

Влияние терапии орлистатом (ксеникал) на липиды крови у больных ожирением

Н.В. Мазурина

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Одной из основных целей лечения ожирения является снижение общего кардиометаболического риска, который во многом определяется атерогенными изменениями липидного спектра крови. Данные научных публикаций, представленные в этом обзоре, подтверждают, что орлистат 120 мг является эффективным препаратом для лечения ожирения, назначение которого значительно увеличивает долю пациентов, достигающих клинически значимых результатов. Механизм действия орлистата 120 мг определяет его влияние на показатели липидного спектра крови, которое не зависит напрямую от снижения массы тела на фоне лечения. Улучшение кардиометаболических показателей на фоне применения орлистата позволяет рассматривать этот вариант терапии как один из методов коррекции дислипидемии. *Ключевые слова:* ожирение, гиперлипидемия, орлистат, холестерин.

The influence of orlistat (Xenical) therapy on the parameters of lipid metabolism in patients with obesity

One of the main goals in treatment of obesity is descending of overall cardiometabolic risk, which is mostly defined by atherogenic changes in blood lipid spectrum. Scientific data, presented in this review confirm that orlistat is effective for treatment of obesity, its introduction significantly increases proportion of patients who reach clinically valuable results. The mechanism of action of orlistat explains its influence on parameters of blood lipids, which doesn't directly depend on the decrease of body mass during treatment. Improvement of cardiometabolic parameters during orlistat treatment allows to consider this therapy as one of the methods for correction of dyslipidemia. *Key words:* obesity, hyperlipidemia, orlistat, cholesterol.

Введение

Снижение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, как основной причины смертности населения, является первоочередной задачей здравоохранения в странах Европы и США. Ожирение не только является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и приводит к развитию метаболических нарушений, потенцирующих развитие атеросклероза [16].

Результаты популяционных исследований подтверждают, что среди лиц, имеющих один или несколько кардиометаболических факторов риска большинство страдают ожирением или избыточной массой тела. Так, при анализе электронной базы данных, содержащей сведения о пациентах, наблюдаемых врачами общей практики в штате Висконсин (США), были рассмотрены такие факторы риска как высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. Оказалось, что наличие хотя бы двух из этих нарушений в 5 раз повышало вероятность того, что индекс массы тела (ИМТ) пациента окажется выше 27 [1].

Атерогенное действие ожирения опосредуется целым рядом механизмов, наиболее важными из которых являются нарушение регуляции обмена липидов и липопротеидов на различных уровнях, угнетение системы фибринолиза, секреция адипоцитами провоспалительных цитокинов.

Наиболее характерными нарушениями липидного обмена для лиц с ожирением и избыточной массой тела являются гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛПВП. При висцеральном типе ожирения наблю-

даются наиболее атерогенные варианты дислипидемии, когда гипертриглицеридемия и снижение ХС ЛПВП сочетаются с повышением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также повышением уровня аполипопротеина-В (Апо-В).

Очевидно, что дислипидемия является одним из наиболее неблагоприятных последствий ожирения, поскольку ассоциируется с высокой частотой ИБС и других сосудистых осложнений. Следует принимать во внимание, что, помимо прямого атерогенного действия дислипидемии, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний определяется частым сочетанием нарушений липидного обмена с другими компонентами метаболического синдрома: нарушениями углеводного обмена, повышением провоспалительных и протромботических маркеров, артериальной гипертензией [3].

Множество исследований, проведенных в последние десятилетия, демонстрируют, что снижение массы тела на фоне ограничения калорийности питания и расширения физической активности сопровождается снижением уровня триглицеридов и повышением уровня ХС ЛПВП. Причем, эти благоприятные изменения в липидном спектре крови наблюдаются даже при умеренном снижении массы тела – на 5–10 % от исходной. По данным мета-анализа (Datillo A., Kris-Etherton D., 1992), при снижении массы тела на 1 кг уровень общего холестерина (ОХС) снижается на 0,05 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП – на 0,02 ммоль/л, а уровень ТГ – на 0,015 ммоль/л [2].

