

Ожирение: патогенез и комплексные подходы к лечению

Расширенный реферат статьи Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity // N Engl J Med., 2017, 376 (15), 254–266.

Реферат подготовлен О.Ю. Гуровой.

Семь из десяти ведущих причин смертности и инвалидизации пациентов в США — хронические заболевания (в том числе рак и сахарный диабет) [1]. Профилактика и лечение этих состояний тесно связаны с проблемой ожирения. Основную категорию пациентов, обращающихся в первичное звено медицинской помощи, составляют лица с ожирением и избыточным весом [2], количество которых превышает две трети населения США [1]. Большинство медицинских профессиональных сообществ рассматривает ожирение, установленное на основании индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² как хроническое заболевание [3]. Основной фокус данной статьи направлен на лечение этого заболевания и сопутствующих ему коморбидных состояний.

Окружающая среда

Хронические заболевания, в число которых входит ожирение, рассматриваются как ведущие причины ухудшения здоровья населения в течение последнего столетия, чему также способствуют изменения окружающей среды в целом. Эффективный контроль над инфекционными заболеваниями, которые в 1900-х гг. были основной причиной смерти [4], привел к увеличению продолжительности жизни в США почти на три десятилетия. Однако факторы, способствующие положительному энергетическому балансу, приводят к неминому набору массы тела в последние десятилетия, среди них увеличение поставок продовольствия на душу населения, потребление преимущественно высококалорийной вкусной пищи, увеличение размера порций [5, 6], гиподинамия как в рабочее, так и в свободное время [7, 8]; рост потребления медицинских препаратов, побочным эффектом которых является набор веса [9]; неадекватный сон [10]. Эти и многие другие факторы в сочетании со значительно снизившейся смертностью от инфекционных заболеваний привели к увеличению продолжительности жизни, создав почву для развития других хронических заболеваний и ожирения [11].

Генетические факторы

Не все люди, подверженные влиянию факторов окружающей среды, потенциально опасных в отношении набора веса (как среди городских, так и сельских жителей), имеют избыточный вес. На этом основании можно предполагать существование генетических факторов, определяющих индивидуальную предрасположенность к этому заболеванию. По разным данным, в исследованиях семей, близнецов, а также усыновленных детей частота наследственной предрасположенности варьирует от 40 до 70 % [12]. На сегодняшний день установлено существование 11 моногенных форм ожирения, включающих дефицит лептина и рецепторов к меланокортину-4, которые в основном представлены в гипоталамусе и вовлечены в нейрорегуляцию энергетического гомеостаза [13]. Наиболее распространенной причиной среди моногенных форм является гетерозиготная мутация в гене рецептора к меланокортину-4, которая встречается у 2–5 % детей с морбидным ожирением [13, 14]. Широко используемый метод идентификации полигенных механизмов, определяющих склонность к ожирению, включает полногеномный скрининг с целью определения единичных нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и други-

ми признаками, связанными с ожирением [13]. В исследованиях было идентифицировано более 300 локусов, хотя суммарно это составляет менее 5 % индивидуальных различий в ИМТ и других компонентов метаболического синдрома [13]. Например, при наличии полиморфизма гена FTO (наиболее изученного) масса тела будет больше на 1,2–3 кг в сравнении с теми лицами, у кого нет копий этого аллеля [13]. Секвенирование генома и экзома дает возможность обнаружения новых молекулярных мишеней и прогресса в поиске маркеров — предикторов риска. Изменения в генной транскрипции и трансляции, опосредованные влиянием факторов окружающей среды, могут возникать без изменений нуклеотидной последовательности ДНК. В рамках эпигеномных исследований изучалось воздействие пренатальных и постнатальных факторов, которые могут влиять на метаболические показатели здоровья [15]. Эпигенетические эффекты могут, таким образом, учитывать дополнительные индивидуальные различия в ИМТ и фенотипические признаки ожирения [12].

Нарушение регуляции энергетического баланса
Взаимодействие генетических факторов и факторов окружаю-

щей среды создают сложную систему регуляции энергетического баланса, связанную с физиологическими процессами и массой тела [13, 14]. Два типа нейронов в аркуатных ядрах гипоталамуса подавляются или стимулируются циркулирующими нейропептидными гормонами, которые контролируют энергетический баланс посредством контроля над процессами потребления пищи и расхода энергии. Краткосрочный и долгосрочный энергетический баланс контролируется координированной работой центральных механизмов и периферических сигналов, которые поступают из микробиота и клеток, находящихся в жировой ткани, желудке, поджелудочной железе и других органах [14]. Области мозга за пределами гипоталамуса осуществляют свой вклад в регуляцию энергетического баланса посредством поступления сенсорного сигнала, когнитивных процессов, гедонических эффектов принимаемой пищи, памяти и внимания [14].

Уменьшение потребляемой пищи и увеличение физической активности приводит к отрицательному энергетическому балансу и запускает каскад центральных и периферических компенсаторно-адаптивных механизмов, защищающих жизненно важные функции [16]. Клинически эти эффекты могут быть ассоциированы с соответствующим снижением расхода энергии, пищевыми эксцессами и многими другими метаболическими и психологическими процессами, которые зависят от степени и длительности периода ограничения калорийности [17, 18]. Увеличение центрального орексигенного сигнала может объяснять часто недооцененное контррегуляторное повышение аппетита и потребление пищи, которое ограничивается степенью потери веса, что ассоциировано, в частности, с физическими нагрузками [19]. Эти хорошо доказанные метаболические и психологические эффекты, появляющиеся при снижении массы тела, могут поддерживаться на этапе удержания достигнутого снижения веса [16, 17].

Хотя масштаб и механизмы этих эффектов остаются неясными, это не означает, что пациенты, которые снизили вес, и те, кто никогда не был полным, схожи по физиологическим и метаболическим параметрам [16, 17]. Высокая частота рецидивов заболевания в этой связи согласуется с концепцией, что ожирение — хроническое заболевание, требующее долговременного лечения.

