

О. В. Черныш, А. А. Бова, А. С. Рудой

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

В статье освещены вопросы этиологии и патогенеза ожирения, акцентировано внимание на заболеваниях, ассоциированных с ожирением с позиции последних международных клинических рекомендаций. Даны подробные лечебные рекомендации по использованию препарата лираглутид для снижения веса. Его применение у пациентов с ожирением в сочетании с модификацией образа жизни позволяет не только эффективно снижать массу тела, но и предотвращать сопутствующие заболевания и улучшать их течение, снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что значительно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ожирение, лираглутид, сахарный диабет

O. V. Chernysh, A.A. Bova, A. S. Rudoy

MODERN VIEW OF THE PROBLEMS OF OBESITY AND THE POSSIBILITY OF MEDICAMENTAL CORRECTION

The article highlights the issues of the etiology and pathogenesis of obesity, focuses attention on diseases associated with obesity in terms of the latest international clinical recommendations. Detailed medical recommendations on the use of the drug liraglutide for weight reduction are given. Its use in obese patients in combination with lifestyle modification allows not only to effectively reduce body weight, but also to prevent comorbidities and improve their course, reduce the risk of cardiovascular diseases and their complications, which significantly improves the quality of life of patients.

Key words: obesity, liraglutide, diabetes.

Одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в настоящее время является ожирение, что связано с его высокой распространенностью и существенными затратами на его преодоление. Однако несмотря на актуальность проблемы до сегодняшнего дня эффективность его лечения остается не высокой [10, 12]. Отчасти это связано с тем, что на протяжении многих лет отношение к ожирению было неоднозначным. Полнота нередко связывалась с представлением о здоровье и благополучии. Ожирение практически не рассматривалось как заболевание. За последнее десятилетие наши представления об ожирении существенно изменились. Во всем мире ожирение признано заболеванием и серьезной проблемой здравоохранения [12, 21].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «**ожирение** – хроническое заболевание, распространенное как в развитых, так и развивающихся странах, и поражающее в равной степени детей и взрослых» [25]. Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) с позиции распространенности характеризует проблему ожирения следующим образом: «Большинство людей на территории ОЭСР имеют избыточную массу тела или страдают ожирением. Эпидемия ожирения продолжает распространяться и с момента ее начала ни в одной стране, входящей в ОЭСР, пока не наблюдается отрицательный тренд» [15].

О высокой распространенности ожирения свидетельствуют и опубликованные в журнале Lancet в мае 2014 г. результаты исследования, проводившегося с 1980 по 2013 г. в 188 странах мира. За последние 33 года доля людей с избыточной массой тела и ожирением выросла на 27,5% среди взрослых и 47,1% – среди детей [11]. Количество взрослых пациентов с ожирением в мире превышает 600 млн. человек и 1,9 млрд. имеют избыточный вес [25]. В Беларуси каждый третий страдает от ожирения (до 32%), более 65% населения имеют избыточный вес. В 2010 году, по статистике, мы были признаны самыми грузными на постсоветском пространстве, и в настоящее время впереди лишь Россия. Около 2,9% мужчин и 3,9% женщин в Беларуси имеют вес, в два и более раз превышающий нормальный [13].

Согласно определению Европейского медицинского агентства, «**ожирение** – хроническое заболевание, вызываемое генетическими, метаболическими, поведенческими факторами и факторами окружающей среды, и связанное с повышением частоты осложнений и смертностью» [14]. Основная причина ожирения и избыточной массы тела – **дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией**. Установлено 82 фактора окружающей среды и образа жизни, способствующие развитию ожирения. Факторы риска на любой стадии заболевания определяют скорость его прогрессирования и тяжесть осложнений, и поэтому необходима их коррекция [1, 10, 26].

