

Jarl S. Torgerson¹, Jonathan Hauptman², Mark N. Boldrin², Lars Sjöström¹

¹Department of Body Composition and Metabolism, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden

²Hoffmann-La Roche, Nutley, New Jersey

Zastosowanie leku XENical w zapobieganiu cukrzycy u osób z otyłością — badanie XENDOS

Badanie randomizowane z zastosowaniem orlistatu jako dodatkowego, oprócz zmian stylu życia, czynnika zapobiegania cukrzycy typu 2 u pacjentów z otyłością

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

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161

STRESZCZENIE

WSTĘP. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wiąże się ściśle z obecnością i czasem trwania nadwagi oraz otyłości. Wpływ wprowadzenia zmian stylu życia na zmniejszenie częstości cukrzycy typu 2 potwierdzono we wcześniejszych badaniach. Wysłunięto hipotezę, według której zastosowanie dodatkowego czynnika powodującego zmniejszenie masy ciała u chorych, którym udało się ten cel częściowo osiągnąć pod wpływem zmiany stylu życia, pozwala uzyskać jeszcze lepsze efekty, a w konsekwencji prowadzi do dalszej redukcji częstości cukrzycy typu 2 u pacjentów z otyłością.

MATERIAŁ I METODY. Do trwającego 4 lata, prospektywnego, randomizowanego badania, przeprowa-

dzzonego metodą podwójnie ślepej próby zakwalifikowano 3305 pacjentów, których losowo podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie, obok wprowadzenia zmian stylu życia, pacjentom podawano 3 razy na dobę orlistat w dawce 120 mg, a w drugiej — placebo. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) uczestników badania był większy lub równy 30 kg/m², stężenie glukozy było prawidłowe (79%) lub rozpoznawano upośledzoną tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) (21%). Jako główne kryterium oceny badania przyjęto czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zmianę masy ciała. Przeprowadzono analizę według pierwotnej intencji leczenia (*intention to treat*).

WYNIKI. Leczenie ukończyło 52% badanych otrzymujących orlistat i 34% przyjmujących placebo ($p < 0,0001$). Po 4 latach terapii skumulowane ryzyko wystąpienia cukrzycy w grupie otrzymującej placebo wyniosło 9%, natomiast w grupie przyjmującej orlistat — 6,2%, co oznacza redukcję ryzyka o 37,3% ($p = 0,0032$). Na podstawie analizy uzyskanych danych stwierdzono, że efekt prewencyjny wynikał z różnic wśród pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy. Średnia redukcja masy ciała po 4 latach obserwacji była znacząco wyższa w grupie leczonej orlistatem (5,8 vs. 3,0 kg w grupie otrzymującej placebo;

Adres do korespondencji: Prof. Lars Sjöström
 Department of Body Composition and Metabolism
 Vita Straket 15, Sahlgrenska University Hospital
 S-413 45 Göteborg, Sweden
 e-mail: lars.sjostrom@medfak.gu.se

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc.
 American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 2, 95–104
 Tłumaczenie: lek. Ewa Węgrzynowicz
 Wydanie polskie: Via Medica

$p < 0,001$) oraz podobna u pacjentów otrzymujących orlistat z wyjściową upośledzoną (5,7 kg) lub prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*) (5,8 kg). W drugiej analizie, w której uwzględniono zmiany masy ciała u osób wyłączonych z badania, również wykazano większą redukcję masy ciała w grupie leczonej orlistatem (3,6 vs. 1,4 kg; $p < 0,001$). **WNIOSKI.** W badaniu przeprowadzonym w reprezentatywnej populacji osób z otyłością wykazano, że w porównaniu z postępowaniem opartym wyłącznie na zmianie stylu życia, dodanie orlistatu spowodowało większy spadek częstości cukrzycy typu 2 oraz większą redukcję masy ciała w okresie 4 lat. Różnica w częstości cukrzycy była widoczna tylko w podgrupie z IGT, zmniejszenie masy ciała było podobne zarówno w podgrupie z IGT, jak i z NGT.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, otyłość, nadwaga, orlistat

ABSTRACT

INTRODUCTION. It is well established that the risk of developing type 2 diabetes is closely linked to the presence and duration of overweight and obesity. A reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle changes has previously been demonstrated. We hypothesized that adding a weight-reducing agent to lifestyle changes may lead to an even greater decrease in body weight, and thus the incidence of type 2 diabetes, in obese patients.

MATERIAL AND METHODS. In a 4-year, double-blind, prospective study, we randomized 3,305 patients to lifestyle changes plus either orlistat 120 mg or placebo, three times daily. Participants had a BMI ≥ 30 kg/m² and normal (79%) or impaired (21%) glucose tolerance (IGT). Primary endpoints were time to onset of type 2 diabetes and change in body weight. Analyses were by intention to treat.

RESULTS. Of orlistat-treated patients, 52% completed treatment compared with 34% of placebo recipients ($P < 0.0001$). After 4 years' treatment, the cumulative incidence of diabetes was 9.0% with placebo and 6.2% with orlistat, corresponding to a risk reduction of 37.3% ($P = 0.0032$). Exploratory analyses indicated that the preventive effect was explained by the difference in subjects with IGT. Mean weight loss after 4 years was significantly greater with orlistat (5.8 vs. 3.0 kg with placebo; $P < 0.001$) and similar between orlistat recipients with impaired (5.7 kg) or normal glucose tolerance (NGT) (5.8 kg) at baseline. A second analysis in which the baseline weights of subjects who dropped out of the study was

carried forward also demonstrated greater weight loss in the orlistat group (3.6 vs. 1.4 kg; $P < 0.001$).

CONCLUSIONS. Compared with lifestyle changes alone, orlistat plus lifestyle changes resulted in a greater reduction in the incidence of type 2 diabetes over 4 years and produced greater weight loss in a clinically representative obese population. Difference in diabetes incidence was detectable only in the IGT subgroup; weight loss was similar in subjects with IGT and or NGT.

