

Дыдышко Ю.В.^{1,2}, Шепелькевич А.П.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

Dydyshka Y.^{1,2}, Shepelkevich A.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

Ожирение: современные возможности лечения у взрослых

Obesity: Current Treatment Options in Adults

Резюме

В статье представлены сведения о распространенности ожирения и избыточной массы тела в различных странах мира с учетом половой принадлежности. Проанализированы современные возможности коррекции избыточной массы тела и при наличии сопутствующей патологии. Описаны подходы немедикаментозной терапии, основанной на модификации образа жизни с формированием привычек рационального питания и расширением адекватной физической активности. Отмечены критерии эффективности и неэффективности терапии. Приведены рекомендации по ведению дневника питания. Проанализированы особенности назначения лекарственных средств, зарегистрированных для лечения ожирения, перечислены противопоказания и вероятные побочные действия. Представлены данные о влиянии гормонов на массу тела с указанием возможных патогенетических механизмов. Описаны типы бариатрических операций, используемые для хирургического лечения ожирения. Указаны рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по наблюдению пациентов после радикального лечения.

Ключевые слова: ожирение, модификация питания, лекарственные средства для лечения ожирения, бариатрические операции.

Abstract

The article provides information on the prevalence of obesity and overweight in various countries of the world, taking into account gender. The modern possibilities of correction of overweight and obesity are analyzed taking into account concomitant pathologies. The approaches of non-drug therapy based on lifestyle modification with the formation of rational eating habits and the expansion of adequate physical activity are described. The criteria for the effectiveness and ineffectiveness of therapy are noted. Recommendations for maintaining a food diary are given. The features of prescribing drugs registered for the treatment of obesity are analyzed, taking into account contraindications and possible side effects. Data are presented on the effect of hormones on body weight indicating possible pathogenetic mechanisms. The types of bariatric surgery used for the surgical treatment of obesity are described. The recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the observation of patients after radical treatment are indicated.

Keywords: obesity, nutrition modification, drugs for obesity treatment, bariatric surgery.

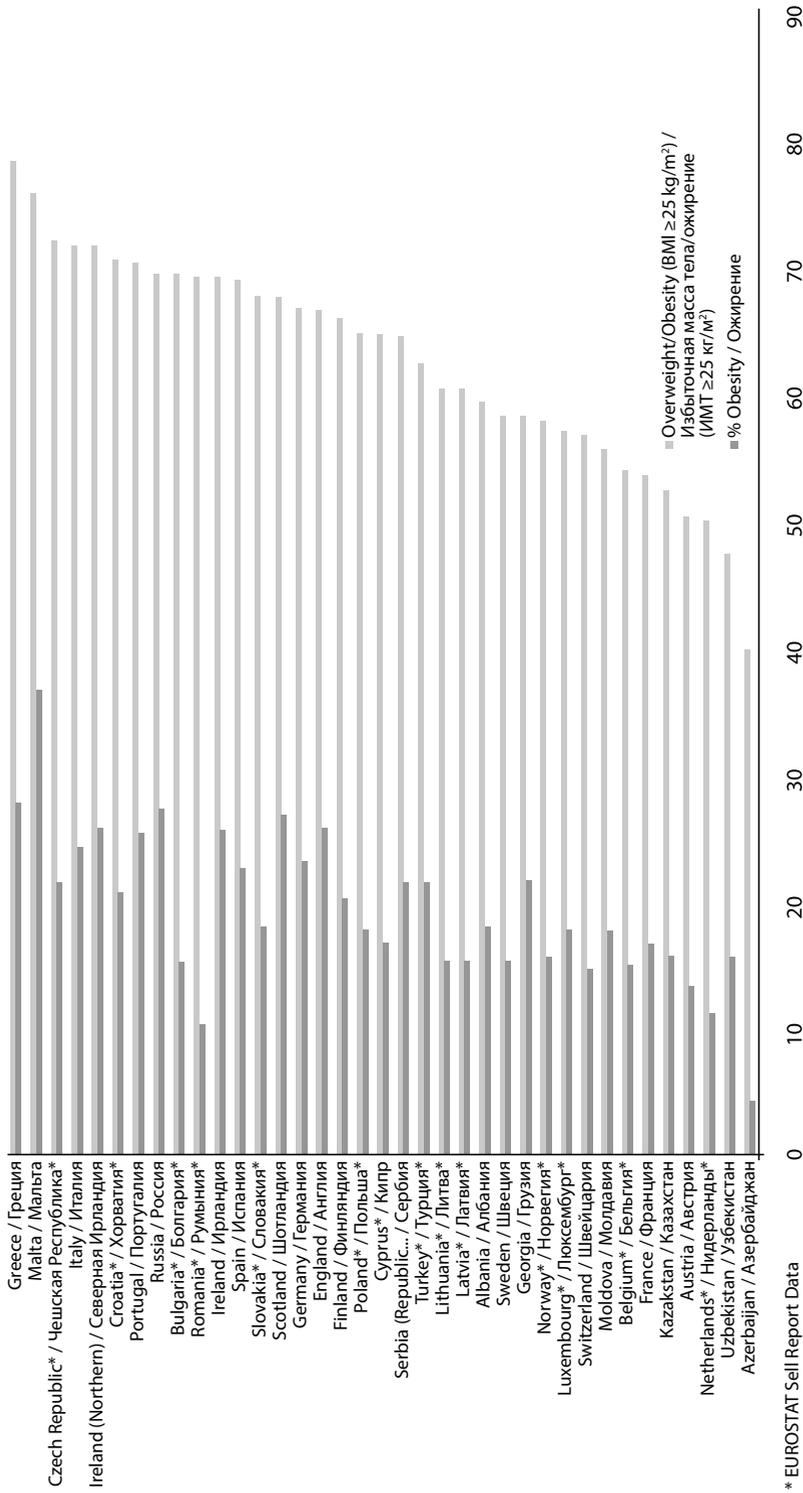


Рис. 1. Процент взрослых мужчин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, проживающих в странах европейского региона [3]

Fig. 1. Percentage of overweight and obese adult men residing in countries in the European Region [3]

Примечание: * данные самоотчета EUROSTAT.

