



# Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний

Е.В. Степанова, к.м.н., И.Д. Лоранская, д.м.н., проф.,  
Л.Г. Ракитская, к.м.н., Л.Д. Мамедова, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Степанова, gmunden2011@yandex.ru

Для цитирования: Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 68–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77

*Рост числа случаев ожирения принял характер эпидемии. Ожирение является существенным фактором, определяющим вероятность развития ряда серьезных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, неалкогольный стеатогепатит, рак, и смерти от них. Результаты исследований последних лет, выявляющие новые ассоциации ожирения с рядом серьезных заболеваний, дают основание рассматривать ожирение в качестве универсального фактора риска их развития.*

**Ключевые слова:** ожирение, универсальный фактор риска заболеваний

В последние годы регулярно публикуются результаты исследований, благодаря которым выявляются новые ассоциации ожирения с рядом серьезных заболеваний. Современные диагностические возможности для объединенных групп больных из клиник разных стран могут быть основанием для ожидания увеличения числа ассоциированных с ожирением заболеваний, включая новые виды рака.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], «избыточный вес и ожирение определяются как патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья. Для примерного измерения ожирения используется индекс массы тела (ИМТ) – вес человека (в килограммах), разделенный на его рост (в метрах) в квадрате. Обычно считается, что человек с ИМТ, равным или превышаю-

щим 30, страдает от ожирения, а человек с ИМТ, равным или превышающим 25, имеет избыточный вес».

Всемирная федерация ожирения придерживается позиции, что ожирение является хроническим, рецидивирующим, прогрессирующим заболеванием [2] и связано с более чем 195 патологиями [3].

Ожирение стало серьезной проблемой общественного здравоохранения [4], его распространенность в мире, по данным ВОЗ [5], возросла в 3 раза за период 1975–2016 гг.

В 2016 г. около 2 млрд взрослых имели избыточный вес, из них 650 млн – ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>).

Если нынешние тенденции сохранятся, то, по оценкам ВОЗ, к 2025 г. 2,7 млрд взрослых будут иметь избыточный вес, более 1 млрд – ожирение [6].

В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет

46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин. Эти цифры неуклонно растут, и сегодня по распространенности ожирения Россия приближается к лидерам печального рейтинга, в частности к США [7].

Ожирение достигло масштабов глобальной эпидемии и связано с многочисленными сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемию, обструктивное апноэ во сне, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), некоторые виды рака [8], а также с повышенным риском смерти от многих заболеваний, включая рак, СД 2-го типа и сердечно-сосудистые осложнения [9].

По оценкам ВОЗ, высокий ИМТ является причиной 21% случаев ишемической болезни сердца (ИБС), 23% случаев ишемического инсульта, 58% случаев СД 2-го типа и 39% случаев АГ [10]. Распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) повышается с увеличением массы тела. НАЖБП зарегистрирована у 70–80% людей с ожирением, НАСГ – у 15–20% лиц [11, 12]. Ожирение также увеличивает риск некоторых видов рака, риск нефатальных заболеваний, таких как патология суставов и бесплодие [10].

Ожирение – основная составляющая метаболического синдрома.

Согласно определению Международной Федерации диабета по эпидемиологии и профилактике, Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу и Международной ассоциации для изучения ожирения [13], «метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Эти факторы включают дисгликемию, повышенное артериальное

давление, повышенные уровни триглицеридов, низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности и ожирение (особенно центральное)».

Доказано, что ожирение существенно влияет не только на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, но и на уменьшение общей продолжительности жизни [8]. Чрезмерное ожирение тесно связано с первичным инфарктом миокарда без подъема сегмента ST – разновидностью инфаркта, часто встречающейся в молодом возрасте [8].

У лиц пожилого возраста ожирение в большей степени ассоциировано с риском развития АГ и СД [14].

Согласно данным американских авторов [15], предрасположенность к смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанной с ожирением, может быть отчасти обусловлена генетическими особенностями, возрастом и другими факторами, которые пока не определены [16, 17].

Более 87% взрослых с СД имеют избыточный вес или ожирение [18]. СД является компонентом метаболического синдрома и тесно связан с ожирением и НАЖБП, может быть фактором риска развития фиброза печени [19]. Предполагается, что из-за избыточного веса развивается резистентность периферических органов и тканей к инсулину. В исследованиях шведских и финских ученых [20] впервые выделены пять независимых групп СД. Одна из них идентифицирована как MOD (mild obesity-related diabetes – легкий сахарный диабет, связанный с ожирением).