Такие факторы, как снижение массы тела и ограничение потребления жира, имеют независимое друг от друга влияние на уровень липидов крови, совместное их

действие характеризуется суммарным эффектом. Тем не менее, вклад непосредственно уменьшения количества жировой ткани в организме в снижение уровня липидов крови является более существенным, обеспечивая 60 и 70 % снижения уровней ХС ЛПНП и ОХС [10].

Одной из основных целей лечения ожирения является снижение общего кардиометаболического риска, который во многом определяется атерогенными изменениями липидного спектра крови.

Результаты лечения ожирения с применением орлистата 120 мг (ксеникал)

Одним из препаратов, успешно применяемых в клинической практике для лечения ожирения, является орлистат (ксеникал, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Поскольку орлистат используется в фармакотерапии ожирения уже более 10 лет, результаты многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований позволяют не только оценить эффективность препарата для лечения ожирения по степени снижения массы тела, но также оценить влияние орлистата на кардиометаболические факторы риска, в частности на уровень липидов крови.

В 2007 г. Rucker D. и соавт. были опубликованы результаты мета-анализа длительной фармакотерапии ожирения [17]. В этот мета-анализ включались только плацебо-контролируемые клинические исследования продолжительностью не менее 1 года, в том числе 16 исследований по оценке эффективности орлистата. Общее количество пациентов, участвовавших в этих исследованиях, составило 10 631. В 4 из этих 16 исследований вошли больные сахарным диабетом 2 типа (СД2), в 5 исследованиях пациенты имели как минимум один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушенную толерантность к глюкозе).

На фоне лечения орлистатом снижение массы тела было на 2,9 кг больше, чем в группе плацебо (95 % ДИ от 2,5 кг до 3,2 кг). Прием орлистата увеличивал абсолютное число пациентов, снизивших вес на 5 % и 10 % от исходного на 21% и 12% соответственно. У больных СД 2 типа на фоне терапии орлистатом, по сравнению с группой плацебо, снижение массы тела было на 2,6% больше. По данным 4 исследований, набор массы тела пациентами, получавшими орлистат или плацебо в течение 2 лет, был примерно одинаковым, однако сохранялось различие, достигнутое на этапе снижения массы тела.

В сравнении с плацебо, прием орлистата также приводил к статистически значимому уменьшению окружности талии, ИМТ, систолического и диастолического АД, уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, гликемии натощак и HbA_{1c} у больных сахарным диабетом. Однако, по данным мета-анализа, между пациентами, получавшими орлистат и плацебо, не было отмечено значимых различий по уровню триглицеридов.

Таким образом, помимо влияния на массу тела, терапия орлистатом оказывает положительное влияние на показатели липидного обмена. Причем снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП является не только следствием уменьшения количества жировой ткани, но и результатом влияния препарата на всасывание липидов в кишечнике.

За 10 лет успешного использования орлистата в клинической практике были проведены как исследования, касающиеся непосредственного влияния ксеникала на постпрандиальные показатели липидов крови, так и исследования, оценивающие влияние длительной терапии (от 8 недель до 1 года), на показатели липидного спектра крови.

Влияние терапии орлистатом 120 мг на постпрандиальный обмен липидов

Постпрандиальная гиперлипидемия является физиологическим явлением, уровень липидов крови закономерно повышается после приема пищи и всасывания жира в кишечнике. Абсорбированные энтероцитами ТГ транспортируются в печень в виде хиломикронов, а затем из печени в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) поступают в кровоток.

Чрезмерное повышение уровня липидов после приема пищи характеризуется мощным атерогенным действием. Атерогенность постпрандиальной гиперлипидемии определяется, прежде всего, липопротеидами с высоким содержанием триглицеридов, которые являются токсичными для эндотелиальных клеток. Ремнанты хиломикронов, богатые триглицеридами, проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются макрофагами, что, по сути, является начальной стадией развития атеросклероза [5].

