

Опыт применения препарата Редуксин (сIBUTРАМИН) у больных с метаболическим синдромом

С.А. Бутрова, М.А. Берковская, К.А. Комшилова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. – член-корр. РАМН, проф. Г.А.Мельниченко), Москва

Симптомокомплекс, получивший название метаболический синдром (МС), представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения. Метаболический синдром (МС) рассматривается как совокупность метаболических нарушений, в основе которых лежит абдоминальное ожирение (АО) и/или инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей, завершающаяся в конечном итоге развитием СД 2 типа и/или сердечно-сосудистых заболеваний. МС (по критериям АТР III) в среднем имеют 26% взрослого населения планеты.

Согласно критериям International Diabetes Federation (IDF) абдоминальное ожирение является центральным звеном в развитии МС вне зависимости от наличия или отсутствия ИР. АО определяет возникновение и прогрессирование МС, развитие его осложнений. Поэтому именно абдоминальное ожирение признано маркером МС и самостоятельным фактором риска развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Тесная связь между абдоминальным ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска позволила специалистам АТР III определить метаболический синдром как совокупность метаболических осложнений ожирения.

Лечение пациентов с МС направлено в первую очередь на снижение риска развития СД 2 и ССЗ. Учитывая ведущую роль абдоминального жира в патогенезе МС, основополагающей составляющей терапии на всех стадиях развития МС являются мероприятия, направленные на снижение и поддержание массы тела. Это достигается комплексом мер, включающих соблюдение гипокалорийного питания и увеличение физических нагрузок, что создает отрицательный энергетический баланс и позволяет пациентам снизить массу тела.

Согласно данным литературы, практически у всех больных с ожирением в той или иной степени выражены различные нарушения пищевого поведения, что затрудняет соблюдение ими диетических рекомендаций и снижает эффективность проводимого лечения. Исходя из вышесказанного, обоснованным является назначение пациентам с ожирением препаратов, спо-

собствующих нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов.

Препарат Редуксин (сIBUTРАМИН) (Россия) является селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина – в синапсах центральной нервной системы. СIBUTРАМИН обладает двойным эффектом: за счет активации серотонинэргических систем он уменьшает количество потребляемой пищи (усиливает и удлиняет чувство насыщения), снижает пищевую зависимость, т. е. способствует нормализации пищевого поведения. С другой стороны, стимулируя норадренэргические системы, сIBUTРАМИН ведет к усилению термогенеза и, таким образом, увеличивает энергозатраты организма.

Настоящее исследование было проведено с целью изучения эффективности и безопасности применения препарата Редуксин (фирмы Промо-Мед) у пациентов с метаболическим синдромом.

Цели исследования

Первичной целью исследования являлась оценка эффективности Редуксина в отношении снижения массы тела (МТ) и окружности талии (ОТ) у больных с метаболическим синдромом.

Вторичная цель исследования – оценка эффективности Редуксина в отношении:

- изменения показателей липидного профиля;
- изменения уровня глюкозы крови;
- динамики композиционного состава тела;
- динамики показателей артериального давления;
- частоты возникновения и типа нежелательных явлений.

Материалы и методы исследования

Открытое несравнительное нерандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Редуксин длительностью 3 месяца проводилось на базе ФГУ Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий. В исследование были включены 30 пациентов (27 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $37 \pm 11,7$ лет), успешно прошедших период скрининга и соответствовавших всем критериям включения/исключения.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет;
- наличие метаболического синдрома (по критериям IDF, 2005 г.): абдоминальное ожирение — окружность талии (ОТ) ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин — в сочетании с любыми двумя из нижеперечисленных факторов:

- триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- холестерин ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- артериальное давление (АД): систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или факт гипотензивной терапии;
- глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- желание пациента принять участие в клиническом исследовании и выполнять требования протокола;
- подписанная форма Информированного согласия.

