab Clin N Am 2003.
4. Carmo I, Santos O, Camolas J et al. Prevalence of obesity in Portugal - Obesity reviews 2006; 7: 233-7
5. Lacerda Nobre E, Macedo JA, Castro J. Tendências do peso em Portugal no final do século XX. Acta Med Port 2004; 17 205-9.
6. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care. 1994;17:961- 9.
7. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med. 1995;122:481-6.
8. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 1997;145:614-9.
9. Van Itallie TB. Health implication of overweight and obesity in the United States. Ann Int Med. 1985;103:983-8
10. Garfinkel L. Overweight and cancer. Ann Int Med. 1985;103: 1047-52.
11. Kluther R, Schubert A. Obesity in Europe. Ann Int Med. 1985;103: 1043-7.
12. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995;333:677-85.
13. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999; 341:1097-105.
14. Must A, Spadano J, Coakley EH et al. The disease burden

- associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523-9.
15. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1995;332:1758-66
16. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9
17. Yan LL, Daviglius ML, Liu K et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA*, 2006; 295:190-8
18. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome April 2005. www.idf.org
19. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, for the European Multicentre Orlistat Study Group. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*. 1998; 352:167-72.
20. Davidson M H, Hauptman J, DiGirolamo M et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-42.
21. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61
22. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diab Obes Metab*, 2005;7:21-7
23. Goldstein D J. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;6: 397-415
24. Hanif MW and Kumer S. Pharmacological management of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1711-8.
25. Van Gaal L, Rissanen AM, Scheen AK, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-97
26. James WPT, Astrup A, Finer N, for the STORM Study Group. Effects of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-25
27. Rössner S, Sjöström L, Noack R et al. Weight loss, weight maintenance and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 8: 49-61
28. Heymsfield SB, Segal K R, Hauptman J et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-6.
29. Hollander PA, Elbein S C, Hirsch IB et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94
30. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of Limited Systemic Absorption of Orlistat, a Lipase Inhibitor, in Healthy Human Volunteers. *Clin Pharmacol* 1995;35:1103-1108