

Опыт применения ксеникала у летчиков

А.С. Аметов, А.А. Белых

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии,
зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор А.С. Аметов

Международные и национальные рекомендации по предупреждению сахарного диабета 2 типа (СД 2) указывают на решение проблем снижения влияния факторов риска [7, 15]. Особое место занимают такие модифицируемые факторы, как ожирение, малоподвижный образ жизни и стресс [6]. Особое внимание уделяется абдоминальному ожирению [1]. Метаболические процессы в висцеральной жировой ткани связаны с патогенезом гипергликемии, гиперинсулинемии и дислипидемии. Избыточное накопление висцерального жира вызывает развитие инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии, оказывающих системное воздействие на организм [1, 4, 5, 6]. Прогрессированию ИР способствуют нейрогормональные нарушения и активность симпатической нервной системы. Если в начальных стадиях развития ожирения ИР, изменения липолиза и липогенеза носят адаптационный характер, то по мере нарастания веса они становятся патологическими и приводят к усугублению метаболических расстройств и развитию СД 2 [1, 4, 6, 9]. Исследования Diabetes Prevention Programm (DPP) и Diabetes Prevention Study (DPS) продемонстрировали снижение частоты СД 2 на фоне снижения массы тела.

Задача лечения ожирения особенно важна у лиц летного состава гражданской авиации, где отмечается целый ряд производственных факторов. Гиподинамия, гипоксия, стресс, постоянное психологическое напряжение, большая продолжительность рабочих смен, нарушение процесса питания способствуют развитию метаболических нарушений. Таким образом, лица летных специальностей могут рассматриваться как модель для изучения факторов риска развития СД 2 и разработки оптимальных мер профилактики, что определило актуальность и цель данного исследования.

Для коррекции массы тела использовали Орлистат (Ксеникал, фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, действующий местно в просвете желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования — оценить эффективность коррекции избыточного веса и нарушений углеводного и липидного обмена у лиц с факторами риска развития СД 2.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА). В открытое, сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование длительностью 24 недели включено 46 мужчин в возрасте от 42 до 61 года. Первые 12 недель проводили лечение, в течение следующих 12 недель — наблюдение.

Критерии включения: возраст > 40 лет; индекс массы тела (ИМТ) > 26 кг/м²; нарушение толерантности к глюкозе (на основании проведенного стандартного глюкозотолерантного теста); впервые выявленная гликемия натощак (6,1–7,0 ммоль/л); гликозилированный гемоглобин (HbA1c) < 7%; дислипидемия; отсутствие какого-либо ранее проводимого лечения по поводу нарушений углеводного обмена; добровольное желание пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; возраст < 40 лет; ИМТ < 26 кг/м²; HbA1c > 7%.

Пациенты случайным методом разделены на 2 группы: группа «основная», n=16, средний возраст 53,5±1,25 года; группа «контрольная», n=20, средний возраст 53,8±0,87 года. Основной группе проводили медикаментозное лечение препаратом Ксеникал в дозе 120 мг 3 раза в день с каждым основным приемом пищи на фоне умеренно гипокалорийной диеты в сочетании с расширением физических нагрузок. Контрольной группе проводили немедикаментозное лечение в виде умеренно гипокалорийной диеты в сочетании с расширением физических нагрузок. Расчет диеты проводили по упрощенной схеме: суточный калораж = (22 ккал × вес, кг) — 20% ккал (но не менее 1500 ккал). Состав диеты: 15% белков, 55–60% углеводов, 25–30% жиров. Режим питания: дробный прием пищи в течение дня с 3 основными и 2 проме-

жуточными приемами. Ужин не позднее 19 часов. Распределение суточной калорийности: завтрак — 25%; второй завтрак — 10%; обед — 35%; полдник — 10%; ужин — 20%. Объем жидкости 1,5 л в день. Физические нагрузки — умеренная ходьба ежедневно 30–40 минут [6]. В период наблюдения пациенты вели обычный образ жизни.