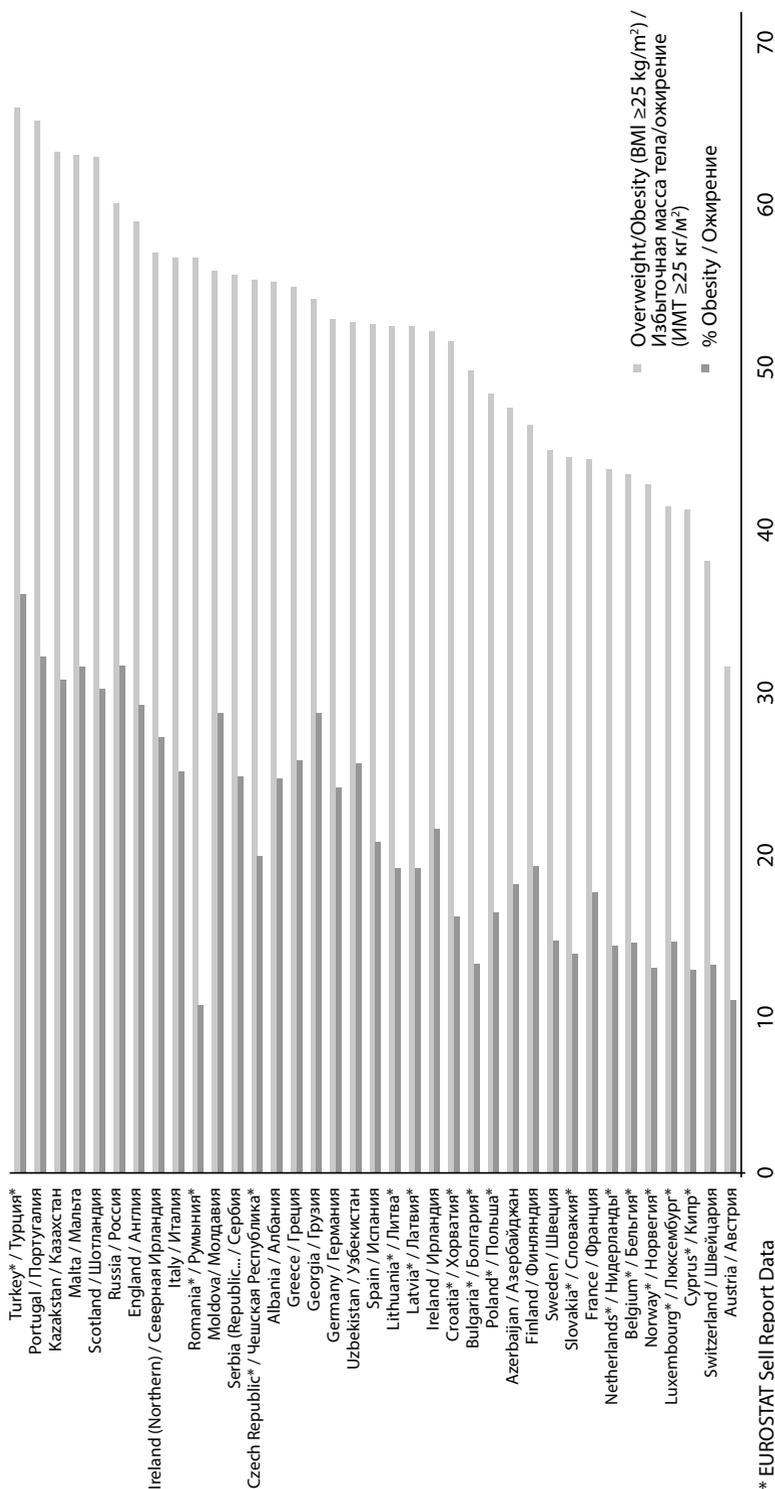


Рис. 2. Процент взрослых женщин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, проживающих в странах европейского региона [3]

Fig. 2. Percentage of overweight and obese adult women residing in countries in the European Region [3]

Примечание: * данные самоотчета EUROSTAT.

Человек все необходимые вещества получает из пищи, которая является источником энергии, макро- и микронутриентов. Состав пищевых продуктов оказывает влияние на самочувствие, эмоциональное состояние, физическое развитие, продолжительность жизни [1]. Обилие нездоровой пищи, переизбыток и нарушения пищевого поведения неизменно приводят к развитию различных заболеваний, в первую очередь, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, онкологии и патологии сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, ожирение – это хроническое, рецидивирующее многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме [2]. Распространенность заболевания варьирует от 5 до 40% в различных странах, что может быть обусловлено национальными традициями питания и ориентированностью системы здравоохранения на выявление избыточной массы тела и ожирения (рис. 1, 2) [3].

Под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Республике Беларусь в 2016–2017 годах впервые было проведено общенациональное исследование распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения в возрасте 18–69 лет [4]. Результаты оформлены в виде отчета Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016» [4].

По данным антропометрических измерений 60,6% населения имеют избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²), различий по полу не выявлено. Четверть респондентов (25,4%) имеют ожирение (ИМТ >30 кг/м²), при этом доля женщин с ожирением (30,2%) в полтора раза выше, чем мужчин (20,2%) (рис. 3) [4].

В целом среди всех респондентов средний ИМТ составил 27,0 кг/м² [4].

В Российской Федерации с сентября 2013 по февраль 2015 года проводилось исследование NATION, включившее 26 620 человек



Рис. 3. Структура категорий по индексу массы тела (%) в Республике Беларусь, STEPS 2016 [4]

Fig. 3. Category structure by body mass index (%) in the Republic of Belarus, STEPS 2016 [4]

и представлявшее собой национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование [5]. Анализ полученных данных показал, что доли участников с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), избыточной массой тела ($25 \leq ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) составили 34%, 35% и 31% соответственно. Распространенность ожирения у участников в возрасте ≥ 45 лет была значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$) [5].

Клиническая картина

Кроме эстетического дискомфорта избыточного отложения жиров в организме, социально-бытовых затруднений (при подборе большого размера одежды, пользовании общественным транспортом и др.), ожирение чревато развитием различных ассоциированных заболеваний и состояний: артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, кардиомегалия, сердечная недостаточность, тромбоз и тромбэмболические осложнения, альвеолярная гиповентиляция, гиперлипидемия, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и стеатогепатит, нарушение менструального цикла, артрозы, дефицит витамина D (рис. 4, адаптировано) [6].

Для **диагностики ожирения** рутинно используется ИМТ, согласно рекомендациям ВОЗ и другим национальным рекомендациям [7, 8].

Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2):

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$



Рис. 4. Патологии, ассоциированные с ожирением [6]

Fig. 4. Pathologies associated with obesity [6]

Таблица 1**Определение избыточной массы тела и степени ожирения с учетом ИМТ, ВОЗ, 1997 [9]**

Тип массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени	40,0 и более	Чрезвычайно высокий

Table 1**Determination of overweight and obesity taking into account BMI, WHO, 1997 [9]**

Body weight type	BMI, kg/m ²	Risk of concomitant diseases
Body mass deficiency	<18,5	Low (increased risk of other diseases)
Normal weight	18,5–24,9	Average
Overweight	25,0–29,9	Increased
Obesity 1 degree	30,0–34,9	High
Obesity 2 degree	35,0–39,9	Very high
Obesity 3 degree	40,0 and more	Extremely high

Классификация ожирения с учетом ИМТ представлена в табл. 1 [9].