Скандинавские ученые проанализировали данные многолетних наблюдений за пациентами с СД [21] и установили связь избыточного веса и ожирения с повышенным риском LADA (latent autoimmune diabetes in adults –

латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых), особенно в сочетании с наследственным СД. При этом авторы отмечали, что избыточный вес и ожирение и ранее считались основными факторами риска развития СД 2-го типа [22], что подтверждало связь между избыточным весом и резистентностью к инсулину.

Согласно исследованиям японских ученых [23], даже невыраженное ожирение в сочетании с гиперурикемией повышает риск развития СД и АГ.

Рак является основной причиной смертности во всем мире. По оценкам ученых [24], ежегодно фиксируется 12,7 млн новых случаев заболевания и 7,6 млн смертей от него.

В исследовании 2016 г. обобщены мировые данные о частоте различных видов рака, связанных с избыточной массой тела/ожирением. Самая высокая частота развития для колоректального рака, рака поджелудочной железы и постменопаузального рака молочной железы зафиксирована в Соединенных Штатах Америки [25].

Ученые европейских онкологических центров нескольких стран подготовили обзор на основании 204 метаанализов и оценили связь между семью показателями ожирения (ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, вес, прибавка в весе и потеря веса с помощью бариатрической хирургии) и развитием онкологического заболевания и смертностью от 36 форм рака [26].

Хотя связь ожирения с риском развития рака тщательно изучена, достоверно подтверждены ассоциации только для 11 видов рака: аденокарциномы пищевода, рака кардии желудка, толстой кишки, прямой кишки, системы желчевыводящих путей, поджелудочной железы, молочной железы, эндометрия, яичника, почек и множественной миеломы [26].

Почти все доказательства, связывающие ожирение с риском



развития рака, получены в крупных когортных исследованиях. Тем не менее окончательно не доказано, что ожирение вызывает рак [18].

Согласно результатам обзорного исследования [18], опубликованного Национальным институтом онкологии США (National Cancer Institute), сегодня имеются убедительные доказательства, что увеличение количества жира в организме связано с повышенным риском развития ряда видов рака [27]. Люди с избыточным весом или ожирением в два раза чаще, чем лица с нормальным весом, заболевают аденокарциномой пищевода, а люди с чрезмерным ожирением – более чем в четыре раза [28]. На фоне избыточного веса или ожирения в два раза повышен риск развития рака желудка [29], рака печени. Причем связь между избыточным весом, ожирением и раком печени более выражена у мужчин, чем у женщин [30, 31]. Вероятность развития рака поджелудочной железы примерно в 1,5 раза выше у людей с избыточным весом или ожирением, чем у лиц с нормальным весом [32]. Вероятность возникновения колоректального рака на 30% выше у людей с ожирением, чем у лиц с нормальным весом. Высокий ИМТ связан с повышенным риском развития рака прямой кишки, который у мужчин выше, чем у женщин [33]. У людей с ожирением риск развития рака желчного пузыря на 60% выше [34, 35], причем более выражен у женщин, чем у мужчин.

Понимая опасность, которую таят в себе ожирение и избыточная масса тела, не лишним будет напомнить высказывание американского ученого Джорджа А. Брея (G.A. Bray): «Ожирение – бомба замедленного действия, которую следует обезвредить» [7].

Возникает вопрос: можно ли предотвратить развитие сердечно-сосудистой патологии, СД, НАЖБП и рака, проводя борьбу с ожирением?

Вмешательства, направленные на снижение лишнего веса, могут оказать положительное влияние и на обратное развитие факторов риска ССЗ [36]. Доказано также, что изменение образа жизни, включая физические упражнения и постепенное похудение на фоне ограничения калорийности пищевого рациона, приводит к снижению риска развития СД на 60%. Введение в медицинскую практику кардиореабилитации с физическими упражнениями позволило снизить в целом распространенность метаболического синдрома на 37%. Многочисленные исследования также подтвердили улучшение течения НАЖБП на фоне постепенного снижения веса [37–40].

