

4. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
5. Akcun S., Osal G., Berberoglu N., Memioglu N. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1995. — Vol. 37. — P. 347–351.
6. Argyropoulou M., Perignon F., Brauner R., Brunelle F. // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120. — P. 886–891.
7. Buchfelder M., Brockmeier S., Pichl J. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1989. — Vol. 21. — P. 573–576.
8. Cacciari E., Zucchini S., Ambrosetto P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 767–771.
9. Cameron F. J., Khadilkar V. V., Stanhope R. // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 158. — P. 97–102.
10. Chen S., Leger J., Garel C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 2408–2413.
11. Chilton L. A., Dorst J. P., Garn S. M. // *Am. J. Radiol.* — 1983. — Vol. 140. — P. 797–801.
12. Costigan D. C., Daneman D., Harwood-Nash D., Holland F. J. // *Clin. Pediatr.* — 1983. — Vol. 23. — P. 437–440.
13. Craft W. H., Underwood L. E., Van Wyk J. J. // *J. Pediatr.* — 1980. — Vol. 96. — P. 397–402.
14. Dattani M. T., Martinez-Barbera J. P., Thomas P. Q. et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 125–133.
15. Dattani M., Brickman J., Tyrrell R. et al. // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 32.
16. Dattani M. // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 6–7.
17. Dawod S. T., Isseh N. M., Kalantar S. M. et al. // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1984. — Vol. 39. — P. 473–479.
18. Di Chiro G., Nelson K. B. // *Am. J. Roentgenol.* — 1962. — Vol. 87, N 6. — P. 989–1008.
19. Di Natale B., Scotti G., Pellini C. et al. // *Pediatrician.* — 1987. — Vol. 14. — P. 246–252.
20. Ekster A. D., Chen M. Y. M., Williams D. W. III, Key L. L. // *Radiology.* — 1990. — Vol. 174. — P. 681–685.
21. Fluck C., Deladoey J., Rutishauser K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3727–3734.
22. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E. et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 77, N 5. — P. 360–365.
23. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2601–2604.
24. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E.-I. et al. // *Pituitary.* — 1998. — Vol. 1. — P. 45–49.
25. Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E.-I. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 174, N 2. — P. 555–559.
26. Growth Hormone Therapy in KIGS — 10 Years' Experience / Eds M. B. Ranke, P. Wilton. — Heidelberg; Leipzig, 1999.
27. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* — 1991. — Vol. 125. — P. 342–347.
28. Hayakawa K., Konishi Y., Matsuda T. et al. // *Radiology.* — 1989. — Vol. 172. — P. 171–177.
29. Ichiyama T., Hayashi T., Nishikawa M., Furukawa S. // *Brain Dev.* — 1996. — Vol. 18, N 3. — P. 234–235.
30. Kaufman B. A., Kaufman B., Mapstone T. B. // *Pediatr. Neurol.* — 1988. — Vol. 14. — P. 140–144.
31. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // *Pediatr. Radiol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 229–235.
32. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73, N 1. — P. 79–83.
33. Maghnie M., Larizza D., Triulzi F. et al. // *Horm. Res.* — 1991. — Vol. 35. — P. 104–108.
34. Maghnie M., Genovese E., Villa A. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 281–290.
35. Martinez M., Martinez A., Martinez P. T. et al. // *An. Med. Interna.* — 1996. — Vol. 13. — P. 584–588.
36. Marwaha R., Menon P. S. N., Jena A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 654–659.
37. Parks J. S., Adess M. E., Brown M. R. // *Acta Paediatr.* — 1997. — Suppl. 423. — P. 28–32.
38. Pellini C., Natale B., Angelis R. D. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 149. — P. 536–541.
39. Pfaffle R. // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 4–5.
40. Scotti G., Triulzi F., Chiumello G., Di Natale B. // *Acta Paediatr.* — 1989. — Suppl. 356. — P. 5–14.
41. Scotti G., Triulzi F., Pieralli S. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 6, N 3–4. — P. 345–356.
42. Shulman D. I., Martinez C. R., Bercu B. B., Root A. W. // *J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 108. — P. 540–544.
43. Surtees R., Adams J., Price D. et al. // *Horm. Res.* — 1987. — Vol. 28. — P. 5–12.
44. Talvensaari K., Lanning M., Paakko E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 4. — P. 1122–1127.
45. Towbin R. B., Charron M., Meza M. P. // *Pediatric Endocrinology* / Ed. M. A. Sperling. — Philadelphia, 1996. — P. 549–561.
46. Triulzi F., Scotti G., Natale B. et al. // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 93. — P. 409–416.
47. Vanelli S., Avataneo T., Benso L. et al. // *Acta Paediatr.* — 1993. — Vol. 82. — P. 155–161.
48. Wilkinsow R. A., Duck S. C., Gager W. E., Daniels D. L. // *Am. J. Dis. Child.* — 1982. — Vol. 136. — P. 245–247.
49. Wu W., Cogan J. D., Pfaffle R. W. et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 147–149.
50. Zucchini S., Ambrosetto P., Carla G. et al. // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 1382–1385.