Критерии исключения:

- эндокринные формы ожирения;
- сахарный диабет 1 или 2 типа;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тиреотоксикоз;
- одновременный прием ингибиторов МАО и других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина; а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела;
- коронарная недостаточность: нарушения ритма сердца, стабильная стенокардия IV ФК, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (менее чем за 3 месяца до начала исследования);
- участие в исследовании лекарственных препаратов, способствующих снижению массы тела, в пределах 30 дней до начала исследования;
- психические расстройства;
- печеночная и почечная недостаточность;
- беременность, лактация;
- злоупотребление алкоголем.

Критерии эффективности лечения:*Первичные —*

- снижение массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ).

Вторичные —

- изменение показателей липидного профиля (триглицериды, общий холестерин (ХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), глюкозы крови;
- изменение параметров композиционного состава тела (масса и процентное содержание жировой и тощей тканей);
- изменение показателей АД.

Критерии безопасности препарата:

- частота возникновения и тип нежелательных явлений;
- лабораторные данные (клинический анализ крови, АЛТ, АСТ);
- ЭКГ.

Дизайн исследования

На первом этапе исследования перед началом лечения проводился скрининг (7 дней) пациентов, направленный на верификацию соответствия всем

критериям включения/исключения. После скрининга пациентам, включенным в исследование, назначался препарат Редуксин в дозе 10 мг однократно утром в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни и питания. Длительность приема препарата — 12 недель. Контрольное обследование осуществлялось на 4-й, 8-й и 12-й неделях лечения. При снижении массы тела за первые 4 недели лечения на < 2 кг, доза Редуксина увеличивалась до 15 мг в сутки.

Согласно графику исследования, всем пациентам исходно и на каждом визите проводилась оценка антропометрических показателей, измерение АД и ЧСС, а также оценивалась калорийность суточного рациона (на основании анализа данных дневника питания).

Биохимический анализ крови (глюкоза, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АСТ, АЛТ), общий анализ крови, электрокардиография и исследование композиционного состава тела проводились исходно и на 12-й неделе лечения.

Уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АСТ, АЛТ, глюкозы определялись в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания (на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы Abbot, США).

Методом двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии (ДРА) определялся композиционный состав тела по программе «Total body» с оценкой количества и процентного содержания массы жировой и тощей тканей в организме.

Статистический анализ проводился при помощи программы BIOSTATISTICA 4.03 (S.A. Glantz, Mc Graw Hill). Так как по большинству показателей распределение полученных выборок значительно отличалось от нормального, для их описания использовались медианы и процентилю Me (25; 75) (Me — медиана, 25, 75 — 25-й и 75-й процентилю). Статистическая достоверность изменений параметров к 12-й неделе лечения оценивалась с использованием критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Из 30 пациентов, включенных в исследование, полностью программу лечения завершили 25: 3 пациентов выбыли из исследования по причине неявки на визит, одна в связи с обострением язвенной болезни желудка, 1 пациентка из-за наступления беременности.

Исходно в целом по группе медиана масса тела составляла 101 (94; 113) кг, ИМТ 37,6 (35; 40), ОТ 108 (104; 116) см, ОБ 123 (118; 132) см. На фоне терапии Редуксином уже через 4 недели отмечалась положительная динамика со стороны всех антропометрических показателей (табл. 1). Через 12 недель терапии медиана массы тела снизилась на 9 кг (8,9%) от исходной величины и составила 92 (83; 109) кг ($p < 0,001$) (рис. 1). Через 12 недель лечения клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$ от исходной) достигли 56% пациентов, из них 36% снизили вес на 5–10% и 20% — более чем на 10%. ИМТ к моменту завершения исследования снизился до 35 (32; 36,8), т. е. на 2,6

Таблица 1

Параметр	Динамика антропометрических показателей				p
	Исходно Me [25; 75]	4 недели терапии Me [25; 75]	8 недель терапии Me [25; 75]	12 недель терапии Me [25; 75]	
Масса тела, кг	101 (94; 113)	97 (88; 112)	94 (85; 112)	92 (83; 109)	p<0,001
ИМТ, кг/м ²	37,6 (35; 40)	36 (34,3; 38,7)	35,4 (32,8; 37,9)	35 (32; 36,8)	p<0,001
ОТ, см	108 (104; 116)	104 (102; 115)	103 (98; 113)	103 (98; 110)	p<0,001
ОБ, см	123 (118; 132)	120 (116; 130)	117 (115; 129)	117 (115; 127)	p<0,001