Большинство данных о том, помогает ли снижение веса уменьшить риск развития рака, получены в когортных исследованиях и исследованиях «случай – контроль» (ретроспективные сравнительные исследования в экспериментальной и контрольной группах). Как и в наблюдательных (неэкспериментальных) исследованиях ожирения и риска развития рака, результаты этих работ трудно интерпретировать однозначно [18]. Тем не менее в ряде наблюдательных исследований убедительно продемонстрировано, что люди, которые меньше прибавляют в весе во взрослом возрасте, имеют более низкий риск развития рака толстой кишки, рака почки, а женщины в постменопаузе – рака молочной железы, эндометрия и яичников [41].

Более убедительные доказательства связи между потерей веса и риском развития рака получены в исследованиях с участием пациентов, перенесших бариатрическую операцию (операция на желудке или кишечнике с целью снижения веса). Пациенты с ожирением, перенесшие такую операцию, имеют более низкий риск развития рака, связанного с ожирением, чем лица с ожирением, не имеющие бари-

атрической операции в анамнезе [42].

Как известно, составляющей метаболического синдрома является НАЖБП – от доброкачественного непрогрессирующего стеатоза печени до НАСГ, который способен прогрессировать до цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы. Более поздние стадии НАЖБП ассоциированы со старшим возрастом, более высоким ИМТ, СД, АГ, высоким уровнем триглицеридов и доказанной резистентностью к инсулину. Соотношение «аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АЛТ)», превышающее 1, также может указывать на более тяжелое течение заболевания [43].

По данным многочисленных исследований последних лет, наличие НАЖБП – самостоятельный фактор развития ССЗ. У пациентов с НАЖБП риск в 4,12 раза выше, чем у лиц без НАЖБП. НАЖБП повышает и риск смерти от ССЗ в 2 раза [44].

Модификация образа жизни и диета для снижения веса являются краеугольным камнем лечения НАЖБП/НАСГ. Общая цель изменения образа жизни для лечения НАЖБП заключается в достижении постепенного и устойчивого снижения массы тела пациентов с ожирением за счет увеличения физической активности и диеты [43].

Изменение режима питания состоит в снижении потребления продуктов, способствующих резистентности к инсулину или липотоксичности печени (например, продукты с высоким содержанием жира, увеличивающие количество свободных жирных кислот сыворотки крови) [19].

Как показали результаты эпидемиологических исследований, высокое потребление фруктозы связано с развитием резистентности к инсулину и НАЖБП [45–47]. Большое количество фруктозы нарушает механизм окисления свободных жирных кислот печеночной клетки [48, 49], а также механизмы насы-

щения [50, 51], еще больше усугубляя проблему чрезмерного потребления калорий.

Диетологи в качестве мер профилактики ожирения и ассоциированных с ним заболеваний рекомендуют отказаться от западного типа питания, фастфуда, сладких напитков и вернуться к национальным традициям, предписывающим употребление здорового пищевого рациона с высокой долей овощей, фруктов и зелени, произрастающих в регионе проживания [7]. Имеют значение и кратность приема пищи (4–6-разовое), ограничение в питании жиров и легкоусвояемых углеводов, отказ от переизбытка в вечерние и ночные часы. Удачный пример здорового питания – так называемая средиземноморская диета, которая не является диетой в строгом понимании этого слова. Ее считают золотым стандартом, поскольку она предусматривает сочетание овощей, зелени, рыбных продуктов/белого мяса, оливкового масла и характеризуется оптимальным соотношением в рационе белков, жиров и углеводов. У людей, которые придерживаются средиземноморской диеты в течение длительного периода, отмечается снижение избыточной массы тела и ожирения [7].

Показано, что даже небольшие потери веса (от 5 до 10% исходной массы тела) приводят к значительному улучшению течения НАЖБП и НАСГ [52–54]. Ряд наблюдений над людьми [55–58] и животными [59, 60] продемонстрировали уменьшение содержания триглицеридов в печени и нормализацию уровня АЛТ в сыворотке крови с помощью диет, богатых полиненасыщенными жирами. Между тем следует избегать быстрой потери веса (более 1,6 кг в неделю), поскольку это может усугубить стеатогепатит [61].

