

# Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. Часть III: лечение ожирения и коморбидной патологии\*

С. В. Недогода<sup>1</sup>, А. Л. Вёрткин<sup>2</sup>, А. В. Наумов<sup>2</sup>, И. Н. Барыкина<sup>1</sup>, А. С. Саласюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

В заключительной части рекомендаций по ведению пациента с ожирением рассмотрены принципы медикаментозной терапии ожирения, а также особенности ведения больных с ожирением и наиболее распространенной коморбидной патологией. Кроме того, представлен обобщенный алгоритм ведения пациентов с ожирением для практического специалиста здравоохранения, описывающий принципы диагностики и лечения данного заболевания на всех этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, медикаментозная терапия ожирения, сибутрамин, орлистат, коморбидная патология.

## Медикаментозная терапия ожирения

Применение лекарственных средств для коррекции массы тела показано при неэффективности немедикаментозных методов (снижении массы тела менее 5% в течение 3 месяцев лечения) следующим категориям пациентов [69]:

- лицам с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> без сопутствующих факторов риска ожирения;
- больным с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и сопутствующими факторами риска ожирения (АГ, дислипидемией, СД2, синдромом обструктивного ночного апноэ и т. д.).

Основные принципы фармакотерапии ожирения [13, 38, 49]:

- препараты должны быть дополнением к изменению образа жизни;
- не существует идеального препарата, подходящего всем пациентам;
- эффективными считают средства для уменьшения массы тела, с помощью которых можно добиться снижения исходного веса не менее чем на 5% в год;
- медикаментозное лечение ожирения проводят в течение длительного времени;
- если масса тела больного не уменьшается как минимум на 5% через 12 недель лечения, нужно либо отменить препарат, либо изменить дозу или режим приема;
- не рекомендуют использовать медикаментозные препараты для терапии ожирения в косметологических целях и в случаях, когда снижение массы тела возможно без их применения.

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения в РФ, согласно инструкциям по применению, разрешены орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз), сибутрамин (препарат центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью), фонтурацетам (ноотропный препарат) и гуаровая камедь [4].

**Орлистат.** Производное лейцина, ингибирующее желудочно-кишечные липазы, что на 30% уменьшает всасывание триглицеридов в кишечнике. Может применяться в течение длительного времени. Эффективность сохраняется в течение всего периода приема препарата. Степень безопасности сравнима с плацебо. Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты отсутствуют.

Препарат в дозе 60 мг 3 раза в сутки относится к безрецептурным, в дозе 120 мг 3 раза в сутки — к отпускаемым по рецепту.

Побочные эффекты: размягчение стула, жировые выделения из ануса, диарея, снижение всасывания жирорастворимых витаминов. Эти неблагоприятные последствия могут снизить комплаентность пациентов или привести к прекращению приема препарата. Побочные явления можно уменьшить путем совместного применения волоконно-содержащих БАД [20].

**Сибутрамин.** Препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Вследствие такого двойного эффекта достигается чувство насыщения, и снижается количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии в результате усиления

**Барыкина Ирина Николаевна** — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

**Вёрткин Аркадий Львович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

**Наумов Антон Вячеславович** — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

**Недогода Сергей Владимирович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

**Саласюк Алла Сергеевна** — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

\* Часть I опубликована в журнале «Амбулаторный прием» Том 2. № 1 (4), 2016; часть II — в журнале «Амбулаторный прием» Том 2. № 2 (5), 2016 — Примеч. ред.

термогенеза. Препарат нельзя применять более 1 года. После прекращения приема масса тела быстро восстанавливается [30]. Сибутрамин эффективен в дозе 10–15 мг/сут и малоэффективен в дозе 5 мг/сут. По данным метаанализа, скорректированное среднее снижение массы тела за 6 месяцев терапии сибутрамином составляет 4,2 кг (длительность включенных в метаанализ исследований — от 8 до 52 недель) [41]. Препарат наиболее эффективен в течение первых 1–3 месяцев терапии, затем его действенность снижается.

Побочные эффекты: препарат может вызывать повышение АД и ЧСС, возникновение аритмий, ксеростомию, анорексию, запор, головную боль. В первые дни приема часто наблюдают бессонницу и раздражительность, существует угроза остановки сердца.

Препарат запрещен к применению в Европе и США после опубликования результатов исследования Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes Study in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event (SCOUT), посвященного изучению связи между снижением массы тела при долгосрочной фармакотерапии ожирения сибутрамином и сердечно-сосудистыми исходами (сердечно-сосудистой смертью, стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом). Согласно результатам исследования SCOUT, у пожилых пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сосудистыми заболеваниями длительная терапия сибутрамином приводила к повышению риска несмертельных инфаркта миокарда и инсульта на 16%, не уменьшая вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений или любой другой причины. При этом между группами лечения — основной и плацебо — не наблюдали разницы в риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или других причин. Кроме этого, у пациентов с не снижавшейся или минимально снижавшейся массой тела выявлено повышение АД [19].

Помимо вышеперечисленных препаратов, применяемых для лечения ожирения согласно инструкции, с той же целью часто используют:

1. малоэффективные, однако безопасные БАД [26, 29, 40, 42]:

- пищевую клетчатку;
- аспартам;
- метилцеллюлозу;
- олеостру;
- хрома пиколинат;
- пируват (пировиноградную кислоту);
- креатинин;
- линолевую кислоту;
- олеоил;
- орех кола;
- лецитин;
- хитозан (хитин);
- магний;

2. растительные средства и их экстракты (эффективность сопоставима с плацебо) [10, 23, 35]:

- кардамон;
- кайенский перец (капсаицин);
- корицу;
- экстракт кофейных бобов;
- фенхель;
- имбирь;
- зеленый чай (неферментированный);
- гуарану;

- семя горчицы;
- спирулину;
- гарцинию камбоджийскую (содержащую гидроксипимонную кислоту);
- иглицу понтийскую;
- куркумин;
- пажитник сенной;
- амлу (эмблику лекарственную).

Доказательная база применения перечисленных средств отсутствует.

Алгоритм медикаментозного лечения ожирения представлен на рисунке 1 [69].

### Ожирение и нарушения углеводного обмена

Пациентам с ожирением необходимо обследование для выявления нарушений углеводного обмена и СД2 (табл. 1). Регулярный скрининг проводят не реже 1 раза в 3 года при отрицательном результате или чаще — по решению врача (в зависимости от результатов предыдущего обследования и количества факторов риска) [1].

