

Применение препарата Ксеникал для лечения ожирения у подростков

И.В. Полубояринова, Т.И. Романцова, О.В. Роик

Кафедра эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных, глобальных заболеваний: по данным Всемирной организации здравоохранения к концу XX века избыточную массу тела имело около 30% жителей нашей планеты, т.е. около 1,7 млрд человек. У трети взрослых пациентов ожирение начинается с детского возраста, и эти случаи сопровождаются более выраженной прибавкой веса и частотой сопутствующих заболеваний, чем ожирение, дебютировавшее во взрослом периоде [1,16]. Практически во всех регионах мира, особенно в развитых странах, количество детей и подростков, страдающих избыточным весом и ожирением, неуклонно растет. Так, распространенность избыточного веса среди подростков в США с 1971-1974 гг. по 1988-1994 гг. увеличилась с 15,4% до 25,6 %, в Бразилии с 1975 по 1997 г — с 4,1 % до 13,9 %, в Китае с 1991 по 1997 г. - с 6,4 % до 7,7 % [17] (рис. 1). Распространенность ожирения у детей и подростков в США удвоилась за последние 20 лет и к 2001 году составляла 10,9 % [16]. К сожалению, широкомасштабные эпидемиологические работы в Российской Федерации еще не проводились. По предварительным данным, в настоящее время в России ожирение имеют 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и 8,5 % детей — в городской [1].

Для оценки массы тела у подростков используют процентильные таблицы соотношения линейного роста к массе тела или индекс массы тела (ИМТ) для определенного возраста и каждого пола. Масса тела в пределах 85-95-й процентиля ИМТ оценивается как избыточная, свыше 95-й процентиля — как ожирение. ИМТ, превышающий 35, свидетельствует о морбидном ожирении у ребенка.

У детей и подростков с выраженным ожирением существует значительный риск проявления заболеваний, связанных с ожирением, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, апноэ во сне, ортопедические проблемы и др., даже до того, как юные пациенты достигнут взрослого возраста (рис. 2). Таким образом, снижение массы тела имеет важное значение для профилактики и лечения ассоциированных заболеваний.

Основным клиническим подходом к лечению ожирения в детской популяции является поведенческая терапия, направленная на снижение калорийности пищи и увеличение физической активности. С этой целью дети и их родители проходят обучение в школе для пациентов с ожирением, где предусмотрено ознакомление с так называемым «пищевым светофором» распределения продуктов. Всем членам семьи рекомендуется неукоснительно придерживаться единого диетического режима, позиция «двойных» стандартов неприемлема. Однако, по мнению Американской ассоциации по изучению ожирения у детей, такая лечебная программа может быть эффективной практически у 50% детей с ожирением; остальные дети, в особенности с морбидным ожирением, не отвечают на такое лечение. По сдержанным оценкам других экспертов, не более 4-5% пациентов могут достичь существенного и долгосрочного снижения массы тела без дополнительной медикаментозной поддержки, так как большинство детей и подростков не способно следовать гипокалорийной диете [1,6]. В связи с этим для контроля массы тела у детей с ожирением не исключается использование более интенсивных лечебных мероприятий.

До настоящего времени фармакотерапия из соображений безопасности не являлась общепринятой при лечении подросткового ожирения. Некоторые авторы рассматривали возможность назначения подросткам в индивидуальном порядке препаратов, одобренных для использования у взрослых, с целью модификации пищевого поведения. Однако в последние годы ситуация изменилась, и связано это с завершением целой серии клинических исследований ингибитора активности липаз — орлистата («Ксеникал®», F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) у тучных подростков.