Наблюдательные исследования показали обратную корреляцию между уровнями физической подготовки и НАЖБП/НАСГ [62–64]. Однако имеются ограни-

ченные данные о влиянии только физических упражнений на течение НАСГ. Изменение образа жизни, сочетающее физические упражнения и потерю веса, эффективно улучшает чувствительность к инсулину и предотвращает СД [65–68]. В большом популяционном исследовании физические упражнения и ограничение калорийности пищевого рациона снижали содержание жира в печени через девять месяцев, несмотря на уменьшение ИМТ всего на 3,2% [69].

Идеальная модификация образа жизни должна предусматривать от 90 до 140 минут аэробных упражнений в неделю с умеренным ограничением калорий (25 ккал/кг/день) [61], чтобы достичь снижения веса на 7–10% в течение 6–12 месяцев [70, 71]. Рекомендуется комплекс упражнений, направленных на повышение выносливости и гибкости. Наиболее комфортными вариантами физической активности являются прогулочная ходьба, фитнес, аквааэробика и др. [7].

Поскольку необходим высокий уровень мотивации похудения, часто возникает проблема плохого соблюдения требований модификации образа жизни [72–75]. Кроме того, наличие других сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, ССЗ, остеоартрит), препятствует достижению целевого уровня физической активности [76]. В связи с этим особый интерес вызывает разработка эффективной фармакотерапии для достижения устойчивой потери веса или улучшения течения НАЖБП/НАСГ другими путями. Остается ряд нерешенных вопросов с фармакотерапией при НАЖБП. Тем не менее лекарственную терапию при НАЖБП можно классифицировать по группам препаратов, которые способствуют снижению веса, уменьшают инсулинорезистентность или предотвращают фиброз [43].

Орлистат снижает всасывание пищевых триглицеридов на 30% за счет ингибирования липаз

желудка и поджелудочной железы. Это приводит к небольшой потере веса [77] наряду с улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину [77–80]. В отдельных исследованиях сообщалось об улучшении функционального состояния [81, 82] и гистологической структуры печени [83]. Результаты двух рандомизированных проспективных исследований не продемонстрировали преимуществ орлистата при НАСГ перед модификацией образа жизни [54, 84]. Обоснованы и опасения относительно безопасности орлистата ввиду имеющихся данных о печеночной недостаточности, возникшей у некоторых пациентов [85].

Сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, используемый в качестве средства для снижения веса, уменьшает инсулинорезистентность, способствует нормализации трансаминаз [86]. Тем не менее обеспокоенность по поводу его безопасности привела к тому, что Управление по контролю за продуктами и лекарствами США рекомендовало не применять его у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [87].

Исследования с использованием метформина (препарат группы бигуанидов, улучшающий тканевую чувствительность к инсулину) в течение коротких периодов времени продемонстрировали уменьшение резистентности к инсулину, нормализацию уровня сывороточных трансаминаз и снижение веса (за счет центрального аноректического действия) у 19% больных НАЖБП [88–90]. Кохрейновский метаанализ показал, что метформин приводит к нормализации уровней аминотрансфераз сыворотки крови [91], существенно не влияя на морфологические изменения печени [89, 90, 92]. Кроме того, исследования с более длительным сроком лечения ставят под сомнение сохранение этого эффекта после шести месяцев терапии [93, 94].



В связи с полученными данными метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом инсулинорезистентности, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени. Метформин в дозе 20 мг/кг/сут курсами не менее года назначается пациентам с НАЖБП для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2-го типа [95, 44].

Опубликованы шесть исследований [96-101] использования глицлазона – агонистов пероксисомных пролифераторактивированных рецепторов-гамма (PPAR-гамма), которые улучшают чувствительность к инсулину, увеличивая поглощение жирных кислот жировой тканью, уменьшая выработку глюкозы печенью и увеличивая поглощение глюкозы периферическими тканями и мышцами. Последовательно продемонстрировано снижение уровней трансаминаз, уменьшение стеатоза и в меньшей степени фиброза печени гистологически в течение всего периода лечения. Однако существует обеспокоенность по поводу повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность и инфаркт миокарда [102], при использовании глицлазона.

В настоящее время продолжается обсуждение вопроса о возможности применения пиоглитазона в дозе 30 мг/сут для лечения морфологически доказанного НАСГ. Вместе с тем, согласно долгосрочным результатам исследования по оценке эффективности пиоглитазона, терапия этим препаратом не имеет преимуществ перед изменением режима питания и регулярным выполнением физических упражнений. Из-за отсутствия отдаленных результатов исследований безопасности и эффективности пиоглитазона он может быть использован при лечении НАСГ, однако его при-

менение в качестве препарата первой линии не рекомендуется [95].