Помимо возраста старше 45 лет, дополнительные факторы риска развития СД2:

- наличие родственников первой степени родства с СД;
- малоподвижный образ жизни;
- для женщин — рождение ребенка массой более 4 кг или гестационный СД;
- АГ;
- уровень ЛПВП < 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов > 2,82 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак в анамнезе;

Рис. 1. Алгоритм медикаментозного лечения ожирения



- клинические проявления, связанные с инсулинорезистентностью (например, *acanthosis nigricans*).

Традиционно СД диагностируют по уровню глюкозы плазмы крови натощак при случайном измерении или по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Американская ассоциация диабета и ВОЗ приняли решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) — интегрального показателя, отражающего средний уровень гликемии за предшествующие 90–120 дней (период жизни эритроцитов). С 2011 г. применение показателя  $Hb_{A1c}$  для диагностики СД одобрено и в Российской Федерации. За норму принят уровень  $Hb_{A1c} < 5,7\%$ . Диагноз СД устанавливают при значении этого показателя  $\geq 6,5\%$ . Пациентов с концентрацией  $Hb_{A1c}$  5,7–6,4% относят к группе повышенного риска СД. При таком уровне для подтверждения нарушений углеводного обмена необходимо выполнение ПГТТ. Для верификации диагноза СД обязательно выполнение не менее двух исследований (или одного, подтвержденного дважды), результат которых находится в диабетическом диапазоне: например, однократное измерение уровня  $Hb_{A1c}$  и однократное определение гликемии или двукратное исследование содержания  $Hb_{A1c}$ . Исключение составляют случаи гипергликемии с развитием очевидной клинической картины (полиурии, полидипсии, ацетонурии, потери массы тела), когда достаточно одного исследования.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля (целевого значения  $Hb_{A1c}$ ) зависит от следующих факторов: возраста или ожидаемой продолжительности жизни, тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой), риска развития тяжелой гипогликемии.

Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии представлен в таблице 2 [1].

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии зависят от исходного уровня  $Hb_{A1c}$  [1]. При исходном показателе 6,5–7,5%, незначительно превышающем целевой, начинать можно с монотерапии. При этом предпочтение отдают средствам с минимальным риском гипогликемий. Препараты выбора: метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). При исходном уровне  $Hb_{A1c}$  7,6–9,0% рекомендуют начинать лечение сразу с комбинации двух сахароснижающих препаратов (ССП) с разными механизмами действия (табл. 3). К наиболее рациональным комбинациям относится сочетание лекарственных средств, влияющих на инсулинорезистентность (базовый препарат — метформин) и стимулирующих секрецию инсулина (секретагог — сульфонилмочевина или глинид, иДПП-4, аГПП-1), а также добавление нового класса гипогликемических препаратов — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа.

При исходном уровне  $Hb_{A1c} > 9,0\%$ , т. е. выраженной глюкозотоксичности, сразу необходимо назначение инсулинотерапии или по крайней мере комбинации инсулина с пероральными ССП. В некоторых случаях при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурии, жажды, потери массы тела) возможно начать лечение с комбинации из двух или трех ССП. При этом основой такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулинсекреторным действием — препараты сульфонилмочевины. Эффективность лечения оценивают также посредством мониторинга уровня  $Hb_{A1c}$  (каждые 3 месяца). При неэффективности монотерапии назначают комбинацию из двух (максимум трех) препаратов, следующим этапом является инсулинотерапия. Безопасные темпы интенсификации лечения при недостижении

Таблица 1. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета

Состояния	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозной крови
<i>Норма</i>		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)	< 7,8	< 7,8
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8$ и < 11,1	$\geq 7,8$ и < 11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак	$\geq 5,6$ и < 6,1	$\geq 6,1$ и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	–

Таблица 2. Алгоритм выбора индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина, %

Тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет	< 6,5	< 7,0	< 7,5
Есть	< 7,0	< 7,5	< 8,0

целевого контроля гликемии на предшествующем этапе — не позднее чем через 6 месяцев.

Сравнительные характеристики, влияющие на выбор ССП при ожирении, представлены в *таблице 4*, а алгоритм их применения при СД — на *рисунке 2* [64].

Назначение инсулина больным СД2 служит наиболее эффективным методом интенсификации лечения и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютное показание для назначения инсулинотерапии — развитие кетоацидоза как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена. Перевод на инсулинотерапию может быть временным — при окончании действия острого фактора, повлекшего декомпенсацию,

и устранении глюкозотоксичности возможно возвращение к терапии пероральными ССП при условии сохранения целевых параметров углеводного обмена.

Показания для перевода на инсулинотерапию:

- кетоацидоз;
- у лиц с впервые выявленным СД2 — уровень  $Hb_{A1c} > 9\%$  и выраженные клинические проявления декомпенсации (жажда, полиурия, потеря массы тела и т. д.);
- у лиц с анамнезом СД2 — отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля при комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других ССП;

Таблица 3. Группы сахароснижающих препаратов и механизмы их действия

Группы препаратов	Механизмы действия
Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина</li> <li>• Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью</li> <li>• Замедление опорожнения желудка</li> <li>• Уменьшение потребления пищи</li> <li>• Снижение массы тела</li> </ul>
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (глиптины)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина</li> <li>• Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона</li> <li>• Снижение продукции глюкозы печенью</li> <li>• Умеренное замедление опорожнения желудка</li> </ul>
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение реабсорбции глюкозы в почках</li> <li>• Снижение массы тела</li> <li>• Инсулиннезависимый механизм действия</li> </ul>
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Таблица 4. Сравнительные характеристики, влияющие на выбор сахароснижающих препаратов при ожирении

Класс препаратов	Индекс массы тела	Артериальное давление	Дислипидемия	Риск гипогликемий
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз	Нейтрально	Снижение	Нейтрально/улучшение	Низкий
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа	Снижение/нейтрально	Нейтрально	Улучшение	Низкий
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	Снижение	Снижение	Улучшение	Низкий
Инсулин	Прибавка	Нейтрально	Улучшение	Высокий
Меглитиниды	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний
Метформин	Снижение/Нейтрально	Нейтрально	Улучшение	Низкий
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	Снижение	Улучшение	На настоящий момент нет данных	Низкий
Препараты сульфонилмочевины	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний
Тиазолидиндионы	Прибавка	Улучшение	Улучшение	Низкий

Рис. 2. Алгоритм применения сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа.  
Примечание: НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе,  $Hb_{A1c}$  — гликированный гемоглобин



- противопоказания к назначению или непереносимость других ССП;
- необходимость оперативного вмешательства, острые интеркуррентные заболевания и обострения хронических заболеваний, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена.

Следует учитывать, что перевод на инсулинотерапию сам по себе не служит гарантией достижения целевой гликемии.

### Ожирение и артериальная гипертензия

По данным Framingham study, прибавка массы тела на 1 кг способствует повышению АД на 1 мм рт. ст.