Ксеникал — первый и единственный на сегодняшний день препарат для лечения ожирения, действующий не системно, а исключительно в желудочно-кишечном тракте. Он относится к сложным эфирам пентаэновой кислоты и образует ковалентные связи с активными участками сериновых остатков желудочной и панкреатической липаз, подавляет их активность и предотвращает всасывание до 30% жиров, содержащихся в пище. Снижение массы тела обусловлено

уменьшением поступления в организм жиров и созданием отрицательного энергетического баланса (дефицита калорий). При правильном использовании препарат помогает добиться снижения массы тела, даже если первоначальное изменение образа жизни оказалось неэффективным, поскольку он способствует выработке настоящей мотивации к изменению диеты. У большинства пациентов, не контролирующих количество жиров в пище, стул становится маслянистым, могут возникать неприятные проявления со стороны ЖКТ (учащение дефекаций, вздутие живота, интенсивное отхождение газов и т.п.), заставляющие ограничить прием жира.

Рекомендованный режим дозирования ксеникала — по 1 капсуле (120 мг) три раза в день во время основных приемов пищи (не позже, чем через 1 час после еды). Если прием пищи пропускают или он не содержит жира, прием препарата тоже можно пропустить (важно информировать пациента о том, что во многих продуктах содержатся «скрытые» жиры). Упрощенный режим дозирования в ряде случаев повышает соблюдение рекомендаций пациентами (комплаентность). Увеличение дозы ксеникала более 120 мг 3 раза в сутки не увеличивает эффективность.

Препарат впервые был зарегистрирован в 1998 г. и широко применяется для лечения ожирения во всем мире. В России ксеникал используется с 1999 г. как средство длительной терапии больных ожирением, в том числе, страдающих сахарным диабетом 2 типа. У взрослых (исследование XENDOS) доказана безопасность непрерывного приема препарата в течение 4 лет

Изучение эффективности и безопасности ксеникала у подростков началось в 2002 г., когда было впервые проведено 12-недельное открытое пилотное исследование ксеникала как дополнения к традиционной поведенческой программе снижения веса у 20 юношей и девушек в возрасте от 12 до 17 лет ($14,6 \pm 2,0$) с ИМТ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) $44,1 \pm 12,6$ кг/м² [12]. Критериями включения являлись ИМТ свыше 95-й процентиля для возраста, пола и расы, а также наличие одного из следующих ассоциированных с ожирением метаболических нарушений и заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия (инсулин ≥ 15 мкЕд/л), гиперлипидемия (триглицериды ≥ 200 мг/дл; общий холестерин (Хс) > 200 мг/дл; или Хс-ЛПНП ≥ 130 мг/дл), гепатостеатоз или апноэ во сне, документированное официальным исследованием сна.

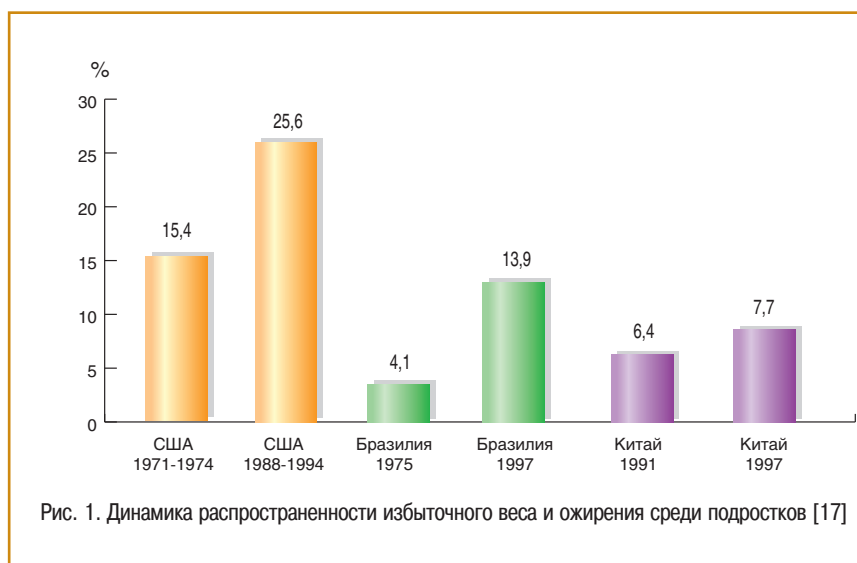
Участникам предписывалось повышение физической активности, соблюдение диеты с дефицитом 500 ккал и долей жиров не более 30% от суточной калорийности в сочетании с ксеникалом 120 мг 3 раза в день. Кроме того, на ночь пациенты получали поливитаминный препарат, содержащий: 5000 МЕ витамина А (80% рети-