Жировая ткань, эндотелий сосудов, мышечная ткань рассматриваются, как новые неклассические «эндокринные железы», которые принимают активное участие в метаболических процессах. Так, мышечная ткань способна при физической нагрузке производить множество гормонов эндокринного и паракринного действия, называемых миокинами. Одним из таких веществ является ирисин, которому придается большое значение в развитии ожирения [2, 17, 26]. В механизмах развития ожирения участвуют также поджелудочная железа, кишечник (холецистокинин, грелин и др.) и прием целого ряда лекарственных препаратов, которые могут способствовать увеличению веса или препятствовать его снижению (рис. 1) [26].

По определению ВОЗ, **избыточной массой тела и ожирением** считают ненормальное или чрезмерное скопление жира, которое может привести к нарушениям здоровья. Известно, что ожирение ответственно за возникновение 44% случаев СД 2 типа. Риск СД при ожирении увеличивается в 5 раз, при преддиабете в 7 раз, а при сочетании ожирения и преддиабета в 17,5 раза [21]. При ИМТ ≥ 35 кг/м² риск развития СД практически реализуется полностью – 93%. В 23% случаев ожирение является причиной ИБС, в 77% – причиной синдрома обструктивного апноэ во сне, т.е. заболеваний, имеющих высокую летальность [18]. В одном из исследований EUROASPIRE III, проводившемся в США (1980–2000 гг.) было продемонстрировано снижение смертности от ИБС при модификации таких факторов риска как снижение общего холесте-



Рис. 1. Жировая ткань активный эндокринный орган

на, систолического артериального давления, курения, повышение физической активности и увеличение летальности при повышении ИМТ и распространенности СД [16]. Одновременно ожирение является самостоятельным фактором *риска преждевременной смерти*: смертность возрастает в 12 раз, продолжительность жизни сокращается в среднем на 12–15 лет [25]. В проведенном анализе 239 крупных исследований за период с 1970 по 2015 гг. было показано, что риск смерти растет по мере увеличения ИМТ: если при ИМТ 25 кг/м² риск на 7% выше по сравнению с риском при ИМТ 22,5 кг/м², то при ИМТ > 40 кг/м² риск составляет уже 94%. При ИМТ < 18,5 кг/м² риск смертности также увеличивался [9]. Согласно опубликованным недавно данным существует зависимость также между продолжительностью жизни и ИМТ: при нормальных значениях ИМТ шансы дожить до 70 лет имеют около 80% населения; при ИМТ 35–40 кг/м² – 60%, а при ИМТ 40–50 кг/м² – около 50% [9].

Наиболее частым способом измерения избыточной массы тела и ожирения является расчет показателя *индекса массы тела* (ИМТ), производимый по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)². ИМТ в норме находится в пределах 18,5–24,9 кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² свидетельствует о недостаточной массе тела, 25,0–29,9 кг/м² – избыточной массе тела, 30–34,9 кг/м² соответствует ожирению I, 35–39,9 кг/м² – II, ≥ 40 кг/м² – III степени [21].

В настоящее время более достоверным, чем ИМТ, показателем риска развития сопутствующих ожирению метаболических осложнений считают объем талии (ОТ), а также отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), по результатам измерения которых определяют характер распределения жира. В норме ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин – до 94 см. Для *андроидного* (висцеральный или абдоминальный) типа распределения жира (ОТ > 80 см, у женщин и ОТ > 94 см, у мужчин, ОТ/ОБ > 0,9) характерно преимущественное отложение жира в верхних отделах туловища, особенно в области живота. Для *гиноидного* типа (ОТ/ОБ < 0,8) характерно преимущественное отложение жира в нижней части тела.

В настоящее время абдоминальное ожирение признано самостоятельным фактором риска развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Показатели высокого риска сопутствующих заболеваний (по ОТ) у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см [3, 21].

Вместе с классификациями ожирения на основе индекса массы тела, окружности талии существует новая простая клиническая и функциональная система определения стадий ожирения, предложенная американской ассоциацией клинических эндокринологов, которая более ориентирована именно на заболевания и состояния, связанные с ожирением (табл. 1) [22].

