

Сравнительная оценка эффективности применения Ксеникала у пациентов с ожирением при различном времени дебюта заболевания

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

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М.Сеченова

Современные представления о нормальной массе тела стали формироваться лишь с 30-х годов XX в. на фоне успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями и увеличения продолжительности жизни. Согласно докладу комитета по ожирению ВОЗ, «избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные заболевания» [16]. По данным клинических и эпидемиологических исследований наиболее значимыми медицинскими последствиями ожирения являются сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [10].

В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение хроническим заболеванием, которое требует пожизненного лечения и неуклонно прогрессирует при его отсутствии. Стратегической целью лечения избыточного веса и ожирения является не только снижение массы тела (улучшение антропометрических показателей), но и достижение полноценного контроля метаболических нарушений, предупреждение развития тяжелых сопутствующих заболеваний, а также длительное удержание достигнутых результатов [1, 3]. Несмотря на успехи немедикаментозных методов лечения ожирения, изменение образа жизни пациента не всегда дает желаемые результаты. По данным Национального института здоровья США, лишь 5% больных надолго удерживают достигнутые результаты [8]. Это является причиной включения медикаментозной терапии в комплексную схему лечения. В настоящее время эффективным препаратом для фармакотерапии ожирения является орлистат (Ксеникал, фирма F.Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) – препарат периферического действия, действующий в пределах желудочно-кишечного тракта и не обладающий системным действием. Он относится к сложным эфирам пентаэноевой кислоты и образует ковалентные связи с активными участками сериновых остатков желудочной и панкреатической липаз, подавляет их активность и предотвращает всасывание до 30% жиров, поступающих с пищей [5].

Одновременно Ксеникал уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии [9].

Известно, что ожирение, возникшее в детстве и подростковом возрасте, имеет тенденцию к сохранению во взрослом периоде жизни. При этом подростковое ожирение более вероятно сохранится во взрослой жизни, чем детское ожирение [15]. Хотя большинство взрослых людей с ожирением не имели избыточного веса в детстве [4, 11, 12], у трети ожирение начинается с детского возраста, и эти случаи сопровождаются более выраженной прибавкой веса и частотой сопутствующих заболеваний, чем ожирение, дебютировавшее во взрослом возрасте [14]. Детское и подростковое ожирение является мощным прогностическим фактором развития метаболического синдрома [6, 13]. Поскольку велика вероятность сохранения возникшего в детстве метаболического синдрома и во взрослом возрасте, и соответствующего этому повышения заболеваемости и смертности [14], то ожирение детского и подросткового периода, сохранившееся во взрослой жизни, может иметь более тяжелое течение, чем ожирение, дебютировавшее в более позднем периоде жизни. В связи с этим представляет интерес сравнение эффективности лечения ожирения у пациентов с различным временем дебюта заболевания.

Материалы и методы исследования

В открытое проспективное исследование по изучению эффективности орлистата (Ксеникала) при ожирении в зависимости от времени дебюта заболевания было включено 40 пациентов и сформировано 3 группы: 20 пациентов из группы с подростковым дебютом ожирения и пубертатно-юношеским диспитуитаризмом в анамнезе (ПЮД) (6 мужчин и 14 женщин), 10 пациентов группы ожирения с детства (3 мужчин и 7 женщин) и 10 пациентов с дебютом ожирения старше 20 лет (4 мужчин и 6 женщин). В каждой из 3 групп было проведено неконтролируемое исследование применения Ксеникала в течение 3 месяцев с оценкой