Key words: diabetes type 2, obesity, overweight, orlistat

Wstęp

Otyłość stanowi poważny problem zdrowotny. W ciągu ostatnich 7 lat liczba osób otyłych na świecie wzrosła o 50% i wynosi obecnie ponad 300 milionów [1]. W wielu badaniach [2–4] wykazano, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wiąże się ściśle z obecnością oraz czasem trwania nadwagi i otyłości. Około 90% chorych na cukrzycę typu 2 cierpi także na nadwagę lub otyłość [5]. Według danych szacunkowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) liczba dorosłych chorych na cukrzycę zwiększyła się 2-krotnie, z około 143 milionów w 1997 roku do 300 milionów około 2025 roku [5].

W szwedzkim badaniu przeprowadzonym w populacji osób otyłych (SOS, *Swedish Obese Subjects*) wykazano, że duże zmniejszenie masy ciała u pacjentów z otyłością wiąże się z 80-procentową redukcją ryzyka wystąpienia cukrzycy w okresie 8 lat [6]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie wyników fińskiego badania nad zapobieganiem cukrzycy (DPS, *Diabetes Prevention Study*) oraz programu zapobiegania cukrzycy (DPP, *Diabetes Prevention Program*). Stwierdzono w nich, że u pacjentów z otyłością oraz upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) umiarkowane zmniejszenie masy ciała, osiągnięte za pomocą zmiany stylu życia (dieta i ćwiczenia fizyczne), znacznie obniża ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [7, 8]. W retrospektywnej analizie obejmującej pacjentów z otyłością, z IGT, otrzymujących orlistat, wykazano, że to zmniejszenie masy ciała może przyczynić się również do spowolnienia progresji cukrzycy typu 2 [9].

Prospektywne badanie XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) zostało pierwotnie przeprowadzone, aby określić długotrwały wpływ orlistatu — inhibitora lipazy jelitowej, stosowanego w połączeniu ze zmianą stylu życia, na ograniczenie rozwoju cukrzycy typu 2 oraz redukcję masy ciała, w okresie ponad 4 lat, u pacjentów

z otyłością, bez cukrzycy, z prawidłową lub upośledzoną tolerancją glukozy. Drugim celem było określenie wpływu terapii orlistatem na zależne od masy ciała zaburzenia metaboliczne, związane ze zwiększeniem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz bezpieczeństwa i tolerancji tego leku przyjmowanego przez okres 4 lat.

Materiał i metody

Badanie XENDOS było 4-letnim, prospektywnym, randomizowanym badaniem klinicznym z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez 22 ośrodki w Szwecji, w latach 1997–2002. Szczegóły dotyczące projektu oraz system centralnej rekrutacji, a także wykaz pacjentów i personelu medycznego w poszczególnych ośrodkach opisano we wcześniej wydanej publikacji [10]. Protokół został zatwierdzony przez wszystkie właściwe komitety do spraw etyki w Szwecji, a badania przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Badana grupa

Kryteria kwalifikujące: wiek 30–60 lat, BMI ≥ 30 kg/m². Warunkiem przystąpienia do badania była tolerancja glukozy odpowiadająca osobom bez cukrzycy, co określano za pomocą doustnego testu tolerancji 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), wykonywanego na początku badania z pełnej krwi żyłnej oraz kryteria oceny WHO z 1994 roku (2 h po obciążeniu, stężenie glukozy w krwi pełnej $< 10,0$ mmol/l oraz stężenie glukozy na czczo $< 6,7$ mmol/l) [11]. Do badania zakwalifikowano również pacjentów z IGT, pod warunkiem że stężenie glukozy we krwi pełnej na czczo miało wartość poniżej 6,7 mmol/l, a po 2 godzinach — 6,7–10,0 mmol/l [11] (kryteria dla IGT odpowiadają stężeniu glukozy w surowicy krwi żyłnej na czczo $< 7,8$ mmol/l oraz 7,8–11,1 mmol/l 2 h po obciążeniu glukozą [11]).

Kryteria wykluczające obejmowały cukrzycę, przewlekłą, czynną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewodu pokarmowego. Szczegółowe informacje na ten temat podano w innej publikacji [10].

Po przeprowadzeniu badań przesiewowych, pacjentów spełniających kryteria badania losowo przydzielano, w zależności do płci oraz wyniku OGTT, do 2 grup, w których otrzymywali placebo lub orlistat w stosunku jeden do jednego. Zastosowano scentralizowaną procedurę randomizacji. Aby zamaskować rodzaj podawanego preparatu zastosowano jednakowe kapsułki orlistatu i placebo. Badacze otrzymywali zaklejoną kopertę zawierającą informa-

cję o rodzaju przyjmowanego preparatu przez każdego z pacjentów.

Schemat leczenia

Wszystkim chorym zalecono stosowanie w trakcie badania diety o zredukowanej liczbie kalorii (deficyt ok. 800 kcal/d.), zawierającej 30% kalorii pochodzących z tłuszczów oraz nie więcej niż 300 mg cholesterolu na dobę. Co 6 miesięcy, w zależności od zmniejszenia masy ciała w miesiącach poprzedzających, ponownie ustalano zalecaną wartość energetyczną posiłków. Uczestnicy badania przechodzili szkolenie dietetyczne — przez pierwsze 6 miesięcy co 2 tygodnie, a następnie co miesiąc. Chorych zachęcano także, by do zwykłej aktywności fizycznej dołączyli codzienny spacer na odcinku co najmniej 1 kilometra. Wszyscy prowadzili dziennik aktywności fizycznej.

Badanych losowo przydzielono do grupy otrzymującej 120 mg orlistatu bądź placebo 3 razy na dobę, razem ze śniadaniem, obiadem i kolacją. Zastosowanie się do poleceń oceniano na podstawie liczby kapsułek zwróconych przez pacjenta podczas wizyt klinicznych oraz porównując odsetek kapsułek przyjętych w stosunku do kapsułek wydanych.