К связанным с ожирением заболеваниям и состояниям отнесены:

метаболический синдром	синдром поликистозных яичников
преддиабет	синдром обструктивного апноэ
СД 2 типа	остеоартроз
дислипидемия	ГЭРБ
артериальная гипертензия	затруднение/неспособность активно двигаться
неалкогольная жировая дистрофия печени	

Согласно представленной классификации в тех случаях, когда ИМТ выше нормальных значений, но отсутствуют заболевания, ассоциированные с ожирением, рекомендуется не рассматривать такое состояние как заболевание (ожирение). Проводя скрининг на наличие и риск развития ожирения, необходимо не только измерять ИМТ, но и оценивать ИМТ с учетом особенностей конституции, а при необходимости проводить оценку количественной массы жировой ткани, выявлять ассоциированную с ожирением патологию. И только в тех случаях, когда избыточному ИМТ сопутствуют определенные заболевания, рассматривать избыточный вес, как часть комплекса коморбидной патологии и классифицировать ожирение с учетом ИМТ и тяжести сопутствующей патологии.

Для лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний существует высокая *потребность в огромных прямых и непрямых финансовых затратах здравоохранения*, как на амбулаторную так и на стационарную помощь [25].

Лечение ожирения – достаточно сложная задача, поскольку это хроническое заболевание, требующее длительного систематического наблюдения и лечения.

Основными принципами лечения ожирения в настоящее время являются: постановка реальных целей перед пациентом; постепенное, но безвозвратное изменение привычной системы питания; индивидуальный подход; комплексная терапия.

Рекомендации ставят целью: снижение массы тела на 5–10% за 6 месяцев терапии; предотвращение рикошетного набора массы тела (удержание); компенсация сопутствующих ассоциированных с ожирением заболеваний; модификация образа жизни.

Комплексное лечение, индивидуальный подход, ориентированный на осложнения и сопутствующую патологию включает: здоровую систему питания; расширение режима физических нагрузок; поведенческую терапию, направленную на формирование новых установок и понимание личной ответственности за собственное здоровье; медикаментозную терапию ожирения и сопутствующей патологии.

Таблица 1. Классификация ожирения ААСЕ (АСЕ), 2014 г.

Диагноз	Антропометрические данные	Коморбидная патология
Нормальный вес	ИМТ < 25кг/м ² (ИМТ < 23 кг/м ² для некоторых этнических групп)	Не учитывается
Избыточный вес	25–29,9 кг/м ² (или 23–25 кг/м ² для некоторых этнических групп)	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение 0 стадия	ИМТ ≥ 30кг/м ²	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение I стадия	ИМТ ≥ 25кг/м ²	Есть ≥ 1 связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний средней степени выраженности
Ожирение II стадия	ИМТ ≥ 25кг/м ²	Есть ≥ 1 связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний тяжелой степени выраженности

Стратегия лечения ожирения: определение ИМТ и ОТ; исключение вторичного ожирения; выявление осложнений и коморбидной патологии; оценка степени тяжести ожирения и коморбидной патологии и выбор тактики лечения.

Новые практические рекомендации американского кардиологического колледжа, ассоциации по лечению заболеваний сердца и ожирения рекомендуют подход к терапии ожирения, ориентированный на ИМТ [3, 7, 21]. Основой лечения при ИМТ ≥ 25 кг/м² является **низкокалорийная диета, физические нагрузки и поведенческая модификация**. При не эффективности данных мероприятий в течении 3 мес. рекомендовано дополнительно к немедикаментозному лечению назначить фармакологическую терапию при ИМТ ≥ 27 кг/м²с уже имеющимися сопутствующими заболеваниями или ИМТ ≥ 30 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний). При ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых ассоциированных заболеваний или ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) дополнительно к немедикаментозному и медикаментозному лечению рекомендуется **бариатрическая хирургия** [7, 18, 24]. Эффективным снижением массы тела является уменьшение веса на 5% и более от исходной массы тела за 3 месяца лечения. Таким образом, ключевыми мероприятиями в лечении ожирения являются диета и физические упражнения. Рекомендуется длительное участие (1 год и более) в программе снижения веса. Оперативное лечение предлагается после неэффективности диеты, физической активности и лекарственной терапии.