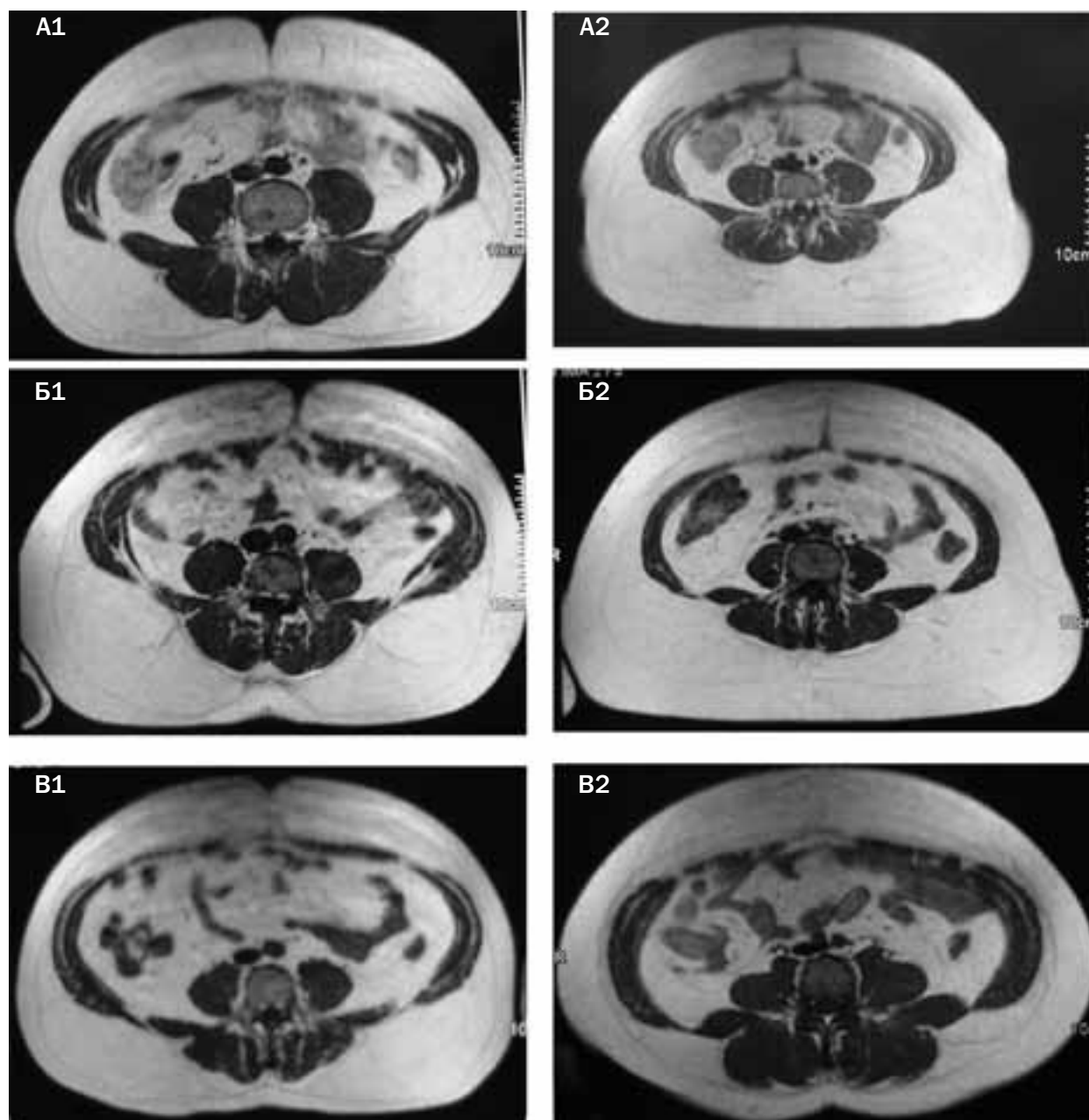


Рис. 1. МРТ-картина распределения жира в абдоминальной области: в группе ПЮД у мужчины (А1) и женщины (А2), в группе ожирения с детства у мужчины (Б1) и женщины (Б2) и в группе ожирения с дебютом старше 20 лет у мужчины (В1) и женщины (В2)

эффективности в отношении динамики антропометрических показателей, показателей углеводного обмена и липидного спектра.

Критериями включения в исследование являлись: ИМТ ≥ 30 кг/м², окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, наличие наследственной предрасположенности к СД 2 типа, сердечно-сосудистым заболеваниям и/или наличие сопутствующих ожирению заболеваний.

В исследование не включались пациенты, имевшие булимию, заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, холестаза), сахарный диабет 2 типа с медикаментозной терапией, тяжелые соматические или психические заболевания.