Поступила 11.11.2000

© А. М. МКРТУМЯН, 2002

УДК 616.379-008.64-06:616-056.52]-085

А. М. Мкртумян

НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФПО ММА им. И. М. Сеченова

Роль ожирения как фактора риска в развитии сахарного диабета (СД) типа 2 не вызывает сомнений. Обнаружена тесная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и частотой развития СД как у мужчин, так и у женщин [2, 3]. Особенно это проявляется при избыточном накоплении висцерального жира [1], поскольку при таком распределении жировой ткани наблюдается выраженная инсулинорезистентность [4]. В последнее время изучена роль липолитических процессов в висцеральной жировой ткани в патогенезе гипергликемии, гиперинсулинемии и дислипидемии [5]. В свою очередь каждый из перечисленных факторов является составляющим синдрома инсулинорезистентности и

сопряжен с высоким риском кардиоваскулярной патологии [23].

В происхождении инсулинорезистентности участвуют как генетические факторы, так и гиподинамия, масса тела, масса жировой ткани и ее распределение. В развитии инсулинорезистентности принимают участие как подкожные и висцеральные депо жира, так и недавно описанное депо жировой ткани, располагающееся в скелетных мышцах [10]. Экспериментально доказано, что при использовании диеты с высоким содержанием жира происходит накопление триглицеридов, в основном в скелетных мышцах и печени, а не в жировой ткани. D. Рап и соавт., изучая мышечные биоптаты, обнаружили

прямую корреляцию между содержанием липидов в мышцах и инсулинорезистентностью [20]. Липиды могут накапливаться в адипоцитах между волокнами скелетных мышц, а также внутри самих миоцитов, причем в последнем случае происходит нарушение инсулинзависимого поглощения глюкозы тканями [9]. Патогенез СД типа 2, помимо инсулинорезистентности, предполагает и наличие секреторного дефекта инсулина. Можно предположить, что внутриклеточное накопление жира, действительно, приводит к нарушению секреции инсулина. Имеется подтверждение о том, что высокое содержание липидов в β -клетках вызывает нарушение секреции инсулина [13].

Наконец, есть достаточно оснований предполагать, что инсулинорезистентность непосредственно связана со структурой питания и избыточным потреблением жиров [10]. Общеизвестна роль избыточного потребления жиров в развитии ожирения, с которым тесно коррелирует показатель маркера инсулинорезистентности — гиперинсулинемия [17, 18]. В некоторых исследованиях даже обнаружена достоверная корреляция между количеством потребляемых жиров и чувствительностью к инсулину, не зависящая от ИМТ [10]. D. Maгon и соавт. при обследовании 215 мужчин без СД типа 2, но с установленной ИБС выявили прямую корреляцию между повышенным потреблением насыщенных жирных кислот и уровнем инсулина натощак независимо от массы тела [16]. Результаты этих экспериментальных работ позволяют понять механизмы улучшения обмена углеводов, жиров, артериального давления (АД) при снижении массы всего на 5–10% от исходной. Достаточно сказать, что снижение массы тела на 1 кг увеличивает ожидаемую продолжительность жизни больного СД типа 2 с ИМТ > 25 кг/м² в среднем на 3–4 мес [14], а у лиц с ожирением без диабета уменьшает риск его развития на 30% [24]. Однако у больных СД типа 2 добиться снижения массы лишь повышением физических нагрузок и соблюдением диеты чрезвычайно сложно, а чаще невозможно. В прошлом применяли различные препараты для снижения массы тела у данной категории больных, но это было неэффективно [19, 21], а большинство используемых препаратов были аноректиками с побочным влиянием на сердечно-сосудистую и другие системы, что ограничивало их использование [15]. В свете полученных данных о патогенезе инсулинорезистентности особый интерес вызывает ксеникал (орлистат), являющийся ингибитором желудочно-кишечной и панкреатической липазы и тем самым ограничивающий всасывание жиров, съеденных с пищей.