Патофизиологические особенности

Анатомические эффекты

Избыток жировой ткани обычно нарастает постепенно, наряду с формированием долговременного положительного энергетического баланса. Накопление липидов, в основном триглицеридов, в жировой ткани происходит параллельно с увеличением отложения жира в скелетных мышцах, печени и других органах и тканях, что имеет индивидуальные различия у пациентов с избыточным весом [20]. По сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, пациенты с ожирением имеют большую жировую и тощую массу, более высокий сердечный выброс и артериальное давление (АД) и более значительную массу бета-клеток в поджелудочной железе [20, 21]. Секретия инсулина в состоянии натощак и после нагрузки глюкозой возрастает линейно с ИМТ [22].

По мере увеличения массы тела избыток жира откладывается в большинстве органов и тканей организма. Подкожная жировая ткань является основным депо жира, сконцентрированным в различных анатомических участках, различающихся своими метаболическими и физиологическими характеристиками [23]. Большинство адипоцитов в подкожной жировой клетчатке — белые благодаря тому, что в них содержатся триглицериды; относительно небольшие количества бурых и бежевых адипоцитов также присутствуют у взрослых [24]. Ожирение ассоциировано с увеличением числа макрофагов и других иммунных клеток в жировой ткани,

что частично обусловлено тканевым ремоделированием в ответ на апоптоз адипоцитов [25]. Эти иммунные клетки секретируют провоспалительные цитокины, которые способствуют формированию инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Несмотря на то что депо висцерального жира гораздо меньше, чем подкожного, именно с ним связаны все метаболические нарушения и нежелательные исходы [23, 24]. Избыток жировой ткани, окружающей почки, может вызывать их компрессию и приводить к АГ [21]. Ожирение также нередко приводит к obstructивным апноэ во сне, что обусловлено нарушением тока воздуха по дыхательным путям за счет формирования избытка мягких тканей вокруг гортани [26]. Избыток жировой ткани также формирует дополнительную механическую нагрузку на суставы, что является фактором риска развития остеоартритов [27]. Увеличение внутрибрюшного давления, вероятно, может повышать риск гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Баретта и развития аденокарциномы пищевода у лиц с ожирением [28].

Метаболические и физиологические эффекты

Адипоциты синтезируют адипокины (клеточные сигнальные белки) и гормоны, скорость и секретия которых зависят от распределения и количества жировой ткани [24]. Чрезмерное образование провоспалительных адипокинов адипоцитами и макрофагами внутри жировой ткани приводит к системному воспалению у некоторых пациентов с ожирением [24]. Гидролиз триглицеридов в адипоцитах способствует образованию свободных жирных кислот, которые транспортируются плазмой крови в места, где они могут быть метаболически полезны. Поскольку источников жировой ткани несколько, уровень свободных жирных кислот всегда высокий у пациентов с ожирением [24].

Помимо жировой ткани, липиды также содержатся в липосомах, представляющих собой мел-

кие цитоплазматические оргanelлы в митохондриях разных типов клеток [29]. При ожирении липосомы в гепатоцитах могут увеличиваться в размерах (стеатоз), образуя крупные вакуоли, что приводит к различным патологическим процессам, включая неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит и цирроз [30]. Накопление промежуточных продуктов окисления липидов (например, керамидов) в некоторых нежировых тканях может приводить к липотоксичности с клеточной дисфункцией и апоптозом [24].

Повышение уровня свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, продуктов окисления липидов способствует формированию резистентности к инсулину, что, в свою очередь, связано с количеством висцерального жира [24, 31]. Этот «букет» метаболических и анатомических факторов — только часть целого ряда патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидных состояний при избыточном весе: дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, связанных с ожирением заболеваний печени и остеоартритов. Повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и других онкогенных соединений способствует развитию некоторых форм рака [32]. Хроническая гиперстимуляция симпатической нервной системы может быть компонентом многофакторного патофизиологического процесса, в том числе приводящего к повышению артериального давления [21]. Инсулинорезистентность, дислипидемия и СД 2 типа являются основными патофизиологическими факторами развития заболеваний сердца, острых нарушений мозгового кровообращения и хронической болезни почек.

Психологические эффекты

Ожирение ассоциировано с высокой распространенностью нарушений настроения, тревоги, другими психиатрическими расстройствами, особенно среди пациентов с морбидным ожирением

[33, 34]. Взаимосвязь между ожирением и психическими расстройствами может быть двунаправленной [35]. Более того, фармацевтические препараты, используемые для лечения биполярных расстройств, депрессии и некоторых психогенных нарушений, могут сами по себе приводить к развитию избыточного веса [9, 33].

Метаболические эффекты на фоне снижения массы тела

У приверженных лечению пациентов термодинамические модели прогнозирования позволяют точно определить траекторию снижения массы тела при создании негативного энергетического баланса путем ограничения калорийности пищи и/или увеличения физической активности [36]. Однако большинство пациентов достигают определенного процента потери массы тела гораздо быстрее траектории, выстраиваемой термодинамическими моделями прогнозирования (за несколько месяцев), после чего вес начинает постепенно набираться вновь. Увеличение массы тела связано со снижением приверженности лечению (диетам и физическим нагрузкам) и всё более признаваемыми эндогенными компенсаторными механизмами [16, 37].

Умеренное снижение массы тела (на 5–10 %) ассоциировано с клинически значимыми улучшениями в отношении метаболических факторов риска и коморбидных состояний [9, 38, 39]. Снижение массы тела на 5 % улучшает функцию бета-клеток и чувствительность печеночных и мышечных клеток к инсулину. Более значимая потеря веса приводит к улучшениям нарушенных патофизиологических процессов в жировых клетках [40]. Эти благоприятные эффекты были показаны в исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) у пациентов с ожирением и СД 2 типа, которым проводилась интенсивная модификация образа жизни [41]. Через год пациенты достигли снижения массы тела на 8,6 %, что ассоциировалось со значительным снижением систолического

и диастолического артериального давления (на 6,8 и 3,0 мм рт. ст. соответственно) и уровня триглицеридов (на 0,34 ммоль/л), а также гликированного гемоглобина (на 0,64 %). При этом была показана взаимосвязь между процентом потери веса и выраженностью метаболических нарушений: чем значительнее было снижение массы тела, тем лучшие показатели были достигнуты в отношении артериального давления, уровня триглицеридов и гликированного гемоглобина [42].