Исходно, через 12 и 24 недели изучали антропометрические параметры: масса тела (кг), рост (см), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ) (см), окружность бедер (ОБ) (см), ОТ/ОБ; показатели углеводного обмена: гликемия натощак, HbA1c; показатели жирового обмена: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП). Содержание глюкозы в сыворотке венозной крови определяли натощак глюкозооксидационным методом (наборы Glucose B-D, Olvex Diagnosticum); HbA1c — хроматографическим методом на аппарате Diastat. Содержание ХС, ТГ, ХС ЛПВП определяли на биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы Abbot, США. Уровень ХСЛПНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - (\text{ТГ} \times 0,45)$ (W. Friedwald, 1972). Степень ожирения оценивали в соответствии с классификацией массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997). При $\text{ОТ} > 94$ см и $\text{ОТ/ОБ} > 1,0$ ожирение расценивали как абдоминальное. Показатель $\text{ОТ} > 102$ см расценивали как показатель высокого риска осложнений. Степень компенсации углеводного и липидного обмена оценивали в соответствии с рекомендациями European Diabetes Policy Group (1998–1999): гликемия натощак (ммоль/л) ≤ 6 ; HbA1c $\leq 6,5\%$; ХС (ммоль/л) $< 4,8$; ХСЛПВП (ммоль/л) $> 1,2$; ХСЛПНП (ммоль/л) $< 3,0$; ТГ (ммоль/л) $< 1,7$. Всем включенным в исследование проводили общее клиническое и лабораторное обследование, направленное на выявление сопутствующей патологии.

Статистическую обработку проводили при помощи программы Biostatistica, версия 3.03 (S.A. Glantz, Mc Graw Hill, перевод на русский язык — «Практика», 1998) и стандартного пакета программ Microsoft Excel 2000. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, $m(\text{SEM})$ — стандартная ошибка среднего. Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Сравнение средних значений количественных показателей осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Антропометрические параметры исходно свидетельствовали об абдоминальной форме ожирения. Средняя масса тела у пациентов основной группы составила $101 \pm 2,7$ кг, ИМТ — $32,6 \pm 0,6$ $\text{кг}/\text{м}^2$, ОТ — $113 \pm 1,9$ см; контрольной — средняя масса тела — $100 \pm 2,3$ кг, ИМТ — $32,1 \pm 0,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$, ОТ — $110 \pm 1,3$ см.

В основной группе на фоне медикаментозной терапии Ксеникалом через 12 недель средняя потеря массы тела составила $7,4 \pm 3,61$ кг ($p < 0,05$), через 24

недели — $9,7 \pm 3,49$ кг ($p < 0,05$), что соответствовало 9,5% от исходной массы. В контрольной группе снижение массы тела через 12 недель составило $2,6 \pm 3,18$ кг ($p > 0,05$), в период наблюдения средняя масса тела незначимо ($p^3 = 0,7$) повысилась и через 24 недели снижение массы тела составило $1,7 \pm 3,14$ кг ($p > 0,05$), т.е. 1,7% от исходной (см. табл. 1). На фоне лечения Ксеникалом снижение массы тела $> 5\%$ отмечено у 13 (81%), $\geq 10\%$ — у 3 (19%) пациентов. В контрольной группе снижение массы тела на 5% отмечено у 1 (5%) пациента, у остальных клинически значимой потери массы тела достигнуть не удалось.

Снижение массы тела сопровождалось изменением выраженности ожирения. В процессе исследования произошло перераспределение пациентов в группах «ожирение» — «избыточная масса тела». Через 12 недель число пациентов с избыточной массой тела увеличилось в 2 раза в обеих группах, однако сохранить достигнутые результаты по снижению массы тела удалось только в основной группе.

В основной группе через 12 недель все пациенты с ожирением 2-й степени снизили массу тела до значенной ожирения 1 степени. У пациентов с ожирением 1-й степени к концу исследования ИМТ уменьшился с $33,7 \pm 0,3$ $\text{кг}/\text{м}^2$ до $30,9 \pm 0,3$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p = 0,0001$).