Badania kontrolne

Doustny test tolerancji 75 g glukozy wykonywano na początku badania, a następnie co 6 miesięcy. Podstawą rozpoznania cukrzycy typu 2 był wynik pojedynczego pomiaru stężenia glukozy we krwi pełnej, wykonywany 2 godziny po obciążeniu glukozą, wynoszący ≥ 10 mmol/l. Po 6 miesiącach badania, na skutek wprowadzenia do protokołu poprawki, pacjentów z wynikiem OGTT odpowiadającym cukrzycy w ciągu 4 tygodni poddawano kolejnej próbie OGTT. Ponownie wykonany test uznawano za dodatni, jeżeli stężenie glukozy we krwi pełnej 2 godziny po obciążeniu osiągało wartości ≥ 10 mmol/l, a na czczo $\geq 6,7$ mmol/l lub w 2 kolejnych pomiarach na czczo było $\geq 6,7$ mmol/l. Pacjentów, u których w czasie próby klinicznej rozpoznano cukrzycę typu 2, nie wykluczano z badania i co 6 miesięcy wykonywano u nich pomiar stężenia glukozy we krwi pełnej na czczo.

Masę ciała rejestrowano w trakcie każdej wizyty klinicznej (co 3 miesiące). Obwód talii mierzono na początku badania, w 3. oraz w 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy, w pozycji leżącej (lub półleżącej), po wykonaniu zwykłego wydechu, w połowie odległości między brzegiem dolnego żebra a grzebieniem biodrowym.

Co 6 miesięcy wykonywano standardowe badania laboratoryjne oraz oznaczano w surowicy stę-

zenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witamina A [retinol], 1,25-hydroksywitamina D, 25-hydroksywitamina, witamina E [α -tokoferol] oraz witamina K₁). Krew do badania pobierano na czczo, przed przyjęciem leku i analizowano w laboratorium centralnym (Nova Medical Medi-Lab, Kopenhaga, Dania). Wartość energetyczną diety oceniano na podstawie standardowego kwestionariusza samodzielnie wypełnianego przez pacjentów [12].

Ocena wyników badania

Podstawowymi zmiennymi ocenianymi w badaniu były: czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zmiana masy ciała po 4 latach leczenia. Na podstawie uzyskanych danych dokonywano także analiz w podgrupach pacjentów z wyjściową IGT lub NGT.

Dodatkowe zmienne służące do oceny skuteczności terapii obejmowały zmiany wyników pomiarów antropomorficznych oraz profilu metabolicznego w stosunku do wartości wyjściowych, a także (w przypadku wyjściowego NGT) czasu do wystąpienia IGT.

Analiza statystyczna

Na podstawie danych z literatury oraz wcześniejszych doświadczeń współczynnik ryzyka (*hazard ratio*) wystąpienia cukrzycy typu 2 w badaniu z zastosowaniem orlistatu i placebo przyjęto na poziomie 2:1. Aby uzyskać 90-procentową moc statystyczną znalezienia różnic dla poziomu istotności $\alpha = 0,05$, 2-stronny test *log-rank* wymagał stwierdzenia, łącznie w obu grupach, minimum 95 pierwotnych przypadków cukrzycy typu 2. Zgodnie z założeniami takiego modelu do badań włączono, zrandomizowano i obserwowano do momentu wystąpienia wystarczającej liczby zdarzeń, 3305 pacjentów. Dzięki takim założeniom odsetek chorych, którzy nie zakończyli badania, nie wpływał na moc statystyczną wyników. Populację objętą zamiarem leczenia (ITT, *intention to treat*), analizowaną w celu oceny czasu do wystąpienia cukrzycy typu 2, reprezentowali wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz w trakcie wizyty kontrolnej poddali się co najmniej 1 skutecznej ocenie. Skumulowany współczynnik wystąpienia cukrzycy typu 2 w populacji ITT obliczano przy zastosowaniu funkcji Kaplana-Meiera (*Kaplan Meier estimate-of-survival function*), z partycjami w odstępach 6-miesięcznych (odstęp czasowy, w którym wykonywano OGTT). Ponieważ OGTT wykonywano rzadziej niż pomiary masy ciała (pierwszy OGTT od momentu randomizacji przeprowadzono w 24. tygodniu), analiza ITT dla cukrzycy objęła mniej pacjentów niż analiza redukcji masy ciała. Populacja,

w której oceniono bezpieczeństwo leczenia składała się ze wszystkich tych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę orlistatu i byli objęci obserwacją dotyczącą bezpieczeństwa leczenia.

Znamienność statystyczną różnic między grupami w zależności od otrzymywanego leku, dla głównego kryterium oceny, obejmującego czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 określano za pomocą testu *log-rank* (SAS PROC LIFETEST; SAS/STAT, wersja 8). W wypadku znamienności współczynniki ryzyka określano jako szacunkowe względne ryzyko rozwoju cukrzycy. Współczynnik ryzyka obliczano przy użyciu SAS PROC PHREG (*Proportional Hazards Regression Methods*; SAS/STAT, wersja 8) ze stratyfikacją dotyczącą wyjściowej tolerancji glukozy (IGT lub NGT) oraz płci. Aby określić wpływ wieku i BMI na względne ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, podgrupy wiekowe oraz uwzględniające BMI wstępnie klasyfikowano powyżej lub poniżej mediany.