Умеренное снижение массы тела способствует профилактике коморбидных состояний у пациентов с высоким риском. Интенсивная модификация образа жизни у лиц с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) в Diabetes Prevention Program, при которой наблюдалось снижение массы тела в среднем на 5,6 кг за 2,8 года, способствовала снижению относительного риска развития СД 2 типа на 58 % [43]. За 10 лет наблюдения в основной группе случаев возникновения СД 2 типа было на 34 % меньше, чем в группе контроля, даже если пациенты из группы интенсивного лечения возвращались к исходной массе тела [44].

Потеря от 16 до 32 % массы тела от исходной в результате бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением может приводить к ремиссии СД 2 типа, особенно после шунтирования желудка с гастроэнтероанастомозом по Ру [45–50]. Значительное снижение смертности от любых причин также было показано в наблюдательных исследованиях у пациентов, перенесших хирургическое лечение [51, 52]. Однако снижение массы тела несет позитивные эффекты (снижение риска развития или улучшение компенсации) в отношении далеко не всех заболеваний [38, 39, 42]. Например, на фоне снижения веса тяжелые обструктивные апноэ сна уменьшаются, однако не полностью исчезают даже после бариатрических операций [26]. Более того, благоприятные клинические эффекты умеренного снижения

веса, достигнутые путем интенсивной модификации образа жизни, не снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что было показано в исследовании Look AHEAD study (период наблюдения 9,6 года) [53]. Кроме того, на фоне снижения веса может быть достигнуто улучшение психического здоровья пациентов [33, 54], и дополнительная поддержка психотерапевта крайне важна, особенно для лиц с выраженными или умеренно выраженными расстройствами, так как позволяет скорректировать пищевое поведение, в частности переедание [34].

Лечение и обследование

Обследование

Не все лица с ожирением и избыточным весом имеют какие-либо кардиометаболические последствия и являются «метаболически здоровыми» пациентами с ожирением [55]. Совокупность ряда параметров, относящихся к инсулинорезистентности, связанной с увеличением количества висцерального и подкожного жира в верхней части туловища, лежит в основе метаболического синдрома [24, 31]. Хотя ИМТ является адекватным показателем степени ожирения в целом для популяции, индивидуальный риск для каждого пациента будет зависеть от анамнеза заболевания, наличия психических расстройств в анамнезе [33], лабораторных параметров, пищевого поведения, объема физической активности, режима питания и др. [34]. Окружность талии является не менее важным показателем количества висцерального и подкожного жира в абдоминальной области и может быть использована как оценочный фактор риска в дополнение к ИМТ [31, 39].

Лечение

Лечение должно проводиться в соответствии с тяжестью ожирения, степенью выраженности коморбидных состояний, а также с учетом функциональных ограничений. Существуют алгоритмы лечения, предназначенные для вы-

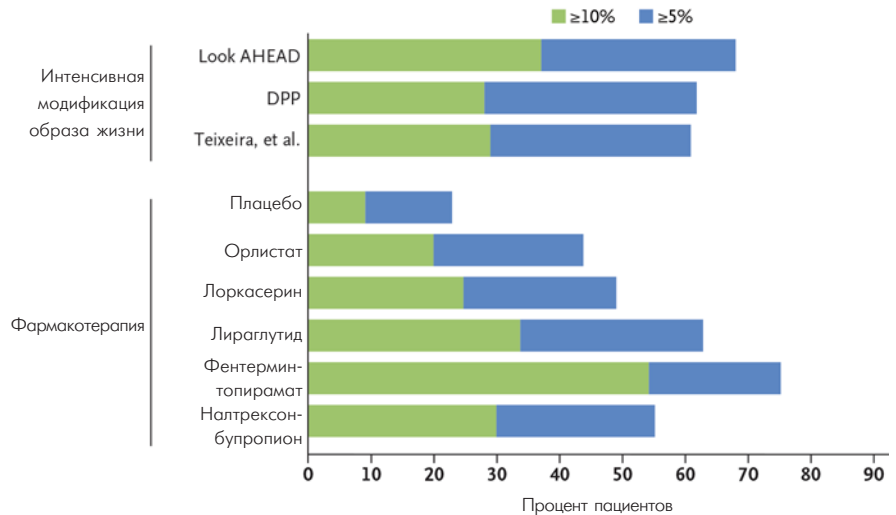


Рис. 1. Снижение массы тела за один год на фоне высокоинтенсивной модификации образа жизни или программ низкой/средней интенсивности в сочетании с фармакотерапией

Показан процент пациентов в рандомизированных, контролируемых исследованиях, снижавших массу тела минимум на 5 % или на 10 % в течение года на фоне высокоинтенсивной МОЖ или программы низкой/средней интенсивности наблюдения (не более одной консультации в месяц) в сочетании с фармакотерапией. Процент пациентов, потерявших более 5 % массы тела, включал тех, кто снизил минимум 10 % массы тела от исходной. Например, 68 % пациентов в исследовании Look AHEAD снизили массу тела минимум на 5 %, 37 % из них — минимум на 10 %. Исследования по МОЖ (Look AHEAD [41], Diabetes Prevention Program (DPP) [43] и исследование, проведенное Teixeira и соавт. [58]) были отобраны как высококачественные исследования, данные которых использовались при создании алгоритмов лечения ожирения у взрослых, от 2013 г. [39]. Процент участников, потерявших минимум 5 или 10 % массы тела на фоне приема каждого из пяти одобренных для долгосрочного приема препаратов, был показан в метаанализе Khera et al. [59]. Данные о проценте участников с потерей веса за год минимум 15 % в исследовании Look AHEAD [41, 42] составил 16 %, в DPP [43] — 11 %, на фоне приема лираглутида [50] — 14 %, фентермин-топирамата [61] — 32 % и налтрексон-бупропиона [62] — 14 %

бора персонифицированных схем терапии, основанных на оценке индивидуального риска [38, 39, 56]. К трем основным способам лечения, имеющим высокую степень доказательности, относятся модификация образа жизни, фармакотерапия, бариатрическая хирургия [9, 38, 39, 57].