В ходе исследования проводили антропометрические измерения (масса тела, ИМТ, ОТ); в крови, взятой из вены натощак после 12-часового голодания, определяли уровни липидов (холестерин, триглицери-

ды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП) (на автоматическом анализаторе «Eos-bravo», Hospitex Diagnostics, Италия), глюкозы натощак (на биохимическом анализаторе «Synchron Clinical System CX5», Beckman, США), инсулина (ИРИ) (радиоиммунным методом набором «Immunotech», фирмы Beckman, США). Оценка атерогенности сыворотки проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза (2001). Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при ОХ $< 5,2$ ммоль/л, ХС-ЛПВП $> 1,1$ ммоль/л, ХС-ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л. Состояние углеводного обмена оценивалось на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак $< 6,1$ ммоль/л. За норму принимался показатель ИРИ натощак < 25 мкЕд/мл. Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась с помощью малой модели гомеостаза, косвенно отра-

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов				
Параметр	Группа ПЮД	Группа ожирения с детства	Группа ожирения с дебютом старше 20 лет	Отличия
Общее количество больных, n	20	10	10	
-мужчин, n (%)	6 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	$\chi^2=0,342$
-женщин, n (%)	14 (70%)	7 (70%)	6 (60%)	$p=0,843$
Возраст, лет	22,0 [20,5; 31]	26,5 [21; 34]	33,0 [32; 35]	$H=7,69$ $p=0,02$
Длительность ожирения, лет	9 [7; 16,5]	23,5 [18; 30]	11 [7; 11]	$H=15,93$ $p=0,0003$
Масса тела, кг	107,5 [97,5; 120]	110,95 [100; 118]	94,5 [83; 101,9]	$H=3,397$ $p=0,18$
ИМТ, кг/м ²	37,7 [32,5; 43,7]	37,9 [35,2; 39]	31,5 [30,1; 37,3]	$H=4,78$ $p=0,09$
ОТ, см	118 [104; 130,5]	109 [102; 120]	105 [100; 110]	$H=2,39$ $p=0,3$
ПВЖ, см ²	148,3 [109; 213]	158 [133; 191]	183 [163; 212,9]	$H=0,948$ $p=0,623$
ППЖ, см ²	561,4 [467; 692]	536 [456,5; 649,6]	360,7 [341; 466]	$H=10,0$ $p=0,007$
ПВЖ/ППЖ	0,29 [0,21; 0,399]	0,29 [0,20; 0,31]	0,39 [0,33; 0,73]	$H=6,55$ $p=0,038$

жающей степень чувствительности к инсулину, или показателя НОМА-R, вычислявшегося по формуле: ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл) $\times$ глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. Показатели $> 2,7$ указывают на наличие инсулинорезистентности [7]. Исследование распределения жировой ткани в абдоминальной области с подсчетом площади висцеральной (ПВЖ) и подкожной (ППЖ) жировой ткани на уровне L4 проводилось на аппарате Magnetom Impact фирмы Siemens, Германия. При площади висцерального жира на уровне IV поясничного позвонка 130 см² и более пациентов относили к висцеральному типу ожирения. Соотношение ПВЖ/ППЖ $< 0,4$ рассценивалось как преимущественно подкожное распределение жировой клетчатки, ПВЖ/ППЖ $> 0,4$ – как преимущественно висцеральное распределение.

Повторное обследование проводилось после окончания лечения орлистатом: оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, ОТ), исследование глюкозы плазмы натощак, ИРИ, показателей липидного спектра, расчет индекса НОМА.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., 2001, США, версия 6.0) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S.A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык – «Практика», 1998). Для характеристики центральной тенденции распределения в группах определялась Ме [25; 75] (Ме – медиана; 25 и 75 перцентили). Сравнение связанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Уилкоксона (показатель W) для сравнения связанных выборок. Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала–Уоллиса

(критерий H); множественные сравнения между группами проводились с использованием критерия Данна (критерий Q). Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Если ожидаемое минимальное количество случаев было менее 5, то использовался точный критерий Фишера (Fisher's Exact test) [2]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Пациенты всех 3 групп прошли индивидуальное или групповое (по 3–5 человек) обучение в школе для пациентов с ожирением, после включения в исследование им было рекомендовано индивидуальное гипокалорийное (калорический дефицит 500–600 ккал от расчетного показателя) питание с содержанием жира не более 30% от калорийности суточного рациона и расширение физической активности. Ксеникал назначался по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день внутрь с каждым основным приемом пищи в течение 3 месяцев.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, вошедшие в исследование, завершили его. Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных и закончивших исследование, представлена в табл. 1.