Ilościowe zmiany głównych i dodatkowych parametrów skuteczności analizowano w corocznych punktach czasowych, przy użyciu modelu ANCOVA. Analizą objęto zmianę w stosunku do wartości wyjściowych jako zmienną odpowiedzi oraz ośrodek, leczenie, interakcję ośrodek-leczenie jako zmienne niezależne. Wartości wyjściowe zastosowano jako współzmiennie. Dla parametrów lipidowych zmienną odpowiedzi wyrażono w procentach. Zmiany masy ciała analizowano również po ich kategoryzacji. Statystykę opisową dotyczącą wszystkich parametrów dodatkowych, uwzględniających zmiany w czasie przeprowadzono na podstawie danych zebranych w badaniu. W statystyce opisowej dotyczącej zmian masy ciała oraz skategoryzowanych zmian masy ciała wykorzystano dane ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF, *last observation carried forward*), jeżeli nie zaznaczono inaczej. Do testowania hipotez dotyczących parametrów ilościowych zastosowano metody oparte na danych zgromadzonych, danych typu LOCF oraz danych pochodzących z obserwacji wyjściowej (BLCF, *baseline observation carried forward*) [13].

Wyniki

Od sierpnia do grudnia 1997 roku 3305 pacjentów, z których 3304 było leczonych, losowo przydzielono do 2 grup. Oprócz wprowadzenia zmian w stylu życia, otrzymywali oni orlistat ($n = 1650$) lub placebo ($n = 1655$). Ostatnie badanie kontrolne przeprowadzono w lutym 2002 roku. Populacja ITT składała się z 1640 pacjentów przyjmujących orlistat oraz z 1637 przyjmujących placebo. Wyjściowe dane demograficzne oraz kliniczne były podobne dla obu grup (tab. 1). Populacja bezpieczna obejmowa-

Tabela 1. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne dla populacji ITT

	Placebo + zmiana stylu życia	Orlistat + zmiana stylu życia
n	1637	1640
Płeć (n [%])		
Kobiety	905 (55,3)	905 (55,2)
Mężczyźni	732 (44,7)	735 (44,8)
Wiek (lata)	43,7 ± 8,0	43,0 ± 8,0
Waga [kg]	110,6 ± 16,5	110,4 ± 16,3
BMI [kg/m ²]	37,4 ± 4,5	37,3 ± 4,2
Obwód w talii [cm]	115,4 ± 10,4	115,0 ± 10,4
Pacjenci z IGT (n [%])	344 (21)	350 (21,3)
Stężenie glukozy w krwi pełnej		
Na czczo [mmol/l]	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6
Po 2 godzinach [mmol/l]	5,5 ± 1,6	5,5 ± 1,6
AUC [mmol/min ⁻¹ /l ⁻¹]	799 ± 179	804 ± 175
Stężenie insuliny w surowicy		
Na czczo [pmol/l]	83,6 ± 47,2	86,1 ± 50,1
Po 2 godzinach [pmol/l]	344,9 ± 298,5	370,9 ± 336,7
AUC [nmol/min ⁻¹ /l ⁻¹]	47,7 ± 28,4	49,7 ± 31,3
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mm Hg]	82,3 ± 10,0	82,0 ± 10,0
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mm Hg]	130,4 ± 15,4	130,8 ± 15,8
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,8 ± 1,0	5,8 ± 1,0
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,8 ± 0,9	3,7 ± 0,9
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Stosunek cholesterolu frakcji LDL do HDL	3,3 ± 1,0	3,2 ± 1,1
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	1,9 ± 1,2	1,9 ± 1,0
Stężenie fibrynogenu [mmol/l]	11,7 ± 2,0	11,7 ± 2,2
Stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu-1 [j./ml]	22,9 ± 10,0	23,1 ± 10,0
Kaloryczność diety (kcal/d.)	2927 ± 1148	2909 ± 1030

Dane są uśrednione ± SD (odchylenie standardowe), chyba że podano inaczej; AUC (*area under the curve*) — obszar pod krzywą; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze krwi; ITT (*intention to treat*) — zamiar leczenia

ła odpowiednio 1649 oraz 1655 pacjentów. W grupie otrzymującej orlistat leczenie ukończyło więcej pacjentów niż w grupie otrzymującej placebo [850 z 1650 (52%) vs. 564 z 1655 (34%); $p < 0,0001$]. W obu grupach przyczyną przedwczesnego przerwania badania były odmowa przyjmowania leku (odpowiednio 14 i 20%) oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie (odpowiednio 8 i 19%).

Porównywano dane wyjściowe pacjentów, którzy ukończyli i którzy nie ukończyli badania. Nie stwierdzono znaczących różnic wyjściowych wieku, masy ciała, BMI lub liczebności kobiet i mężczyzn w obu grupach oraz pomiędzy tymi, którzy ukończyli i nie ukończyli badania (danych nie przedstawiono).

Adherencja

W populacji ITT redukcja kalorii osiągnięta przez 4 lata badania była podobna do zalecanych 800 kcal/

/dobę i wyniosła: -673 ± 825 kcal/dobę w grupie pacjentów leczonych orlistatem oraz -744 ± 935 kcal/dobę w grupie otrzymującej placebo. Chorzy z obu grup przez 4 lata trwania badania chodzili na spacer, których dystans dodatkowy był podobny [średnio ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*)] odpowiednio: $9,5 \pm 6,6$ oraz $9,9 \pm 8,3$ km/tydz.).

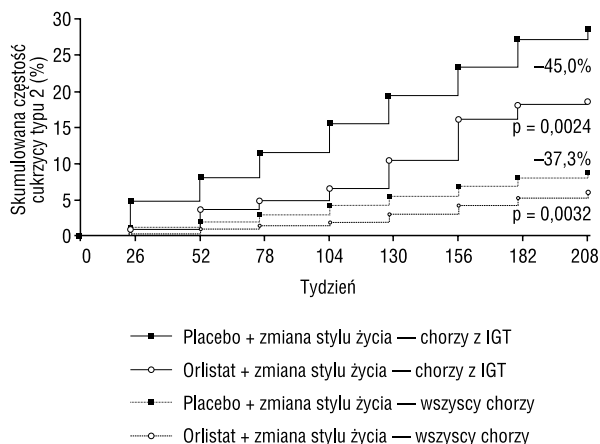
Średnia przestrzegania zasad przyjmowania leków od początku badania do jego zakończenia wyniosła 93,3% w grupie leczonej orlistatem oraz 92,8% w grupie otrzymującej placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Główne parametry skuteczności