Мысль о возможном положительном влиянии ксеникала на снижение массы тела у больных СД типа 2 была реализована во время клинического испытания препарата III фазы в США. В ходе годичного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (рис. 1) было выявлено, что пациенты, получавшие ксеникал, за 1 год снизили массу тела на 6,2% от исходной, что со-

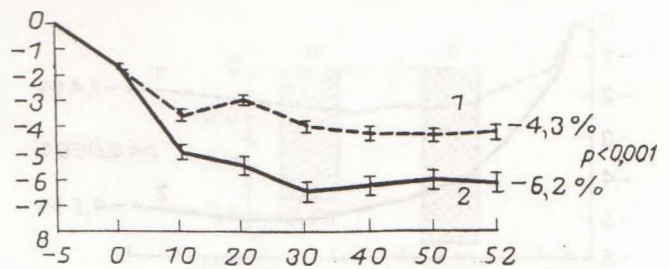


Рис. 1. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2 с ожирением.

1 — плацебо ($n = 159$); 2 — ксеникал 120 мг ($n = 163$). По оси ординат — изменение массы тела (в %); по оси абсцисс здесь и на рис. 2, 3, 6, 9 — длительность терапии (в нед.).

проводилось улучшением таких метаболических показателей, как уровень общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гликемия натощак и HbA_{1c} . Для сравнения, среднее снижение массы у больных СД типа 2 в группе плацебо практически не влияло на указанные показатели [8]. Кроме того, по сравнению с группой плацебо вдвое больше больных, получавших ксеникал, снизили массу тела на 5% и более от исходной (23 и 49% соответственно). Основной целью лечения СД является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, в то же время не менее важно улучшение других метаболических факторов риска, дислипидемии и артериальной гипертензии. Американское исследование [8] показало, что лечение ксеникалом больных СД типа 2 сопровождалось достоверно большим снижением уровней общего холестерина ($p < 0,001$), холестерина ЛПНП ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,05$), аполипопротеина В ($p < 0,001$) и соотношения ЛПНП/липопротеины высокой плотности ($p < 0,001$). В 6-месячном испанском исследовании у больных, получавших ксеникал, отмечалось достоверно большее снижение как систолического ($p = 0,004$), так и диастолического ($p = 0,004$) АД по сравнению с контрольной группой. Эти обнадеживающие данные послужили основой для дальнейших целенаправленных исследований по влиянию ксеникала на снижение массы, углеводный и липидный обмен у больных СД типа 2. С клинической точки зрения степень улучшения компенсации СД типа 2 при лечении ксеникалом, по мнению исследователей, сопоставима с таковой в исследованиях такого сахарпонижающего препарата, как акарбоза [6, 7].

Хорошо известно, что подавляющее большинство больных СД типа 2 для компенсации углеводного обмена нуждаются в сахарпонижающих препаратах. Как правило, они получают пероральные препараты, преимущественно производные сульфонилмочевины или бигуанид, а также инсулин как в виде монотерапии, так и в комбинации. Лечение инсулином и производными сульфонилмочевины у большинства больных приводит к прибавке в массе, что усугубляет инсулинорезистентность. Более привлекательным для больных СД типа 2 и ожирением является

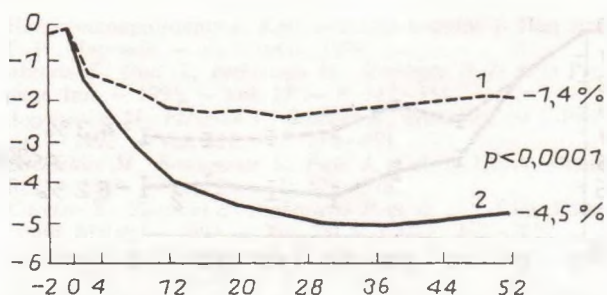


Рис. 2. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, получающих метформин.