Учитывая обширное количество изменений, сопутствующих избыточному накоплению жира в организме, при установлении диагноза «ожирение» необходимо выполнение следующих обследований [10, 11]:

- определение окружности талии и соотношения окружности талии к окружности бедер;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови с оценкой билирубина, ГГТП, АсАТ, АлАТ, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, КА, креатинина, мочевой кислоты;
- электрокардиограмма;
- УЗИ органов брюшной полости;
- пациентам с ИМТ выше 40 кг/м² рекомендуется определение уровня витамина D (25(OH)D) сыворотки крови и паратгормона [12, 13].

Для диагностики нарушений углеводного обмена всем пациентам необходимо исследование гликемии натощак и гликированного гемоглобина. По показаниям выполняется пероральный тест нарушения толерантности к глюкозе.

С целью исключения эндокринных причин ожирения рекомендуется всем пациентам проводить определение уровня тиреотропного гормона; исключить гиперкортицизм (короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона), гиперпролактинемия в соответствии с общепринятыми подходами к их диагностике [14, 15]. Для визуализации гормонально активных образований возможно выполнение КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ области гипофиза с контрастированием [14].

При наличии жалоб и клинической картины гипогонадизма выполняется исследование уровней тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [16].

Также целесообразна консультация (осмотр) врача – акушера-гинеколога, уролога, невролога, психиатра, хирурга, диетолога, кардиолога [10].

Лечение ожирения

Снижение массы тела показано всем пациентам, имеющим ожирение, а также пациентам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или с сопутствующим заболеванием, течение которого ассоциировано с ожирением. Пациентам с избыточной массой тела, у которых нет сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением, или факторов риска сердечно-сосудистых патологий, рекомендуется не допускать дальнейшего увеличения массы тела [10].

Целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения ассоциированных с ожирением заболеваний; поддержание достигнутого результата; улучшение качества жизни пациентов [17].

Целевым является снижение массы тела на 5–10% за 3–6 месяцев терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение сопутствующих заболеваний. Большую (15–20% или более) потерю массы тела можно рекомендовать для пациентов с $ИМТ \geq 35$ кг/м² при наличии коморбидной патологии [18–20].

Целесообразно обучение пациентов, направленное на модификацию образа жизни, квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе в групповом или индивидуальном порядке [21, 22].

Немедикаментозные методы лечения включают:

- рациональное питание;
- адекватную физическую нагрузку;
- вспомогательные методы физиотерапевтического лечения (общий массаж, душ Шарко, биомеханическая стимуляция и др. по назначению физиотерапевта).

Модификация питания. До начала лечения необходимо оценить состояние питания пациента, пищевые привычки и условия приема пищи. Это можно сделать с помощью дневника питания, который рекомендуется вести в течение недели, в том числе в выходные дни, поскольку обычно они различаются по характеру и режиму питания [23, 24].

В пищевом дневнике необходимо указывать:

- время каждого приема пищи, независимо от количества съеденного. Распространенной ошибкой является «ретроспективное» ведение дневника питания, когда пациент не отмечает еду в течение дня, а одновременно указывает продукты за сутки;
- размер порции. Количество пищи может быть представлено не только в граммах, но и наглядно (одна тарелка, половина стакана и т. д.);
- состав еды. Акцентируется внимание на компонентный состав, указанный на этикетках продуктов промышленного производства. По возможности, фиксируется процент жирности продуктов.

Ведение пищевого дневника позволит врачу корректировать советы по питанию, контролировать выполнение рекомендаций, пациент

реально оценит свои пищевые привычки и предпочтения, количество съедаемой пищи, что поможет сформировать осознанное отношение к еде. Изменение питания должно происходить постепенно. Рекомендуются по согласованию с пациентом постепенно убирать из рациона 1 или 2 высококалорийных блюда или заменять их на такой же по объему низкокалорийный продукт [21–24].

Необходимо правильно организовать режим питания: дробный, с 3 основными и 2 промежуточными приемами пищи. Основная доля калорийности пищевого рациона должна приходиться на 1-ю половину дня, ужинать следует не позднее 18–19 часов, за 3–4 часа до сна. Потребление жидкости ограничивают до 1,5 л в день, включая супы, соки, фрукты и т. д.

Немедикаментозная терапия (изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок) является основой лечения ожирения и первым, обязательным и постоянным этапом лечения ожирения [25].

Снижение массы тела достигается созданием дефицита 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола, сбалансированная по пищевым ингредиентам. Такое редуцирование калорийности приводит к уменьшению массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю. Темпы снижения массы тела сохраняются в течение 3–6 месяцев. В дальнейшем умеренное снижение массы тела приводит к уменьшению энергозатрат на 16 ккал/кг в сутки у мужчин и на 12 ккал/кг в сутки у женщин за счет уменьшения тощей массы, в результате чего потеря массы тела приостанавливается [25]. На этапе поддержания достигнутой массы тела рекомендована сбалансированная по пищевым ингредиентам эукалорийная диета. Ориентировочный суточный рацион у женщин составляет 1300–1500 ккал/сут; у мужчин – 1500–1700 ккал/сут [25, 26].

Большинство различных типов питания являются равноценными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона. Залог успеха диеты заключается в приверженности пациента к ее соблюдению. Голодание не рекомендуется в связи с отсутствием данных о его эффективности и безопасности в лечении ожирения в долгосрочной перспективе [27].

Физическая нагрузка определяется индивидуально в зависимости от степени ожирения и сопутствующей патологии под контролем частоты сердечных сокращений (табл. 2) [26].

Всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 минут в неделю, что эквивалентно ≥ 30 мин. в большинство дней [28, 29]. Более интенсивные физические нагрузки от 200 до 300 мин. в неделю могут быть рекомендованы для удержания веса в долгосрочной перспективе [29]. Комбинированное изменение образа жизни, включающее изменение питания в дополнение к физической активности, приводит к более значимому снижению массы тела по сравнению с лечением диетой или физическими нагрузками [29].