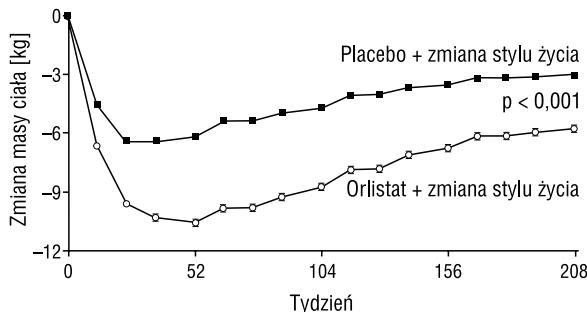
Częstość cukrzycy typu 2. W czasie 4-letniej obserwacji stwierdzono, że liczba przypadków progresji do cukrzycy typu 2 była istotnie mniejsza w grupie, w której oprócz zmiany stylu życia stosowa-

no orlistat w porównaniu do grupy, która otrzymywała placebo ($\log\text{-rank } p = 0,0032$). Skumulowany współczynnik częstości cukrzycy typu 2 po 4 latach wyniósł 6,2 vs. 9,0% (ryc. 1). Współczynnik hazardu [0,627 (95% CI 0,455–0,863)] odpowiada 37,3-procentowej redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy w grupie leczonej orlistatem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Zmiana masy ciała. Średnia redukcja masy ciała w okresie 1 roku była istotnie większa w grupie otrzymującej orlistat niż placebo (10,6 vs. 6,2 kg; $p < 0,001$) i pozostawała istotnie większa pod koniec 4. roku badania (5,8 vs. 3,0 kg; $p < 0,001$) (ryc. 2). Według analizy LOCF, oznaczana metodą najmniejszych kwadratów (*least-square*) średnia różnica między grupą stosującą orlistat a grupą otrzymującą placebo po 4 latach leczenia wynosiła $-2,7$ kg ($p < 0,001$). Druga analiza obejmująca chorych, którzy przegrali udział w badaniu (przy założeniu, że u osób tych masa ciała się nie zmniejszyła), wykazała większą redukcję masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych w grupie leczonej orlistatem niż w grupie otrzymującej placebo (3,6 vs. 1,4 kg; $p < 0,001$). U pacjentów, którzy ukończyli badanie (52% przydzielonych na początku badania do grupy leczonej orlistatem i 34% przydzielonych do grupy otrzymującej placebo) stwierdzono zarówno w 1. roku badania, jak i po 4 latach znamienne większą redukcję masy ciała w grupie leczonej orlistatem niż w grupie placebo (odpowiednio 11,4 vs. 7,5 kg; $p < 0,001$ i 6,9 vs. 4,1 kg; $p < 0,001$).



Rycina 1. Skumulowana częstość cukrzycy typu 2 u wszystkich chorych z otyłością, biorących udział w badaniu (wyjściowo IGT lub NGT) oraz wyłącznie u chorych z otyłością (wyjściowo IGT). Pokazano zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy w przypadku stosowania orlistatu oraz wprowadzenia zmian stylu życia w porównaniu z placebo. Wartości p pokazano dla $\log\text{-rank}$ test



Rycina 2. Zmniejszenie masy ciała (średnia \pm SEM) w ciągu 4 lat leczenia orlistatem w połączeniu ze zmianą stylu życia lub stosowania placebo w połączeniu ze zmianą stylu życia u chorych z otyłością (dane LOCF)

Znamienne więcej chorych otrzymujących orlistat (72,8%) niż placebo (45,1%) osiągnęło po 1. roku leczenia 5-procentową lub większą redukcję masy ciała ($p < 0,001$). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli 10-procentową lub większą redukcję masy ciała również odnotowano istotną różnicę między grupami (41,0% w grupie leczonej orlistatem vs. 20,8% w grupie otrzymującej placebo; $p < 0,001$). W grupie pacjentów, którzy zakończyli 4 pełne lata leczenia, redukcję masy ciała $\geq 5\%$ w stosunku do masy wyjściowej zaobserwowano u 52,8% przyjmujących orlistat i 37,3% przyjmujących placebo ($p < 0,001$), a redukcję $\geq 10\%$ odpowiednio u 26,2 i 15,6% ($p < 0,001$).

Analiza badawcza. Skumulowana częstość cukrzycy typu 2, rozpoznanej na podstawie powtarzających się dodatnich wyników testów obciążenia glukozą, była istotnie niższa w grupie pacjentów, którzy wprowadzili zmiany stylu życia i dodatkowo przyjmowali orlistat ($\log\text{-rank } p = 0,028$). Skumulowany współczynnik występowania cukrzycy typu 2 po 4 latach badania wyniósł odpowiednio dla orlistatu i placebo 2,9% i 4,2%, co odpowiadało 41-procentowej redukcji ryzyka (współczynnik ryzyka 0,593).

U chorych z wyjściowym IGT orlistat wraz ze zmianami stylu życia spowodował znamiennej redukcję rozwoju cukrzycy typu 2, rozpoznawanej na podstawie pojedynczego badania (testu diagnostycznego) ($\log\text{-rank } p = 0,0024$). Po 4 latach skumulowany współczynnik występowania cukrzycy typu 2 wyniósł 18,8 vs. 28,8% (ryc. 1), co odpowiadało 45-procentowej redukcji ryzyka (współczynnik ryzyka 0,551). Dodatkowo, w grupie z IGT, w przypadku gdy cukrzycę rozpoznawano na podstawie powtarzających się dodatnich wyników testów, orlistat w połączeniu z wprowadzeniem zmian stylu życia znacząco zmniejszył rozwój cukrzycy typu 2 ($\log\text{-rank } p = 0,0171$). Po 4 latach skumulowany współczyn-

Tabela 2. Wpływ wyjściowego poziomu parametrów na względne ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w ciągu 4 lat, niezależnie od stosowanego leczenia

Zmienne	Współczynnik ryzyka	95% CI	p
Grupy terapeutyczne: orlistat vs. placebo	0,63	(0,46–0,87)	0,0052
Tolerancja glukozy: upośledzona vs. prawidłowa	10,60	(7,30–15,40)	< 0,0001
Płeć: mężczyźni vs. kobiety	1,41	(1,02–1,96)	0,0390
Wiek (lata) > 44* vs. ≤ 44	1,44	(1,02–2,04)	0,0383
BMI [kg/m ²] ≥ 37 vs. < 37*	1,36	(0,97–1,91)	0,0726

*Mediana; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

nik wystąpienia cukrzycy wyniósł 8,3% dla orlistatu i 14,2% dla placebo, co odpowiadało 52-procentowej redukcji ryzyka (współczynnik ryzyka 0,482).