Здесь и на рис. 3—5: 1 — метформин + плацебо + диета ($n = 254$); 2 — метформин + ксеникал + диета ($n = 249$). По оси ординат — среднее изменение массы тела (%).

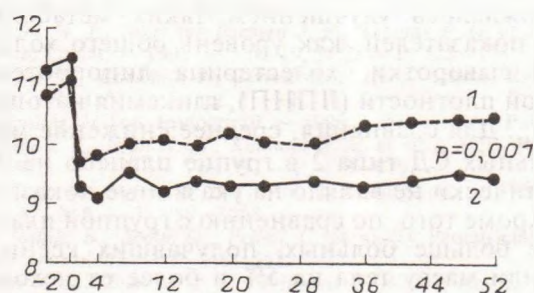


Рис. 3. Показатели гликемии натощак у больных, лечившихся комбинацией метформина с ксеникалом.

По оси ординат — уровень гликемии натощак (в ммоль/л).

метформин, который снижает эндогенную продукцию глюкозы и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует поддержанию массы тела и даже вызывает ее незначительное снижение за счет анорексигенного эффекта [11]. В связи с этим большой интерес представляют результаты применения ксеникала у больных ожирением и СД типа 2, получавших метформин. Исследование было одногодичным, многоцентровым, рандомизированным и плацебо-контролируемым. Критериями включения в исследование были возраст 40—65 лет, ИМТ 28—43 кг/м², Hb A_{1c} 7,5—12%, лечение метформином в дозе 1000—2550 мг/сут в несколько приемов в течение как минимум 6 нед до включения в исследование. Основными критериями исключения из исследования являлись изменение характера противодиабетической терапии в течение 12 нед до начала исследования, лечение инсулином или сенситайзерами инсулина (тиазолидиндион). В течение всего года пациенты придерживались умеренной гипокалорийной диеты (суточный дефицит 600 ккал, 30% калоража в виде жиров). Всего в исследование были включены 503 пациента (249 получали ксеникал, метформин и диету, 254 составили контрольную группу, которая получала плацебо, метформин и диету). Изучая динамику массы тела, можно отметить, что через год в группе пациентов, получавших ксеникал, метформин и диету, наступило достоверно большее снижение массы тела по сравнению с контрольной (рис. 2). На 5% и более похудели вдвое больше пациентов из группы получавших ксеникал, чем из группы плацебо (39 и

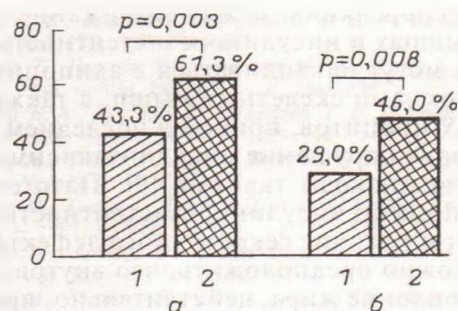


Рис. 4. Показатели Hb A_{1c} у больных, лечившихся комбинацией метформина с ксеникалом.

По оси ординат — % больных; по оси абсцисс — снижение уровня Hb A_{1c}: а — ≥ 0,5%; б — ≥ 1%.

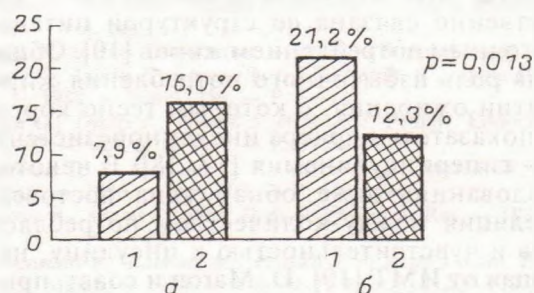


Рис. 5. Снижение потребности в метформине у больных СД типа 2, получающих ксеникал.