Медикаментозная терапия. Лекарственные средства для лечения ожирения по механизму действия можно отнести к следующим группам [23]:

Таблица 2
Диапазон умеренной и значительной интенсивности частоты сердечных сокращений с учетом возраста [26]

Возраст, лет	Интенсивность (частота сердечных сокращений, уд/мин)	
	Умеренная	Значительная
30	105–133	133–162
40	99–126	126–153
50	94–119	119–145
60	88–112	112–136
70	83–105	105–128
80	77–98	98–119

Table 2
Range of moderate and significant intensity of heart rate, taking into account age [26]

Age, years	Intensity (heart rate, beats/min)	
	moderate	significant
30	105–133	133–162
40	99–126	126–153
50	94–119	119–145
60	88–112	112–136
70	83–105	105–128
80	77–98	98–119

1. Центральное действия:
 - уменьшают потребление пищи (энергии) благодаря снижению аппетита (аноректики);
 - ускоряют насыщение при приеме пищи;
 - ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин;
 - ингибитор обратного захвата серотонина, норэпинефрина и допамина – субутрамина гидрохлорида моногидрат;
 - агонисты лептиновых рецепторов – аналоги лептина.
2. Периферического действия:
 - уменьшают поступление энергии за счет снижения всасывания питательных веществ в кишечнике (ингибитор кишечной липазы – орлистат);
 - уменьшают глюкозозависимую секрецию инсулина (агонист соматостатина – октреотид).

Особое внимание уделяется терапии сопутствующих ожирению заболеваний и состояний. Данные многочисленных исследований с высоким уровнем доказательности указывают на значительное увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [4, 5, 30].

Наличие у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) и инсулинорезистентности (синдром поликистозных яичников) определяет применение для лечения ожирения исходно антидиабетических препаратов, таких как метформин (препарат группы бигуанидов, ингибирует глюконеогенез в печени, улучшает периферическую чувствительность к инсулину) [23, 30] и лираглутид (препарат группы агонистов

глюкагоноподобного пептида 1, зарегистрирован в 2014 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Food and Drug Administration в дозе 3,0 мг в сутки для лечения ожирения) [31–33].

Назначение препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения, показано пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата [10]. Показаниями для применения лекарственных средств является значение ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или сопутствующей патологии [20, 31, 34].

Оценить эффективность медикаментозной терапии ожирения возможно через 3 месяца после начала лечения. Неэффективным можно считать снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев. Оценка безопасности лечения проводят спустя 1–3 месяца от момента назначения препарата и не реже, чем раз в 3 месяца, в дальнейшем [34].

Лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, проводится в рамках соответствующих стандартов согласно клиническим рекомендациям. Приоритетно назначение лекарственных препаратов, не влияющих на массу тела, или препаратов, способствующих ее снижению [10, 34].

Орлистат. В настоящее время в Республике Беларусь для лечения ожирения зарегистрирован орлистат (Фигурин, производитель Лекфарм, Беларусь). Периферическое действие препарата осуществляется за счет ингибирования желудочно-кишечной липазы в пределах желудочно-кишечного тракта [30, 35]. Препарат не обладает системными эффектами. Орлистат является специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз и препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей, создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела [36]. Ожидается, что орлистат способствует снижению гиперхолестеринемии независимо от степени снижения массы тела [36].

Начальная рекомендуемая доза – 180 мг в сутки внутрь с последующим увеличением до 360 мг в сутки. Оптимальная доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже часа после нее. Если прием пищи пропускается или пища не содержит жиров, то прием препарата можно пропустить. Результаты исследований указывают на эффективную максимальную длительность лечения в течение 4 лет [37].

Важным преимуществом препарата является его периферическое действие только в пределах желудочно-кишечного тракта и отсутствие системных эффектов.

Противопоказания к приему орлистата [30, 37]:

- панкреатит;
- заболевания, сопровождающиеся диареей;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- беременность и грудное вскармливание;
- прием некоторых лекарственных средств (например, левотироксина, варфарина, противоэпилептических препаратов).

Орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря. С учетом механизма действия к числу побочных эффектов препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством отделяемого. Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище [37].

Ограничение всасывания жиров при лечении орлистатом может приводить к недостаточности и дефициту жирорастворимых витаминов, таких как витамины А, Е и D. Учитывая высокую частоту встречаемости дефицита витамина D у пациентов с ожирением [12], целесообразно определение кальцидиола сыворотки крови на фоне терапии орлистатом и прием витамина D в адекватных лечебных или терапевтических дозах [38, 39]. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не ранее чем через 2 часа после приема орлистата или перед сном [10].

Сибутрамин. Согласно клиническим рекомендациям 2019 года по лечению ожирения у взрослых, разработанным Общественной организацией «Российская ассоциация эндокринологов», сибутрамин зарегистрирован как лекарственное средство для терапии ожирения [10]. Сибутрамин – это ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и, в меньшей степени, допамина в синапсах центральной нервной системы, который ускоряет чувство насыщения, снижает количество потребляемой пищи и увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному энергетическому балансу.

Назначают препарат ежедневно утром по 10 мг независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, рекомендуется увеличить дозу до 15 мг при условии хорошей переносимости. Если в течение следующего месяца лечения масса тела снизилась меньше чем на 2 кг или за 3 месяца лечения потеря массы тела составила менее 5% от исходной, лечение считается неэффективным [40]. Соответственно, критерием эффективного снижения и длительного удержания массы тела является потеря более 2 кг за первый месяц лечения или более 5% от исходной массы за 3 месяца [40, 41].

Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 1 год. Сибутрамин обеспечивает эффективное снижение массы тела вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Препарат улучшает метаболические показатели: снижает уровень триглицеридов и общего холестерина, ЛПНП; увеличивает количество антиатерогенных ЛПВП, уменьшает содержание мочевой кислоты в плазме крови, снижает уровень гликированного гемоглобина [40, 41].

Противопоказания к приему сибутрамина [10, 40]:

- неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 145/90 мм рт. ст.);
- ишемическая болезнь сердца;
- декомпенсация хронической сердечной недостаточности;
- нарушения ритма сердца;

- цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);
- окклюзионные заболевания периферических артерий;
- возраст старше 65 лет;
- тяжелые поражения печени и почек, которые могут встречаться при ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 недель после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на ЦНС (в т. ч. антидепрессантов);
- серьезные нарушения питания;
- психические заболевания;
- тиреотоксикоз;
- феохромоцитомы;
- закрытоугольная глаукома;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

С учетом указанных противопоказаний к назначению сибутрамина существует сложность выбора целевой группы пациентов для назначения препарата и лечение ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного наблюдения.

Контроль артериального давления и пульса необходим у всех пациентов до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения – каждые 2 недели, с 4-го по 6-й месяц – ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц – каждые 3 месяца. Препарат отменяют при двукратном учащении пульса более чем на 10 ударов в минуту, повышении артериального давления более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно при двух повторных измерениях превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной артериальной гипертензии. Также необходима отмена в случае прогрессирования одышки, появления болей в груди или отеков суставов. Такие побочные действия, как тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, головная боль, возбуждение, потливость обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения, имеют преходящий характер и, как правило, не требуют отмены терапии [40, 41].