Таблица 2

Динамика композиционного состава тела

Параметр	Исходные значения Me [25; 75]	Через 12 недель терапии Me [25; 75]
Масса жировой ткани, г	45264,5 (40469,8; 55268)	39973,5 (36426; 46705,3)
Масса тощей ткани, г	46705,5 (45920; 52770,5)	46133,5 (44370; 52663,5)
Содержание жировой ткани, %	47,4 (45,3; 50,2)	45,3 (42,7; 48,6)
Содержание тощей ткани, %	49,4 (47; 50,6)	51,6 (48,8; 53,7)

(6,9%) по сравнению с исходным значением (p<0,001). У 13 из 25 пациентов (52%), полностью завершивших программу исследования, отмечалось снижение степени ожирения (у 6 человек — со II до I, у 4 — с III до II), а двое больных с ожирением I степени перешли в категорию избыточной массы тела (рис. 2а, 2б). Окружность талии уменьшилась у пациентов на 5 см (4,6%) по сравнению с исходным показателем и составила 103 (98; 110) см (p<0,001) (рис. 3). Окружность бедер уменьшилась на 6 см (4,9%) и по окончании лечения Редуксином составила 117 (115; 127) см (p<0,001) (табл. 1).

Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменением композиционного состава тела. Потеря массы тела происходила преимущественно за счет жировой ткани. Медианы массы жировой ткани и ее процентного содержания умень-

шились с 45264,5 г (47,4%) до 39973,5 г (45,3%), т. е. на 3756,5 г (8,3%) (p=0,001), в то время как масса тощей ткани снизилась лишь на 1681 г (3,5%), при этом ее процентное содержание увеличилось с 49,4 до 51,6% (p<0,001) (табл. 2).

Исходно у пациентов медианы показателей липидного спектра крови составили: общий холестерин — 5,3 (4,9; 5,8) ммоль/л, триглицериды — 1,9 (1,5; 2,3) ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,15 (2,62; 3,6) ммоль/л и ХС ЛПВП — 1,28 (1,18; 1,43) ммоль/л (табл. 3).

Через 12 недель лечения Редуксином отмечалось статистически значимое снижение концентрации холестерина до 4,7 (4,4; 5,2) ммоль/л, т. е. на 11,3% (p=0,002). Также статистически значимо уменьшилась медиана уровня триглицеридов: до 1,4 (0,9; 1,6) ммоль/л, т. е. на 26,3% (p=0,002). Содержание ХС ЛПВП после терапии Редуксином увеличилось в среднем на 7,8%, а концентрация ХС ЛПНП, наоборот, уменьшилась в среднем на 1,6% (табл. 3, рис. 4).

В целом по группе медиана уровня глюкозы в сыворотке крови натощак составила 5,7 (5,1; 6,11) ммоль/л. После 12 недель терапии Редуксином наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глюкозы в крови до 5,0 (4,8; 5,5) ммоль/л, т. е. на 12,3% (p=0,01) (табл. 3, рис. 4).

В целом по группе у 12 из 25 пациентов (48%) через 3 месяца терапии Редуксином диагноз метаболического синдрома (по критериям IDF 2005) был снят.

Исходные показатели САД и ДАД составили соответственно: 130 (120; 140) и 80 (75; 90) мм рт. ст. Через 12 недель — 130 (120; 130) и 75 (70; 80) мм рт. ст. (p<0,02). В целом за период терапии у пациентов наблюдалась тенденция к снижению АД, причем снижение ДАД оказалось статистически значимым.

Показатели ЧСС до и после лечения Редуксином значимо не изменились и составили соответственно 76 (72; 80) и 72 (70; 76) уд./мин (табл. 4).