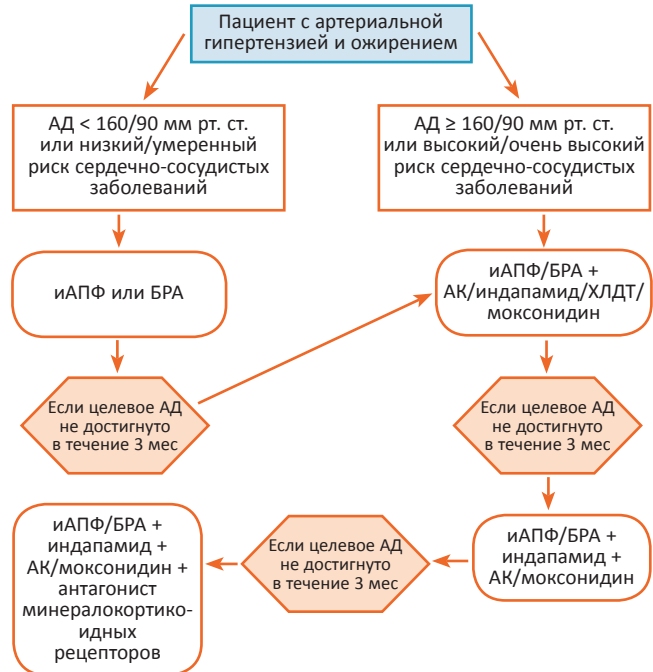
Поскольку активация РАС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение отдадут антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, способным уменьшить продукцию атерогенных факторов.

При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением необходимо учитывать их влияние на массу тела при длительном лечении. С этих позиций наиболее предпочтительны блокаторы РАС.  $\beta$ -адреноблокаторы (за исключением небиволола) обладают антилипидным эффектом и уменьшают термогенез, что приводит к увеличению массы тела.

Сочетание АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендуют назначать антигипертензивные препараты всем пациентам с АД > 140/90 мм рт. ст. Поскольку при ожирении существенно повышен риск предиабета, предпочтительны блокаторы РАС и антагонисты кальция, не ухудшающие и способные улучшать чувствительность к инсулину.  $\beta$ -адреноблокаторы (кроме небиволола и карведилола) и гидрохлортиазид следует считать лишь дополнительными препаратами

Рис. 3. Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении.

Примечание: АД — артериальное давление, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХЛТД — хлорталидон



и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо исключить появление гипокалиемии, так как она ухудшает толерантность к глюкозе.

Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении представлен на рисунке 3.

### Ожирение и дислипидемия

При ожирении значительно чаще, чем в общей популяции, встречаются гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП.

Эффект гиполипидемической терапии зависит от исходного сердечно-сосудистого риска: чем он выше, тем больше эффект его абсолютного снижения.

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы). Терапия статинами сопровождается статистически значимым уменьшением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, смертельного и не смертельного инфаркта миокарда, ОКС, периферического атеросклероза. Статины остаются единственным классом гиполипидемических препаратов, который, по данным проспективных контролируемых исследований, уменьшает риск инсультов.

Влияние на уровни ЛПНП, статины снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а при уменьшении содержания ЛПНП на 50% — замедляют прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и способствуют его регрессу [25, 36, 48]. Статины умеренно снижают уровни триглицеридов и, по данным метаанализа, риск панкреатита [53]. Каждое удвоение дозы статина дополнительно уменьшает концентрацию холестерина ЛПНП на 6% («правило шести»). Эффективность разных статинов

в отношении снижения уровня холестерина ЛПНП неодинакова. Согласно литературным данным, 5 мг розувастатина эквивалентны 10 мг аторвастатина, 20 мг симвастатина, 40 мг лова- и правастатина и 80 мг флувастатина. Розувастатин в большей степени, чем другие статины, повышает содержание ЛПВП, снижает уровень СРБ и не взаимодействует с цитохромом P450.

Осложнения со стороны печени при терапии статинами встречаются крайне редко, и поэтому биохимический мониторинг ферментов АСТ/АЛТ у больных на подобранной дозе препарата не нужен. Определение концентрации прямого билирубина для выявления дисфункции печени считают более патогномичным, чем определение АСТ/АЛТ. Если активность АСТ/АЛТ  $\leq 3$  верхних пределов нормы, лечение статином продолжают; при активности АСТ/АЛТ  $> 3$  верхних пределов нормы необходимо повторить анализ. Если установлена четкая причинно-следственная связь с лечением статином, препарат отменяют, и пациента переводят на альтернативную липидснижающую терапию (эзетимиб, фибраты или никотиновую кислоту). Пациенты с хроническими болезнями печени, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени могут получать лечение статинами.

Миалгии, миопатии на фоне терапии статинами встречаются несколько чаще, чем бессимптомное повышение активности трансаминаз. К предикторам миопатий и рабдомиолиза относят пожилой возраст, женский пол, почечную/печеночную недостаточность, гипотиреозидизм, полипрагмазию. Мышечные нарушения несколько чаще отмечают у лиц, принимающих статины с более высокой биодоступностью, липофильные статины, которые катаболируются через изоформы цитохрома P450.

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышении активности АСТ и АЛТ более 3 верхних пределов нормы). Статины абсолютно противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктивного возраста, не использующим адекватные методы контрацепции.

**Фибраты.** Применяют для снижения уровня триглицеридов и повышения содержания ЛПВП, в том числе в виде монотерапии. Фибраты — единственные препараты, используемые в реальной клинической практике, которые повышают уровень апоБелков «хорошего холестерина» Apo-AI и Apo-AII. Фибраты существенно снижают выраженность постпрандиальной дислипидемии.