Лираглутид. Экспертами Эндокринологического общества (Endocrine Society) с 2015 года лираглутид в суточной дозе 3,0 мг подкожно рекомендован для лечения ожирения у взрослых в США. Препарат является аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1, ГПП-1), устойчивый к дипептидилпептидазе, регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии [31].

Эффективность и безопасность лираглутида 3 мг в лечении пациентов с ожирением оценивалась в исследованиях SCALE [32] и LEADER [42]. Препарат вводят подкожно 1 раз в сутки в дозе 3 мг. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки с последующей титрацией: доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 3,0 мг в сутки. При отсутствии снижения массы тела на 5% и более от исходной за 3 месяца применения лираглутида в суточной дозе 3,0 мг лечение прекращают [32, 42].

Исследование SCALE показало, что применение Лираглутида 3,0 мг обеспечивает эффективную и устойчивую потерю веса. Средняя потеря массы тела составляет около 5,8 кг за год лечения. В течение 56 недель терапии снижение массы тела составило 8,0%. В трехлетнем исследовании LEADER было продемонстрировано сохранение достигнутого результата по снижению массы тела [42]. Препарат положительно влияет на динамику кардиометаболических факторов риска на фоне снижения массы тела [32].

Противопоказания к приему лираглутида [31–33]:

- гиперчувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата;
- медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в т. ч. семейном;
- множественная эндокринная неоплазия типа 2.

Риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением, получающих терапию лираглутидом 3,0 мг в течение 3 лет, снизился на 80% [43].

Состояние гормонального статуса и ожирение

Существуют убедительные данные, что увеличение индекса массы тела тесно сопряжено с ростом количества гормональных изменений, в связи с чем Европейское общество эндокринологов разработало клиническое руководство по эндокринной терапии при ожирении (European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity) [30].

Экспертами были детально проанализированы данные о влиянии гормонов на массу тела, схематично полученные результаты представлены в табл. 3 [30].

Таблица 3
Гормональные изменения при ожирении [30]

Гормон	Изменение при ожирении	Предположительный патогенетический механизм
Тиреотропный гормон	Норма или ↑	↑ лептин и инсулин ↑ периферический расход T4
Свободный T4	Норма или незначительно ↓	↑ расход
Кортизол (крови, мочи и слюны)	Норма или ↑ Изменение супрессионного теста	↑ кортикотропин-рилизинг-гормон, ↑ жировой 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, ↓ кортикостероид-связывающий глобулин. Гиперактивность гипоталамо-гипофизарной оси
Адренокортикотропный гормон	Норма или ↑	↑ кортикотропин-рилизинг-гормон
Гормон роста	Норма или ↓	↓ рилизинг-гормон к гормону роста, ↑ глобулин, связывающий гормон роста, ↑ инсулин, ↓ грелин, ↑ соматостатин
Инсулиноподобный фактор роста-1	Норма или ↓	↑ чувствительности гормона роста, ↑ внутрипеченочного содержания триглицеридов
Пролактин	?	Противоречивые данные
Тестостерон (мужчины)	↓	↓ ГСПС, ↑ ароматазы, ↓ гонадотропин-рилизинг-гормон

Окончание таблицы 3

Гормон	Изменение при ожирении	Предположительный патогенетический механизм
Тестостерон (женщины)	↑	Инсулинорезистентность (синдром поликистозных яичников), ↓ ГСПС
ЛГ/ФСГ	↓ у мужчин ↑ ЛГ у женщин	↑ эстрогены/андрогены, инсулинорезистентность
25(ОН) витамин D	↓	Усиленное депонирование в жировой ткани, ↓ пребывания на солнце ↓ 25(ОН)D-связывающего глобулина ↓ синтез в печени
Паратгормон	Норма или ↑	Вторично вследствие дефицита витамина D
Инсулин	↑	Инсулинорезистентность
Ренин	↑	↑ симпатического тонуса
Альдостерон	↑	↑ адипокины, ренин-ангиотензин, лептин
Глюкагоноподобный пептид-1	↓	↑ свободные жирные кислоты, микробиота
Лептин	↑	↑ жировой массы, лептинорезистентность
Грелин	↓	Недостаток грелина усиливается после еды

Table 3
Hormonal alterations in obesity [30]

Hormone	Levels in obesity	Предположительный патогенетический механизм
Thyroid-stimulating hormone	Norm or ↑	↑ leptin and insulin ↑ peripheral T4 disposal
Free T4	Norm or slightly ↓	↑ disposal
Cortisol (blood and urine, salivary)	Norm or ↑ Altered suppression tests	↑ corticotropin-releasing hormone, ↑ adipose 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase, ↓ corticosteroid-binding globulin Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis
Adrenocorticotrophic hormone	Norm or ↑	↑ corticotropin-releasing hormone
Growth hormone	Norm or ↓	↓ growth hormone-releasing hormone, ↑ growth hormone-binding protein, ↑ insulin, ↓ ghrelin, ↑ somatostatin
Insulin-like growth factor-1	Norm or ↓	↑ growth hormone sensitivity; Increased intrahepatic triglyceride content
Prolactin	?	Discordant data
Testosterone (male)	↓	↓ sex hormone-binding globulin ↑ aromatase ↓ gonadotropin-releasing hormone
Testosterone (female)	↑	Insulin resistance (polycystic ovary syndrome) ↓ sex hormone-binding globulin
LH/FSH	↓ у мужчин ↑ ЛГ у женщин	↑ oestrogens/androgens Insulin resistance
25-OH vitamin D	↓	Trapping in adipose tissue, ↓ sun exposure ↓ 25OH vitamin D binding protein ↓ liver synthesis
Parathyroid hormon	Norm or ↑	Secondary due to vitamin D deficiency
Insulin	↑	Insulin resistance
Renin	↑	↑ Sympathetic tone
Aldosteron	↑	↑ Adipokines, renin-angiotensin, leptin
Glucagon-like peptid-1	↓	↑ free fatty acids, microbiota
Leptin	↑	Increased adipose mass, leptin resistance
Ghrelin	↓	Lack of ghrelin decrease after meals

Всем пациентам с ожирением рекомендовано скрининговое определение тиреотропного гормона для исключения гипотиреоза [44]. В то же время исследование остальных параметров гормонального статуса рутинно выполнять нецелесообразно, а необходимо – в случае наличия клинического подозрения конкретной эндокринопатии. Аналогично

применение заместительной гормональной терапии возможно только для лечения конкретного дефицита и не может быть использовано для лечения ожирения как основного заболевания [30].