Исходно пациенты 3 групп статистически значимо не отличались по половому составу, массе тела, ИМТ, ОТ и ПВЖ, измеренной на уровне L4. Висцеральное ожирение по данным МРТ в группе ПЮД имели 70% пациентов (n=14), в группе ожирения с детства – 90% (n=9), в группе ожирения с дебютом старше 20 лет – 80% пациентов (n=8). Однако пациенты группы ожирения с дебютом старше 20 лет имели меньшую площадь подкожной жировой ткани (H=10,0; p=0,007) и соответ-

ствующее этому большее соотношение ПВЖ/ППЖ ($N=6,55$; $p=0,038$), чем пациенты групп ПЮД и ожирения с детства. Так, при анализе соотношения ПВЖ/ППЖ преимущественно подкожное распределение жировой клетчатки (ПВЖ/ППЖ $<0,4$) в абдоминальной области в группе ПЮД имели 75% пациентов ($n=15$), в группе ожирения с детства – 80% пациентов ($n=8$), тогда как в группе ожирения с дебютом после 20 лет – 30% пациентов ($n=3$) ($\chi^2=7,25$; $p=0,03$). Эти различия, наиболее вероятно, обусловлены тенденцией к большему отложению жировой ткани в висцеральных депо при более позднем дебюте ожирения. Примеры полученных МРТ-картин представлены на рис. 1.

Во всех группах на фоне терапии орлистатом (Ксеникалом) было достигнуто статистически значимое снижение массы тела и ИМТ. Динамика этих показателей представлена в табл. 2 и рис. 2.

Медиана снижения массы тела в группе ПЮД составила 5,5 кг (5,04%), в группе ожирения с детства – 5,55 кг (4,95%), в группе ожирения с дебютом старше 20 лет – 7,2 кг (8,25%). Статистически значимых различий между группами при этом выявлено не было, однако можно говорить о тенденции к большему снижению массы тела в группе ожирения с дебютом старше 20 лет ($N=4,65$; $p=0,097$). Клинически значимого снижения массы тела на $\geq 5\%$ от исходной за период лечения в группе ПЮД достигли 50% ($n=10$), на > 10 –20% пациентов ($n=4$), тогда как в группе ожирения с детства – 50% ($n=5$) и 10% ($n=1$) соответственно, в группе ожирения старше 20 лет – 90% ($n=9$) и 20% ($n=2$) соответственно. Таким образом, снижения массы тела на более чем 5% в группе ожирения старше 20 лет достигло большее количество пациентов ($p=0,049$). По количеству пациентов, достигших снижения массы тела на 10% и более, группы между собой не отличались ($p>0,05$).