По оси ординат — % больных; по оси абсцисс: а — уменьшение потребности в метформине; б — повышение потребности в метформине.

16% соответственно), а на 10% и более — вдвое больше (14 и 4% соответственно).

Известно, что уже одно снижение массы тела играет важнейшую роль в лечении СД типа 2 у тучных пациентов. Похудение сопровождается уменьшением выработки глюкозы в печени, снижением уровня гликемии натощак, повышением секреции инсулина и улучшением чувствительности к инсулину [12]. Однако следует отметить, что результаты данного исследования однозначно доказали, что лечение больных СД типа 2 с ожирением ксеникалом в сочетании с диетой и метформином приводит к более выраженному улучшению углеводного обмена, чем применение только диеты и метформина. Так, среднее снижение гликемии натощак в группе получавших ксеникал составило -2,02 ммоль/л при -0,69 ммоль/л в группе плацебо (рис. 3). На этом фоне отмечено снижение уровня Hb A_{1c}, причем более чем на 0,5% у 61,3% пациентов, леченных ксеникалом, и у 43,3% получавших плацебо, а на 1% и более — у 46 и 29% соответственно (рис. 4). При лечении ксеникалом снижение потребности в метформине наблюдалось в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (рис. 5).

У пациентов, получавших ксеникал, статистически достоверно по сравнению с контрольной группой снизились показатели общего холестерина ($p < 0,0001$), холестерина ЛПНП ($p = 0,04$) и систолического АД ($p = 0,0173$).

В другом годичном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

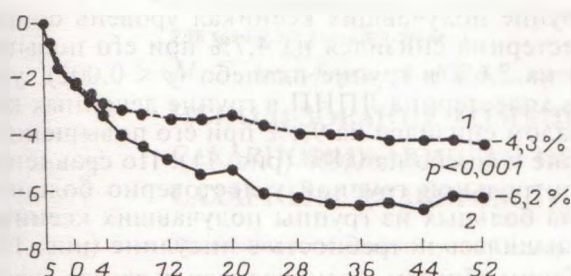


Рис. 6. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, получающих препараты сульфонилмочевины.

1 — плацебо + диета ($n = 159$); 2 — ксеникал + диета ($n = 162$). По оси ординат — снижение массы тела (%).

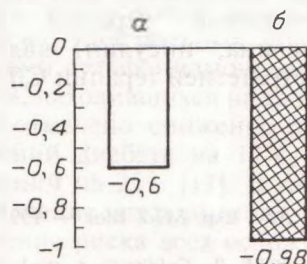


Рис. 7. Показатели гликемии натощак у больных, лечившихся комбинацией препаратов сульфонилмочевины с ксеникалом.

Здесь и на рис. 8: а — контрольная группа; б — ксеникал 120 мг 3 раза в сутки. По оси ординат — изменение гликемии натощак (в ммоль/л).

изучали влияние ксеникала на массу тела и метаболизм у больных СД типа 2 с ожирением, получающих препараты сульфонилмочевины. В это исследование был включен 321 пациент (162 наряду с диетой и препаратами сульфонилмочевины получали ксеникал, 159 составили контрольную группу, которая получала плацебо, диету и препараты сульфонилмочевины). К концу исследования процент снижения массы тела в группе получавших ксеникал был достоверно больше ($p < 0,001$), чем в группе плацебо (рис. 6). В группе пациентов, получавших ксеникал, похудение более чем на 5% и на 10% от исходной массы, отмечалось у достоверно большего числа больных, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), несмотря на то что больные, получающие препараты сульфонилмочевины, склонны к прибавке массы тела. В группе получавших ксеникал наблюдалось достоверно большее снижение гипергликемии натощак (рис. 7) и уровня гликированного гемоглобина (рис. 8). Особое значение имело улучшение компенсации углеводного обмена, сопровождавшееся уменьшением потребности в препаратах сульфонилмочевины в обеих терапевтических группах. Однако в группе получавших ксеникал это уменьшение было гораздо более выраженным ($p = 0,002$), чем в группе плацебо. Через 1 год приема ксеникала концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p < 0,05$) достоверно уменьшились по сравнению с таковыми в контрольной группе.