U pacjentów z wyjściowym NGT, otrzymujących placebo, współczynnik rozwoju cukrzycy typu 2 był bardzo niski (2,7% w ciągu 4 lat) i niewystarczający, by stwierdzić znamienne statystycznie różnicę w porównaniu z orlistatem (2,6% w ciągu 4 lat).

Niezależnie od zastosowanego leczenia (orlistat lub placebo) względne ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było wyższe w grupie pacjentów z IGT niż z NGT, u mężczyzn niż u kobiet, u starszych niż u młodszych oraz u osób z wyższym BMI (tab. 2). Zarówno w grupie z wyjściowym IGT, jak i NGT redukcja masy ciała była istotnie większa u chorych otrzymujących orlistat niż placebo (odpowiednio: 5,7 kg vs. 3,0 kg; $p < 0,01$ oraz 5,8 vs. 3,0 kg; $p < 0,001$).

Drugorzędowe parametry skuteczności

Leczenie orlistatem w połączeniu z wprowadzeniem zmian stylu życia już na wczesnym etapie badania wpłynęło pozytywnie na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym na ciśnienie tętnicze krwi, obwód w talii oraz profil lipidowy. Zmiany te utrzymały się w czasie całego badania (tab. 3). W grupie przyjmującej orlistat odnotowano istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz ilorazu cholesterolu frakcji LDL do HDL zarówno w ciągu 1., jak i 4. roku badania niż u osób przyjmujących placebo. Stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrosło w mniejszym stopniu w grupie przyjmującej orlistat.

W okresie 4 lat wartość współczynnika progresji z NGT do IGT nie różniła się istotnie w grupach pacjentów otrzymujących orlistat i placebo (27,6 vs. 30,5%; $p = 0,1521$).

Bezpieczeństwo

Orlistat był dobrze tolerowany przez uczestników badania. Częstość działań niepożądanych była

podobna w obu grupach, jedynie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej w grupie stosującej orlistat. Większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego i występowała we wczesnej fazie badania. W 1. roku badania odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 1 incydent dolegliwości żołądkowo-jelitowych w grupie leczonej orlistatem wynosił 91%, natomiast w grupie otrzymującej placebo 65%, a w ciągu 4 lat odpowiednio 36 vs. 23%.

W okresie 4 lat w obu grupach odnotowano podobny odsetek pacjentów odczuwających co najmniej 1 ciężki objaw niepożądany (13 vs. 15%) oraz ciężkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe u podobnego odsetka chorych w obu grupach (odpowiednio: $n = 32$; 2% i $n = 32$; 2%). Nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z badanym lekiem. Z próby klinicznej wyłączono 4% pacjentów z grupy przyjmującej placebo i 8% z grupy przyjmującej orlistat z powodu działań niepożądanych bądź nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; różnica ta była spowodowana głównie dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego.

Po 4 latach leczenia w grupie otrzymującej orlistat stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężeń wszystkich ocenianych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach za wyjątkiem 1,25-hydroksywitami D (–15,8 vs. –14,0 pmol/ml) (witamina A –0,22 vs. –0,19 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$; 25-hydroksywitamina D –17,2 vs. –13,0 nmol/ml, $p < 0,001$; witamina E –2,8 vs. 0,4 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$; witamina K₁ –0,08 vs. 0,07 $\mu\text{g/l}$, $p < 0,001$). Niemniej w obu grupach średnie stężenia każdej z ocenianych witamin w ciągu 4 lat badania pozostawały w granicach normy. Obniżenie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach obserwowano na początku stosowania preparatu i tendencja ta utrzymywała się w trakcie całego okresu leczenia. W przypadku witaminy A u pacjentów, u których wyjściowe stężenie witamin mieściło się w granicach normy, odsetek 2 kolejnych pomiarów o nieprawidłowo-

Tabela 3. Średnia zmiana od wartości wyjściowej czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, obserwowanych u wszystkich pacjentów w 1. i 4. roku badania