Длительная постпрандиальная гиперлипидемия приводит к формированию ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, содержащих большое количество ТГ. Такие липопротеиды под действием печеночной липазы превращаются в малые плотные формы: малые плотные ЛПНП, обладающие наибольшей атерогенностью, и малые плотные ЛПВП, подвергающиеся быстрому клиренсу. В результате образования малых плотных форм, уровень ХС ЛПВП в плазме быстро снижается и он не оказывает в полной мере своего протективного действия [9].

Очевидно, что механизм действия орлистата – блокирование кишечных липаз и уменьшение всасывания жира на 30%, предполагает изменение постпрандиальных показателей липидного обмена на фоне лечения.

Изменение постпрандиальных показателей глюкозы, липидов и свободных жирных кислот после приема орлистата было продемонстрировано Tan K. и соавт. [19]. В это рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование были включены 63 больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (средний ИМТ 30,4). Уровень ТГ, свободных жирных кислот (СЖК) и холестерина ремнантов липопротеидов (ХС-РЛП) определяли в течение 8 часов после приема пациентами орлистата или плацебо во время стандартного завтрака, содержащего 70 г жира. Постпрандиальный уровень ТГ, СЖК и ХС-РЛП был значимо ниже после приема орлистата, причем этот эффект сохранялся в течение 4 часов.

Suter P. и соавт. (2005) изучили влияние орлистата на постпрандиальную липидемию и формирование субклассов липопротеидов у здоровых лиц [18]. Участниками этого двойного слепого рандомизированного исследования были пациенты с нормальной массой тела, не имею-

шие нарушений углеводного и липидного обмена. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: первая получала орлистат 120 мг 3 раза в день и пищу с высоким содержанием жира, вторая — орлистат 120 мг 3 раза в день и пищу с умеренным содержанием жира, третья — плацебо и пищу с высоким содержанием жира. У пациентов, получавших орлистат, максимальный постпрандиальный уровень триглицеридов был значительно ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Кроме того, площадь под кривой уровня триглицеридов была наименьшей в группах пациентов, получавших орлистат, то есть высокий постпрандиальный уровень триглицеридов снижался до исходных значений гораздо быстрее.

Непосредственное влияние орлистата на всасывание ХС было также подтверждено использованием радиоизотопных методик. У лиц с абдоминальным ожирением через 3 дня лечения орлистатом было зафиксировано снижение всасывания ХС на 25 % [14].

Таким образом, суммируя представленные данные, можно сделать заключение, что прием орлистата уменьшает всасывание ХС и оказывает влияние на постпрандиальный уровень липидов крови, снижая уровень ТГ, хиломикрон и ремнантов липопротеидов, богатых ТГ. Принимая во внимание вклад обоих этих факторов — избыточного поступления холестерина с пищей и постпрандиальной гиперлипидемии в генез атеросклероза, назначение орлистата может рассматриваться как терапия, снижающая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние терапии орлистатом 120 мг на показатели липидного спектра крови

Исследование Micic D. и соавт. (1999), а также ряд других клинических исследований подтвердили, что при одинаковом снижении массы тела у лиц, получавших орлистат, наблюдалось более выраженное снижение уровня ОХС, то есть снижение уровня ОХС часто превышало ожидаемый эффект от потери массы тела [7, 13, 20, 22].

Поскольку большинство пациентов, участвовавших в этих исследованиях, имели нормальный или незначительно повышенный уровень ОХС, Muls E. и соавт. (2001) включили в свое исследование только пациентов с ожирением и гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛПНП натощак находился в пределах 4,1–6,7 ммоль/л, уровень ТГ был повышен, но не превышал 4,5 ммоль/л) [15]. Результаты, опубликованные этими авторами, подтвердили, что помимо влияния на массу тела, длительный прием орлистата снижает уровень общего холестерина и ХС ЛПНП. Всем участникам была рекомендована диета с дефицитом энергии 600 ккал/сут. и ограничением жиров до 30 % от суточной калорийности. Через 2 недели (стартовый период) была проведена рандомизация, и в течение 24 недель пациенты получали орлистат или плацебо (фаза двойного слепого исследования), после чего в течение 24 недель исследование продолжалось как открытое.