В повседневной практике все большее число больных СД типа 2 переводят на инсулинотерапию. Частично это обусловлено естественным те-

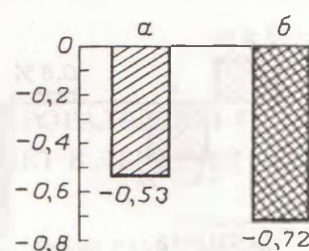


Рис. 8. Показатели Hb A_{1c} у больных, лечившихся комбинацией препаратов сульфонилмочевины с ксеникалом.

По оси ординат — изменение уровня Hb A_{1c} (%).

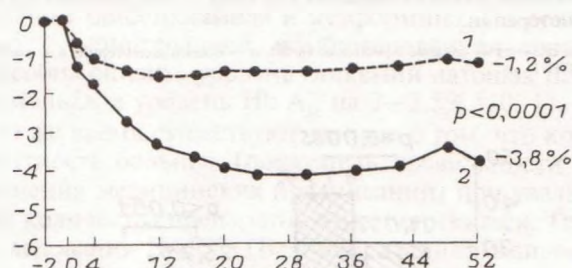


Рис. 9. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, находящихся на инсулинотерапии.

Здесь и на рис. 10—12: 1 — плацебо + инсулин + диета ($n = 269$); 2 — ксеникал + инсулин + диета ($n = 266$).

По оси ординат — среднее изменение массы тела (%).

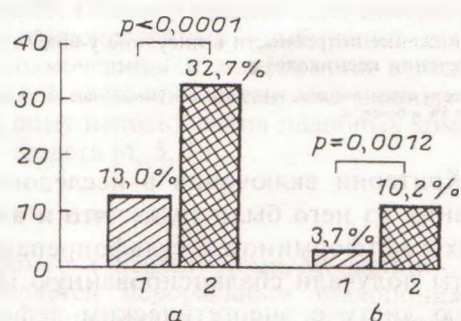


Рис. 10. Снижение массы тела больных СД типа 2, получающих комбинированную терапию инсулином и ксеникалом.

По осям ординат здесь и на рис. 12 — % больных; по оси абсцисс — снижение массы тела: а — > 5%, б — > 10%.

чением СД, предполагающим прогрессирующее снижение секреции эндогенного инсулина, с другой стороны, неэффективностью пероральной сахарпонижающей терапии. В США около 25% больных СД типа 2 лечат инсулином [22], однако часто у них наблюдаются прибавка в массе и периферическая гиперинсулинемия. Это может сопровождаться гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией.

D. Kelley (2000 г.) считает, что поддержание массы тела представляет собой реальную проблему у больных СД типа 2 с избыточной массой тела или ожирением, получающих инсулин. Влияние ксеникала в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой на динамику массы тела, углеводный обмен и другие показатели было изучено у тучных больных СД типа 2, получающих инсулин в ходе годичного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследо-

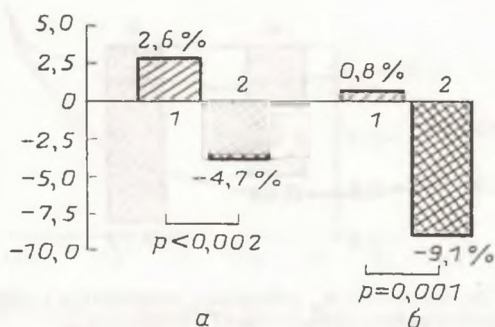


Рис. 11. Влияние ксеникала на уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у больных СД типа 2, находящихся на инсулинотерапии.

По оси ординат — среднее изменение (%). а — общий холестерин; б — холестерин ЛПНП.