	Rok 1			Rok 4		
	Placebo + zmiana stylu życia	Orlistat + zmiana stylu życia	p między stosowanym leczeniem*	Placebo + zmiana stylu życia	Orlistat + zmiana stylu życia	p między stosowanym leczeniem*
n	1295	1487		567	851	
Ciśnienie tętnicze rozkurczone [mm Hg]	-2,6	-3,6	< 0,01	-1,9	-2,6	< 0,01
Ciśnienie tętnicze skurczone [mm Hg]	-5,2	-7,3	< 0,01	-3,4	-4,9	< 0,01
Stężenie cholesterolu całkowitego (%)	-1,3	-8,8	< 0,01	-2,3	-7,9	< 0,01
Stężenie cholesterolu frakcji LDL (%)	-1,6	-11,4	< 0,01	-5,1	-12,8	< 0,01
Stężenie cholesterolu frakcji HDL (%)	8,5	3,4	< 0,01	9,1	6,5	< 0,01†
Stosunek cholesterolu frakcji LDL do HDL	-0,3	-0,5	< 0,01	-0,4	-0,6	< 0,01
Stężenie triglicerydów (%)	-6,3	-6,2	< 0,05‡	2,9	2,4	NS
Obwód w talii [cm]	-7,0	-9,6	< 0,01	-4,4	-6,4	< 0,01
Stężenie glukozy w pełnej krwi żyłnej [mmol/l]						
Na czczo	0,2	0,1	< 0,01§	0,2	0,1	< 0,01**
Po 2 godzinach	-0,4	-0,6	< 0,01	-0,2	-0,4	< 0,01¶
AUC [mmol·min ⁻¹ ·l ⁻¹]#	-27	-51	< 0,01	3	-14	< 0,01
Stężenie insuliny w surowicy [pmol/l]						
Na czczo	-17,0	-26,5	< 0,01	-20,6	-32,0	< 0,01
Po 2 godzinach	-107,5	-157,4	< 0,01	-76,7	-115,4	< 0,01¶
AUC [mmol·min ⁻¹ ·l ⁻¹]#	-11,0	-14,6	< 0,01	-8,4	-10,9	< 0,01
Stężenie fibrynogenu [μmol/l]	0,1	0,2	NS	-0,5	-0,4	< 0,05**
Stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu 1 [j./ml]	-3,0	-7,1	< 0,01	0,1	-3,0	< 0,01

*Wartość p uzyskana do analiz przez LOCF ITT, BLCF ITT oraz dane z obserwacji, z wyjątkiem wskazanych; †LOCF i BLCF = NS; ‡LOCF i obserwowane; §BLCF p < 0,05; **BLCF = NS; ¶obserwowane = NS; #obliczone regułą trapezoidu, włączając wszystkie obszary powyżej linii y = 0, od pomiarów wykonanych zaraz przed oraz 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu dawki; AUC (area under the curve) — obszar pod krzywą; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze

wo niskiej wartości był podobny zarówno w grupie leczonej orlistatem, jak i otrzymującej placebo (odpowiednio 5,5 vs. 4,4%), natomiast zdecydowanie różny tylko dla witaminy E (odpowiednio 3,2 vs. 0,5%). Odsetek stężeń wszystkich pozostałych witamin wynosił mniej niż 1% i był podobny w obu grupach.

Wnioski

Badanie XENDOS było 4-letnią, prospektywną, randomizowaną próbą kliniczną z grupą kontrolną placebo. Przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby. Obejmowało ono reprezentatywną grupę pacjentów z otyłością, z NGT lub IGT. W badaniu tym wykazano, że leczenie orlistatem w połączeniu ze zmianami stylu życia w okresie 4 lat istotnie zmniejszyło częstość cukrzycy typu 2 oraz zwiększyło redukcję masy ciała w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wpływ orlistatu na zapobieganie

cukrzycy w całej badanej populacji wiązał się przede wszystkim z korzyściami, jakie uzyskali chorzy z IGT. Ponieważ skumulowana częstość cukrzycy u pacjentów z NGT była niska, w podgrupie tej nie stwierdzono różnic w zależności od stosowanego leczenia. Ponadto, w grupie leczonej orlistatem w większości pomiarów wykazano znaczny i długotrwały pozytywny wpływ na ograniczenie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu XENDOS wykazano również długotrwałe bezpieczeństwo stosowania tego leku. Profil działań niepożądanych w czasie 4-letniej obserwacji był podobny jak we wcześniejszych badaniach 2-letnich [14–16].

Badanie XENDOS jest krokiem naprzód na drodze ewolucji badań dotyczących zapobiegania cukrzycy. W przeciwieństwie do innych podobnych badań, w obu grupach terapeutycznych — otrzymującej placebo i aktywny lek, którym w tym wypadku

był orlistat, preparat obniżający masę ciała — zalecono wprowadzenie dodatkowych intensywnych zmian stylu życia. Wcześniejsze badania, które nie były w pełni kontrolowane, wskazywały, że zmiany stylu życia w grupie osób z otyłością i IGT mogą zmniejszać częstość cukrzycy typu 2 [17, 18]. Korzystny wpływ wprowadzenia istotnych zmian w stylu życia (w porównaniu z postępowaniem standardowym) w zapobieganiu cukrzycy u osób z IGT wykazano w późniejszych badaniach DPS [7] oraz DPP [8]. Równolegle, na podstawie wyników badań DPP [8], *Study to Prevent (STOP)-NIDDM* [19] oraz *Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRIPOD)* [20] wykazano, że dołączenie leków przeciwcukrzycowych było skuteczniejsze w zapobieganiu cukrzycy niż samo postępowanie standardowe, chociaż w badaniu DPP w grupie, w której wprowadzono istotne zmiany stylu życia, postępowanie z zastosowaniem leków było mniej skuteczne [8]. W obecnym badaniu, w grupie otrzymującej placebo, w której wprowadzono zmiany stylu życia, w ciągu 4 lat uzyskano znaczącą redukcję masy ciała; dodanie orlistatu wpłynęło na jeszcze większe zmniejszenie masy ciała oraz istotnie ograniczyło ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2.

Wyniki omawianego badania wskazują, że pacjenci otrzymujący placebo, którzy wprowadzili zmiany stylu życia, uzyskali w ciągu 4 lat badania redukcję masy ciała wynoszącą 3,0 kg, co jest rezultatem porównywalnym do wyników badania DPS w części związanej z intensywną interwencją w styl życia (3,5 kg) [7] oraz badania DPP (3,5 kg) [8]. Dodatkowo, zastosowanie orlistatu pozwoliło uzyskać znacznie większą redukcję masy ciała, która była podobna w obu grupach pacjentów z wyjściowym IGT lub NGT. W badaniu XENDOS po raz pierwszy wykazano, że połączenie preparatu obniżającego masę ciała ze zmianami stylu życia przez 4 lata przynosi dużo większe korzyści dotyczące długotrwałej redukcji masy ciała oraz zmniejszenia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego niż ograniczenie się wyłącznie do zmiany stylu życia. Niezależnie od sposobu oceny (analiza LOCF lub BLCF) różnica w redukcji masy ciała w obu grupach była podobna.