В контрольной группе через 12 недель ожирение 1 степени сохранялось у 12 (60%), а через 24 недели у 14 (70%), также как и ожирение 2-й степени — 1 (5%) и 2 (10%) соответственно.

Снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ. В обеих группах получено статистически значимое уменьшение ОТ как после лечения, так и к окончанию периода наблюдения (табл. 1). Наибольшее уменьшение ОТ получено в основной группе: на $10,5 \pm 2,3$ см ($p < 0,05$) через 12 недель и $13 \pm 1,9$ см ($p < 0,05$) через 24 недели. Исходно $\text{ОТ} \geq 102$ см имели 16 (100%) человек. После лечения Ксеникалом через 12 недель $\text{ОТ} \geq 102$ см сохранялась у 5 (31%) пациентов, через 24 недели — у 3 (19%) пациентов. Через 12 недель $\text{ОТ} < 102$ см достигли 11 (69%) пациентов, через 24 недели — 13 (81%) пациентов. В той же группе получено статистически значимое уменьшение ОТ/ОБ на $0,05 \pm 0,014$ ($p < 0,05$) и стабилизация в периоде наблюдения (табл. 1). В контрольной группе ОТ через 12 недель уменьшилась на $4,1 \pm 1,8$ см ($p < 0,05$), через 24 недели — на $4,3 \pm 1,8$ см ($p < 0,05$). Исходно $\text{ОТ} \geq 102$ см имели все включенные в контрольную группу пациенты. Через 12 недель $\text{ОТ} \geq 102$ см сохранялась у 17 (85%) пациентов, через 24 недели — у 16 (80%). Уровень $\text{ОТ} < 102$ см через 12 недель имели 3 (15%) пациента, через 24 недели — 4 (20%). Значимого изменения индекса ОТ/ОБ не получено (табл. 1).

Коррекция антропометрических параметров сопровождалась нормализацией показателей углеводного обмена (см. табл. 2). Значения гликемии натощак исходно не выходили за пределы референсных значений у пациентов обеих групп. В процессе лечения содержание глюкозы натощак в сыворотке венозной крови в основной группе уменьшилось на 12,5%, в контрольной — на 5,6%. Статистически значимых изменений уровня HbA1c не получено.

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у лиц с высокими факторами риска

Параметр	Группа медикаментозной терапии (основная) n=16 (M±m)			Группа немедикаментозной терапии (контрольная) n=20 (M±m)		
	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
Вес, кг	101,9±2,77	94,5±2,31	92,1±2,13	100,6±2,31	98,0±2,19	98,9±2,13
Δ кг; p		7,4±3,61 p ¹ =0,050	9,7±3,49 p ² =0,009; p ³ =0,4		2,6±3,18 p ¹ =0,42	1,7±3,14 p ² =0,59; p ³ =0,7
ИМТ, кг/м ²	32,6±0,67	30,2±0,55	29,5±0,51	32,1±0,46	31,3±0,44	31,5±0,47
Δ кг/м ² ; p		2,3±0,86 p ¹ =0,011	3,0±0,84 p ² =0,001; p ³ =0,3		0,8±0,63 p ¹ =0,21	0,5±0,65 p ² =0,4; p ³ =0,7
ОТ, см	113,4±1,92	102,9±1,4	100,4±1,29	110,3±1,32	106,2±1,11	106±1,2
Δ см; p		10,5±2,37 p ¹ =0,000	13±1,9 p ² =0,0001; p ³ =0,09		4,1±1,8 p ¹ =0,03	4,3±1,80 p ² =0,02; p ³ =0,9
ОБ, см	112,4±1,45	107,6±1,50	105,8±1,45	100,8±1,06	101,2±1,11	100,8±1,01
Δ см; p		4,7±2,09 p ¹ =0,03	6,5±2,06 p ² =0,004; p ³ =0,3		-0,4±1,54 p ¹ =0,7	0±1,47 p ² =1,0; p ³ =0,7
ОТ/ОБ	1,0±0,008	0,9±0,01	0,9±0,05	1,0±0,01	1,05±1,01	1,04±0,01
Δ; p		0,05±0,014 p ¹ =0,001	0,05±0,013 p ² =0,0001; p ³ =0,6		0,02±0,015 p ¹ =0,1	0,03±0,015 p ² =0,056; p ³ =0,7