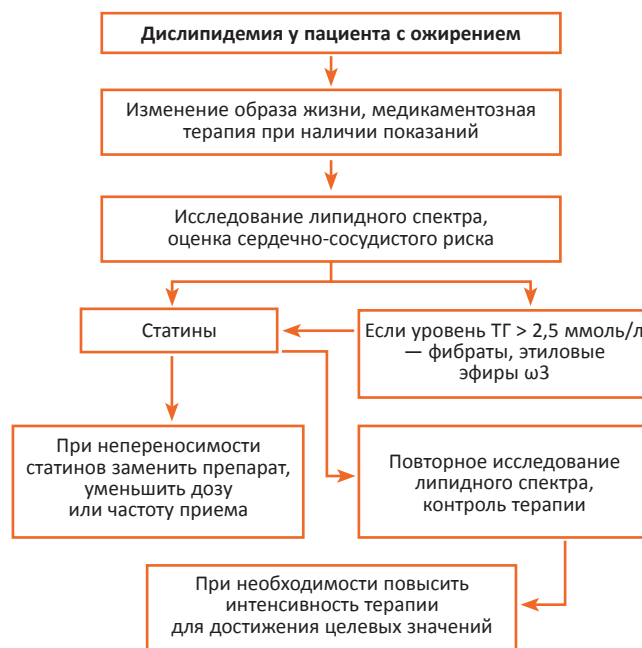
Помимо гиполлипидемического эффекта, они активируют гормональные нуклеарные PPAR- $\alpha$ , вследствие чего обладают многочисленными положительными плейотропными эффектами (уменьшают уровни мочевой кислоты, СРБ), включая положительное влияние на течение ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и поражение сосудов нижних конечностей у больных с СД2. Из класса фибратов у больных СД2 наиболее хорошо изучен фенофибрат в исследованиях DAIS, FIELD, ACCORD. Кроме этого, фенофибрат обладает наилучшей переносимостью и безопасностью, в том числе при поражении почек.

Фибраты могут потенцировать действие гипогликемических средств и антикоагулянтов.

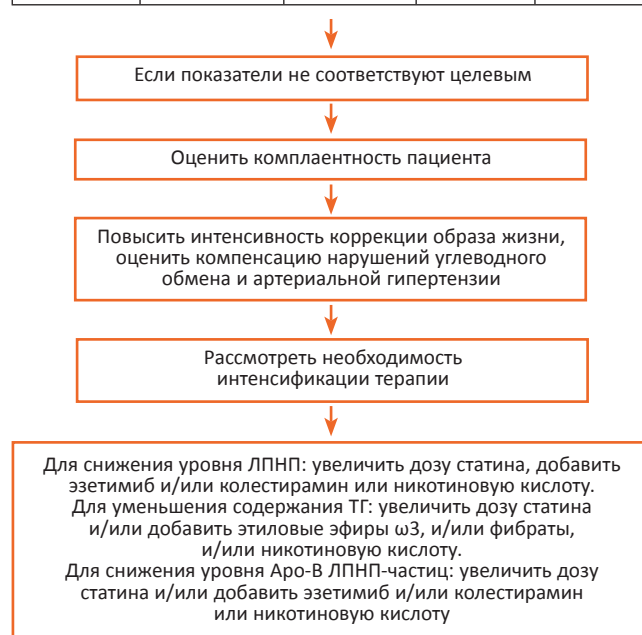
**Селективные ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб).** Обычно эти препараты применяют не в качестве монотерапии, а только в комбинации со статинами,

Рис. 4. Алгоритм гиполлипидемической терапии при ожирении.

Примечание: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин



Липидные параметры, ммоль/л	В популяции (низкий риск)	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Общий ХС	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХС ЛПНП	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХС ЛПВП	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$
ТГ	$\leq 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$



если при приеме последних в максимально переносимых дозах не достигнут целевой уровень ЛПНП или по каким-либо причинам статины противопоказаны.

Профиль неблагоприятных событий в группе пациентов, получавших эзетимиб, сходен с группой плацебо.

Алгоритм гиполлипидемической терапии при ожирении представлен на *рисунке 4* (Российские рекомендации по гиполлипидемической терапии, 2013).

### **Ожирение и заболевания, связанные с нарушением обмена половых гормонов**

**Менопаузальное ожирение** возникает с наступлением менопаузы и выражается в быстрой прибавке массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии и/или АГ.

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в перименопаузе наряду с необходимостью здорового образа жизни включает менопаузальную гормонотерапию (МГТ) [37]. В МГТ входит большой спектр гормональных препаратов для приема внутрь и парентерального введения в различных дозах с учетом данных личного и семейного анамнеза, мотивации и состояния здоровья женщины, а также результатов соответствующих исследований [63].

В настоящее время рекомендовано придерживаться так называемой временной гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет при длительности постменопаузы менее 10 лет [37].

**Ожирение и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).** Доля женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) среди пациенток с СПКЯ варьирует от 20% до 90%.

В 2012 г. в Амстердаме решением консенсуса рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society for Human Reproduction and Embryology) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) по вопросам здоровья женщин с СПКЯ рекомендовано проводить систематический скрининг на выявление нарушенной толерантности к глюкозе при СПКЯ; ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и/или черном акантозе; и/или наличии родственных с СД2; и/или гестационном СД в анамнезе.

**Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция.** Важной особенностью ожирения у мужчин является его тесная взаимосвязь с уровнем половых стероидов и возрастным андрогенным дефицитом. Роль андрогенного дефицита в развитии и прогрессировании ожирения у мужчин доказана, кроме того, к андрогенному дефициту может приводить и само абдоминальное ожирение [8].

По убедительным эпидемиологическим данным, низкий уровень тестостерона — это независимый фактор риска развития ожирения в дальнейшем [62, 70].

Однако чаще андрогенный дефицит развивается как вторичный процесс, на фоне возникшего ранее алиментарного ожирения, которое приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Продемонстрирована нормализация уровня тестостерона при снижении массы тела больных с ожирением [45].

Если уменьшением ожирения у мужчин устранить андрогенный дефицит не удастся или он является первичным/возрастным, назначают заместительную терапию препаратами тестостерона [27, 73].

Эректильная дисфункция — типичное осложнение ожирения, наряду с другими, более хорошо изученными (атеросклерозом, АГ и др.), значительно ухудшающее качество жизни пациента.

Эректильная дисфункция определена как продолжительная (по крайней мере в течение 6 месяцев) неспособность мужчины достигать эрекции и поддерживать

ее на уровне, достаточном для удовлетворительной сексуальной активности. По данным Massachusetts Male Aging Study, эректильная дисфункция развивается параллельно с абдоминальным ожирением.

У всех пациентов, масса тела которых снизилась на 15% и более, отмечена удовлетворительная эрекция, достаточная для интроитуса и адекватных по продолжительности фрикций, а также усиление интенсивности оргазма, что приводит к отказу от применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5).

При неэффективности мероприятий по модификации образа жизни больным назначают ИФДЭ-5 по требованию, а также в постоянном режиме. Прием ИФДЭ-5 в постоянном режиме не только нормализует половую функцию, но и положительно воздействует на эндотелиальную функцию [7].

### **Ожирение и обструктивное апноэ сна**

Ассоциация между ожирением, обструктивным апноэ сна и АГ хорошо известна [50]. Обструктивное апноэ сна играет одну из ведущих ролей в повышении АД или отсутствии его снижения в ночное время и связано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений (особенно инсульта) и общей смертностью. Всем пациентам рекомендуют проведение СМАД (оценку АД в ночное время) и ночной оксиметрии. Считается, что 10%-е снижение массы тела сопровождается уменьшением частоты и тяжести апноэ сна на 50% и может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя крупномасштабные контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют [50]. Эффективным способом коррекции выраженности обструктивного апноэ сна служит CPAP-терапия (создание непрерывного положительного давления в дыхательных путях аппаратным методом), но она незначительно (на 1–2 мм рт. ст.) уменьшает АД [12, 14].