Skumulowana częstość dodatnich wyników testów cukrzycowych w badaniu XENDOS w grupie otrzymującej placebo, w której wprowadzono zmiany stylu życia, a na początku badania stwierdzono IGT (14,2%), była porównywalna z obserwowaną w badaniach DPS i DPP, w ich części związanej z intensywną interwencją (11–14,4%) [7, 8]. Dodanie orlistatu do zmian stylu życia w badaniu XENDOS

u osób z IGT zmniejszyło częstość cukrzycy typu 2 o 52% w porównaniu z grupą placebo. Chociaż wyniki badań powinno się porównać z dużą ostrożnością, redukcja ryzyka uzyskana za pomocą orlistatu oraz zmian stylu życia w odniesieniu do opieki standardowej może być znaczna.

Uzyskane wyniki sugerują, że w populacji z IGT, przy zastosowaniu skumulowanego współczynnika częstości cukrzycy typu 2, u 1 na 10 pacjentów stosujących przez 4 lata orlistat jednocześnie ze zmianą stylu życia można by zapobiec rozwojowi cukrzycy w większym stopniu niż jedynie za pomocą zmiany stylu życia.

Należy zauważyć, że celem badania było znalezienie różnic dotyczących progresji w kierunku cukrzycy typu 2 w całej analizowanej grupie, stanowiącej klinicznie reprezentatywną populację osób otyłych, u których stwierdzono zarówno NGT, jak i IGT. Z powodu wysokiego odsetka rozpoznawanych przypadków cukrzycy u chorych z wyjściową IGT w ocenie tej grupy uzyskano istotne różnice. Jednak badania nie zaplanowano w celu wykrycia różnic leczenia dla podgrupy z wyjściową NGT, gdzie współczynnik progresji w kierunku cukrzycy typu 2 był bardzo niski.

Jednym z problemów badań uwzględniających długotrwałą redukcję masy ciała jest duży odsetek chorych, którzy przedwcześnie przerywają badanie. Po analizie innych prób klinicznych zajmujących się problemem otyłości, trwających nie dłużej niż 2 lata, nie było dla autorów zaskoczeniem, że po 4. roku badania ukończyło je 52% pacjentów w grupie leczonej orlistatem oraz 34% w grupie otrzymującej placebo [14, 15, 21, 22]. Badanie przerwało mniej pacjentów otrzymujących aktywny lek, co mogło być spowodowane uzyskaniem większej redukcji masy ciała w tej grupie chorych. Odstąpienie od dalszego udziału w badaniu z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie było ponad 2-krotnie częstsze w grupie stosującej placebo niż orlistat. Ponieważ projekt oparto na zdarzeniach (*event based study design*), wskaźnik osób, które nie ukończyły badania, nie wpłynął na jego moc statystyczną.

Jedynym ograniczeniem badania XENDOS był fakt, że powtórnych badań chorych z dodatnim wynikiem OGTT nie wykonywano wcześniej niż w momencie przeprowadzenia u większości z nich planowego badania po 6 miesiącach. Dlatego część powtarzających się dodatnich wyników testów nie została uchwycona. Stąd też 87% wszystkich przypadków cukrzycy typu 2 zdiagnozowano po okresie 6 miesięcy, kiedy po raz drugi wykonywano OGTT. Wnioski z analiz wykorzystujących wyłącznie dane

chorych z powtarzającymi się dodatnimi wynikami testu są podobne do uzyskanych tylko na podstawie jednego, dodatniego wyniku.

Podsumowując, stosowanie orlistatu łącznie ze zmianami stylu życia u osób z otyłością istotnie zmniejsza częstość cukrzycy typu 2. W omawianym badaniu redukcja ta była widoczna wyłącznie w podgrupie z IGT. Stosowanie orlistatu u chorych z otyłością, zarówno z IGT, jak i NGT, powoduje znacząco większą redukcję masy ciała oraz wpływa na ograniczenie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Prowadzona przez 4 lata terapia orlistatem była bezpieczna i dobrze tolerowana.

PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization: Controlling the global obesity epidemic [article on-line], 2002. Available from <http://www.who.int/nut/obs.htm>. Odczytano 26 marca 2003.
- Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 481–486.
- Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H.: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
- Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp.: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 790–797.
- Kumanyika S., Jeffery R.W., Morabia A., Ritenbaugh C., Antipatis V.J.: Obesity prevention: the case for action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 425–436.
- Sjöström C.D., Peltonen M., Wedel H., Sjöström L.: Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20–25.
- Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G. i wsp.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp.: Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
- Heysfield S.B., Segal K.R., Hauptman J. i wsp.: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1321–1326.
- Torgerson J.S., Arlinger K., Käppi M., Sjöström L.: Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial: the XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. *Control Clin. Trials* 2001; 22: 515–525.
- World Health Organization: Prevention of Diabetes Mellitus. World Health Org., Geneva 1994; 17–18 (Tech. Rep. Ser., no. 844).
- Lindroos A.K., Lissner L., Sjöström L.: Validity and reproducibility of a self-administered dietary questionnaire in obese and non-obese subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1993; 47: 461–481.
- Ware J.H.: Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2136–2137.
- Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. i wsp.: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167–172.
- Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. i wsp.: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235–242.
- Rössner S., Sjöström L., Noack R., Meinders A.E., Nosedá G.: Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years' treatment with orlistat for obesity: European Orlistat Obesity Study Group. *Obes. Res.* 2000; 8: 49–61.
- Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
- Eriksson K.F., Lindgärde F.: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
- Chiasson J.-L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
- Buchanan T., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp.: Preservation of pancreatic-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
- Safer D.J.: Diet, behavior modification and exercise: a review of obesity treatments from a longitudinal perspective. *South Med. J.* 1991; 84: 1470–1474.
- Glenny A.M., O'Meara S., Melville A., Sheldon T.A., Wilson C.: The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 715–737.