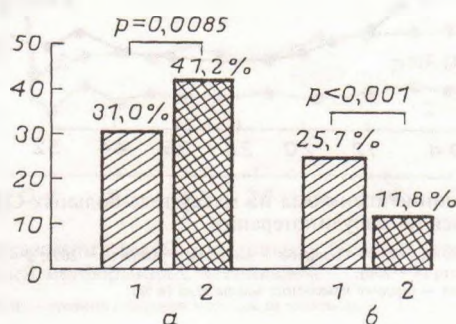


Рис. 12. Снижение потребности в инсулине у больных СД типа 2 при лечении ксеникалом.

По оси абсцисс — изменение дозы инсулина: а — уменьшение на 5% и более; б — повышение на 5% и более.

вания. Критерии включения в исследование и исключения из него были те же, что и в исследованиях с метформином и сульфопрепаратами. Пациенты получали сбалансированную гипокалорийную диету с энергетическим дефицитом 600 кккал/сут, доля жиров в суточном рационе не превышала 30%.

В исследование было включено 535 пациентов, из которых после рандомизации 266 вошло в группу получавших ксеникал, диету и инсулин, а 269 составили контрольную группу (плацебо, диета и инсулин). Среднее снижение массы тела через 1 год лечения в группе получавших ксеникал было достоверно больше ($p < 0,0001$), чем в контрольной группе (рис. 9), причем терапия ксеникалом снижала массу тела на 5% и более, а также на 10% и более у большего числа больных СД типа 2, получавших инсулинотерапию, по сравнению с группой плацебо (рис. 10). Пациенты, получавшие ксеникал, имели более значительное снижение уровня как HbA_{1c} ($p = 0,0021$), так и гликемии натощак (-1,63 и -1,08 ммоль/л соответственно; $p = 0,0219$) по сравнению с контрольной группой. Особый интерес в этом исследовании представляют результаты липидного обмена в обеих группах с учетом инсулинотерапии.

В группе получавших ксеникал уровень общего холестерина снизился на 4,7% при его повышении на 2,6% в группе плацебо ($p < 0,002$), уровень холестерина ЛПНП в группе леченных ксеникалом снизился на 9,1% при его повышении в группе плацебо на 0,8% (рис. 11). По сравнению с контрольной группой у достоверно большего числа больных из группы получавших ксеникал уменьшилась потребность в инсулине (рис. 12).

Таким образом, ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных СД типа 2 независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению массы тела, улучшению углеводного и липидного обмена, показателю АД. Назначение ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии СД типа 2 у тучных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorntorp P. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1993. — Vol. 334. — P. 279–285.
2. Chan J. M., Rimm E. B., Golditz G. A. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 961–969.
3. Colditz G., Willet W., Rotntzky A., Manson J. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 481–486.
4. Despres J. // Nutrition. — 1993. — Vol. 9. — P. 452–459.
5. Frayn K. N., Williams C. M., Arner P. // Clin. Sci. — 1996. — Vol. 90. — P. 243–253.
6. Hoffman J., Spengler M. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 561–566.
7. Hoffman J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — P. 483–490.
8. Hollander P. A., Elbein S. C., Hirsch I. B. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 1288–1294.
9. Jacob S., Machann, Reft K. // Diabetes. — 1999. — Vol. 4. — P. 113–119.
10. Jacob S. // Ожирение: Актуальные вопросы. — 2001. — № 5. — С. 1–3.
11. Johansen K. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 33–37.
12. Kelley D. E., Wing R., Buonocore C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1287–1293.
13. Koyama K., Chen G., Lee Y., Unger R. H. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. E708–E713.
14. Lean M. E. J., Powrie J. K., Anderson A. S., Garthwaite P. H. // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7. — P. 228–233.
15. McCann U., Seiden L., Rubin L., Ricaurte G. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 278. — P. 666–672.
16. Maron D. J., Fair J. M., Haskell W. L. // Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 2020–2027.
17. Marshall J. A., Besseney D. H., Hamman R. F. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 430–438.
18. Mayer-Davis E. J., Monaco J. H., Hoen H. M. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 65. — P. 79–87.
19. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1907–1915.
20. Pan D. A., Lillioja S., Kriketos A. D. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 983–988.
21. Pi-Sunyer F. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 722–726.
22. UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
23. WHO Report. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. — Geneva, 1998.
24. Wing R., Koeske R., Epstein L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1749–1753.

Поступила 17.09.01