Использование антиоксидантов в качестве потенциального средства для лечения НАСГ основано на гипотезе, что окислительный стресс является ключевым фактором в патогенезе развития стеатогепатита и фиброза печени. Исследована эффективность нескольких препаратов, в том числе витамина Е, витамина С, комбинации витаминов Е и С [103], пробукола [104, 105], N-ацетилцистеина и др. [106, 107]. В ряде исследований оценивали эффективность сочетания антиоксидантов с другими видами терапии (например, с инсулиновыми сенситайзерами). Однако ни один из антиоксидантов, ни их комбинации не показали значимых результатов с точки зрения улучшения биохимических или гистологических показателей при НАСГ. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование антиоксидантов для лечения НАСГ.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) давно используется в качестве гепатопротекторного средства [108, 109], что подтверждает ее перспективность для лечения НАСГ. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена плейотропными свойствами: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим, статиноподобным. Кроме того, УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно в поврежденной печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния желчных кислот на клетки печени и желудочно-кишечный тракт [95]. Тем не менее в более крупных последующих рандомизирован-

ных контролируемых исследованиях не продемонстрировано улучшения гистологической структуры печени при НАСГ, за исключением уменьшения выраженности стеатоза печени [110, 111].

Результаты французского исследования высокодозированной УДХК показали значительное снижение уровней АЛТ сыворотки крови и маркера фиброза печени [112, 113]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени, дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса «интима – медиа» [95].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Описан их гиполлипдемический эффект. По некоторым данным, у больных НАЖБП ЭФЛ уменьшают выраженность стеатоза печени и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом шестимесячном исследовании с участием пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа наблюдалось улучшение гистологической структуры печени. ЭФЛ продемонстрировали высокую клиническую эффективность и хороший профиль безопасности при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по две капсулы три раза в день) в течение 12 недель [95].

S-аденозил-L-метионин (адметионин) образуется из двух аминокислот – аденозина и метионина в процессе АТФ-зависимой реакции и участвует в трех основных биохимических процессах в организме: транسمетилировании, транссульфурировании и трансаминировании. В ре-



акциях трансметилирования, 85% которых протекает в печени, адеметионин – донор для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. В эксперименте показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза фосфатидилохолина и образования липопротеинов очень низкой плотности, ответственных за элиминацию триглицеридов и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием НАЖБП. Тем не менее убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. Препараты адеметионина в клинической практике применяют в дозе 800–1600 мг/сут (таблетирован-

ные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения) [95].

Другие лекарственные средства, которые продемонстрировали перспективность в исследованиях индуцированной НАЖБП на животных (блокаторы рецепторов к ангиотензину [114–116], бетаин [117], пентоксифиллин [118–122], натаглинид [123], римонабант [124, 125], пробиотик VSL#3 [126, 127], синтетический адипонектин [128], инфузия лептина и др. [129, 130]), не могут быть рекомендованы в качестве терапии НАСГ.

В настоящее время в литературе представлены неопровержимые доказательства влияния кишечной микробиоты и ее модуляции нутриентами на развитие метаболических нарушений. Возможность модуляции кишечной микробиоты с помощью анти-

биотиков, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, применения короткоцепочечных жирных кислот давно обсуждаются в клинической практике. Наиболее приоритетное направление в этой области – определение оптимальной композиции бактерий в кишечнике с учетом метаболической оценки, предотвращение чрезмерного поглощения энергии из пищи, сохранение барьерной функции кишечника и уменьшение транслокации воспалительных продуктов микробиоты [7, 131].

Таким образом, убедительным доказательством профилактики ассоциированных с ожирением заболеваний и осложнений, включая грозные (сердечно-сосудистые заболевания и рак), является модификация образа жизни, включающая диету для снижения массы тела и физическую нагрузку. ●