Анализ данных дневников питания показал, что на фоне терапии Редуксином и соблюдения гипокалорийного питания отмечалось снижение средней калорийности суточного рациона. Так, если средняя суточная калорийность перед началом лечения составляла 2375±753 ккал, то уже на 4-й неделе терапии она снизилась до 1760±469 ккал, а к 12-й неделе — до 1640±359 ккал. В целом лечение Редуксином облегчало пациентам соблюдение рекомендаций по питанию, способствовало сокращению объема потребляе-

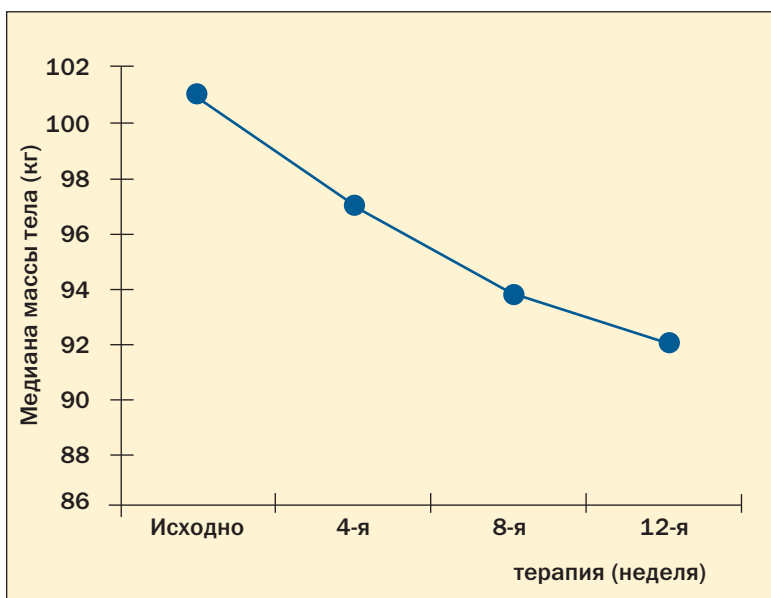


Рис. 1. Динамика массы тела на фоне терапии Редуксином

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей			
Параметр	Исходные значения	Через 12 недель терапии	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,8)	4,7 (4,4;5,2)	p=0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,15 (2,62; 3,6)	3,1 (2,6;3,4)	p=0,33
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,18; 1,43)	1,38 (1,06; 1,58)	p=0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (1,5; 2,3)	1,4 (0,9; 1,6)	p=0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,1; 6,11)	5,0 (4,8; 5,5)	p=0,01

Таблица 4

Динамика гемодинамических показателей					
Параметр	Исходно	4 недели терапии	8 недель терапии	12 недель терапии	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]	
САД, мм рт. ст.	130 (120; 140)	130 (120; 130)	125 (120; 130)	130 (120; 130)	p=0,1
ДАД, мм рт. ст.	80 (75; 90)	75 (70; 80)	75 (70; 80)	75 (70; 80)	p<0,02
ЧСС, уд./мин	76 (72; 80)	72 (70; 76)	72 (70; 76)	72 (70; 76)	p=0,86

мой пищи, достижению целевых значений калорийности суточного рациона, нормализации пищевого поведения и выработке у пациентов правильных пищевых стереотипов. Большинство пациентов отметили снижение частоты незапланированных приемов пищи, исчезновение потребности в вечерних приемах пищи.

Переносимость препарата Редуксин у всех пациентов была хорошая, нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не отмечалось. Также на фоне терапии не было зарегистрировано патологических изменений на ЭКГ и в клиническом анализе крови, не отмечалось повышения уровней АЛТ и АСТ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что терапия Редуксином позволяет большинству пациентов с метаболическим синдромом (56%) добиться клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$) уже после 12 недель лечения. При этом 20% пациентов удалось снизить вес более чем на 10% от исходного. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе опубликовано большое количество работ по изучению эффективности и безопасности применения сибутрамина, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что применение сибутрамина в комплексе с модификацией образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки) позволяет добиться клинически значимого снижения веса ($\geq 5\%$) у большего числа пациентов, по сравнению с изолированным назначением гипокалорийной диеты или диеты + плацебо [1, 7, 10].