M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней; p – вероятность α-ошибки при сравнении выборочных средних с использованием t-критерия Стьюдента; p¹ – при сравнении показателей через 12 недель с исходными, p² – при сравнении показателей через 24 недели с исходными, p³ – при сравнении показателей через 24 недели с показателями через 12 недель, Δ – абсолютные изменения по отношению к исходным данным, выраженные как M±m.

Уменьшение массы тела оказывало существенное влияние на параметры жирового обмена (табл. 3), что проявлялось тенденцией к снижению среднего уровня ХС, ТГ, ХСЛПНП, повышению ХСЛПВП. Статистически значимое изменение липидного профиля получено у пациентов на фоне лечения Ксеникалом: ХС снизился на 27%, ТГ на 33%, ХС ЛПНП на 15%, ХС ЛПВП повысились на 33% (см. табл. 3). На фоне обычного образа жизни в течение 12 недель показатели оставались стабильными (p<0,05). В контрольной группе статистически значимо снизился ХС на 12% (табл. 3).

Влияние на абдоминальное ожирение привело к уменьшению числа пациентов с повышенными уровнями ХС (>4,8 ммоль/л) и ТГ (> 1,7 ммоль/л). Через 12 недель в основной группе число пациентов с гиперхолестеринемией уменьшилось с 94 до 12% (контрольная группа 85% – 30%), с повышенным уровнем ТГ – с 75 до 10% (контрольная группа 30% – 10%).

Переносимость препарата Ксеникал практически у всех пациентов была хорошей, а побочные действия препарата не явились причиной выбывания из исследования. Три пилота (19%) отказались от использования Ксеникала в полете, сдвигая время его приема в течение суток. При изучении совместимости с трудовой деятельностью отмечено, что 10 пилотов (62,5%) в течение первых 2 недель лечения испытывали дискомфорт. Частота побочных явлений: выделение газов с некоторым количеством отделяемого – 43%, боли в животе – 20%, императивные позывы на дефекацию – 28%, маслянистые выделения из прямой кишки – 42%.

Обсуждение

В патогенезе СД 2 участвуют две большие группы факторов: генетические и внешние [1, 2, 4, 5, 6]. Средовыми факторами являются неправильный образ жизни, переедание, способствующее ожирению, которое прогрессирует на фоне сниженной физической активности. Среди лиц летных профессий выявлена высокая частота заболеваний, имеющих в основе патогенеза метаболические расстройства. У 47% пилотов, принимавших участие в исследовании, отмечено атеросклеротическое поражение аорты или сосудов головного мозга, у 37% – гипертоническая болезнь, у 14% – ишемическая болезнь сердца, у 67% – хронические болезни органов желудочно-кишечного тракта. Характер выявленной патологии подчеркивает категорию лиц с высоким суммарным риском развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний, у которых необходимость своевременного профилактического лечения метаболических расстройств особенно актуальна. Взаимосвязь между ИМТ и риском ассоциированных с ожирением заболеваний установлена в широкомасштабных исследованиях, поэтому значимое снижение массы тела у включенных в исследование пациентов является благоприятным прогностическим признаком в профилактике СД 2 [10].