## Литература

- Интернет-сайт Всемирной организации здравоохранения. Вопросы здравоохранения. Ожирение // <https://www.who.int/topics/obesity/ru/>.
- Bray G., Kim K., Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obesity Reviews*. 2017. Vol. 18. № 7. P. 715–723.
- Yuen M., Earle R., Kadambi N. et al. A systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 obesity-associated disorders. Poster abstract presentation at: The Obesity Society Annual Meeting at ObesityWeek 2016. New Orleans, 2016.
- Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences // *Popul. Health Metr.* 2012. Vol. 10. № 1. P. 22.
- Интернет-сайт Всемирной организации здравоохранения: World Health Organization. Obesity and Overweight Factsheet no. 311 // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Интернет-сайт Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation) // <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>.
- Аметов А.С., Тертычная А.Е., Литвиненко В.М. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1.
- Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. № 21. P. 1925–1932.
- Dixon J.B. The effect of obesity on health outcomes // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316. № 2. P. 104–108.
- Интернет-сайт Гарвардской школы общественного здоровья им. Т.Х. Чана в г. Бостон (США) // <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-consequences/health-effects/>.
- Anderson T., Christoffersen P., Gludd C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical morphological and biochemical study // *Int. J. Obes.* 1984. Vol. 8. № 2. P. 107–115.
- Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey // *Dig. Dis. Sci.* 1995. Vol. 40. № 9. P. 2002–2009.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
- Patterson R.E., Frank L.L., Kristal A.R. et al. A comprehensive examination of health conditions associated with obesity in older adults // *Am. J. Prev. Med.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 385–390.
- Flint A.J., Rimm E.B. Commentary: obesity and cardiovascular disease risk among the young and old – is BMI the wrong benchmark? // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 1. P. 187–189.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9468. P. 1415–1428.
- Sundell J. Obesity and diabetes as risk factors for coronary artery disease: from the epidemiological aspect to the initial vascular mechanisms // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 1. P. 9–20.



18. Интернет-сайт Национального института рака (США). National Cancer Institute. Obesity and Cancer Risk // <https://www.cancer.gov/about-cancer/prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>.
19. Sato F, Tamura Y, Watada H. et al. Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 8. P. 3326–3329.
20. Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables // *Lancet Diabetes. Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 361–369.
21. Hjort R., Ahlqvist E., Carlsson P.O. et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study // *Diabetologia.* 2018. Vol. 61. № 6. P. 1333–1343.
22. Abdullah A., Peeters A., de Courten M., Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 3. P. 309–319.
23. Kim T.J., Shin H.Y., Chang Y. et al. Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 262. P. 191–197.
24. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
25. Whitman D.C., Wilson L.F. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: a global review // *Cancer Epidemiology.* 2016. Vol. 44. P. 203–221.
26. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G. et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature // *BMJ.* 2017. Vol. 356. № 8095. P. 1–10.
27. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 8. P. 794–798.
28. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // *Int. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 41. № 6. P. 1706–1718.
29. Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. № 8. P. 1395–1408.
30. Chen Y., Wang X., Wang J. et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. № 14. P. 2137–2145.
31. Campbell P.T., Newton C.C., Freedman N.D. et al. Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for US adults // *Cancer Research.* 2016. Vol. 76. № 20. P. 6076–6083.
32. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E. et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 129. № 7. P. 1708–1717.
33. Ma Y., Yang Y., Wang F. et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–16.
34. Интернет-сайт Всемирного фонда исследования рака. World Cancer Research Fund International/ American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Gallbladder Cancer. 2015 // <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Gallbladder-Cancer-2015-Report.pdf> Exit Disclaimer.
35. Li L., Gan Y., Li W. et al. Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: a meta-analysis of observational studies // *Obesity (Silver Spring).* 2016. Vol. 24. № 8. P. 1786–1802.
36. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 16. P. 1867–1872.
37. Luyckx F.H., Desai C., Thiry A. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22. P. 222–226.
38. Ranlov I., Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity // *Digestion.* 1990. Vol. 47. № 4. P. 208–214.
39. Park H.S., Kim M.W., Shin E.S. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver // *J. Korean Med. Sci.* 1995. Vol. 10. № 6. P. 414–421.
40. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // *Acta Med. Scand.* 1986. Vol. 220. № 1. P. 83–88.
41. Keum N., Greenwood D.C., Lee D.H. et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies // *J. Nat. Cancer Inst.* 2015. Vol. 107. № 2. P. 1–34.
42. Tee M.C., Cao Y., Warnock G.L. et al. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27. № 12. P. 4449–4456.
43. Tan H.H., Chang J.P.E. Non-alcoholic fatty liver disease // *Proc. Sing. Health.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 36–50.
44. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. Вып. 138. № 2. С. 22–37.
45. Elliott S.S., Keim N.L., Stern J.S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76. № 5. P. 911–922.
46. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. № 4. P. 537–543.
47. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 993–999.
48. Henry R.R., Crapo P.A., Thorburn A.W. Current issues in fructose metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 1991. Vol. 11. P. 21–39.
49. Terrier F., Vock P., Cotting J. et al. Effect of intravenous fructose on the P-31 MR spectrum of the liver: dose response in healthy volunteers // *Radiology.* 1989. Vol. 171. № 2. P. 557–563.