### **Ожирение и обструктивные заболевания легких**

Существует четкая связь между одышкой и ожирением [61]. Ожирение увеличивает работу дыхательных мышц из-за снижения податливости грудной клетки [59] и одновременного снижения мышечной силы [71]. Пациенты с ожирением часто жалуются на одышку и хрипы, и поэтому им нередко назначают препараты для лечения бронхиальной астмы без объективного подтверждения диагноза [61].

Как правило, избыточная масса тела или ожирение чаще сочетаются с ХОБЛ, чем с эмфиземой [32].

По некоторым данным, ИМТ более 24 кг/м<sup>2</sup> улучшает выживаемость и прогноз заболевания у пациентов с ХОБЛ [21, 58].

ХОБЛ или бронхиальную астму следует подозревать у любого больного с хроническим кашлем, выделением мокроты, хрипами или одышкой, особенно если у него есть факторы риска, такие как курение или контакт с аллергенами. В этой ситуации в клиническую оценку необходимо включить спирометрическое тестирование. Как правило, у пациентов с ХОБЛ наблюдают постоянное уменьшение ОФВ<sub>1</sub> (например, < 80% должного) и ФЖЕЛ вместе с отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70%.

У больных с бронхиальной астмой потеря массы тела доказанно улучшает функцию легких и снижает выраженность симптомов, независимо от изменения гиперреактивности дыхательных путей [60].

### **Поражение почек при ожирении**

При ожирении повышается риск поражения почек, и может развиваться так называемая гломерулопатия при ожирении (obesity-related glomerulopathy) [39, 52, 72] с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП).

Больным с диабетической или недиабетической нефропатией рекомендовано уменьшать САД до уровня < 140 мм рт. ст. При протеинурии оправдано снижение САД до < 130 мм рт. ст. при условии регулярного контроля расчетной СКФ.

Уменьшение микроальбуминурии и протеинурии является главной целью терапии, поскольку изменение экскреции белка с мочой — важный предиктор неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [28, 44, 57]. Установлено, что препараты, снижающие активность РАС, сильнее уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные средства, вне зависимости от вида нефропатии, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [43, 56] и эффективно предотвращают первое появление микроальбуминурии.

При уровне креатинина сыворотки > 1,5 мг/дл или расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> тиазидные диуретики необходимо заменить петлевыми.

При ХБП следует с большой осторожностью применять антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РАС, из-за очень высокого риска резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии [51].

### **Ожирение, гиперурикемия и подагра**

Исследования показали тесную взаимосвязь между увеличением количества жировой ткани и гиперурикемией [24, 65–68].

Риск развития хронической почечной недостаточности повышен при сопутствующей АГ, протеинурии > 1 г/л, ожирении, СД, злоупотреблении алкоголем и в пожилом возрасте. Быстрое прогрессирование азотемии возможно при присоединении и частых обострениях хронического пиелонефрита.

В основе лечения пациентов с гиперурикемией лежит низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л в сутки при отсутствии сердечной и хронической почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при хронической почечной недостаточности норма потребления белка — 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30% выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме крови только на 10–20% и урикозурию — на 200–400 мг/сут. Однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

Пациентам надо исключить потребление пищи, богатой пуринами: мяса, почек, печени, морепродуктов, анчоусов, бобовых, грибов, шпината, сладостей, алкоголя, кофе и чая.

Следует избегать посещения бани, голодания. Необходимо помнить о том, что некоторые лекарственные препараты способствуют повышению уровня мочевой кислоты (рибоксин, НПВП, глюкокортикостероиды, никотиновая кислота, циклоспорин, этамбутол).

Аллопуринол снижает продукцию и уровень мочевой кислоты крови, блокируя фермент ксантиноксидазу. Его гипоурикемический эффект сочетается с уменьшением протеинурии, продукции ренина и образования свободных радикалов. Он также способствует замедлению гломерулосклероза и нефроангиосклероза.

Общепринятыми показаниями для назначения аллопуринола служат бессимптомная гиперурикемия в сочетании с гиперурикозурией > 1100 мг/сут, подагрический хронический тубулоинтерстициальный нефрит и уратный нефролитиаз. Суточная доза аллопуринола (от 200 до 600 мг/сут) зависит от выраженности гиперурикемии. Начальная доза обычно составляет 300 мг/сут. При неэффективности ее увеличивают до 400–600 мг/сут, а при достижении клинического эффекта постепенно снижают. Поддерживающая доза определяется уровнем гиперурикемии и обычно составляет 100–300 мг/сут.

В начале применения аллопуринола высока вероятность обострения подагрического артрита, поэтому в течение первых 7–10 дней его целесообразно комбинировать с НПВП. Кроме этого, при лечении уратного нефролитиаза аллопуринол необходимо сочетать с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (Магурлитом, Уралитом, Блемареном). Аллопуринол противопоказан при тяжелой хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки > 500 мкмоль/л), и необходима коррекция его дозы при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите в зависимости от СКФ.

Наиболее распространенный препарат для уменьшения образования мочевой кислоты аллопуринол продемонстрировал способность положительно влиять на эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД и АГ. Сегодня активно обсуждают вопрос о том, способствует ли прием аллопуринола в дополнение к антигипертензивной терапии более выраженному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. По современным данным, применение аллопуринола в дозе 300 мг/сут на протяжении 3 месяцев существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает инсулинорезистентность.

В последние годы стало очевидным, что существенный вклад в коррекцию нарушений пуринового обмена могут внести антагонисты рецепторов ангиотензина II (прежде всего лозартан, в меньшей степени — валсартан и телмисартан) и статины (аторвастатин, в меньшей степени — розувастатин), обладающие гипоурикемическим эффектом. Среди ингибиторов АПФ это свойство присуще периндоприлу и рамиприлу. Влияние диуретиков и β-адренблокаторов, за исключением небиволола, на пуриновый обмен отрицательное.

### **Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение**

У пациентов с ожирением, как правило, активность АЛТ — более чувствительный маркер развития процесса, чем АСТ и ГГТ [31]. На сегодняшний день рекомендации American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association (2012) предлагают алгоритм ведения больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). На первом этапе для пациентов с ожирением обязателен скрининг НАЖБП. Дальнейший алгоритм по J. Dorman и соавт. (2011) представлен на *рисунке 5*.