За 2 недели стартового периода уровень ОХС снизился на 6%. В течение первых 24 недель исследования (фаза двойного слепого исследования) лечение орлистатом сопровождалось дальнейшим снижением уровня ОХС (–5,5%). В группе плацебо уровень ОХС увеличился на 2,8%. К концу открытого периода исследования (48 недель) уровень ОХС в обеих группах практически не различался.

Уровень ХС ЛПНП в обеих группах снизился в ходе стартового периода и продолжал снижаться в группе орлистата в ходе двойного слепого периода. В группе плацебо уровень ХС ЛПНП в ходе двойного слепого периода не снижался, несмотря на продолжающееся снижение веса. Спустя 24 недели снижение уровня ХС ЛПНП было значительно большим в группе пациентов, получавших орлистат, оно достигало 10,7%, в группе плацебо уровень ХС ЛПНП снизился лишь на 0,7%.

В группе плацебо степень снижения уровня ХС ЛПНП коррелировала с потерей массы тела, тогда как на фоне лечения орлистатом такой корреляции выявлено не было. Интересно, что в ходе двойного слепого периода исследования уровень ХС ЛПНП был значимо ниже на фоне приема орлистата. Эта закономерность прослеживалась в различных категориях пациентов: как среди тех, которые снизили массу тела более чем на 10% от исходной, так и среди пациентов, которые прибавили в весе.

В другое крупное исследование, посвященное оценке влияния орлистата на липидный спектр крови (Lucas K. и соавт., 2001), были включены 444 пациента, получавших орлистат или плацебо в течение 1 года [11]. У всех пациентов имела гиперхолестеринемия или комбинированная гиперлипидемия. Всем участникам исследования была рекомендована гипокалорийная диета, после чего пациенты были рандомизированы в группу лечения орлистатом в дозе 360 мг в сутки и группу плацебо. Через год были выявлены значимые различия между группами по степени снижения массы тела, причем эти различия были примерно одинаковыми между пациентами с гиперхолестеринемией и пациентами с гиперлипидемией. На фоне лечения отмечалось снижение уровней ХС ЛПНП, общего ХС и снижение коэффициента атерогенности. Однако различий между группами пациентов, получавших орлистат и плацебо, по уровню ТГ и ХС ЛПВП выявлено не было.

Мета-анализ 28 рандомизированных контролируемых исследований (Hutton B., Ferguson D., 2004) также подтвердил, что орлистат эффективно снижает вес и улучшает показатели липидного спектра крови [8]. Особенно хочется отметить, что по данным этого мета-анализа, уровень ОХС и ХС ЛПНП снижался у всех категорий пациентов, страдающих ожирением, вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и исходных нарушений липидного спектра крови.

Таким образом, терапия орлистатом обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ожирением и гиперхолестеринемией. В общем, различие по степени снижения уровня ХС ЛПНП в сравнении с плацебо составляет 10%. У лиц с ожирением и гиперхолестеринемией на фоне приема орлистата, даже при сохранении исходного веса, также отмечается снижение уровня ХС ЛПНП на 10% [12, 15]. По-видимому, этот эффект орлистата, не связанный с уменьшением количества жировой ткани, обусловлен его способностью снижать всасывание жиров в кишечнике. Снижение всасывания жира сопровождается снижением поступления ХС в печень и модифицирует активность печеночных рецепторов ЛПНП и снижает уровень ХС ЛПНП.