нола ацетата, 20% β -каротина), 400 МЕ витамина Д (в виде эргокальциферола), 30 МЕ витамина Е (в виде DL- α -токоферола ацетата) и 25 мкг витамина К1 (в виде фитоменадиона). Пациенты были обследованы до и после приема ксеникала в течение 3 месяцев. Исследование завершили 85% участников, которые сообщили о приеме 80% предписанного препарата.

В целом ксеникал хорошо переносился, нежелательные эффекты были обычно мягкими, ограничивались желудочно-кишечными эффектами, наблюдаемыми у взрослых, и уменьшались со временем. Три пациента (афроамериканца) нуждались в увеличении дозы витамина Д несмотря на ежедневный прием поливитамина, содержащего витамин Д. Однако по данным ряда авторов, афроамериканцы имеют риск низкого уровня витамина Д даже до начала приема ксеникала [3,8,9]. За период наблюдения недостаточности других жирорастворимых витаминов (А, Е и К) отмечено не было.

Вес пациентов снизился в среднем на $4,4 \pm 4,6$ кг (диапазон от +4,0 кг до -17,7 кг, $p < 0,001$; $3,8 \pm 4,1\%$ исходной массы тела), окружность талии - на $2,4 \pm 4,0$ см ($p < 0,03$), а средний ИМТ - на $1,9 \pm 2,5$ кг/м² ($p < 0,0002$). К концу трех месяцев исследования 7 пациентов (35% участников; 86% белых; 57% девушек) потеряли $>5\%$ исходной массы тела. Три из этих 7 пациентов (15% участников; 100% белых; 67% девушек) потеряли $>10\%$ исходной массы тела. Также статистически значимо на фоне приема ксеникала снизились уровни общего холестерина ($-21,3 \pm 24,7$ мг/дл, $p < 0,001$), Хс-ЛПНП ($-17,3 \pm 15,8$ мг/дл, $p < 0,0001$), базального инсулина ($-13,7 \pm 19,0$ мкЕд/мл, $p < 0,02$), глюкозы натощак ($-15,4 \pm 7,4$ мг/дл; $p < 0,003$) и лептина натощак ($9,2 \pm 10,6$ нг/мл, $p = 0,01$). Чувствительность к инсулину, оцененная с помощью орального глюкозотолерантного теста, статистически значимо улучшилась ($p < 0,02$).

На основании полученных результатов авторы заключают, что у подростков кратковременное лечение ксеникалом является хорошо переносимым и имеет сходный профиль побочных эффектов с наблюдаемыми у взрослых. Авторы подчеркивают необходимость проведения плацебо-контролируемых исследований



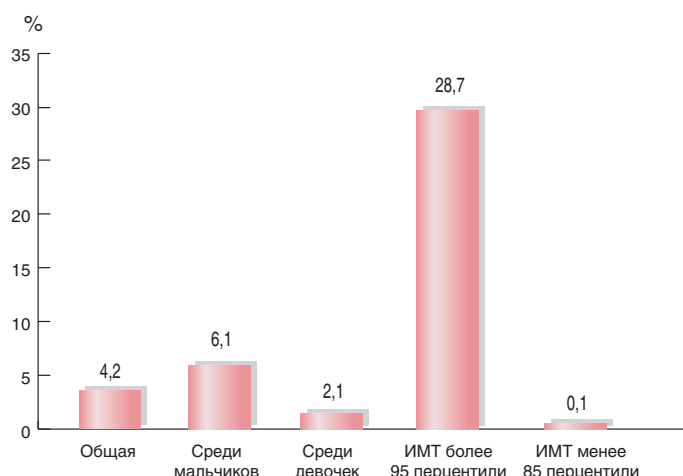


Рис. 2. распространенность метаболического синдрома среди подростков [5]

для определения реальной пользы препарата в сравнении с традиционной терапией. Сходные результаты были позже продемонстрированы этой же группой авторов в более продолжительном (6-месячном) исследовании применения ксеникала у подростков [11].