Изменение образа жизни является эффективным подходом в профилактике СД 2 [3]. Как показало наше исследование, изменение образа жизни в особых условиях трудовой деятельности не всегда выполнимо. Так, в контрольной группе рекомендации по ди-

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена на фоне медикаментозной
и немедикаментозной терапии ожирения у лиц с высокими факторами риска

Параметр	Основная группа n=16 (M±m)			Контрольная группа n=20 (M±m)		
	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6±0,16	4,8±0,08	5,1±0,11	5,3±0,16	4,9±0,10	4,8±0,08
Δ ммоль/л; p		0,7±0,18 p ¹ =0,0001	0,4±0,19 p ² =0,02; p ³ =0,08		0,3±0,19 p ¹ =0,04	0,5±0,18 p ² =0,005; p ³ =0,3
HbA1c, мг%	6±0,15	5,7±0,11	5,6±0,11	6±0,15	5,8±0,12	5,8±0,12
Δ мг%; p		0,2±0,19 p ¹ =0,1	0,3±0,19 p ² =0,06; p ³ =0,6		0,1±0,19 p ¹ =0,3	0,1±0,19 p ² =0,4; p ³ =0,9

M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней; p – вероятность α-ошибки при сравнении выборочных средних с использованием t-критерия Стьюдента; p¹ – при сравнении показателей через 12 недель с исходными, p² – при сравнении показателей через 24 недели с исходными, p³ – при сравнении показателей через 24 недели с показателями через 12 недель, Δ – абсолютные изменения по отношению к исходным данным, выраженные как M±m.

Таблица 3

Динамика показателей обмена липидов на фоне медикаментозной
и немедикаментозной терапии ожирения у лиц с высокими факторами риска

Параметр	Группа I n=16 (M±m)			Группа II n=20 (M±m)		
	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели	Исходно	Через 12 недель	Через 24 недели
ХС, ммоль/л	5,9±0,22	4,2±0,08	4,2±0,10	5,5±0,20	4,8±0,16	4,8±0,15
Δ ммоль/л; p		1,6±0,24 p ¹ =0,0001	1,6±0,25 p ² =0,0001; p ³ =0,9		0,7±0,26 p ¹ =0,008	0,7±0,25 p ² =0,006; p ³ =0,9
ТГ, ммоль/л	2,1±0,12	1,3±0,06	1,3±0,07	1,5±0,12	1,2±0,07	1,2±0,07
Δ ммоль/л; p		0,7±0,13 p ¹ =0,0001	0,7±0,14 p ² =0,0001; p ³ =0,8		0,2±0,14 p ¹ =0,059	0,3±0,15 p ² =0,051; p ³ =0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,07	1,6±0,11	1,7±0,11	1,3±0,04	1,5±0,08	1,5±0,08
Δ ммоль/л; p		-0,4±0,14 p ¹ =0,007	-0,4±0,13 p ² =0,002; p ³ =0,7		-0,1±0,08 p ¹ =0,09	-1,1±0,09 p ² =0,1; p ³ =0,9
ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,15	3,2±0,05	3,1±0,04	3,5±0,01	3,4±0,15	3,3±0,11
Δ ммоль/л; p		0,6±0,16 p ¹ =0,001	0,6±0,16 p ² =0,0001; p ³ =0,1		0,07±0,22 p ¹ =0,7	0,1±0,19 p ² =0,3; p ³ =0,6

M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней; p – вероятность α-ошибки при сравнении выборочных средних с использованием t-критерия Стьюдента; p¹ – при сравнении показателей через 12 недель с исходными, p² – при сравнении показателей через 24 недели с исходными, p³ – при сравнении показателей через 24 недели с показателями через 12 недель, Δ – абсолютные изменения по отношению к исходным данным, выраженные как M±m.

терапии и расширению физических нагрузок всегда выполняли 20% (4) пациентов, старались выполнять 50% (10), выполняли по мере возможности – 30% (6). При лечении Ксеникалом – 81% (13) пациентов всегда выполняли рекомендации по питанию, а 19% (3) старались выполнять.

Наиболее эффективное снижение массы тела и сопутствующее улучшение профиля метаболических показателей получено на фоне медикаментозной терапии, что сочетается с результатами других исследований, продемонстрировавших эффективность применения Ксеникала в отношении висцерального ожирения, гипергликемии, дислипидемии [8, 11, 12, 13, 14]. Лечение Ксеникалом приводило к снижению

массы тела, которое было клинически значимо у 100% пациентов (диетотерапия лишь у 5%). В нашем исследовании среднее снижение массы тела на фоне терапии Ксеникалом составило 9,5%, на фоне немедикаментозной терапии – 2,6%. Аналогичные данные о более эффективном снижении массы тела при применении Ксеникала в сочетании с изменением образа жизни, чем только изменение образа жизни, представлены в отчете Европейской многоцентровой исследовательской группы [10]. Кроме того, у пациентов основной группы в отличие от контрольной в период наблюдения отмечалась стабилизация массы тела, что способствовало поддержанию достигнутых результатов метаболических показателей.