Особый интерес для практического здравоохранения имеют результаты исследования XXL [21]. Это по-

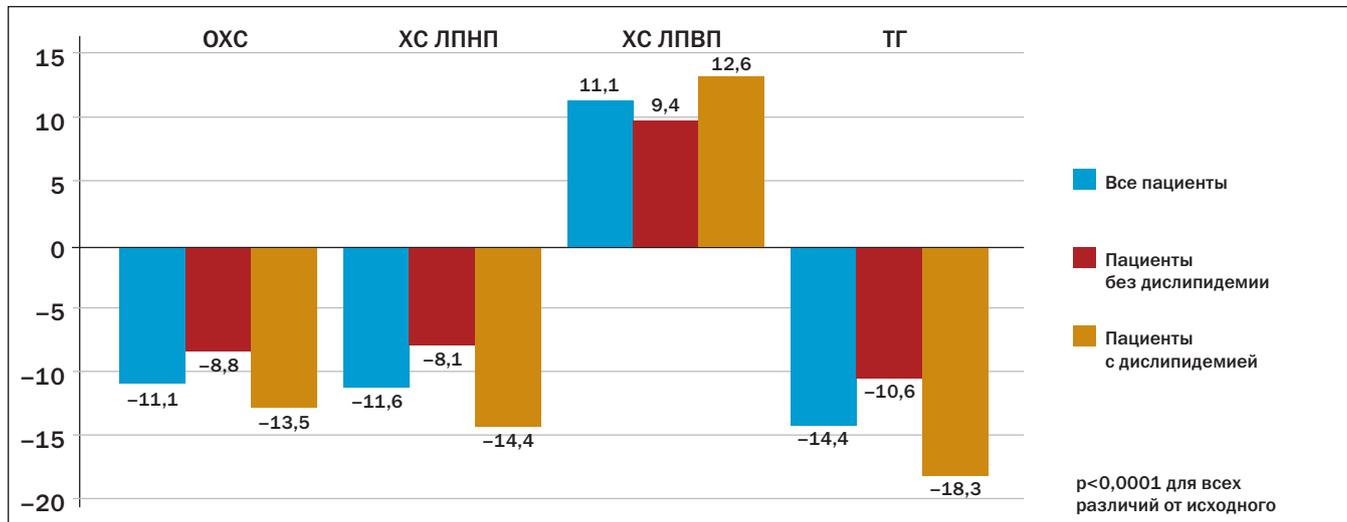


Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра крови по данным исследования XXL: изменение показателей в % от исходного уровня (Wirth A. Diab Obes Metab 2005)

стмаркетинговое исследование, участниками которого стали более 15 000 человек, страдающих ожирением (средний ИМТ 34,7). Все пациенты наблюдались амбулаторно врачами общей практики. Целью этого исследования было оценить влияние терапии орлистатом не только на массу тела, но и на различные клинические параметры, в первую очередь на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Максимальная продолжительность лечения орлистатом в исследовании XXL не превышала 9 месяцев. На фоне лечения орлистатом 87% пациентов похудели более чем на 5% от исходной массы тела и 51% — более чем на 10%. В среднем снижение массы тела составило 10,7%.

На момент начала исследования 34% пациентов имели различные варианты дислипидемии. В результате лечения было отмечено снижение уровня ОХС, уровней ХС ЛПНП и ТГ, увеличение содержания ХС ЛПВП в крови. Положительная динамика показателей липидного обмена наблюдалась по группе в целом, но в наибольшей степени эти изменения касались пациентов с дислипидемией. Так, если в среднем уровень ОХС снизился на 11%, то среди пациентов с дислипидемией изменения уровня ОХС достигли 13,5% (рис. 1).

Практически треть больных, получавших гиполипидемическую терапию, к концу исследования смогли отменить гиполипидемические препараты (31%), 15% пациентов нуждались в меньших дозах гиполипидемических препаратов.