Рис. 5. Алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени по J. Downton и соавт. (2011)



Традиционно при НАЖБП широко используют эссенциальные фосфолипиды и урсодеооксихолевую кислоту (УДХК), поскольку фосфатидилхолин играет важнейшую роль в механизме обратного транспорта холестерина, участвуя в формировании липопротеидов, изменяет метаболизм простагландинов и арахидоновой кислоты, ослабляет воспаление в печени, восстанавливает активность S-аденозилметионинсинтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена. Использование высоких доз УДХК (более 28 мг/кг/сут) в течение одного года способствовало отчетливому снижению активности АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы, уровней фибротеста и глюкозы [55]. Как считают в настоящее время, УДХК необходимо применять в высоких дозах и желателно в составе комбинированной терапии [33].

Большое значение в терапии НАЖБП имеют инсулиновые сенситайзеры. Использование метформина в течение 12 месяцев у пациентов с НАЖБП без СД в дозе 2 г в день ассоциировалось с нормализацией активности аминотрансфераз и снижением содержания жира в печени [17]. Пиоглитазон существенно улучшает показатели стеатоза и воспаления у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [16]. По данным метаанализа, для лечения этого заболевания тиазолидиндионы эффективнее метформина [54].

Положительный эффект при НАЖБП отмечен и при применении орлистата, антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана, телмисартана) и статинов (аторвастатина, розувастатина), которые замедляют фиброз печени, уменьшают выраженность его проявлений и положительно влияют на биохимические показатели.

### Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Как показал метаанализ эпидемиологических исследований взаимосвязи ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), избыточная масса тела и ожирение связаны с появлением типичных жалоб,

характерных для ГЭРБ, развитием эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода [34].

Традиционная стандартная терапия ГЭРБ (ИПП, антациды) у больных с сопутствующим ожирением часто недостаточно эффективна: нередко у таких пациентов регистрируют «ночные кислотные прорывы», быстрый рецидив заболевания, неадекватную регенерацию эрозивных повреждений пищевода, прогрессирующее течение ГЭРБ [5].

Это связано с тем, что у больных с сопутствующим ожирением назначение ИПП/антацидов не влияет на первопричину заболевания — нарушение запирающей функции нижнего пищеводного сфинктера, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, поэтому при лечении больных ГЭРБ, страдающих ожирением, необходимо назначение прокинетики препаратов [3, 9]. Помимо этого, обязательным компонентом терапии должно быть воздействие на массу тела. Снижение ИМТ приводит к статистически значимой клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии у больных ГЭРБ, страдающих абдоминальным ожирением [6].

### Ожирение как фактор риска развития и прогрессирования остеоартроза

Ожирение признано одним из наиболее серьезных факторов риска развития и прогрессирования остеоартроза (ОА) [47, 74]. В первую очередь это относится к первичному ОА коленных суставов, при котором выявлена четкая зависимость между уровнем ИМТ и риском ОА.

В возрасте 45 лет и старше у людей с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> риск развития ОА коленных суставов был в 4 раза выше, а с ИМТ 36 кг/м<sup>2</sup> и больше — в 14 раз выше, чем у людей с нормальным ИМТ [47, 74].

Ожирение ассоциировано не только с риском ОА коленных суставов, но и с поражением суставов кистей, тазобедренных суставов, а также другой патологией скелетно-мышечной системы [11, 18, 46]. Вероятность развития туннельного синдрома кисти у лиц с повышенной массой тела в 2 раза выше, чем у людей со средней массой тела, при этом у женщин туннельный синдром развивался в 3 раза чаще, чем у мужчин [15].

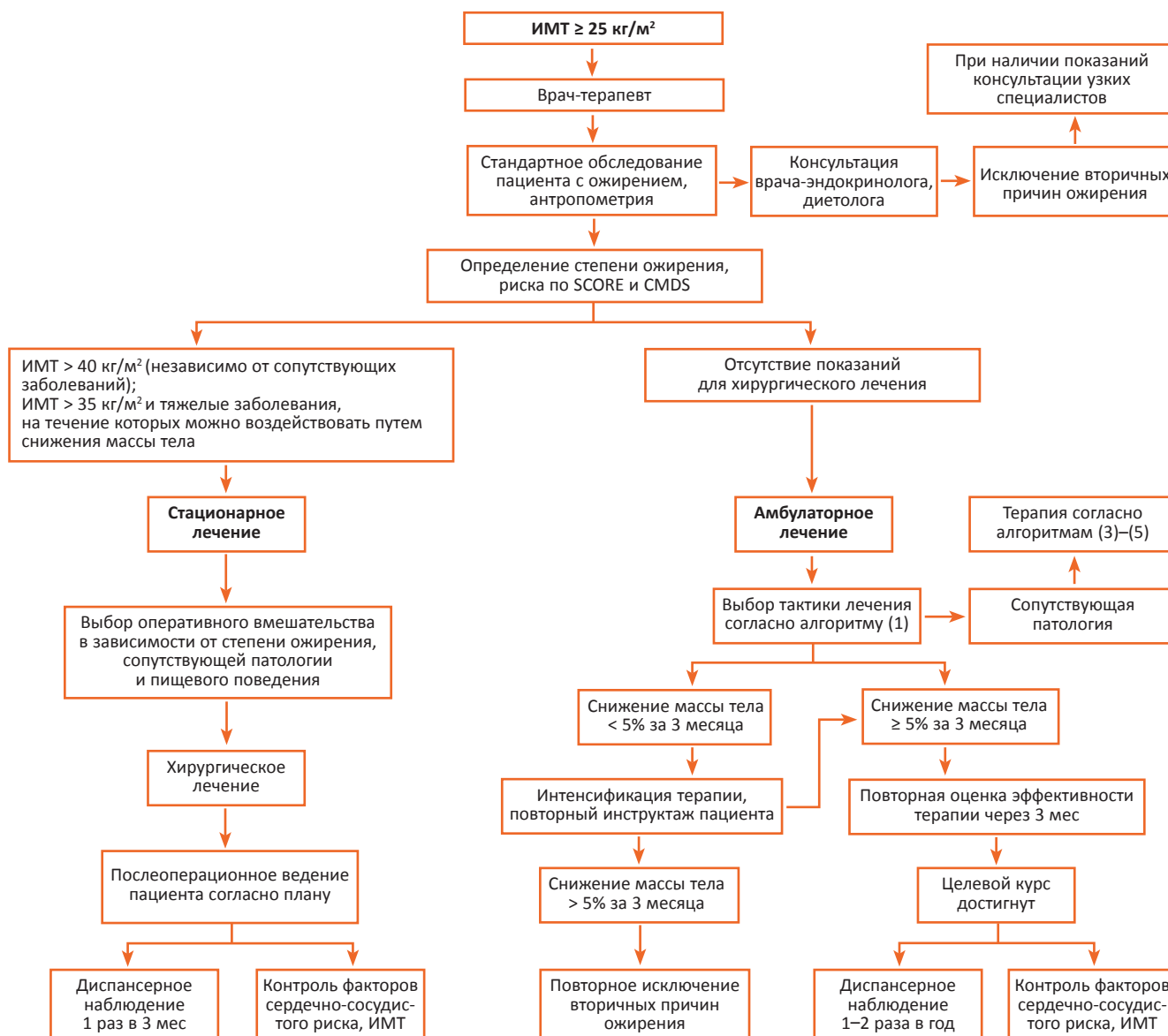
Врачу необходимо тщательно продумать терапию клинических проявлений ОА у больных с ожирением и другими метаболическими заболеваниями (АГ, ИБС и т. д. или их высоким риском). При формировании схемы лечения большое внимание следует уделять немедикаментозным методам лечения: ЛФК, мерам для снижения ИМТ, организации режима труда и отдыха. В настоящее время все более значимое место в терапии ОА занимают симптоматические препараты с возможным структурно-модифицирующим действием. К ним относят глюкозамин и хондроитина сульфат, диацериин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций. Механизм лечебного действия глюкозамина и хондроитина сульфата при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие [2].