В клинических исследованиях было показано, что применение сибутрамина в сочетании с гипокалорийной диетой и изменением образа жизни позволяет не только добиться более значительной потери массы тела, но и более эффективно, по сравнению с плацебо, удерживать достигнутые результаты лечения [8, 19, 21]. Так, например, данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности применения сибут-



Рис. 2а. Распределение пациентов по степеням ожирения до лечения



Рис. 2б. Распределение пациентов по степеням ожирения после лечения

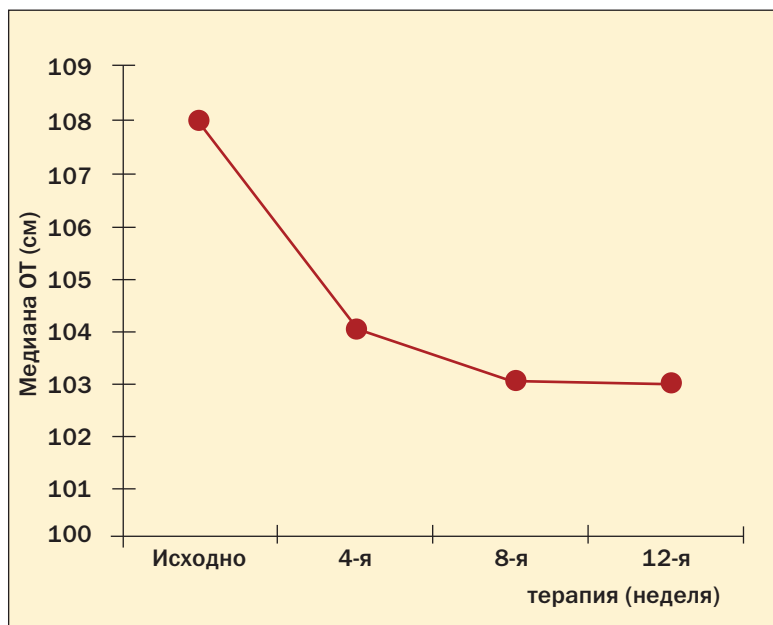


Рис. 3. Динамика ОТ на фоне терапии Редуксином

рамина с целью снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет, показали: клинически значимого уменьшения массы тела (5% и более) в группе применения сибутрамина смогли достичь 93% исследуемых, в том числе 54% пациентов похудели более чем на 10%; удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% – на фоне плацебо. В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сибутрамина составило 10,2 кг; плацебо – 4,7 кг [8, 19].

В проведенном нами исследовании на фоне приема Редуксина отмечалась потеря массы тела преимущественно за счет жировой ткани. Полученные данные согласуются с результатами плацебо-контролируемых

исследований, согласно которым у пациентов, получавших сибутрамин, отмечалась значимо бóльшая потеря массы жировой ткани по сравнению с группой контроля. При этом потеря массы тощей ткани в этих группах достоверно не различалась [7, 18].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии сибутрамина на показатели углеводного и липидного обмена. В большинстве проведенных исследований лечение сибутрамином сопровождалось достоверным снижением уровней глюкозы и триглицеридов в сыворотке крови, а также повышением уровня холестерина ЛПВП [4, 10, 13, 14, 20]. Имеются исследования, в которых показано снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП на фоне лечения сибутрамином [11, 17].

Результаты проведенного нами исследования показали, что терапия Редуксином в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 12 недель сопровождалась статистически значимым снижением концентраций ОХС, ТГ и глюкозы в сыворотке крови, а также увеличением уровня ХС ЛПВП. Значимого изменения уровня ХС ЛПНП зарегистрировано не было. Проведенное лечение позволило снять диагноз метаболического синдрома (по критериям IDF, 2005 г.) у 48% пациентов.