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни (МОЖ) направлена на изменение пищевого поведения и физической активности как фундаментального принципа снижения веса, с минимальным риском осложнений и невысокой стоимостью [39].

Целью МОЖ для пациентов с ожирением или избыточным весом является улучшение показате-

лей здоровья и параметров качества жизни путем умеренного снижения веса и его удержания. В соответствии с результатами крупных исследований, интенсивная МОЖ подразумевает частое консультирование пациентов (не менее 14 раз в течение 6 месяцев) [39] (табл. 1). Комплексные программы МОЖ, реализуемые специально подготовленными специалистами, приводят к потере 5–8 % массы тела [39] (рис. 1). Менее интенсивные программы применимы для предотвращения набора веса у пациентов с низким риском или для тех, кто отказался участвовать в программе интенсивной модификации образа жизни.

Бихевиоральная терапия является неотъемлемой частью программ по МОЖ и обучает пациен-

Таблица 1. Рекомендации по высокоинтенсивной комплексной модификации образа жизни с целью снижения 5–10 % массы тела и удержания достигнутого результата*

Компонент лечения	Снижение веса	Удержание веса
Консультирование	Не менее 14 очных консультаций (индивидуальных или групповых) с подготовленным специалистом в течение 6 месяцев; рекомендации должны быть структурированными, осуществлять многофакторную (всеобъемлющую) поддержку, в том числе через Интернет. Коммерческие программы должны иметь высокий уровень доказательности	Очные или телефонные контакты один раз в месяц или более часто с квалифицированным специалистом в течение года и более
Диета	Низкокалорийная диета (как правило, 1200–1500 ккал/сут для женщин и 1500–1800 ккал/сут для мужчин) с макронутриентным составом, основанным на пищевых предпочтениях пациента и соматическом статусе	Гипокалорийное питание в соответствии с динамикой массы тела и выбором макронутриентного состава с учетом пищевых предпочтений пациента и его соматического статуса
Физическая активность	Не менее 150 минут аэробных нагрузок в неделю (например, быстрая ходьба)	200–300 минут аэробной нагрузки (например, быстрая ходьба)
Бихевиоральная терапия	Ежедневный контроль пищевого рациона и физической активности (дневники питания, приложения на смартфонах); еженедельный мониторинг массы тела; структурированная программа бихевиоральной терапии (как в DPP), включая постановку целей, решение проблем, контроль пищевых стимулов, регулярную обратную связь и поддержку квалифицированным специалистом	Эпизодический или регулярный контроль потребления пищи и физической активности, еженедельный контроль массы тела; осуществляемая квалифицированным специалистом структурированная программа бихевиоральной терапии, включающая решение проблем, когнитивные изменения и предотвращение повторного набора массы тела, регулярную обратную связь

* Алгоритм «Лечение избыточного веса и ожирения у взрослых» [2013] Jensen и соавт. [39]. В соответствии с рекомендациями различные подходы в отношении модификации образа питания, независимо от выбора макронутриентного состава (даже в ситуации диет, предполагающих исключение каких-то видов продуктов), приводят к снижению массы тела при условии создания энергетического дефицита. Выбор диеты должен осуществляться с учетом потенциальной пользы в отношении существующих коморбидных состояний (например, СД 2 типа или артериальная гипертензия). В рекомендациях не рассматривается вероятная польза силовых тренировок в дополнение к аэробной физической активности. DPP — Diabetes Prevention Program.

тов техникам контроля над пищевым поведением, прививая новые привычки правильного питания и расширения физической активности [39]. На первом месте среди этих рекомендаций — регулярное ведение дневника питания, физической активности и контроль массы тела. Использование приложений для смартфонов, а также любых девайсов для учета физической активности помогает пациентам контролировать такие параметры, как потребление и расход энергии [39, 63]. Оценка динамики результатов должна проводиться не реже одного раза в неделю совместно с подготовленным специалистом, который обеспечивает поддержку в достижении целей и решении проблем [39].

Врачи первичного звена часто дают рекомендации по изменению рациона питания и расширению физической активности, не предлагая пациентам интенсивной бихевиоральной терапии, направленной на изменение поведения [65]. Такой «неполноценный» подход к МОЖ разочаровывает обоих: и врача, и пациента, поэтому наиболее важной задачей является реализация комплексного подхода в лечении, включающего поведенческую терапию, что осуществляется только командой подготовленных специалистов. УМСАs всё чаще предлагает версии программ по профилактике сахарного диабета и лечению ожирения. Однако любые, в том

числе коммерческие, программы могут быть рекомендованы пациентам, если их безопасность и эффективность будет доказана и опубликована (например, как «диета весонаблюдателей» Дженни Крейг) [39]. Программы модификации образа жизни, реализуемые посредством телефонных контактов, дают не менее хороший результат по сравнению с очным консультированием, способствуя, таким образом, развитию систем call-центров по управлению весом [67]. Разного рода web-мероприятия, подразумевающие персональную обратную связь, также могут быть использованы, однако приводят к снижению массы тела только у трети пациентов, что в два раза меньше, чем при очном консультировании [39, 68]. Однако дистанционные интернет-консультации имеют ряд преимуществ, таких как более широкий охват аудитории, удобство, низкая стоимость, доступность. Повторный набор массы тела по завершении программы МОЖ является распространенным явлением [39]. Наиболее эффективным методом профилактики является продолжение наблюдения (ежемесячно или раз в неделю, очно или посредством телефонных контактов) [39, 69]. Несмотря на то что долгосрочная бихевиоральная терапия крайне эффективна, она недоступна для широкого круга пациентов. Более того, когда пациенты достигают «весового плато»

и/или результат не соответствует ожиданиям пациента, крайне сложно убедить его продолжать лечение [39].