Теоретически при терапии ксеникалом существует вероятность нарушения всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E, K, β -каротина, других каротиноидов. В действительности, несмотря на некоторое снижение, при приеме ксеникала по сравнению с плацебо концентрация этих веществ в плазме оставалась в пределах нормы [4,7]. Тем не менее рекомендуется дополнительный прием поливитаминов, содержащих жирорастворимые витамины и β -каротин, не менее чем за 2 ч до приема или после применения ксеникала (например, перед сном).

Более углубленно влияние ксеникала на всасывание жирорастворимых витаминов было изучено в 6-месячном проспективном, открытом пилотном исследовании [10]. В него были включены 17 подростков в возрасте $14,7 \pm 2,0$ лет с ИМТ $44,0 \pm 12,4$ кг/м². Критерии включения: ИМТ > 95 процентиля, наличие одного из ассоциированных с ожирением состояний (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет 2 типа).

Участники получали ксеникал 120 мг 3 раза в день и поливитамин на ночь (имеющий в составе: 5000 МЕ витамина А (80% ретинола, 20% β -каротина) – 144 – 216% рекомендованной суточной дозы (РСД), 400 МЕ витамина D (в виде эргокальциферола) – 200% адекватного приема, 30 МЕ витамина E (в виде DL- α -токоферола ацетата) – 200 – 217% РСД, и 25 мкг витамина K (в виде фитоменадиона) – 33 – 41% адекватного приема); придерживались диеты с дефицитом 500 ккал и долей жиров не более 30% от суточной калорийности. В исследовании изучались острые эффекты ксеникала на всасывание витаминов А и E, а также хронические эффекты на концентрации витаминов А, D, E и K у подростков получавших поливитамины во время лечения ксеникалом.

В течение 3-6 месяцев лечения препаратом, острое всасывание ретинола (витамина А) статистически значимо не изменялось, но значимо снижалось всасывание α -токоферола (витамина E) в сравнении с исходным уровнем ($p < 0.001$). Сывороточные уровни витаминов А и E значительно не менялись. Тем не менее, отмечалась незначительная тенденция к снижению уровня витамина K; при этом 2 индикатора функции витамина K, процент декарбоксилированного остеокальцина и протромбиновое время, не отличались значительно от исходных значений. Средний уровень витамина D несмотря на прием поливитамина значимо снизился в сравнении с исходным ($p < 0,02$) после 1 месяца приема ксеникала. При тщательном изучении полученных данных оказалось, что результаты отчасти объясняются более низкими

концентрациями витамина D у афроамериканских подростков (уровни не выше 20 нг/мл), причем у 3 из них отмечались погранично низкие концентрации, что требовало увеличения доз витамина D (в виде холекальциферола). Исходя из полученных результатов авторы рекомендуют тщательное мониторингирование концентраций витамина D у подростков, принимающих ксеникал, даже на фоне приема поливитамина.

Переносимость и безопасность применения ксеникала также изучалась у детей препубертатного возраста [13]. В 12-недельное открытое неконтролируемое исследование были отобраны 11 детей с выраженным ожирением (показатель стандартного отклонения ИМТ 5,3 – 9,2), но без сопутствующих заболеваний, в возрасте 8,3 – 12,3 лет. Помимо биохимического анализа крови и параметров, отражающих ожирение и жировую массу тела, проводилась психологическая оценка участников до, во время и после окончания лечения.

Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, желудочно-кишечные побочные эффекты были мягкими и переносимыми. Психологическое обследование продемонстрировало тенденцию к избеганию ведущей к ожирению пищи, повышение озабоченности формой тела и контроля за приемом пищи ($p = 0,011$). Среднее снижение массы тела составляло 4,0 кг (диапазон от – 12,7 до + 2,5 кг, $p = 0,016$) и тесно коррелировало со снижением жировой массы (коэффициент регрессии 0.953, $p < 0,01$). Это исследование показало, что дети препубертатного возраста, страдающие выраженным ожирением, способны уменьшать потребление жира во избежание желудочно-кишечных побочных эффектов. Учитывая такое влияние на пищевое поведение, ксеникал может стать удачным дополнением к традиционной программе модификации образа жизни детей с ожирением.

Для сравнения эффекта ксеникала с традиционным подходом к лечению было проведено проспективное, открытое, рандомизированное, контролируемое пилотное исследование [14]. Пациенты были отобраны в соответствии со следующими критериями включения:

1) выраженное экзогенное ожирение, не связанное с эндокринопатиями, генетическими синдромами или препаратами, при отсутствии ассоциированных с ожирением заболеваний; 2) подростки (стадия по Таннеру 2 или выше) в возрасте 10-16 лет.

После проведения рандомизации 22 подростка начали получать ксеникал (120 мг 3 раза в день) и поливитаминный препарат в сочетании с традиционной терапией, включавшей в себя программы изменения питания и образа жизни. Контрольная группа, получавшая только традиционную терапию, включала 20 подростков, сопоставимых по возрасту, половому составу, стадии полового созревания и степени ожирения. В группе ксеникала семь пациентов закончили исследование в течение первого месяца лечения из-за непереносимости желудочно-кишечных побочных эффектов. Период наблюдения оставшихся 15 подростков, продолжавших прием ксеникала, составил 5–15 месяцев (в среднем $11,7 \pm 3,7$ месяцев). Пять пациентов контрольной группы были исключены из исследования из-за некомплаентности. У оставшихся 15 участников контрольной группы период наблюдения составил 6-17 месяцев (в среднем $10,2 \pm 3,7$ месяцев), что статистически значимо не отличалось от группы, получавшей ксеникал.

При сравнении с исходной массой тела пациенты основной группы потеряли $6,27 \pm 5,4$ кг ($7,65 \pm 6,5\%$ массы тела), тогда как в контрольной группе прибавка массы тела составила $4,16 \pm 6,45$ кг ($5,7 \pm 8,3\%$ массы тела) [$P < 0.001$]. Индекс массы тела в основной группе уменьшился на $4,09 \pm 2,9$ кг/м², а в контрольной группе увеличился на $0,11 \pm 2,49$ кг/м² ($P < 0.001$). Мягкие желудочно-кишечные эффекты (частый стул) наблюдались у всех получавших ксеникал пациентов. Как показал анализ результатов контрольной группы, только изменение питания и образа жизни в лучшем случае лишь останавливает дальнейшее увеличение ИМТ, но не уменьшает степень ожирения у подростков.

Хотя в исследовании не проводилось систематического анализа приверженности изменению образа жизни, комплаентность была оценена родителями подростков как плохая или посредственная у всех пациентов в обеих группах несмотря на ежемесячные консультации диетолога. Авторы данного исследования полагают, что более энергичное и частое мониторингирование программы по изменению образа жизни могло бы привести к лучшим результатам в обеих группах. Таким образом, ксеникал может быть полезным добавлением к традиционной терапии при лечении выраженного ожирения, а также связанных с ожирением коморбидных состояний, способствуя снижению массы тела.

Влияние ксеникала на физиологический баланс макро- и микроэлементов (кальция, фосфора, магния и железа, цинка, меди, соответственно) был изучен в 21-дневном двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, параллельном групповом исследовании минерального баланса [18]. В исследование включались подростки-добровольцы с ИМТ ≥ 85 -й процентиля, установленной для пола и возраста. Участники придерживались гипокалорийной диеты и получали пероральную терапию ксеникалом 120 мг

($n=16$) или плацебо ($n=16$) 3 раза в день в течение 21 дня. После 14-дневного периода уравнивания, уровни кальция, фосфора, магния, железа, меди и цинка измерялись с 15 до 21 дня. Также измерялись уровни натрия и калия сыворотки и мочи исходно и в конце лечения.