Поддержание массы тела является еще более тяжелой задачей, чем ее снижение. В исследованиях показано, что эффективность удержания достигнутых результатов составляет всего лишь 5%. Происходит это по причине усиления голода при снижении массы тела и пациентам все труднее следовать рекомендациям [7, 24]. Так, в одном из исследований у 50 пациентов с ожирением, успешно снизивших вес за 10 недель низкокалорийной диеты, оценивали аппетит и приверженность к еде на 0-, 10- и 62-й неделях. Было показано увеличение чувства голода, стремление к еде и более раннему приему пищи, особенно к 62-й неделе [7].

Физиологическим ответом на снижение массы тела будет являться восстановление гомеостаза, а соответственно увеличение веса. На фоне снижения массы тела идут импульсы от гормонов ЖКТ, уровни их меняются, (снижение ГПП-1, холецистокинина, PYY и увеличение грелина), уменьшается концентрация инсулина и посылаются сигналы в центры аппетита и насыщения, далее уменьшаются уровни лептина в крови, ключевого гормона жировой ткани, регулирующего потребление пищи, изменяются его уровни также в центрах головного мозга, вследствие этого повышается чувство голода и аппетит. Более того, на фоне снижения массы тела уменьшается количество энергии на поддержание жизненно важных процессов, т.е. уменьшается расходование энергии в покое, увеличивается потребление пищи и потерянные килограммы возвращаются [5, 26].

На сегодняшний день основными методами лечения ожирения являются изменение образа жизни (возможность снизить вес на 3 – 8%), фармакотерапия (снижение веса на 5 – 15%) и бариатрическая хирургия (снижение веса на 20–30%) [4, 21].

Для пациентов, которым оказались неэффективными рекомендации по изменению образа жизни и противопоказано проведение бариатрической хирургии или пациент отказывается от ее выполнения, существует большой про-

бел в лечении. Для заполнения этого пробела возможно использование эффективных рецептурных препаратов [4].

Одним из таких, недавно зарегистрированных препаратов является лираглутид в дозе 3,0 мг – *аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1* (ГПП-1), который имеет 97% гомологичность с нативным человеческим ГПП. Лираглутид влияет на нейроны гипоталамуса и участвует в регуляции аппетита. Препарат активирует в дугообразных ядрах гипоталамуса нейроны, продуцирующие проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, тем самым способствует увеличению чувства насыщения, и ингибирует нейроны, продуцирующие нейропептид Y и агуты подобный белок, уменьшая чувство голода. Это было доказано в соответствующих исследованиях. В течении 5 недель лечения на фоне использования лираглутида в дозе 3,0 мг отмечалось увеличение чувства насыщения, полноты, уменьшение голода и проспективного приема пищи по сравнению с плацебо. Достоверных отличий в частоте опорожнения желудка и в повышении расхода энергии при использовании лираглутида по сравнению с плацебо получено не было. В ходе работы было сделано заключение, что лираглутид, помимо своего известного влияния на метаболизм глюкозы (повышает глюкозависимое выделение инсулина и снижает выделение глюкагона), оказывает также влияние и на энергетический обмен (увеличивает чувство насыщения, полноты желудка, снижает чувство голода и проспективный прием пищи, тем самым снижая потребление энергии) [5].

В исследованиях 2-й фазы лираглутида были сделаны выводы: лираглутид в комбинации с диетой и физическими упражнениями позволяет достичь устойчивого снижения массы тела, сохраняющегося более 2 лет; препарат показал большую эффективность, чем орилистат и не имеет серьезных нежелательных явлений [23].