50. *Teff K.L., Elliott S.S., Tschop M. et al.* Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2963–2972.
51. *Shapiro A., Mu W., Roncal C. et al.* Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295. № 5. P. 1370–1375.
52. *Tiikkainen M., Bergholm R., Vehkavaara S. et al.* Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 3. P. 701–707.
53. *Suzuki A., Lindor K., St Saver J. et al.* Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 6. P. 1060–1066.
54. *Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M. et al.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 1. P. 80–86.
55. *Cortez-Pinto H., Jesus L., Barros H. et al.* How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 5. P. 816–823.
56. *Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R. et al.* Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47. № 5. P. 711–717.
57. *Capanni M., Calella F., Biagini M.R. et al.* Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 8. P. 1143–1151.
58. *Tanaka N., Sano K., Horiuchi A. et al.* Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. № 4. P. 413–418.
59. *Levy J.R., Clore J.N., Stevens W.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 3. P. 608–616.
60. *Sekiya M., Yahagi N., Matsuzaka T. et al.* Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 1529–1539.
61. *Koehler E., Watt K., Charlton M.* Fatty liver and liver transplantation // *Clin. Liver Dis.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 621–630.
62. *Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al.* Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 3. P. 683–688.
63. *Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R. et al.* Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a populationbased study // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 1791–1798.
64. *Church T.S., Kuk J.L., Ross R. et al.* Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 7. P. 2023–2030.
65. *Dengel D.R., Pratley R.E., Hagberg J.M. et al.* Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men // *J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 81. № 1. P. 318–325.
66. *Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. et al.* The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 8. P. 611–619.
67. *Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al.* Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1673–1679.
68. *Schenk S., Horowitz J.F.* Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 6. P. 1690–1698.
69. *Schafer S., Kantartzis K., Machann J. et al.* Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance // *Eur. J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 37. № 7. P. 535–543.
70. *Torres D.M., Harrison S.A.* Diagnosis and therapy of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 6. P. 1682–1698.
71. *Huang M.A., Greenson J.K., Chao C. et al.* One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1072–1081.
72. *Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R. et al.* A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1617–1623.
73. *Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O. et al.* A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 21. P. 2082–2090.
74. *Yancy W.S. Jr., Olsen M.K., Guyton J.R. et al.* A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. № 10. P. 769–777.
75. *Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 9. P. 859–873.
76. *Skarfors E.T., Wegener T.A., Lithell H., Selinus I.* Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years // *Diabetologia.* 1987. Vol. 30. № 12. P. 930–933.
77. *Rucker D., Padwal R., Li S.K. et al.* Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // *BMJ.* 2007. Vol. 335. № 7631. P. 1194–1199.
78. *Heymsfield S.B., Segal K.R., Hauptman J. et al.* Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 1321–1326.
79. *Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 8. P. 1288–1294.
80. *Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L.* XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2





- diabetes in obese patients // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. P. 155–161.
81. Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 6. P. 623–628.
82. Hussein O., Grosovski M., Schlesinger S. et al. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 10. P. 2512–2519.
83. Harrison S.A., Ramrakhiani S., Brunt E.M. et al. Orlistat in the treatment of NASH: a case series // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 4. P. 926–930.
84. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E. et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 5. P. 639–644.
85. Интернет-сайт Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США/US Food and Drug Administration; Orlistat (marketed as Alli and Xenical) // <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180076.htm>.
86. Sabuncu T., Nazligul Y., Karaoglanoglu M. et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Rom. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 12. № 3. P. 189–192.
87. Интернет-сайт Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США/US Food and Drug Administration; Early communication about an ongoing safety review of Meridia (sibutramine hydrochloride) // <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
88. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
89. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1082–1090.
90. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 537–544.
91. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD005166.
92. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B. et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 44. № 7. P. 853–860.
93. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
94. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 172–182.
95. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
96. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 1. P. 100–110.
97. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 22. P. 2297–2307.
98. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J. et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. № 12. P. 1107–1115.
99. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1176–1184.
100. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. № 4. P. 1008–1017.
101. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 1. P. 188–196.
102. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, openlabel trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
103. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2485–2490.
104. Merat S., Malekzadeh R., Sohrabi M.R. et al. Probucol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-label study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 36. № 3. P. 266–268.
105. Merat S., Aduli M., Kazemi R. et al. Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53. № 8. P. 2246–2250.
106. De Oliveira C.P., Stefano J.T., de Siqueira E.R. et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatol. Res.* 2008. Vol. 38. № 2. P. 159–165.
107. Gulbahar O., Karasu Z.A., Ersoz G. et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with n-acetylcysteine // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. № 4. P. A1444.
108. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3. № 6. P. 318–328.