В том числе полученные новые сведения о потенциально влияющих на массу тела адипоцитокинах свидетельствуют, что лечение лептином показано детям с морбидным ожирением, вызванным врожденным дефицитом этого гормона. Эффективность применения аналогов лептина при лептин-недефицитных формах ожирения сомнительна [23].

В то же время необходимо помнить о сопутствующей патологии, не имеющей специфической клинической картины, но часто встречающейся при ожирении. Так, дефицит витамина D по данным различных исследований может встречаться у 55–97% пациентов с ожирением [45, 46]. В дополнение к снижению биодоступности витамина D из-за секвестрации жира в организме такие факторы, как пища с низким содержанием витамина D, избегание солнца и снижение его синтеза в коже, могут определять развитие дефицита [39, 47].

Одновременно пациенты с ожирением нуждаются в большей профилактической дозе витамина D для содержания того же уровня кальцидиола в сыворотке крови по сравнению с людьми с нормальной массой тела, а для достижения целевого уровня ≥ 30 нг/мл сывороточного 25 (ОН)D необходим прием высоких доз холекальциферола (6 000–10 000 МЕ/сут) (рис. 5) [39, 49].

Для улучшения приверженности к лечению и обеспечения простоты дозирования целесообразно применение витамина D в таблетированной форме, содержащей 50 000 МЕ в одной таблетке [39, 46, 48–50].

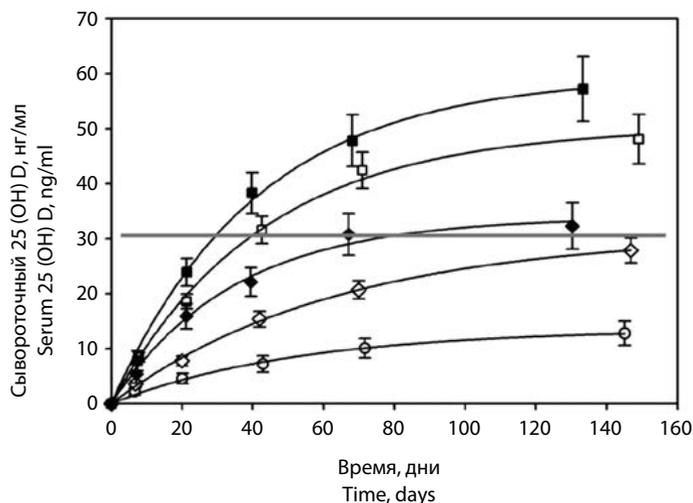


Рис. 5. Увеличение сывороточного 25 (ОН) D в группе 1000 МЕ (○), группе 5000 МЕ (Δ) и группе 10 000 МЕ (□) в сутки у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой, которые принимали 5000 МЕ (▲) и 10 000 МЕ (■) ежедневно [49]

Fig. 5. The time course of the 25(OH)D increment in the 1000-IU group (○), the 5000-IU group (Δ), and the 10,000-IU group (□) in the obese patients, contrasted with normal-weight men who were taking 5000 IU (▲) and 10,000 IU (■) daily [49]

Липофильность витамина D обеспечивает его накопление в жировой ткани, что позволяет создавать депо, поддерживающее адекватные уровни витамина D длительное время.

Циркулирующий в сыворотке метаболит витамина D 25-гидроксиколекальциферол имеет период полужизни 2–3 недели, что позволяет выбирать различные режимы дозирования: один раз в день, через день, один раз в неделю, один раз в месяц. Таблетированная форма холекальциферола 50 000 МЕ (Девит 50 000, производитель компания Ламира) зарегистрирована в Республике Беларусь для лечения дефицита витамина D (1 таблетка 1 раз в неделю 8 недель) и недостаточности (1 таблетка 1 раз в неделю 4 недели), в профилактических целях (1 таблетка 1 или 2 раза в месяц).

В последние два десятилетия многочисленные обсервационные исследования показали, что дефицит витамина D является фактором риска для ожирения, сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности и метаболического синдрома, в то же время выдвигается гипотеза о том, что восстановление адекватности витамина D может привести к улучшению этих состояний [50].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [10, 11].

Противопоказаниями к хирургическому лечению ожирения являются [11]:

- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Операция может выполняться после проведения курса противовоспалительной терапии и подтверждения заживления эрозий/язв;
- беременность;
- онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет;
- психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы (в том числе, хронические), злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторые виды расстройств личности (психопатий);
- заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (ХСН III–IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность и др.).

Относительные противопоказания к бариатрической хирургии [11]:

- отсутствие попыток консервативного лечения ожирения до операции;
- отсутствие надлежащей дисциплины пациента и возможности участия в длительном послеоперационном наблюдении (низкая комплаентность).

Основные виды бариатрических операций представлены в табл. 4 [11].

После выполненного хирургического лечения пациенты нуждаются в постоянном наблюдении специалистов. Учитывая характер

Таблица 4
Виды бариатрических операций и их функциональная обратимость [11]

Вид бариатрической операции	Тип операции	Функциональная обратимость
Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов	Рестриктивный	Имеется
Регулируемое бандажирование желудка	Рестриктивный: разделение желудка на две части при помощи специальных манжет, с формированием малой верхней части желудка объемом 10–15 мл	Имеется
Гастропликация (Gastric Plication)	Рестриктивный: формирование продольной узкой желудочной трубки путем инвагинации стенки желудка в просвет органа	Частично имеется
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (ПРЖ)	Рестриктивный: формирование продольной узкой желудочной трубки путем удаления большей части желудка	Отсутствует
Гастрошунтирование (ГШ), минигастрошунтирование (МГШ)	Комбинированный: Рестриктивный – формирование малого желудка путем пересечения желудка в субкардиальном отделе. Мальабсорбтивный – шунтирование двенадцатиперстной кишки и части тонкого кишечника путем наложения гастроеюноанастомоза и/или энтеро-энтероанастомоза	В функциональном отношении имеется
Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) (модификации Scopinaro, Hess-Marceau, SADI)	Комбинированный: Рестриктивный – формирование продольной узкой желудочной трубки путем удаления большей части желудка. Мальабсорбтивный – гастроилеостомия (либо дуоденоилеостомия). Тонкая кишка разделяется на 3 сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петли)	В отношении тонкой кишки имеется, в отношении желудка отсутствует

Table 4
Types of bariatric operations and their functional reversibility [11]