И наконец, результаты клинических исследований препарата лираглутид 3-й фазы SCALE позволили зарегистрировать этот препарат. Более 5 000 пациентов принимало участие в проекте SCALE, включающем 4 крупных исследования: 1-й протокол – *ожирение и преддиабет* ($n = 3600$), 2-й протокол – *ожирение и диабет* ($n = 800$); 3-й протокол – *ожирение и апноэ во сне* ($n = 308$) и 4-й протокол – *поддержание уже достигнутого результата снижения массы тела* ($n = 420$) [5].

В результате исследования *ожирение и преддиабет* (через 56 недель) достоверно больше снижение массы тела произошло у пациентов, получивших лираглутид – 9,2% по сравнению с плацебо – 3,5%: снижение веса на 5% и более – у 63,5% в группе лираглутида и в 26,6% – в группе плацебо, снижение на 10% и более – в 32,8% и 10,1%, соответственно [5].

Также в работе были продемонстрированы значимые дополнительные эффекты, которые связаны с уменьшением сердечно-сосудистых рисков, особенно изменение систолического артериального давления (–4,2 мм рт. ст.), улучшение показателей липидного спектра крови [5].

У 70% пациентов на терапии лираглутидом был снят диагноз преддиабета к 56-й неделе терапии, у 93% пациентов предотвращено развитие преддиабета. Ни в одном исследовании, проводимом ранее, не было получено таких результатов [5].

В результате исследования SCALE *поддержание веса* через 56 недель было отмечено снижение веса на 12,2 и у 81% пациентов удалось сохранить снижение веса после отмены препарата [23].

Как известно, пациенты с СД худеют хуже, чем пациенты без СД, и часть сахароснижающих препаратов, в большинстве своем, активно препятствует снижению веса. В программе исследования SCALE ожирение и диабет было показано, что достоверно лучшие результаты отмечались в отношении снижения массы тела у пациентов при введении 3,0 мг лираглутида по сравнению с дозой 1,8 мг; большее количество пациентов, потерявших вес $\geq 5\%$ (50%) и $\geq 10\%$ (у каждого $\frac{1}{4}$). Достоверных отличий по уровню HbA1C на дозах лираглутида 1,8 и 3,0 мг получено не было [20, 23].

При оценке протокола исследования SCALE ожирение и апноэ во сне были сделаны следующие выводы, что дополнение лираглутида 3,0 к диете и упражнениям способствовало большему снижению индекса апноэ-гиппноэ и массы тела по сравнению с плацебо; при приеме лираглутида 3,0 наблюдалось улучшение САД, уровня HbA1C и гликемии натощак по сравнению с плацебо [6].

Таким образом, к концу 56-недели лечения препаратом лираглутид в дозе 3,0 мг снижение веса $\geq 5\%$ было у 63,2% пациентов в исследовании ожирение и преддиабет; у 49,9% – ожирение и диабет; у 46,3% – ожирение и апноэ во сне; поддержание веса сохранялось у 50,5% [6].

Целью дальнейшего клинического исследования SCALE ожирение и преддиабет была оценка процента пациентов с СД 2 типа, снижение массы тела и изменение сердечно-сосудистых факторов риска, безопасность и переносимость препарата лираглутид после трехлетнего периода терапии (160 недель). В исследовании учитывали первичную конечную точку – время установления диагноза СД. Были сделаны следующие выводы: лираглутид в дозе 3,0 мг на протяжении трех лет терапии снижает риск развития СД 2 типа по сравнению с плацебо; обеспечивает большее снижение массы тела, в целом хорошо переносится и в отношении безопасности не обнаружено новых сигналов по сравнению с 56-недельным лечением [19].

Таким образом, ожирение во всем мире является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. В лечении ожирения остается еще много нерешенных проблем. Использование препарата лираглутид для снижения веса является большим прорывом в медицине. Его применение у пациентов с ожирением в сочетании с модификацией образа жизни позволяет не только эффективно снижать массу тела, но и предотвращать сопутствующие заболевания и улучшать их течение, максимально снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что значительно улучшает качество жизни пациентов.