109. *Bellentani S.* Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 17. № 2. P. 137–140.
110. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 3. P. 770–778.
111. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 12. P. 1537–1543.
112. *Poynard T., Morra R., Halfon P. et al.* Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease // *BMC Gastroenterol.* 2007. Vol. 7. № 40. P. 1–11.
113. *Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al.* Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *BMC Gastroenterol.* 2006. Vol. 6. № 6. P. 1–13.
114. *Wei Y., Clark S.E., Morris E.M. et al.* Angiotensin II-induced nonalcoholic fatty liver disease is mediated by oxidative stress in transgenic TG(mRen2)27(Ren2) rats // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49. № 3. P. 417–428.
115. *Sugimoto K., Qi N.R., Kazdova L. et al.* Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis // *Hypertension.* 2006. Vol. 47. № 5. P. 1003–1009.
116. *Hirose A., Ono M., Saibara T. et al.* Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2007. Vol. 45. № 6. P. 1375–1381.
117. *Barak A.J., Beckenhauer H.C., Junnila M., Tuma D.J.* Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty infiltration // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993. Vol. 17. № 3. P. 552–555.
118. *Yalniz M., Bahcecioglu I.H., Kuzu N. et al.* Amelioration of steatohepatitis with pentoxifylline in a novel nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 9. P. 2380–2386.
119. *Koppe S.W., Sahai A., Malladi P. et al.* Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 41. № 4. P. 592–598.
120. *Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D.* A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 12. P. 2365–2368.
121. *Satapathy S.K., Garg S., Chauhan R. et al.* Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 10. P. 1946–1952.
122. *Rinella M.E., Koppe S., Brunt E.M. et al.* Pentoxifylline improves ALT and histology in patients with NASH: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. № 1. P. A88–A89.
123. *Morita Y., Ueno T., Sasaki N. et al.* Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes // *Hepatogastroenterology.* 2005. Vol. 52. № 65. P. 1338–1343.
124. *Despres J.P., Golley A., Sjostrom L.* Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 20. P. 2121–2134.
125. *Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M. et al.* Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 7. P. 761–775.
126. *Solga S.F., Diehl A.M.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. № 5. P. 681–687.
127. *Loguercio C., Federico A., Tuccillo C. et al.* Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. № 6. P. 540–543.
128. *Xu A., Wang Y., Keshaw H. et al.* The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. № 1. P. 91–100.
129. *Oral E.A., Simha V., Ruiz E. et al.* Leptin-replacement therapy for lipodystrophy // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 8. P. 570–578.
130. *Ebihara K., Kusakabe T., Hirata M. et al.* Efficacy and safety of leptin replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 2. P. 532–541.
131. *Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Кунаева В.А.* Микрофлора желудочно-кишечного тракта и ожирение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Вып. 139. № 3. С. 7983.

## Obesity as the Omni-Factor for Serious Diseases

Ye.V. Stepanova, PhD, I.D. Loranskaya, MD, PhD, Prof., L.G. Rakitskaya, PhD, L.D. Mamedova, PhD

*Russian Medical Academy for Continuing Professional Education*

Contact person: Yelena V. Stepanova, gmunden2011@yandex.ru

*The rise in obesity has become an epidemic. Obesity is a significant factor in setting the likelihood of developing a number of serious diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, nonalcoholic steatohepatitis, cancer and death from them. The results of recent research works that reveal new links of obesity with a number of serious diseases, give reason to consider obesity as an omni risk-factor for the development of them.*

**Key words:** obesity, omni risk-factor for diseases