Type of bariatric operation	Types of operations	Functional reversibility
Endoscopic installation of intragastric cylinders	Restrictive	Available
Adjustable Gastric Banding	Restrictive: separation of the stomach into two parts using special cuffs, with the formation of a small upper part of the stomach with a volume of 10–15 ml	Available
Gastric Plication	Restrictive: the formation of a longitudinal narrow gastric tube by invagination of the wall of the stomach into the lumen of the organ	Partially available
Longitudinal (vertical, tubular) resection of the stomach	Restrictive: the formation of a longitudinal narrow gastric tube by removing most of the stomach	Absent
Gastroshunting (GSh), mini-gastroshunting (MGSh)	Combined: Restrictive – the formation of a small stomach by crossing the stomach in the subcardial region. Malabsorbent – shunting the duodenum and part of the small intestine by superimposing a gastrojejunostomy and / or entero-entero anastomosis	Functionally, there is the possibility
Biliopancreatic shunting (BPS) (Scopinaro modifications, Hess-Marceau, SADI)	Combined: Restrictive – the formation of a longitudinal narrow gastric tube by removing most of the stomach. Malabsorbent – gastroileostomy (or duodenoileostomy). The small intestine is divided into 3 segments (alimentary, biliopancreatic and common loop)	There is the possibility with regard to the small intestine; in relation to the stomach is absent

оперативного лечения, могут развиваться состояния нутритивной недостаточности. Клинические симптомы и методы коррекции витаминной и микроэлементной недостаточности суммированы в табл. 5 [11, 45, 47].

Таблица 5

Основные виды витаминной и микроэлементной недостаточности после хирургического лечения ожирения и методы их коррекции [11, 45, 47]

Вещество	Симптомы дефицита	Профилактика
Всем пациентам пожизненно назначаются поливитамины с минералами ежедневно (1–2 приема) плюс:		
Витамин D, Кальций	Гипокальциемия, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, остеомалация, переломы, нефролитиаз	Витамин D 1000–3000 МЕ в сутки 1500–1800 мг элементарного Са в сутки
По показаниям (при выявлении клинических и лабораторных симптомов) назначаются:		
Тиамин (витамин B1)	Болезнь бери-бери: тошнота, рвота, запоры, кардиомиопатия с сердечной недостаточностью, энцефалопатия Вернике – Корсакова	Парентерально в дозе 100 мг/сутки в течение 7–14 дней, далее или ежедневно внутрь
Витамин B12	Анемия, полинейропатия	≥350 мкг/сутки внутрь, или 1000 мкг/месяц в/м, или 3000 мкг каждые 6 месяцев в/м
Фолиевая кислота	Анемия, врожденные пороки развития	Женщинам детородного возраста внутрь ежедневно 400–1000 мкг/сутки
Железо	Анемия	Внутрь ежедневно (65–80 мг/сутки) или в/м по схеме
Цинк	Изменения кожи и ногтей, алопеция	Внутрь ежедневно или через день в составе поливитаминных комплексов
Медь	Анемия, нейтропения, нейропатия	
Селен	Кардиомиопатия	
Витамины A, E, K	Нарушения зрения, свертывания крови	Внутрь ежедневно или в/м по схеме
Белок	Выпадение волос, отеки	60–120 г в сутки с пищей (после рестриктивных операций обеспечить такое суточное поступление белка с пищей непросто, что требует активного консультирования диетолога)

Table 5

The main types of vitamin and microelement deficiency after surgical treatment of obesity and methods for their correction [11, 45, 47]

Substance	Deficiency Symptoms	Prevention
All patients are given multivitamins with minerals daily for life (1–2 doses) plus:		
Vitamin D Calcium	Hypocalcemia, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, osteomalacia, fractures, nephrolithiasis	Vitamin D 1000-3000 IU per day 1500–1800 mg of elemental Ca per day
According to the testimony (when identifying clinical and laboratory symptoms) are assigned:		
Thiamine (vitamin B1)	Beriberi disease: nausea, vomiting, constipation, cardiomyopathy with cardiac deficiency, Wernicke – Korsakoff encephalopathy	Parenteral dose of 100 mg/day for 7–14 days, then or daily inside
Vitamin B12	Anemia, polyneuropathy	≥350 mcg/day orally, or 1000 mcg/month i/m, or 3000 mcg every 6 months i/m
Folates	Anemia, congenital malformations	Women of childbearing age orally daily 400–1000 mcg/day
Iron	Anemia	Inside daily (65–80 mg/day) or i/m according to the scheme
Zinc	Skin and nail changes, alopecia	Внутрь ежедневно или через день в составе поливитаминных комплексов
Copper	Anemia, neutropenia, neuropathy	
Selenium	Cardiomyopathy	
Vitamins A, E, K	Visual impairment, blood coagulation	Inside daily or i/m according to the scheme
Protein	Hair loss, swelling	60–120 g per day with food (After restrictive operations, it is not easy to ensure such a daily intake of protein with food, which requires active consultation of a nutritionist)

Для профилактики нарушений обмена кальция всем пациентам на 7–10-е сутки после шунтирующих операций рекомендуется назначить 1500–1800 мг алиментарного кальция и 1000–3000 МЕ витамина D в сутки [11, 48, 50]. Исследование показателей кальция и кальцидиола сыворотки крови рекомендуется провести спустя 6 месяцев после операции с целью коррекции терапии [50]. Еще до проведения бариатрических вмешательств большинство пациентов с морбидным ожирением имеют дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, которые могут усугубиться после оперативного лечения [47]. Если же пациент не получает препараты кальция и витамина D, получает их в недостаточных дозах или принимает нерегулярно, то первым шагом в лечении вторичного гиперпаратиреоза может стать регулярное восполнение дефицита алиментарного кальция и назначение адекватной дозы витамина D [39, 48, 50].

Таким образом, ожирение представляет собой значимую проблему здравоохранения во всех странах мира. На сегодняшний день разработаны эффективные методы коррекции избыточной массы тела и ожирения с учетом сопутствующих патологий. Основой терапии является модификация образа жизни с формированием привычек рационального питания и расширение адекватной физической активности. Существуют лекарственные средства, зарегистрированные для лечения ожирения, использование которых позволяет более эффективно снижать массу тела и сохранить достигнутый результат. По показаниям возможно выполнение бариатрических операций, после которых необходимо постоянное наблюдение пациента и диагностика возможного дефицита микро- и макронутриентов.