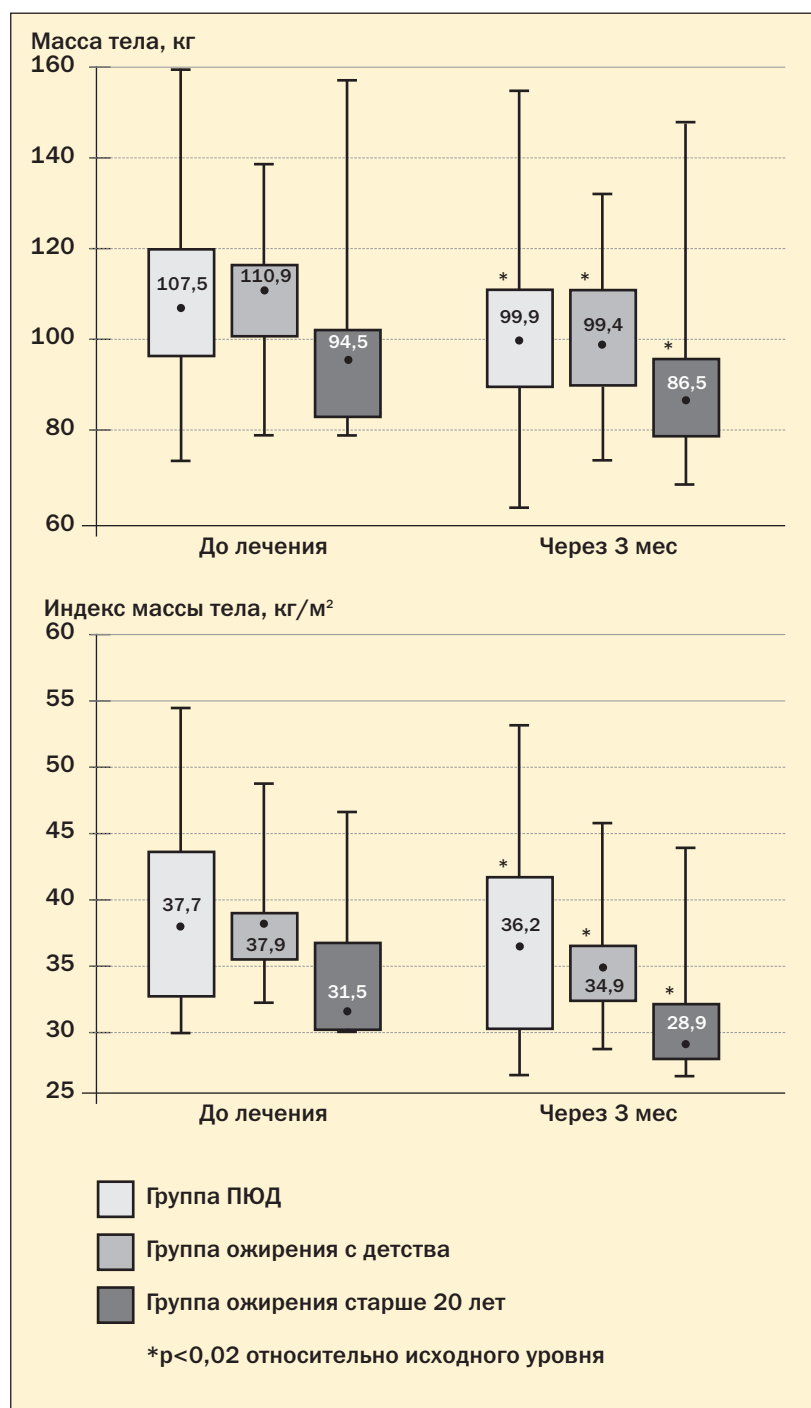


Рис. 2. Динамика массы тела и индекса массы тела в изучаемых группах в течение исследования (Me [25;75])

Таблица 2

Динамика массы тела и ИМТ на фоне терапии орлистатом в изучаемых группах

	Группа ПЮД			Группа ожирения с детства			Группа ожирения с дебютом после 20 лет			Отличия между группами через 3 месяца
	исходно	через 3 мес.	p^1	исходно	через 3 мес.	p^1	исходно	через 3 мес.	p^1	
Вес, кг	107,5 [97,5; 120]	99,9 [91,4; 112]	$<0,02$	110,95 [100; 118]	99,4 [91,5; 111,7]	$<0,02$	94,5 [83; 101,9]	86,5 [79,2; 95,5]	$<0,02$	$N=4,337$; $p=0,11$
ИМТ, кг/м²	37,7 [32,5; 43,7]	36,2 [30,2; 41,7]	$<0,02$	37,9 [35,2; 39]	34,9 [32,4; 37,9]	$<0,02$	31,5 [30,1; 37,3]	28,9 [28,1; 32,5]	$<0,02$	$N=5,06$; $p=0,08$

¹Критерий Манна-Уитни.

Таблица 3

Динамика окружности талии на фоне лечения орлистатом (Ксеникалом)

Группы пациентов	ОТ до лечения		ОТ через 3 месяца		Снижение ОТ	
	Me [25; 75]	отличия	Me [25; 75]	отличия	Me [25;75]	отличия
Группа ПЮД	118 [104; 130,5]	H=2,39; p=0,3	111* [95,5; 125]	H=2,76; p=0,25	7,75 [6; 10,5]	H=7,5; p=0,024
Группа ожирения с детства	109 [102; 120]		104* [94; 115]		5,25 [5; 6]	
Группа ожирения с дебютом старше 20 лет	105 [100; 110]		96* [90; 101]		9,5 [6; 11]	

* p<0,02 относительно исходного уровня (критерий Уилкоксона).

Снижение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии (табл. 3): медиана снижения в группе ПЮД составила 7,75 см, в группе ожирения с детства – 5,25 см, в группе ожирения старше 20 лет – 9,5 см. Хотя ОТ исходно и после 3 месяцев лечения орлистатом (Ксеникалом) статистически значимо не отличалась между группами (H=2,39, p=0,3 и H=2,76, p=0,25, соответственно), но в каждой отдельной группе это снижение было статистически значимым (p<0,02), уменьшение ОТ было больше в группе ожирения старше 20 лет, чем в группе ожирения с детства (Q=2,5; p<0,05). При этом статистически значимых различий между группами ПЮД и ожирения с детства выявлено не было (Q=2,36; p>0,05), как и между группами ПЮД и ожирения старше 20 лет (Q=0,53; p>0,05).