Литературные данные о влиянии сибутрамина на гемодинамические показатели неоднозначны. В ряде работ было показано, что на фоне терапии сибутраминотмечается незначительное повышение уровней АД и ЧСС [10], в то время как по данным других исследователей, потеря веса при применении этого препарата сопровождается снижением показателей САД, ДАД и ЧСС [17, 19]. В нашем исследовании повышения АД и ЧСС на фоне приема Редуксина не

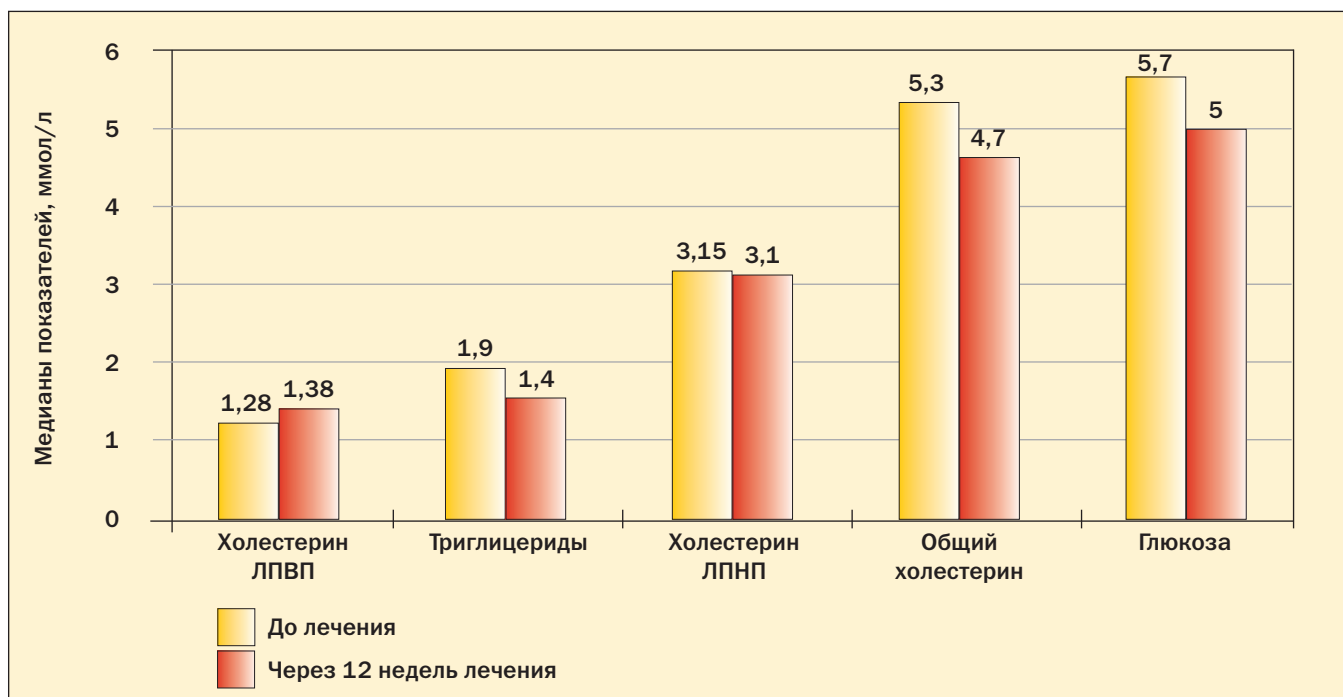


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии Редуксином

было отмечено ни у одного больного, более того, имелась тенденция к снижению АД, причем диастолического АД — статистически значимо.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными многочисленных исследований по изучению эффективности применения сибутрамина у больных ожирением и метаболическим синдромом и свидетельствуют о том, что применение препарата Редуксин у пациентов с метаболическим синдромом приводит к значимому улучшению антропометрических показателей, улучшению показателей липидного обмена, снижению уровня АД, что позволяет сократить спектр факторов риска развития СД 2 и ССЗ у данной категории больных.

Выводы

1. Большинство пациентов с метаболическим синдромом (56 %) на фоне лечения Редуксином достигли клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$), 20% из них снизили вес более чем на 10% от исходного.

2. Снижение массы тела на фоне приема Редуксина происходило преимущественно за счет жировой ткани.