Фармакотерапия

Фармакотерапия рекомендована в качестве дополнения к МОЖ для долговременного контроля над массой тела [9, 38, 70]. Она показана при ИМТ > 30 кг/м² или при ИМТ от 27 до 29 кг/м² при наличии одного из коморбидных состояний [9]. Фармакотерапия приводит к дополнительному снижению массы тела только на фоне модификации образа жизни [9, 38, 70], в связи с чем эти два варианта лечения должны использоваться вместе.

Фентермин, недорогой и наиболее часто выписывавшийся препарат в США, был одобрен FDA в 1959 г. для краткосрочного использования (не более трех месяцев) [9]. Появление пяти новых одобренных FDA препаратов для снижения веса наряду со сложностями выписки фентермина привело к тому, что некоторые профессиональные группы препятствовали одобрению долгосрочного использования фентермина [9, 38, 70].

Требованиями FDA для одобрения нового препарата для снижения массы тела являются клинические исследования продолжительностью не менее одного года, демонстрирующие безопасность препарата и его эффективность

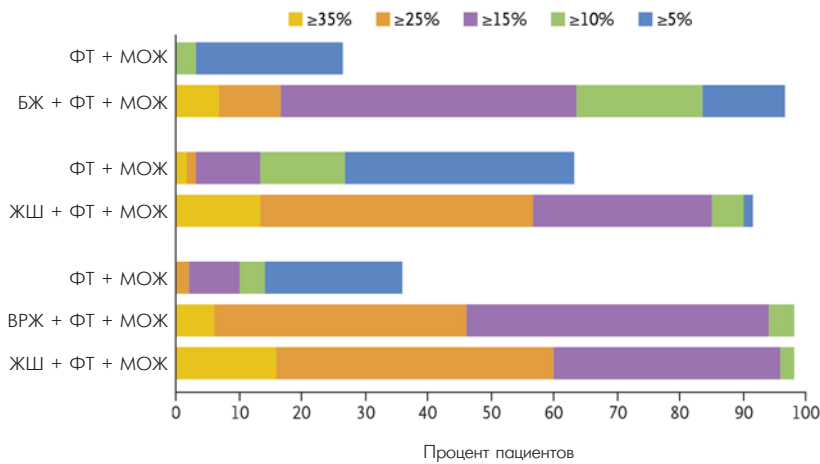


Рис. 2. Снижение массы тела за один год после комплексного лечения, включающего бариатрические операции, в сравнении с модификацией образа жизни и фармакотерапией

Показано значимое снижение массы тела за год у пациентов с ожирением и СД 2 типа, по данным рандомизированных, контролируемых исследований, оценивающих эффективность бандажирования желудка (БЖ) в комбинации с фармакотерапией (ФТ) и модификацией образа жизни (МОЖ) по сравнению с МОЖ в сочетании с ФТ [46]. Желудочное шунтирование по Ру (ЖШ) в комбинации с ФТ и МОЖ по сравнению с МОЖ + ФТ [75], вертикальная рукавная резекция желудка (ВРЖ) или желудочное шунтирование в комбинации с ФТ и МОЖ в сравнении с МОЖ + ФТ [76]. Процент пациентов, потерявших минимум 5 % от исходного веса, включал тех, кто потерял 10 % и более. Процент пациентов, потерявших минимум 10 % от исходной массы тела, включал пациентов, кто похудел минимум на 15 %. Например, 97 % участников, кому было проведено ЖШ, снизили вес минимум на 5 % от исходной массы тела, и 7 % из них — на 35 % от исходного

(различие в динамике веса между основной группой и группой плацебо должно составлять не менее 5 %). Альтернативным показателем эффективности может являться минимум 35 % пациентов, потерявших 5 % или более от исходной массы тела в группе лечения, или количество таких пациентов должно быть минимум в два раза больше, чем в группе плацебо [70]. Пять медикаментозных препаратов, одобренных для долгосрочного применения, включают два комбинированных и три монокомпонентных. Основные характеристики этих препаратов, которые обычно применяются на фоне незначительного или умеренного изменения образа жизни и бихевиоральной терапии (консультирование не более одного раза в месяц), представлены в табл. 2. В клинических исследованиях продолжительностью один год средняя потеря веса за три месяца терапии орлистатом, или лоркасеринном, или лираглутидом, которые имеют разный меха-

низм действия, составляла от 5,8 до 8,8 кг (5,8–8,8 % от исходной массы тела) [9, 60, 71, 72]. Снижение массы тела на фоне плацебо, по данным метаанализов, составляет от 2,6 до 5,3 кг [59].

Два комбинированных препарата (фентермин-топирамат и налтрексон-бупропион) включают в себя компоненты, которые предположительно действуют на центральные механизмы контроля массы тела [61, 62]. В исследованиях продолжительностью один год суммарная потеря веса на фоне приема комбинированных препаратов варьировала от 6,2 до 10,2 кг (6,4–9,8 % от исходной массы тела); снижение массы тела в группе плацебо составило 8,8 кг (группа контроля фентермин-топирамата) и 5,0 кг (группа контроля для налтрексон-бупропиона) [59, 61, 62]. Эффективность снижения массы тела на фоне одобренных FDA фармацевтических препаратов показана на рис 2.

Снижение массы тела на фоне фармакотерапии, как правило, ас-

социируется со снижением факторов риска и улучшением хронических коморбидных состояний (например, снижение гликированного гемоглобина у лиц с СД 2 типа). При этом возможны и отрицательные эффекты, например в виде тахикардии или уменьшения вероятности ожидаемого снижения артериального давления [62]. Иницированные FDA в этой связи постмаркетинговые исследования СС-исходов у пациентов, получающих лечение этими препаратами, пока не завершены, за исключением Лираглутида [60].

Достижению лучших результатов лечения способствует совместное назначение препаратов, снижающих массу тела и улучшающих компенсацию коморбидных состояний, коррекция психических расстройств [9, 38].