### Заключение

В данной части рекомендаций по ведению пациентов с ожирением рассмотрены принципы медикаментозной терапии ожирения, а также особенности ведения

Рис. 6. Алгоритм терапии пациента с ожирением.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела



больных с ожирением и наиболее распространенной коморбидной патологией.

Следует отметить, что обобщенный алгоритм ведения пациента с ожирением, сформированный на основе рекомендаций (рис. 6), включает взаимодействие

с больным на всех этапах оказания медицинской помощи, непрерывен и основан на принципах преемственности. Только такой подход позволяет достичь устойчивого снижения массы тела и обеспечить улучшение состояния здоровья пациента.

### Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 15.
2. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Беневоленская Л. И., Насонов Е. Л. и др. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза // Терапевт. архив. 2005. Т. 77. № 11. С. 69–75.
3. Белоусова Л. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009. № 1. С. 20–24.
4. Видаль С. Лекарственные препараты в России. URL: <http://vidal.ru> (дата обращения — 15.07.2016).
5. Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю., Хомерики С. Г. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеаль-

- ной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Болевой синдром. 2010. С. 3.
6. Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю., Хомерики С. Г. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 8. С. 5–8.
7. Иремашвили В. В. Новый подход к лечению больных эректильной дисфункцией: постоянный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (обзор литературы) // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 9. С. 620–624.
8. Калинин С. Ю., Роживанов Р. В. Особенности лечения мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2005. № 3. С. 39–42.
9. Фадеенко Г. Д., Можина Т. Л. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетика итоприда гидрохлорида // Сучасна гастроентерол. 2011. № 1. С. 71–77.

10. Abdel-Sattar E., El Zabalani S. M., Salama M. M. Herbal and microbial products for the management of obesity // *Anti-Obesity Drug Discovery and Development* / Ed. by Atta-ur-Rahman and M. Iqbal Choudhary. Bentham science Publishers Ltd., 2014. Vol. 2. P. 1–80.
11. Adamson J., Ebrahim S., Dieppe P., Hunt K. Prevalence and risk factors for joint pain among men and women in the West of Scotland Twenty-07 study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. N 4. P. 520–524.
12. Alajmi M., Mulgrew A. T., Fox J., Davidson W. et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Lung.* 2007. Vol. 185. N 2. P. 67–72.
13. Apovian C. M., Aronne L. J., Bessesen D. H., McDonnell M. E. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. N 2. P. 342–362.
14. Bazzano L. A., Khan Z., Reynolds K., He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea // *Hypertension.* 2007. Vol. 50. N 2. P. 417–423.
15. Becker J., Nora D. B., Gomes I., Stringari F. F. et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome // *Clin. Neurophysiol.* 2002. Vol. 113. N 9. P. 1429–1434.
16. Belfort R., Harrison S. A., Brown K., Darland C. et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. N 22. P. 2297–2307.
17. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. N 5. P. 1082–1090.
18. Busija L., Hollingsworth B., Buchbinder R., Osborne R. H. Role of age, sex, and obesity in the higher prevalence of arthritis among lower socioeconomic groups: a population-based survey // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 57. N 4. P. 553–561.
19. Caterson I. D., Finer N., Coutinho W., Van Gaal L. F. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. N 6. P. 523–530.
20. Cavaliere H., Floriano I., Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid) // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25. N 7. P. 1095–1099.
21. Celli B. R., Cote C. G., Marin J. M., Casanova C. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. N 10. P. 1005–1012.
22. Chagnac A., Weinstein T., Herman M., Hirsh J. et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity // *J. Am. Soc. Nephrol.* Vol. 14. N 6. P. 1480–1486
23. Chandrasekaran C. V., Vijayalakshmi M. A., Prakash K., Bansal V. S. et al. Review article: herbal approach for obesity management // *Am. J. Plant Scienc.* 2012. Vol. 2012. N 3. P. 1003–1014.
24. Cigolini M., Targher G., Tonoli M., Manara F. et al. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995. Vol. 19. N 2. P. 92–96.
25. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N., Hitman G. A. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. N 9435. P. 685–696.
26. Conroy K., Davidson I., Warnock M. Potential of nutraceuticals against obesity complications // *Nutraceuticals and Health: Review of Human Evidence* / Ed. by S. Mahabir, Y. V. Pathak. Boca Raton — London — N. Y., 2013. P. 133.
27. Cunningham G. R. Management of male aging: which testosterone replacement therapy should be used? // *Aging Male.* 2000. Vol. 3. N 4. P. 203–209.
28. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H. H., Keane W. F. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // *Circulation.* 2004. Vol. 110. N 8. P. 921–927.
29. Di Lorenzo C., Coppola G. Obesity, diet and nutraceuticals // *J. Headache and Pain.* 2015. Vol. 16. Suppl 1. P. A28.
30. Douglas I. J., Bhaskaran K., Batterham R. L., Smeeth L. The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 79. N 6. P. 1020–1027.
31. Farrell G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology.* 2006. Vol. 43. N 2. Suppl. 1. P. S99–112.
32. Guerra S., Sherrill D. L., Bobadilla A., Martinez F. D. et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema // *Chest.* 2002. Vol. 122. N 4. P. 1256–1263.
33. Haedrich M., Dufour J. F. UDCA for NASH: End of the story? // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54. N 5. P. 856–858.
34. Hampel H., Abraham N. S., El-Serag H. B. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. N 3. P. 199–211.
35. Hasani-Ranjbar S., Nayebi N., Larijani B., Abdollahi M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. N 25. P. 3073–3085.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. N 9326. P. 7–22.
37. Hodis H. N., Mack W. J., Shoupe D., Azen S. P. et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the Early vs Late Intervention Trial with Estradiol // *Circulation.* 2014. Vol. 130. Suppl. 2. Abstract 13283.
38. Jensen M. D., Ryan D. H., Apovian C. M., Ard J. D. et al. 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.* 2014. Vol. 129. N 25. Suppl. 2. P. S102–138.
39. Kambham N., Markowitz G. S., Valeri A. M., Lin J. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic // *Kidney Int.* 2002. Vol. 59. N 4. P. 1498–1509.
40. Kaur G., Mukundan S., Wani V., Kumar M. S. Nutraceuticals in the management and prevention of metabolic syndrome // *Austin J. Pharm. Therapeut.* 2015. Vol. 3. N 1. URL: file:///C:/Users/VYPUSK1/Downloads/fulltext-ajpt-v3-id1063.pdf (дата обращения — 15.07.2016).
41. Kim S. H., Lee Y. M., Jee S. H., Nam C. M. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials // *Obes. Res.* 2003. Vol. 11. N 9. P. 1116–1123.
42. Kota S. K., Jammula S., Kota S. K., Satya Krishna S. V. et al. Nutraceuticals in pathogenic obesity; striking the right balance between energy imbalance and inflammation // *J. Med. Nutr. Nutraceutic.* 2012. Vol. 1. N 2. P. 63–76.
43. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J. F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. N 1. P. 30–48.
44. Lea J., Greene T., Hebert L., Lipkowitz M. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 947–953.
45. Leenen R., van der Kooy K., Seidell J. C., Deurenberg P. et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. N 6. P. 1515–1520.
46. Magliano M. Review obesity and arthritis // *Menopause Int.* 2008. Vol. 14. N 4. P. 149–154.