3. Терапия Редуксином в течение 12 недель сопровождалась улучшением показателей липидного и углеводного обмена: уровень общего холестерина снизился на 11,3%, триглицеридов — на 26,3%, глюкозы — на 12,3%, содержание ХС ЛПВП увеличилось на 7,8%. Через 3 месяца терапии Редуксином диагноз метаболического синдрома у 48% пациентов был снят.

4. Повышения АД и ЧСС на фоне приема Редуксина не отмечалось, более того, имелась тенденция к снижению АД, причем ДАД — статистически значимо.

5. Применение Редуксина облегчало пациентам соблюдение рекомендаций по питанию, способствовало нормализации пищевого поведения, выработке и закреплению правильных пищевых привычек.

6. У всех пациентов переносимость препарата была хорошей, патологических изменений на ЭКГ, в клиническом анализе крови, уровнях АЛТ и АСТ зарегистрировано не было.

Литература

- Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения // *Consilium Medicum*. 2004/том 06/№ 9: 669-674.
- Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. 2007/№ 2: 17-21.
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 456 с.
- Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions // *J Hum Nutr Diet*. 2004 Aug;17(4):293-316.
- Baranowska B, Woli ska-Witort E, Marty ska L, Chmielowska M, Mazurczak-Pluta T, Boguradzka A, Baranowska-Bik A. Sibutramine therapy in obese women - effects on plasma neuropeptide Y (NPY), insulin, leptin and beta-endorphin concentrations // *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Dec;26(6):675-9.
- Di Francesco V, Sacco T, Zamboni M, Bissoli L, Zoico E, Mazzali G, Minniti A, Salantri T, Cancelli F, Bosello O. Weight loss and quality of life improvement in obese subjects treated with sibutramine: a double-blind randomized multicenter study // *Ann Nutr Metab*. 2007;51(1):75-81.
- Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes Metab*. 2000 Apr;2(2):105-12.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, R ssner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // *Lancet*. 2000 Dec 23-30;356(9248):2119-25.
- L pez-Alvarenga JC, Vargas JA, Schneider-Ehrenberg OP, Comuzzie AG, Gonz lez J, Mart nez JL. Patients with type III obesity given sibutramine 15 mg/day lose weight in amounts proportional to those in types I and II, but waist circumferences does not decrease proportionally // *Gac Med Mex*. 2007 Mar-Apr;143(2):109-14.
- McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, Johnson F, Mooradian AD. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2185-91.
- Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action // *Obes Rev*. 2000 Oct;1(2):127-39.
- Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Cato RK, Rothman R. Impact of weight loss on the metabolic syndrome // *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1442-8.
- Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligil Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. 2003 Nov;80(5):1199-204.
- Sabuncu T, Ucar E, Birden F, Yasar O. The effect of 1-yr sibutramine treatment on glucose tolerance, insulin sensitivity and serum lipid profiles in obese subjects // *Diabetes Nutr Metab*. 2004 Apr;17(2):103-7.
- Saraz F, Pehlivan M, Celebi G, Saygili F, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry // *Adv Ther*. 2006 Nov-Dec;23(6):1016-29.
- Scheen AJ. Results of obesity treatment // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2002 Apr;63(2 Pt 1):163-70.
- Scholze J. [Sibutramine in clinical practice - a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters] // *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 Mar 22;127(12):606-10.
- Tong NW, Ran XW, Li QF, Tang BD, Li R, Yang FY, Liu YP, Li XJ. [Effects of sibutramine on blood glucose and lipids, body fat mass and insulin resistance in obese patients: a multi-center clinical trial] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 Sep;44(9):659-63.
- Toubro S, Hansen DL, Hilsted JC, Porsborg PA, Astrup AV; STORM Study Group. [The effect of sibutramine for the maintenance of weight loss. A randomized controlled clinical trial] // *Ugeskr Laeger*. 2001 May 21;163(21):2935-40.
- Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies // *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):942-9.
- Wirth A. [Sustained weight reduction after cessation of obesity treatment with Sibutramine] // *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Apr 30;129(18):1002-5.