По целому ряду причин врачи не назначают фармакотерапию ожирения в том объеме, который бы следовало ожидать, учитывая распространенность заболевания [70]. Во-первых, пациентов обычно разочаровывает умеренная потеря веса. Неудовлетворенность результатом в сочетании с необходимостью самостоятельно оплачивать лечение может быть причиной кратковременного применения препарата вместо длительного лечения. Также у некоторых практикующих врачей сохраняются опасения по поводу безопасности препаратов, и они находятся в ожидании результатов клинических исследований. И наконец, такое частое явление, как возврат потерянных килограммов [70], разочаровывает и пациентов, и самих врачей. Таким образом, долгосрочное использование медикаментозных препаратов для лечения ожирения необходимо так же, как и лечение артериальной гипертензии, дислипидемии и СД 2 типа.

Бариатрическая хирургия

Между 2000 и 2010 г. распространенность морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м²) увеличилась на 70 % [73]. Так как высокие показатели заболеваемости и смертности ассоциированы с ИМТ > 35 при ус-

**** Таблица 2.** Лекарственные препараты, одобренные FDA для долговременного использования

Препарат	Основной механизм действия	Доза	Продолжительность исследования (недели)	Эффективность (потеря массы тела, %)	Нежелательные явления	Противопоказания
Орлистат [71]	Ингибирование желудочных и панкреатических липаз	120 мг перед едой 3 раза в день	52	Препарат, 8,8 (8,8); плацебо, 5,8 (5,8); PSWL, 2,6	Со стороны желудочно-кишечного тракта обусловлены повышением количества жира в кале	Беременность, хроническая мальабсорбция, холестаз
Лоркосерин [72]	Селективный агонист рецепторов 5HT _{2C} , что приводит к увеличению насыщения и снижению потребления пищи	10 мг 2 раза в день	52	Препарат, 5,8 (5,8); плацебо, 2,2 (2,2); PSWL, 3,2	У пациентов без СД: головная боль, головокружение, слабость, тошнота, сухость во рту, запоры; у пациентов с СД: гипогликемии, головная боль, боли в спине, слабость	Беременность
Лираглутид [60]	Агонист ГПП-1, замедляет опорожнение желудка, снижая потребление пищи	Начальная доза 0,6 мг п/к с увеличением 1 раз в неделю до 3 мг п/к	56	Препарат, 8,4 (8,0); плацебо, 2,8 (2,6); PSWL, 5,3	Тошнота, рвота, запоры, гипогликемии, диарея, головная боль, слабость, головокружения, боли в животе, повышение уровня липазы	Беременность, анамнез, отягощенный по медуллярному раку щитовидной железы, МЭН-2
Фентермин-топирамат [61]	Фентермин (стимуляция высвобождения норэпинефрина) Топирамат (активация ГАМКергических систем и блокада глутаматергических рецепторов). Снижает аппетит и уменьшает потребление пищи	Начальная доза 3,75/23 мг в течение 2 недель, рекомендованная доза 7,5/46 мг, максимальная доза — 15/92 мг	56	Препарат, 8,1 (7,8) — в рекомендованной дозе, 10,2 (9,8) — в максимальной дозе; плацебо, 1,4 (1,2); PSWL, 8,8	Расстройства сна, запоры, парестезии, головокружения	Беременность, тиреотоксикоз, глаукома, гиперчувствительность к симпатомиметическим аминам, использование MAO-ингибиторов
Налтрексон-бупропион [62]	Налтрексон (агонист опиоидных рецепторов); бупропион (ингибитор обратного захвата допамина и норэпинефрина) Активирует центры ЦНС, снижая потребление пищи	1 таб. в день (8 мг налтрексона и 90 мг бупропиона) — с увеличением дозы до 4 таб. в день к концу 4 недели	56	Препарат, 6,2 (6,4); плацебо, 1,3 (1,2); PSWL, 5,0	Тошнота, запоры, головная боль, рвота, головокружения, расстройство сна, диарея, сухость во рту	Неконтролируемая АГ, нервная анорексия, булимия, алкогольная или лекарственная зависимость, использование MAO-И, длительное использование опиоидов, беременность

* Для каждого препарата — данные по снижению массы тела 3-й фазы клинических исследований, предоставленных FDA для утверждения [60–62, 71, 72]. ЦНС — центральная нервная система, GABA — гамма-аминобутиратная кислота, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид, 5HT_{2C} — 5-гидрокситриптамин 2С, MAO-И — моноаминоксидазный ингибитор.

† Данные по снижению веса на фоне плацебо (PSWL) взяты из метаанализа [59].

ловии наличия коморбидных состояний, применение хирургических методов лечения резко возросло. Несмотря на большую эффективность по сравнению с модификацией образа жизни и применением фармакотерапии, эти процедуры также сопряжены и с большим риском [38, 39, 57, 74].

В США в настоящее время выполняется три вида бариатрических операций, четвертая процедура, билиопанкреатическое шунтирование, выполняется менее чем в 2 % случаев [57, 74]. Лапароскопическое бандажирование желудка — наименее инвазивная и безопасная процедура, во время которой на область дна желудка накладываемый (надвумной) силиконовый бандаж, что позволяет разделить желудок на две части и сформировать «новый» желудок меньшего объема (12–15 мл). Именно в этой части желудка находятся рецепторы, посылающие сигналы в мозг о том, что желудок полон и наступило насыщение [57]. Эта процедура является обратимой и не влечет за собой анатомических изме-

нений. При шунтировании желудка с формированием гастроюноанастомоза по Ру формируется «малый» желудочек небольшого объема (< 50 мл) в области дна желудка, из которого пища сразу поступает в тонкую кишку, подшиваемую непосредственно к «новому» малому желудку. Таким образом, происходит ограничение потребления пищи и снижается всасывание питательных веществ за счет формирования «короткого» пути ее прохождения, минуя большую часть желудка (95 %), 12-перстную кишку и значительную часть тонкой кишки [57]. Вертикальная гастропластика подразумевает выключение из процесса пищеварения до 70 % полости желудка путем прошивания в вертикальном направлении передней и задней стенок желудка по малой кривизне, что приводит к значительному ускорению процесса опорожнения желудка [57, 74].