47. Malnick S. D., Knobler H. *The medical consequences of obesity* // QJM. 2006. Vol. 99. N 9. P. 565–579.
48. Nissen S. E., Nicholls S. J., Sipahi I., Libby P. et al. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial* // JAMA. 2006. Vol. 295. N 13. P. 1556–1565.
49. Obesity Algorithm. URL: <http://obesitymedicine.org/obesity-algorithm/> (дата обращения — 15.07.2016).
50. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M. R. et al. *Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea* // J. Hypertens. 2012. Vol. 30. N 4. P. 633–646.
51. Pisoni R., Acelajado M. C., Cartmill F. R., Dudenbostel T. et al. *Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease* // J. Hum. Hypertens. 2012. Vol. 26. N 8. P. 502–506.
52. Praga M., Hernández E., Herrero J. C., Morales E. et al. *Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy* // Kidney Int. 2000. Vol. 58. N 5. P. 2111–2118.
53. Preiss D., Tikkanen M. J., Welsh P., Ford I. et al. *Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis* // JAMA. 2012. Vol. 308. N 8. P. 804–811.
54. Rakoski M. O., Singal A. G., Rogers M. A., Conjeevaram H. *Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis* // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32. N 10. P. 1211–1221.
55. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P. et al. *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis* // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. N 5. P. 1011–1019.
56. Schmieder R. E., Hilgers K. F., Schlaich M. P., Schmidt B. M. *Renin-angiotensin system and cardiovascular risk* // Lancet. 2007. Vol. 369. N 9568. P. 1208–1219.
57. Schmieder R. E., Mann J. F., Schumacher H., Gao P. et al. *Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease* // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 22. N 7. P. 1353–1364.
58. Schols A. M. W., Slangen J., Volovics L., Wouters E. F. *Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. N 6. Pt. 1. P. 1791–1797.
59. Sharp J. T., Henry J. P., Sweany S. K., Meadows W. R. et al. *The total work of breathing in normal and obese men* // J. Clin. Invest. 1964. Vol. 43. N 4. P. 728–739.
60. Simard B., Turcotte H., Marceau P., Biron S. et al. *Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery* // Obes. Surg. 2004. Vol. 14. N 10. P. 1381–1388.
61. Sin D. D., Jones R. L., Man S. F. *Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction* // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. N 13. P. 1477–1481.
62. Stanworth R. D., Jones T. H. *Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes* // Front. Horm. Res. 2009. Vol. 37. P. 74–90.
63. Steinkellner A. R., Denison S. E., Eldridge S. L., Lenzi L. L. et al. *A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative* // Menopause. 2012. Vol. 19. N 6. P. 616–621.
64. Szuszkiewicz-Garcia M. M., Davidson J. A. *Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy* // Endocrin. Metab. Clin. North Am. 2014. Vol. 43. N 1. P. 25–40.
65. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Yamakita J. et al. *Increased visceral fat accumulation further aggravates the risks of insulin resistance in gout* // Metabolism. 2001. Vol. 50. N 4. P. 393–398.
66. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z., Moriwaki Y. et al. *Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men* // Metabolism. 1997. Vol. 46. N 10. P. 1162–1165.
67. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z., Moriwaki Y. et al. *Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout* // Adv. Exp. Med. Biol. 2000. Vol. 486. P. 131–134.
68. Tamba S., Nishizawa H., Funahashi T., Okauchi Y. et al. *Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese Men* // Int. Med. 2008. Vol. 47. N 13. P. 1175–1180.
69. Toplak H., Woodward E., Yumuk V., Oppert J.-M. et al. *2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs* // Obesity facts. 2015. Vol. 8. N 3. P. 166–174.
70. Traish A. M., Saad F., Guay A. *The dark side of testosterone deficiency: II. type 2 diabetes and insulin resistance* // J. Andrology. 2009. Vol. 30. N 1. P. 23–32.
71. Weiner P., Waizman J., Weiner M., Rabner M. et al. *Influence of excessive weight after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance* // Thorax. 1998. Vol. 53. N 1. P. 39–42.
72. Wu Y., Liu Zh., Xiang Zh., Zeng C. et al. *Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples* // Endocrinology. 2006. Vol. 147. P. 44–50.
73. Yassin A., Saad F. *Long-Acting Testosterone Ester injection as a first line therapy in hypogonadal patients with erectile dysfunction* // Int. J. Androl. 2005. Vol. 28. Suppl. 1. P. S53.
74. Zhang Y., Jordan J. M. *Epidemiology of osteoarthritis* // Clin. Geriatr. Med. 2010. Vol. 26. N 3. P. 355–369. ■