Интересно, что результаты исследования XXL, которое проводилось на базе амбулаторных медицинских учреждений общей практики, совпадают с результатами контролируемых рандомизированных исследований, когда всем участникам даются стандартизированные рекомендации по коррекции питания, и, в частности, по ограничению потребления жиров. Наилучших результатов среди участников исследования XXL добились те, кто соблюдал диету с ограничением жиров. Однако и тем пациентам, которые не меняли своего образа жизни, удалось снизить массу тела на 9,4%. Также и улучшения показателей липидного спектра крови, которые были максимальными у лиц

с исходной дислипидемией, практически не отличались от результатов исследований, посвященных изучению эффективности орлистата при ожирении и гиперхолестеринемии.

Роль орлистата 120 мг в комбинированной терапии дислипидемии

Влияние орлистата на уровень липидов крови и потенциальная возможность снизить дозы гиполипидемических препаратов, принимаемых пациентами с избыточным весом, сделала актуальным вопрос о назначении орлистата в комбинации с препаратами из группы статинов и фибратов.

Целью исследования, проведенного Derosa G. и соавт. (2003), было сравнить результаты лечения пациентов с ожирением и гиперхолестеринемией орлистатом, флювастатином и комбинацией этих препаратов [4]. 99 пациентов были рандомизированы в 4 группы: терапия орлистатом в дозе 120 мг 3 раза в день, терапия флювастатином в дозе 80 мг в сутки, комбинированная терапия (орлистат 120 мг 3 раза в день и флювастатин 80 мг/сут.) и группа плацебо. Всем участникам исследования была рекомендована гипокалорийная диета. Исследование продолжалось в течение года.

При обследовании пациентов через 12 месяцев наблюдалось значимое снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ от исходного уровня. Эти изменения были сопоставимы в группах лечения орлистатом, флювастатином и на фоне комбинированной терапии. Однако уровень ХС ЛПВП повысился по сравнению с базальными значениями только у пациентов, получавших флювастатин и комбинацию флювастатина с орлистатом (p < 0,02 и p < 0,01 соответственно). На фоне монотерапии орлистатом значимого увеличения ХС ЛПВП отмечено не было. Стоит также отметить, что наиболее выраженная динамика показателей ОХС и ХС ЛПНП наблюдалась в группе пациентов, получавших 2 препарата.

Данные, полученные в ходе исследования Derosa G. и соавт., показали, что как улучшение клинических показателей (динамика массы тела, ИМТ, окружность талии), так и улучшение показателей липидного спек-

тра крови может быть достигнуто при любом варианте терапии. Тем не менее, на фоне сочетанного приема флювастатина и орлистата, результаты лечения были оптимальными.

В 2005 г. группой ученых из Греции было проведено исследование по сравнению эффективности орлистата, фенофибрата и их комбинации у пациентов с метаболическим синдромом (FenOrly study) [6]. В это открытое рандомизированное исследование включались пациенты с метаболическим синдромом, который диагностировался согласно критериям NCEP ATP III. Лица с ожирением или избыточной массой тела ($n=89$, ИМТ >28) были рандомизированы на три группы: лечение орлистатом в дозе 120 мг 3 раза в день (группа О), лечение микролизированным фенофибратом в дозе 200 мг/сут. (группа F) и комбинированное лечение (орлистат по 120 мг 3 раза в день и микролизированный фенофибрат – 200 мг в сутки, группа OF). Всем пациентам была рекомендована гипокалорийная низкожировая диета. Результаты различных вариантов терапии оценивались спустя 3 месяца.