Исходно ОТ соответствовала высокому риску развития метаболических осложнений. Терапия Ксеникалом позволила уменьшить ОТ у 81% пациентов, тогда как на фоне диеты только у 20% пациентов. Важно, что ОТ у пациентов основной группы в период наблюдения не увеличилась, что, по-видимому, связано с изменением пищевых привычек. Снижение массы тела изменило показатели углеводного и жирового обмена. Терапия Ксеникалом положительно влияла на уровень гликемии натощак (табл. 2). На эффективность Ксеникала в снижении массы тела и контроле гликемии указывает М. Hanefeld и соавт. [11].

Лечение Ксеникалом сопровождалось достоверно большим улучшением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, что согласуется с результатами, указанными в работах D. Kelley и соавт. [12]. Статистически значимое изменение всех показателей липидного спектра и их стабилизация в период наблюдения получены только на фоне лечения Ксеникалом.

Профиль безопасности и переносимости Ксеникала изучали у большого числа пациентов в длительных клинических исследованиях [12, 13, 14]. Мы получили аналогичный профиль нежелательных эффектов Ксеникала. В соответствии с результатами других исследований, большинство побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта были

выражены слабо и проходили самостоятельно. Отмечено, что регулирование пищевых привычек, мотивация к соблюдению диеты у пациентов основной группы была значительно выше, чем в контрольной. Практически все пациенты основной группы отметили улучшение общего состояния, ошутимое снижение веса и желание проводить коррекцию массы тела в дальнейшем.

Отмечено, что лица летного состава, понимая значимость нормального веса для профессиональной деятельности, ограничены в возможностях проведения мероприятий по коррекции веса.

Выводы

1. Лица летного состава с избыточным весом относятся к группе высокого риска развития СД 2, что обусловлено, с одной стороны, метаболическими нарушениями вследствие абдоминального ожирения, а с другой — особенностями профессиональной деятельности (низкая физическая активность, нарушение процесса питания, психоэмоциональное напряжение).

2. В качестве эффективной терапии лицам летного состава целесообразно рекомендовать лечение препаратом Ксеникал на фоне умеренно гипокалорийной диеты в сочетании с расширением физических нагрузок.

Литература

- Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. Проблемы эндокринологии. 2002; 48 (3):31-77.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. Тер. архив. 2003; №1:72-77.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Ожирение или синдром избыточной массы тела. В.кн.: Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина. 2002; 558-95.
- Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.-М.: Медицинское информационное агентство. 2004; 456 с.: ил.
- Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. Ожирение и метаболизм. 2006; №1 (6):2-4.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 3(6):84-89.
- Профилактика сахарного диабета: Доклад ВОЗ. Пер. с англ.-М.: Медицина. 1995; 136с. (Серия технических докладов ВОЗ; 844).
- Савельева Л.В. 14 Европейский конгресс по ожирению. Ксеникал: симфония успеха. Ожирение и метаболизм. 2006; 1(6):53-54.
- Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance./ Diabetes Care. 2006; 29:161-167.
- 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.
- Hanefeld M., Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial // Diabetes Over Metab. 2002; 4:415-423.
- Kelley D.E., Bray G.A., Pi-Sunyer F.X., et al., Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care. 2002; 25:1033-1041.
- Ryan D.H., Kaiser P., Bray G.A. Sibutramin: a novel new agent for obesity treatment. Obes Res. 1995; 3 (Suppl. 4):5535-5595.
- Torgenson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. 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; 27:151-161.
- WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June, 1997). Geneva: WHO.