Положительные изменения антропометрических показателей сопровождались улучшением показателей углеводного обмена: во всех группах было достигнуто статистически значимое снижение уровня инсулина натощак и индекса НОМА (табл. 4 и рис. 3).

Снижение уровня глюкозы в группах не достигало уровня статистической значимости (p>0,05). Исходно повышенную гликемию натощак имели 30% (6 из 20) пациентов в группе ПЮД, 20% (2 из 10) – в группе ожирения с детства и 30% пациентов (3 из 10) в группе ожирения с дебютом после 20 лет ($\chi^2=0,376$; p=0,829). Через 3 месяца лечения количество пациентов с повышенной гликемией натощак уменьшилось до 10% во всех группах, однако лишь в группе ПЮД это было статистически значимым ($\chi^2=5,042$; p=0,025). Инсулинорезистентность по данным индекса НОМА выявлялась исходно у 90% пациентов (18 из 20) группы ПЮД, 80% (8 из 10) пациентов группы ожирения с детства и 90% (9 из 10) пациентов группы ожирения с дебютом после 20 лет. После 3 месяцев терапии

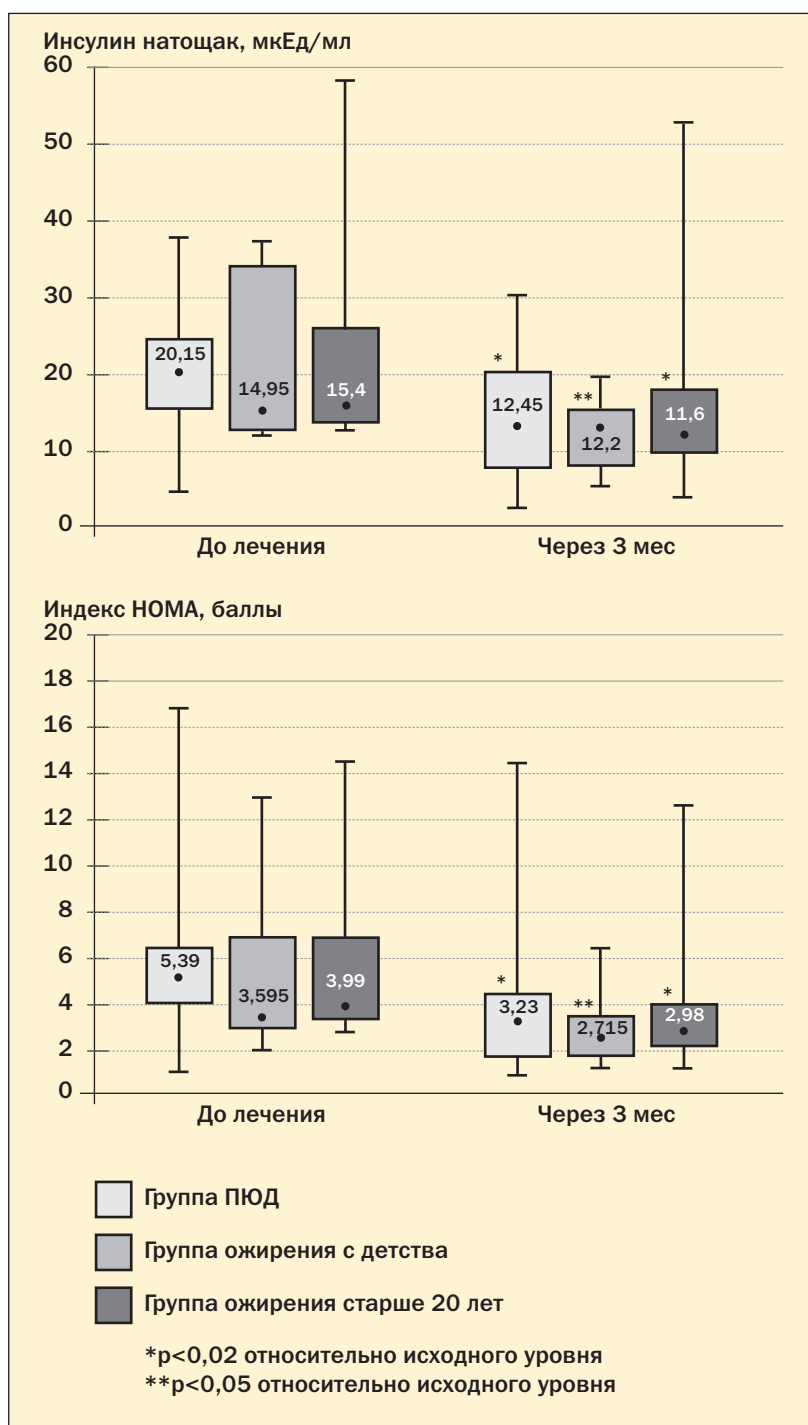


Рис. 3. Динамика уровней инсулина натощак и индекса НОМА в изучаемых группах в течение исследования (Me [25;75])