После периода лечения длительностью 3 месяца в каждой из групп практически половина пациентов уже не соответствовала диагностическим критериям метаболического синдрома по антропометрическим и биохимическим показателям. Причем по этому результату лечения различия между группами не были значимыми: в группе О количество пациентов, у которых метаболический синдром более не диагностировался составило 43,5%, в группе F – 47,6%, в группе OF – 50%. Во всех группах существенно снизились такие показатели липидного обмена как общий ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. В группе комбинированного лечения наблюдалось более выраженное снижение общего ХС (на 26 %) и ХС ЛПНП (на 30 %) по срав-

нению с группой О и группой F. По сравнению с группой О у пациентов в группе комбинированного лечения в большей степени снизился уровень ТГ – на 37%.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что комбинация орлистата и фенофибрата обладает определенными преимуществами: совместное назначение препаратов является безопасным и более эффективно влияет на метаболические показатели у пациентов с ожирением и избыточной массой тела по сравнению с монотерапией.

Заключение

Данные научных публикаций, представленные в этом обзоре, подтверждают, что орлистат 120 мг (ксеникал) является эффективным препаратом для лечения ожирения, назначение которого значительно увеличивает долю пациентов, достигающих клинически значимых результатов.

Результатами сокращения абсорбции алиментарного жира на фоне терапии ксеникалом являются улучшенные постпрандиальные показатели липидов крови и снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП. Механизм действия ксеникала определяет его влияние на показатели липидного спектра крови, которое не зависит напрямую от снижения массы тела на фоне лечения.

Улучшение кардиометаболических показателей на фоне применения орлистата 120 мг позволяет рассматривать этот вариант терапии как один из методов коррекции дислипидемии. Назначение орлистата 120 мг в комбинации с гиполипидемическими средствами из группы статинов и группы фибратов позволяет добиться максимального снижения показателей липидного спектра крови, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Brixner D., Ghate S., McAdam-Marx C. et al. Association between cardiometabolic risk factors and body mass index based on diagnosis and treatment codes in an electronic medical record database. *JMPC* 2008, 14(8): 756–767.
- Datillo A., Kris-Etherton P. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992, 56: 320–328.
- Depres J.-P., Poirier P., Bergeron J. et al. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. *European Heart Journal* 2008, 10(suppl B): B24–B33.
- Derosa G., Mugellini A., Ciccarelli L. et al. Randomized, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003, 25(4): 1107–1122.
- Eleftheriadou I., Grigoropoulou P., Katsilambros N. et al. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Current Diabetes Reviews* 2008, 4(4): 340–356.
- Filippatos T., Kiortsis D., Liberopoulos E. et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrly study. *Curr Med Res Opin* 2005, 21(12): 1997–2006.
- Hollander P., Elbein S., Hirsch I. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with Type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998, 21(8): 1288–1294.
- Hutton B., Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80(6):1461–1468.
- Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999, 246: 314–355.
- Leenen R., van der Kooy K., Meyboom S. et al. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lip Res* 1993, 34: 2183–2191.
- Lucas K., Kaplan-Machlis B. Orlistat – a novel weight loss therapy. *Ann. Pharmacother.* 2001, 35(3): 314–328.
- Lucas C., Boldrin M., Reaven G. Effect of orlistat added to diet (30 % of calories from fat) on plasma lipids, glucose and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2003, 91(8): 961–964.
- Micic D., Ivkovic-Lazar T., Dragojevic R. et al. Orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, in therapy of obesity with concomitant hyperlipidaemia. *Med. Pregl.* 1999, 52(9-10): 323–333.
- Mittendorfer B., Ostlund J., Patterson B. et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001, 9(10): 599–604.
- Muls E., Kolanovski J., Scheen A. et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25: 1713–1721.
- Must A., Spadano J., Coakley E. et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999, 282, 1523–1529.
- Rucker D., Padwal R., Li S. et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis *BMJ* 2007; 335: 1194–1199.
- Suter P., Marmier G., Veya-Linder C. et al. Effect of orlistat on postprandial lipaemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005, 180(1): 127–135.
- Tan K., Tso A., Tam S. et al. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2002, 19(11): 944–948.
- Tonstad S., Pometta D., Erkelens D. et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994, 46(5): 405–410.
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diab Obes Metab* 2005, 7:21–27.
- Zavoral J. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J. Hypertens.* 1998, 16(12 pt 2): 2013–2017.