Литература

1. Игнатъева, Е. В. Гены, контролирующие пищевое поведение и массу тела человека, их функциональные и геномные характеристики / Е. В. Игнатъева, Д. А. Афонников и др. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18. – No 4/2. – С. 867–875.
2. Ландырь, А. П. Энергетика мышечной деятельности. / А. П. Ландырь, Е. Е. Ачкасов и др. // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – №3 – С.30–33.
3. Самородская И. В. Ожирение: оценка и тактика ведения / Под ред. Самородская И. В. – Санкт-Петербург: Спец.Лит; 2016.
4. Apovian, CM. Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. / CM. Apovian, LJ. Aronne et al. // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100. – P. 342–62.
5. Can, J. Effects of the oncedaily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, nondiabetic adults / J. Can, B. Sloth et al. // Int J Obes (Lond). – 2014. – Vol. 38. – P. 784–93.

6. Davies, MJ. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. / MJ. Davies, R. Bergenstal et al. // Journal of the American Medical Association. – 2015. – Vol. 314. – P. 687–699.

7. Dombrowski, SU. Long term maintenance of weight loss with nonsurgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials / SU. Dombrowski, K. Knittle et al. // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 2646.

8. Eckel, RH. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? / RH. Eckel, SE. Kahn et al. // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 1654–63.

9. Flegal, KM. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / KM. Flegal, BK. Kit [et al.] // JAMA. – 2013. – № 309. – P. 71–82.

10. Fock, K. Diet and exercise in management of obesity and overweight / K. Fock, J. Khoo // J Gastroenterol Hepatol. – 2013. – № 28. – P. 59–63.

11. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // The Lancet. – 2014. – Vol. 384 (9945). – P. 766–781.

12. Garvey, WT. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology consensus conference on obesity: building an evidence base for comprehensive action. / WT. Garvey, AJ Garber et al. // Endocr Pract. – 2014. – 20 (9). – P. 956–976.

13. <http://minzdrav.gov.by/7> апреля 2016 года Всемирный день здоровья: профилактика и лечение диабета

14. <http://www.oecd.org>.

15. <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/presshome.htm>

16. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. / K. Kotseva D. Wood et al. // Eur J Prev Cardiol. – 2016. – 23(6). – 636–48.

17. Leon, H. H. Role of the myokines production through the exercise / H. H. Leon, C. E. Melo et al. // Journal of Sport and Health Research. – 2012. – Vol. 4 (2). – P. 157–166.

18. Li, G. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study / G. Li, P. Zhanget al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014. – Vol. 2. – P. 474–80.

19. Madsbad, S. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: Results from the SCALE Obesity and Prediabetes trial. EASD. 2016.

20. Pi-Sunyer, X. A randomized controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. / X. Pi-Sunyer, A. Astrup et al. // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373. – P. 11–22.

21. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>. Last accessed: August 2016.

22. Selvin, E. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010 / E. Selvin, CM. Parrinello et al. // Ann Intern Med. – 2014. – Vol. 160. – P. 517–25.

23. Sharma, AM. A proposed clinical staging system for obesity. / AM. Sharma, RF. Kushner // Int J Obes (Lond). – 2009. – 33(3). – P. 289–95.

24. Wadden, TA. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study / TA. Wadden, P. Hollander et al. // Int J Obes (Lond). – 2013. – Vol. 37. – P. 1443–51.

25. Warkentin, LM. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials / LM. Warkentin, D. Das et al. // Obes Rev. – 2014. – Vol. 15. – P. 169–82.

26. Wimalawansa, SJ. Pathophysiology of obesity: focused, cause-driven approach to control the epidemic / SJ., Wimalawansa // Global Adv Res J Pharm Pharmacol. – 2013. – P. 1–13.

Поступила 2.11.2017 г.