Как и ожидалось, ксеникал снижал всасывание пищевого жира приблизительно на 27%. Такая степень уменьшения пищевого жира не вызвала значительных изменений в минеральном балансе между группами ксеникала и плацебо. Также ксеникал не оказывал влияния на уровень калия и натрия сыворотки и мочи, а также на экскрецию креатинина. Ксеникал хорошо переносился: нежелательные явления в основном были со стороны желудочно-кишечного тракта и имели слабую или умеренную интенсивность. На основании полученных результатов авторы заключают, что ксеникал не имеет статистически значимого эффекта на баланс 6 избранных элементов у подростков с ожирением.

В 6-месячном исследовании клинической эффективности ксеникала у юношей с ожирением, проведенном Старковой Н.Т. и соавт. (2002), на фоне соблюдения гипокалорийной диеты с долей жиров не более 30% от суточной калорийности наблюдалась достоверная положительная динамика антропометрических показателей, в том числе характеризующих абдоминальное ожирение [2]. Нормализовались показатели артериального давления. У большинства пациентов в конце исследования снижение массы тела составило более 10% от исходной. У многих больных нормализовался базальный уровень инсулина и глюкозо-инсулиновый индекс, почти у половины отмечалось снижение стимулированного инсулина. Клинически значимые изменения в ходе исследования наблюдались и в липидном спектре крови — нормализация уровня холестерина при гиперхолестеринемии и повышение содержания липопротеидов высокой плотности. Отсутствовала корреляция этих изменений со степенью снижения массы тела. Авторы считают применение препарата патогенетически оправданным, и как средство периферического, а не центрального действия рекомендуют его применение в терапии пубертатно-юношеского диспитуитаризма — выделяемого в отечественной литературе варианта ожирения у подростков.

Согласно данным, предоставленным компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош, недавно было проведено 52-недельное многоцентровое клиническое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 32 клинических центров по эффективности, безопасности и переносимости ксеникала у подростков [19]. В исследование были включены подростки в возрасте 12-16 лет с ИМТ на момент скрининга на 2 единицы больше 95 процентиля для данного пола и возраста. Критериями исключения являлись: ИМТ ≥ 44 кг/м², масса тела < 55 кг или ≥ 130 кг, наличие сахарного диабета. После рандомизации (ксеникал : плацебо = 2 : 1) в основную группу (ксеникал 120 мг 3 раза в день в сочетании с изменением образа жизни) вошли 352, а в контрольную (плацебо 3 раза в день в сочетании с изменением образа жизни) — 181 человек. Все пациенты получали поливитаминные

добавки. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов основной и контрольной групп статистически значимо не отличались.

Через 52 недели было отмечено уменьшение ИМТ в группе ксеникала на 1,8% от исходного в сравнении с повышением показателя в контрольной группе на 0,4% ($p=0,001$ vs. плацебо). Применение ксеникала привело к поддержанию исходной массы тела, в то время как на фоне приема плацебо масса тела увеличилась на 2,8% ($p=0,001$ vs. плацебо). Кроме того, снижение массы тела более чем на 5% от исходной наблюдалось у 19% подростков группы ксеникала и у 11,7% группы плацебо ($p=0,032$), а более чем на 10% — у 9,5% получавших ксеникал и 3,3% получавших плацебо ($p=0,011$). Снижение ИМТ $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ при применении препарата наблюдалось у большей доли пациентов, чем при применении плацебо (26,5% и 15,7%, $p=0,005$ и 13,3% и 4,5%, $p=0,002$, соответственно). Также на фоне приема ксеникала было показано уменьшение массы жировой ткани без изменения массы других тканей ($p=0,033$ vs. плацебо). Спектр побочных явлений был сходным с наблюдаемым у взрослых. При приеме ксеникала чаще наблюдались желудочно-кишечные побочные эффекты, но они в целом были слабо или умеренно выраженными. Уровень жирорастворимых витаминов (А, Д, Е) в двух группах пациентов существенно не отличался. Доля больных с серьезными неблагоприятными явлениями была одинакова при применении ксеникала и плацебо (3%).