Бандажирование желудка приводит к снижению массы тела на 15–20 % в течение года. Более значительной потери веса позволяет достичь выполнение шунтирова-

ния желудка по Ру и вертикальная гастропластика: примерно 30 и 25 % от исходной массы тела соответственно [52, 57, 74, 75]. Более половины пациентов после проведения желудочного шунтирования по Ру достигают более 25 % снижения массы тела за год (рис. 2) [75].

После бандажирования желудка пациенты в среднем набирают 5–10 % веса за последующие 10 лет наблюдения [45, 52]. Полный возврат массы тела встречается гораздо чаще после этой операции, чем после вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования. Сомнения в отношении достаточной эффективности и высокая частота повторных операций снизили использование операции желудочного шунтирования в США до 6 % в 2013 г., в то время как количество проводимых вертикальных гастропластик и желудочных шунтирований по Ру составило 49 и 43 % соответственно.

Выраженные клинические улучшения после хирургических вмешательств наблюдаются и в отношении коморбидных состояний,

особенно при СД 2 типа, в большей степени после вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования, чем при бандажировании желудка. Шесть рандомизированных исследований продолжительностью два года и более показали высокую частоту ремиссии сахарного диабета среди пациентов, леченных хирургическим путем [45–50]. Например, в одном трехлетнем исследовании [49] частота ремиссии составила 5 % в группе интенсивной фармакотерапии в чистом виде, 24 % — в группе интенсивной фармакотерапии в комбинации с вертикальной гастропластикой и 38 % — в группе интенсивной фармакотерапии в сочетании с желудочным шунтированием.

Значительная и стабильная потеря массы тела, а также стойкие метаболические улучшения после желудочного шунтирования и вертикальной гастропластики происходят в основном в результате повышения насыщения и длительного отсутствия чувства голода. Сложные механизмы, которые учитывают эти эффекты, являются предметом текущих исследований; предполагаемые механизмы, вагусные сигналы включают изменения вкуса, пищевые пристрастия, частоту опорожнения желудка, активность гастроинтестинальных гормонов, кишечный микробиом [57].

В связи с увеличением использования лапароскопических процедур частота 30-дневной смертности для всех бариатрических вмешательств снизилась за последние 10 лет. Бандажирование желудка в настоящее время имеет наименьший периоперационный риск смертности (около 0,002 %), в то время как подобный риск при вертикальной гастропластике и желудочном шунтировании составляет соответственно 0,3 и 0,2 % [57, 77]. Серьезные периоперационные нежелательные явления наряду с этими показателями составляют порядка 1 % для желудочного шунтирования и около 5 % для вертикальной рукавной гастрэктомии и желудочного шунтирования [57, 77, 78]. Около

четверти пациентов, пролеченных путем бандажирования желудка или желудочного шунтирования, требуют повторного хирургического вмешательства в течение последующих 10 и более лет наблюдения; для вертикальной рукавной гастрэктомии подобные данные отсутствуют в силу того, что этот метод применяется недавно [57]. Необходимо проведение дополнительных долгосрочных исследований для подтверждения имеющихся данных [57, 73, 79].

Ограничения существующих хирургических вмешательств включают высокую исходную стоимость, риск краткосрочных и долгосрочных осложнений [57, 73, 77, 79], повторный набор веса у 5–20 % пациентов [45–50, 55]. Однако вертикальная рукавная гастрэктомиа и желудочное шунтирование по Ру являются на сегодняшний день самым эффективным лечением морбидного ожирения и коморбидных состояний, с ним ассоциированных, приводят к снижению смертности и сокращению расходов на здравоохранение.

Барьеры терапии

Только незначительная часть пациентов, имеющих показания для трех описанных выше видов лечения, в действительности получают их. Барьеры к лечению состоят в следующем:

- органы здравоохранения и страховые компании не признают ожирение заболеванием, при котором необходимо длительное медицинское наблюдение пациента;
- недостаточная подготовка врачей в области правильного питания и лечения ожирения;
- инертность со стороны врачей ограничивает экономическую целесообразность затрат на процедуры лечения;
- недостаток эффективных и доступных программ по модификации образа жизни, которые могут быть реализованы местно или дистанционно с низкой стоимостью для различных слоев населения;
- ограничения в направлении пациентов с морбидным ожирением

к опытным хирургам, даже несмотря на то, что эффективность бариатрической хирургии имеет высокий уровень доказательности (A) (в том числе с улучшениями по результатам крупных многоцентровых рандомизированных исследований и метаанализов) [39].

Есть надежда, что растущая национальная междисциплинарная сеть медицинских специалистов, прошедших обучение и имеющих сертификат специалиста по лечению ожирения, сможет устранить некоторые из этих препятствий на пути к оказанию эффективной помощи пациентам.

Заключение

Создание условий для здорового образа жизни в нашей современной среде, в том числе профилактики ожирения, является одной из самых больших проблем для человечества. Практикующие врачи, оказывающие помощь пациентам с ожирением в одиночку, своими усилиями неспособны обеспечить всю многоплановую помощь пациенту, что приводит к росту распространенности ожирения, однако меры помощи, описанные здесь, могут принести пользу пациентам, к которым они будут применены. Гораздо большие усилия должны быть направлены как на профилактику ожирения, так и на лечение и быть частью глобальной кампании по борьбе с хроническими заболеваниями.

Литература

1. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2016: 461.
2. Stecker T, Sparks S. Prevalence of obese patients in a primary care setting // *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 373–6.
3. AMA adopts new policies on second day of voting at annual meeting. Press release of the American Medical Association, June 18, 2013 (<http://www.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>).
4. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine // *N Engl J Med* 2012; 366: 2333–8.
5. Hall KD, Guo J, Dore M, Chow CC. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact // *PLoS One* 2009; 4(11): e7940.

6. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 174–86.
7. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity // *PLoS One* 2011; 6(5): e19657.
8. von Loeffelholz C. The role of non-exercise activity thermogenesis in human obesity. In: De Groot LJ, ed. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, 2000.
9. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342–62.
10. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic // *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 868–913.
11. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change // *Milbank Mem Fund Q* 1971; 49: 509–38.
12. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, et al. NIH working group report—using genomic information to guide weight management: from universal to precision treatment // *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 14–22.
13. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 943–86.
14. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity // *Cell* 2015; 161: 119–32.
15. van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhauser BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease // *Clin Epigenetics* 2015; 7: 66.
16. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss // *Obes Rev* 2015; 16: Suppl 1: 45–54.
17. Leibel RL, Seeley RJ, Darsow T, Berg EG, Smith SR, Ratner R. Biologic responses to weight loss and weight regain: report from an American Diabetes Association research symposium // *Diabetes* 2015; 64: 2299–309.
18. Ochner CN, Tsai AG, Kushner RF, Wadden TA. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 232–4.
19. Thomas DM, Bouchard C, Church T, et al. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis // *Obes Rev* 2012; 13: 835–47.
20. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule // *Obes Rev* 2014; 15: 310–21.
21. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins // *J Biol Chem* 2010; 285: 17271–6.
22. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss // *Diabetes* 2004; 53: Suppl 3: S26–S33.
23. Shen W, Wang Z, Punyanita M, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification // *Obes Res* 2003; 11: 5–16.
24. Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots // *Cell Metab* 2013; 17: 644–56.
25. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ // *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 512–8.
26. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses // *Obes Surg* 2015; 25: 1239–50.
26. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses // *Obes Surg* 2015; 25: 1239–50.
27. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis // *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 471–8.
28. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann Intern Med* 2005; 143: 199–211.
29. Heymsfield SB, Hu HH, Shen W, Carmichael O. Emerging technologies and their applications in lipid compartment measurement // *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 688–98.
30. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521–33. metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
31. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
32. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer // *Oncogene* 2004; 23: 6365–78.
33. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications // *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 747–64.
34. Wadden TA, Sarwer DB. Behavioral assessment of candidates for bariatric surgery: a patient-oriented approach // *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: Suppl 2: 53S–62S.
35. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies // *Obes Rev* 2011; 12(5): e438–e453.
36. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on body-weight // *Lancet* 2011; 378: 826–37.
37. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss // *N Engl J Med* 2011; 365: 1597–604.
38. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity // *Endocr Pract* 2016; 22: Suppl 3: 1–203.
39. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults // *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: Suppl 2: S41–410.
40. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity // *Cell Metab* 2016; 23: 591–601.
41. The Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial // *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–83.
42. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2011; 34: 1481–6.
43. 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.
44. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet* 2009; 374: 1677–86.
45. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, The New England Journal of Medicine?Downloaded from nejm.org by VALENTIN FADEYEV on January 24, 2017. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial // *JAMA Surg* 2015; 150: 931–40.
46. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *JAMA* 2008; 299: 316–23.
47. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 413–22.
48. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2012; 366: 1577–85.
49. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes // *N Engl J Med* 2014; 370: 2002–13.
50. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 545–52.
51. Adams TD, Arterburn DE, Nathan DM, Eckel RH.

- Clinical outcomes of metabolic surgery: microvascular and macrovascular complications // *Diabetes Care* 2016; 39: 912–23.
52. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects // *N Engl J Med* 2007; 357: 741–52.
 53. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2013; 369: 145–54.
 54. Kalarchian MA, King WC, Devlin MJ, et al. Psychiatric disorders and weight change in a prospective study of bariatric surgery patients: a 3-year follow-up // *Psychosom Med* 2016; 78: 373–81.
 55. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med* 2013; 159: 758–69.
 56. Canadian Obesity Network. 5As Teamproject. 2016 (http://www.obesitynetwork.ca/5As_Team).
 57. O'Brien P. Surgical treatment of obesity. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, January 19, 2016.
 58. Teixeira PJ, Silva MN, Coutinho SR, et al. Mediators of weight loss and weight loss maintenance in middle-aged women // *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 725–35.
 59. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA* 2016; 315: 2424–34.
 60. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22.
 61. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet* 2011; 377: 1341–52.
 62. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) // *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935–43.
 63. Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. The efficacy of a daily self-weighing weight loss intervention using smart scales and e-mail // *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1789–97.
 64. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, Tsai AG. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review // *JAMA* 2014; 312: 1779–91.
 65. Antognoli EL, Seeholzer EL, Gullett H, Jackson B, Smith S, Flocke SA. Primary care resident training for obesity, nutrition, and physical activity counseling: a mixed-methods study // *Health Promot Pract* 2016 July 08 (Epub ahead of print).
 66. Ackermann RT, Liss DT, Finch EA, et al. A randomized comparative effectiveness trial for preventing type 2 diabetes // *Am J Public Health* 2015; 105: 2328–34.
 67. Appel LJ, Clark JM, Yeh H-C, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice // *N Engl J Med* 2011; 365: 1959–68.
 68. Harvey-Berino J, West D, Krukowski R, et al. Internet delivered behavioral obesity treatment // *Prev Med* 2010; 51: 123–8.
 69. Perri MG, Limacher MC, Durning PE, et al. Extended-care programs for weight management in rural communities the Treatment of Obesity in Underserved Rural Settings (TOURS) randomized trial // *Arch Intern Med* 2008; 168: 2347–54.
 70. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review // *JAMA* 2014; 311: 74–86.
 71. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA* 1999; 281: 235–42.
 72. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management // *N Engl J Med* 2010; 363: 245–56.
 73. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States // *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 889–91.
 74. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes // *Diabetes Care* 2016; 39: 902–11.
 75. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial // *JAMA* 2013; 309: 2240–9.
 76. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes // *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–76.
 77. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery // *N Engl J Med* 2009; 361: 445–54.
 78. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults // *BMJ* 2014; 349: g3961.
 79. Puzziferri N, Roshek TB III, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review // *JAMA* 2014; 312: 934–42.