Таблица 4

Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии орлистатом (Ксеникалом)

Параметры Ме [25; 75]	Группа ПЮД		Группа ожирения с детства		Группа ожирения с дебютом после 20 лет		Отличия между группами
	значения	p	значения	p	значения	p	
Глюкоза натощак исходно, ммоль/л	5,5 [5; 6,54]	W=83 p>0,05	5,37 [4,56; 5,9]	W=27 p>0,05	5,48 [4,7; 6,28]	W=18 p>0,05	H=1,19; p=0,55
Глюкоза натощак через 3 месяца	5,29 [4,8; 5,79]		4,95 [4,9; 5,2]		5,4 [4,8; 5,8]		H=0,80; p=0,67
ИРИ натощак исходно, мкЕд/мл	20,15 [15,25; 29,95]	W=192 p<0,02	14,95 [11,1; 32,2]	W=39 p<0,05	15,4 [14; 27,1]	W=55 p<0,02	H=1,04; p=0,59
ИРИ натощак через 3 месяца	12,45 [7,75; 20,35]		12,2 [7,9; 16,2]		11,6 [9,7; 17,5]		H=0,22; p=0,897
НОМА исходно, баллы	5,39 [3,95; 6,56]	W=204 p<0,02	3,595 [2,83; 6,8]	W=41 p<0,05	3,99 [3,66; 6,74]	W=55 p<0,02	H=1,56; p=0,46
НОМА через 3 месяца	3,23 [1,73; 4,54]		2,715 [1,83; 3,52]		2,98 [2,08; 3,94]		H=0,45; p=0,796

Таблица 5

Динамика показателей липидного профиля у пациентов с различным временем дебюта ожирения

Параметры Ме [25; 75]	Группа ПЮД		Группа ожирения с детства		Группа ожирения с дебютом после 20 лет		Отличия между группами
	значения	p	значения	p	значения	p	
Холестерин исходно, ммоль/л	4,83 [4,28; 6,5]	W=142 p<0,02	4,77 [4,35; 5,59]	W=11 p>0,05	5,38 [4,74; 5,88]	W=37 p>0,05	H=0,96; p=0,62
Холестерин через 3 месяца	4,38 [3,8; 5,38]		4,74 [4,56; 5,1]		4,65 [4,3; 5,67]		H=0,95; p=0,62
Триглицериды исходно, ммоль/л	1,42 [1,2; 1,91]	W=18 p>0,05	1,57 [0,98; 2,24]	W=45 p<0,02	1,54 [1,07; 2,03]	W=16 p>0,05	H=0,06; p=0,97
Триглицериды через 3 месяца	1,42 [1,21; 2,27]		1,09 [0,96; 1,34]		1,46 [1,19; 1,81]		H=4,73; p=0,09
ХС-ЛПВП исходно, ммоль/л	1,11 [0,93; 1,35]	W=97 p>0,05	1,04 [0,88; 1,24]	W=6,0 p>0,05	1,22 [1,09; 1,4]	W=31 p>0,05	H=2,8; p=0,24
ХС-ЛПВП через 3 месяца	1,29 [0,96; 1,48]		1,05 [0,96; 1,48]		1,16 [0,93; 1,32]		H=1,39; p=0,498
ХС-ЛПНП исходно, ммоль/л	3,22 [2,53; 4,42]	W=166 p<0,02	3,09 [2,87; 3,56]	W=11 p>0,05	3,38 [2,64; 3,65]	W=31 p>0,05	H=0,66; p=0,72
ХС-ЛПНП через 3 месяца	2,27 [1,86; 3,29]		3,18 [2,83; 3,4]		2,84 [2,49; 3,26]		H=4,3; p=0,12

количество пациентов с повышенным индексом НОМА сократилось в группе ПЮД до 65% ($\chi^2=6,667$; $p=0,01$), в группе ожирения с детства до 50% (5 из 10 пациентов) ($\chi^2=0,571$; $p=0,45$) и до 60% (6 из 10 пациентов) в группе ожирения с дебютом после 20 лет ($\chi^2=2,286$; $p=0,131$).