Участие авторов: редактирование – Шепелькевич А.П.; концепция, сбор материала, обработка, написание текста – Дыдышко Ю.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (2006) *Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects*. M.: MIA, 456 p.
2. Bray G.A. (2017) Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.*, vol. 18(7), pp. 715–723.
3. *Prevalence of Obesity* [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>. Date of access: 02.03.2020.
4. (2017) *Report of the WHO Regional Office for Europe "Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus"*. Minsk, 250 p.
5. Dedov I.I., Grandfathers I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. (2016) The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*, vol. 19 (2), pp. 104–112.
6. Heymsfield S.B. (2018) Clinical perspectives on obesity treatment: Challenges, gaps, and promising opportunities. *NAM Perspectives. Discussion Paper, National Academy of Medicine*. Washington, DC. doi: 10.31478/201809b
7. Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders (E00-E90) [Electronic resource]. <https://mkb-10.com/index.php?pid=3001>. Date of access: 04/20/2020.
8. Quetelet A. (1835) *Sur l'homme Le développement de ses facultés: Essai de physique sociale*. Paris: Bachelier, 327 p.
9. (1997) *World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO.
10. (2019) *Obesity: Clinical Recommendations*. Public Organization "Russian Association of Endocrinologists". Moscow: ESC, 36 p.
11. Grandfathers II. (2018) National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). *Obesity and metabolism*, no 15 (1), pp. 53–70.
12. Pereira-Santos M. (2015) Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev.*, vol. 16(4), pp. 341–349.
13. Lotito A. (2017) Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, vol. 9(3), pii: E241.

14. Daniel E., Newell-Price J. (2017) Cushing's syndrome. *Medicine*, vol. 45, Issue 8, pp. 475–479.
15. Auriemma R. (2018) The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab.*, vol. 13(2), pp. 99–106.
16. Escobar-Morreale H. (2017) Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*. Jul 1; vol. 23(4), pp. 390–408.
17. Schwarz P.E., Lindström J., Kissimova-Scarbeck K. (2008) The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 116, pp. 167–172.
18. Blundell J.E., Dullloo A.G., Salvador J. (2014) On behalf of the EASO SAB Working Group on BMI: Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts*, vol. 7, pp. 322–328.
19. Sampsel S., May J. (2007) Assessment and management of obesity and comorbid conditions. *Dis Manag.*, vol. 1, pp. 252–265.
20. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. (2014) American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, vol. 129 (suppl 2), pp. S102–S138.
21. Sharma M. (2007) Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev.*, vol. 8, pp. 441–449.
22. Lang A., Froelicher E.S. (2006) Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J. Cardiovasc Nurs.*, vol. 5, pp. 102–114.
23. Solntseva A.V. (2019) *Obesity in children: a training manual*. Minsk: BSMU, 24 p.
24. Moffitt R., Haynes A., Mohr P. (2015) Treatment beliefs and preferences for psychological therapies for weight management. *J. Clin Psychol.*, vol. 71, pp. 584–596.
25. (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*, vol. 22 (Suppl 3).
26. Hainer V., Toplak H., Mitrakou A. (2008) Treatment modalities of obesity: What fits whom? *Diabetes Care*, vol. 31 (suppl 2), pp. S269–S277.
27. Shai I., Schwarzfuchs D., Henkin Y. (2008) For the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J. Med.*, vol. 359, pp. 229–241.
28. Willis L.H., Slentz C.A., Bateman L.A. (2012) Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J. Appl Physiol.*, vol. 113, pp. 1831–1837.
29. Stephens S.K., Cobia L.J., Lennert Veerman. J. (2014) Improving diet and physical activity to reduce population prevalence of overweight and obesity: An overview of current evidence. *Preventive Medicine*, vol. 62, pp. 167–178.
30. Pasquali R., Casanueva F., Haluzik M. (2020) European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.*, Jan., vol. 182(1), pp. G1–G32.
31. Caroline M. Apovian, Louis J. Aronne, Daniel H. Bessesen (2015) Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin Endocrinol Metab*, February, vol. 100(2), pp. 342–362.
32. Wadden T.A., Hollander P., Klein S. (2013) Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, vol. 37, pp. 1443–1451.
33. Astrup A., Carraro R., Finer N. (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1analog, liraglutide. *Int J. Obes (Lond)* [Errata (2012) 36:890 and (2013) 37:322], vol. 36, pp. 843–854.
34. (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*, vol. 22 (Suppl 3). [ADA Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1)], pp. S44–S47.
35. Moran L.J., Pasquali R., Teede H.J. (2009) Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and Sterility*, vol. 92, pp. 1966–1982.
36. Pucci A., Finer N. (2015) New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol.*, vol. 31, pp. 142–152.
37. Toplak H., Ziegler O., Keller U. (2005) X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab.*, vol. 7, pp. 699–708.
38. *Instructions for use of the drug Figurin (orlistat)* [Electronic resource]. <https://lekpharm.by/produkcija/figurin.html>. Date of access: 04/20/2020
39. (2016) *Vitamin D deficiency in adults: Clinical recommendations*. Russian Association of Endocrinologists. Moscow: ESC, 39 p.
40. Curfman G., Morrissey S., Drazen J. (2010) Sibutramine – another flawed diet pill. *N Engl J. Med.*, no 363, pp. 972–4. [James W., Catterson I., Coutinho W. (2010) Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subject. *N Engl J. Med.*, no 363, pp. 905–17].
41. Ametov A.S. (2013) Report on the VESNA program. Effectively treating obesity is the way to deal with the Diabetes mellipidus epidemic. Effective pharmacotherapy. *Endocrinology*. Special issue., pp. 7–11.
42. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J. Med.*, vol. 375, pp. 311–322.
43. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. (2017) 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, doubleblind trial. *Lancet*, vol. 389(10077), pp. 1399–1409.
44. Marzullo P., Minocci A., Mele C. (2018) The relationship between resting energy expenditure and thyroid hormones in response to short-term weight loss in severe obesity. *PLoS ONE*, 13 e0205293.
45. Krzizek E.C., Brix J.M., Herz C.T. (2018) Prevalence of micronutrient deficiency in patients with morbid obesity before bariatric surgery. *Obesity Surgery*, vol. 28, pp. 643–648.
46. Ong M.W., Tan C.H., Cheng A.K.S. (2018) Prevalence and determinants of vitamin D deficiency among the overweight and obese Singaporeans seeking weight management including bariatric surgery: a relationship with bone health. *Obesity Surgery*, vol. 28, pp. 2305–2312.
47. Hewitt S., Aasheim E.T., Sovik T.T. (2018) Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D, ionized calcium and parathyroid hormone after obesity surgery. *Clinical Endocrinology*, vol. 88, pp. 372–379.
48. Walsh J.S., Bowles S. & Evans A.L. (2017) Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, vol. 24, pp. 389–394.
49. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P. (2013) 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *J. Clin Endocrinol Metab*, vol. 98(12), pp. 4845–4851.
50. Bassatine A., Chakhtoura M., Saad R., Fuleihan G.E. (2019) Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: a review of randomized controlled trials. *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 92, pp. 193–205.

Поступила/Received: 08.05.2020

Контакты/Contacts: yuliadydshko@mail.ru