Таким образом, показатели безопасности и переносимости ксеникала были сопоставимы с показателями, обнаруженными в исследовании 4-летнего применения ксеникала у взрослых «XENDOS».

На основании данных двух последних исследований в США и Европе в 2005 году были официально одобрены дополнения к инструкции по применению Ксеникала, снижающие возрастной порог приема препарата до 12 лет. Таким образом, Ксеникал стал

первым из препаратов для лечения ожирения, разрешенным к применению у подростков.

Детское и подростковое ожирение является мощным прогностическим фактором развития метаболического синдрома [5, 15]. Поскольку велика вероятность сохранения возникшего в детстве метаболического синдрома и во взрослом возрасте, и соответствующего этому повышению заболеваемости и смертности [16], необходимо как можно более раннее выявление ожирения и применение терапевтических программ. Однако традиционный подход к лечению ожирения, к сожалению, не дает желаемых результатов, в связи с чем все чаще обсуждается применение более активного подхода.

Анализ проведенных исследований применения ксеникала у подростков показывает, что препарат обладает хорошей эффективностью, в том числе, помогает подросткам формировать правильное пищевое поведение. В целом, препарат был хорошо переносимым, однако некоторые подростки вынуждены были отказаться от приема препарата, что, вероятно, объяснялось неадекватностью диеты, увеличением приема жиров свыше рекомендуемого. В связи с этим рядом исследователей предлагается исходное подробное разъяснение подросткам и их родителям необходимых изменений в питании, а также более тщательный и частый мониторинг приверженности изменениям образа жизни. Для обеспечения безопасности применения ксеникала подросткам необходим прием поливитаминного препарата, содержащего жирорастворимые витамины, в особенности витамин Д, и контроль за уровнем концентрации витамина Д в сыворотке.

Применение ксеникала в качестве дополнительного компонента к традиционной поведенческой терапии особо оправданно у подростков с наличием ассоциированных с ожирением состояний (гиперлипидемии, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, нарушением толерантности к глюкозе и др.).

Литература

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. /Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
2. Старкова Н.Т., Малыгина (Бирюкова) Е.В., Мураховская Е.В. и др. Применение ксеникала при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста. // Пробл. эндокринологии 2002; 48 (3): 27-30.
3. Clemens, TL, Adams, JS, Henderson, SL, Holick, MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-76.
4. Davidson M.H., Hauptman J., Di Girolamo M. et al. Weight control and risk factors reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-242.
5. de Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.
6. Diamond F.B. Newer aspects of the pathophysiology, evaluation and management of obesity in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 422-427.
7. Finer N., James W.P., Kopelman P.G. et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 306-313.
8. Matsuoka LY, Wortsman J, Chen TC et al. (1995) Compensation for the interracial variance in the cutaneous synthesis of vitamin D. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 452-457.
9. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad et al. (1991) Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 1991; 127: 536-538.
10. McDuffie J.R., Calis K.A., Booth S.L. et al. Effect of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (7): 814-822.
11. McDuffie J.R., Calis K.A., Uwaifo G.I. et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African-American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2004; 17: 307-319.
12. McDuffie J.R., Calis K.A., Uwaifo G.I. et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity related comorbid conditions. *Obes Res* 2002; 10 (7): 642-650.
13. Norgren S., Danielsson P., Jurolid R. et al. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (6): 666-70.
14. Ozkan B., Bereket A., Turan S. and Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (12): 738 – 741.
15. Srinivasan S.R., Myers L., and Berenson G.S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51:204–209.
16. Styne D.M. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48 (4): 823 – 854.
17. Wang Y., Monteiro C. and Popkin B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002; vol. 75 (6): 971-977.
18. Zhi J., Moore R., Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiological balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. *J Amer Coll Nutr* 2003; 22 (5): 357-362.
19. Данные компании Ф. Хоффманн-ЛяРош.