Динамика показателей липидного спектра представлена в табл. 5.

Исходно и через 3 месяца лечения пациенты всех групп статистически значимо не отличались по всем показателям липидного профиля ($p>0,05$). На фоне терапии орлистатом (Ксеникалом) нами было отмечено статистически значимое снижение уровня холестерина и ХС-ЛПНП в группе ПЮД ($p<0,02$), при этом количество пациентов с нормальным уровнем холестерина увеличилось на 15% (с 11 до 14 человек).

Также статистически значимо снизился уровень триглицеридов в группе пациентов, имеющих ожирение с детства ($p<0,02$); количество пациентов с гипертриглицеридемией сократилось с 4 до 1. Остальные показатели липидного спектра в группах статистически значимо не изменялись в ходе лечения. Отсутствие значимой динамики показателей липидного спектра в группе ожирения с дебютом старше 20 лет, вероятно, может быть связано с большим соотношением висцеральной и подкожной жировой клетчатки, чем в группе ПЮД и ожирения с детства.

Серьезных побочных эффектов за период исследования мы не наблюдали. Отмечались нежелательные явления в виде диареи (у 5 пациентов в группе ПЮД, у 3 пациентов в группе ожирения с детства и у 2 пациентов в группе ожирения с дебютом старше 20 лет), масляни-

стые выделения из прямой кишки (у 4 пациентов группы ПЮД, у 2 пациентов группы ожирения с детства и 1 пациента группы ожирения с дебютом старше 20 лет) и метеоризм (у 4 пациентов группы ПЮД и у 2 группы ожирения с дебютом старше 20 лет). Побочные эффекты были выражены слабо, отмечались только в начале исследования и имели преходящий характер. Продолжительность побочных эффектов зависела от соблюдения пациентами рекомендаций по ограничению жиров в питании. Возникновение побочных эффектов служило дополнительным фактором, стимулирующим пациентов следовать рекомендациям по питанию.

Выводы

1. Применение Ксеникала позволяет достичь клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$), уменьшения ИМТ и окружности талии во всех группах пациентов вне зависимости от времени дебюта заболевания.

2. В группе ожирения с дебютом старше 20 лет на фоне применения Ксеникала клинически значимое

снижение массы тела отмечается чаще, а также при сравнении с группой ожирения с детства у этих пациентов наблюдается более выраженное уменьшение окружности талии несмотря на высокое соотношение между висцеральной и подкожной жировой тканью в абдоминальной области.

3. Снижение массы тела и уменьшение окружности талии на фоне приема Ксеникала сопровождается нормализацией уровня инсулина натощак и уменьшением инсулинорезистентности во всех группах вне зависимости от времени дебюта ожирения.

4. На фоне приема Ксеникала значимой динамики уровня холестерина и ХС-ЛПНП удалось достичь лишь в группе ПЮД, в то время как статистически значимая динамика уровня триглицеридов была достигнута в группе ожирения с детства. В группе ожирения с дебютом старше 20 лет показатели липидного спектра существенно не изменялись.

5. Частота и выраженность побочных эффектов Ксеникала не отличалась в группах с разным временем дебюта ожирения.

Литература 39

- Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. ПМЖ 2001; 9: 1140-6;
- Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: ПАМН – 2000
- Савельева Л.В. Современные подходы к лечению ожирения. Врач 2000; 12: 12-14
- Braddon FE, Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 299–303
- Drent ML, van der Veen EA. Lipase inhibition: A novel concept in the treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1993;17:241-244
- 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,
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412–419
- Methods for voluntary weight loss and control: NIH Technology Assessment Conference Panel: Consensus Development Conference, 30 March to 1 April, 1992. Ann Intern Med 1993;119:764-770
- Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obes Res 2001;9:599-604
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003; 289: 76–79.
- Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. Am J Clin Nutr 1997;66:1094–101;
- Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. Prev Med 1993;22:167–77
- 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
- Styne D.M. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. Pediatr Clin North Am 2001; 48 (4): 823 – 854
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med 1997;337:869–73
- World Health Organization: Prevention and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. WHO, 1997