

## Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения?

Д.А. БОРОДКИНА<sup>1,2</sup>, д.м.н. О.В. ГРУЗДЕВА<sup>1</sup>, проф. Л.В. КВИТКОВА<sup>3</sup>, проф. О.Л. БАРБАРАШ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, 650066; <sup>2</sup>ГАОУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия, 65002; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, 650029

Ожирение относится к числу 10 основных факторов риска смерти. Согласно эпидемиологическим исследованиям, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие почти 44% случаев сахарного диабета 2-го типа (СД2) и до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). Ожирение и избыточный вес традиционно оцениваются по индексу массы тела (ИМТ). Однако в последние годы появляется все больше работ о «парадоксе» ожирения. Так, у лиц с ожирением отдаленный прогноз инфаркта миокарда (ИМ), остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) более благоприятен, чем у лиц без избытка массы тела. Наибольший риск сердечно-сосудистых заболеваний связан с висцеральным ожирением и характерными для него метаболическими сдвигами (инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, дисбалансом адипокинов и маркеров воспаления). Эти изменения при висцеральном ожирении могут наблюдаться независимо от величины ИМТ.

*Ключевые слова:* висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, адипокины.

### Is visceral obesity the cause of obesity paradox?

D.A. BORODKINA<sup>1,2</sup>, O.V. GRUZDEVA<sup>1</sup>, L.V. KVITKOVA<sup>1</sup>, O.L. BARBARASH<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, 650066; <sup>2</sup>Kemerovo regional clinical hospital, Kemerovo, Russia, 650002; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, 650029

Obesity is one of the 10 risk factors of death. Many epidemiological studies have shown that overweight and obesity are associated with 44% cases of diabetes type 2, and 23% of cases of coronary heart disease. The body mass index (BMI) is traditionally a diagnostic marker of obesity and overweight are considered. However, in the last 15 years, there has been work on the «paradox» of obesity. So the obese long-term prognosis and stroke are more favorable than individuals without excess weight and obesity. A deeper analysis of the data showed that the highest risk of developing cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism associated with visceral obesity. This is largely due to metabolic disorders occurring on the background of visceral obesity, such as insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, an imbalance of adipokines and markers of inflammation. These changes in individuals with visceral obesity can occur regardless of the value of BMI.

*Keywords:* visceral obesity, insulinoreistance, cardiovascular disease, adipokines.

doi: 10.14341/probl201662633-39

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения, а масштабность его распространения носит характер эпидемии. Так, в России более 60% населения имеют избыточную массу тела, а около 26% страдают ожирением [1]. Ожирение встречается у каждого третьего жителя США [2], почти половина европейцев имеют избыточную массу тела (54,5% мужчин и 40,8% женщин), а у каждого десятого диагностируют ожирение (14,0% мужчин и 11,5% женщин) [3]. Несмотря на то что темп роста распространенности ожирения замедлился в последнее время, общее число лиц, страдающих ожирением, вызывает тревогу, учитывая финансовые и медицинские последствия [4].

Ожирение относится к числу 10 основных факторов риска смерти [5]. Многие эпидемиологические исследования продемонстрировали ассоциацию между тяжелыми формами ожирения и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертностью от них [6–8]. По данным ВОЗ [9], избыточная масса тела и ожирение определяют

развитие до 44% всех случаев сахарного диабета 2-типа (СД2) и до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно отчетам фремингемского исследования сердца [10], у пациентов с ожирением риск сердечной недостаточности в 2 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела. При этом повышение индекса массы тела (ИМТ) на каждую единицу увеличивает риск на 5% для мужчин и на 7% для женщин. По данным «Nurses Health Study», при ИМТ более 32 кг/м<sup>2</sup> относительный риск кардиоваскулярных заболеваний в 4,1 раза превышает таковой при ИМТ 19 кг/м<sup>2</sup> [11]. Кроме того, избыточная масса тела и ожирение у больных ИБС способствует ее прогрессированию и повышению смертности. При этом средний возраст, в котором развивается первый инфаркт миокарда (ИМ), снижается на 4–8 лет [12].

#### Существует ли и чем может быть обусловлен парадокс ожирения?

Традиционно ожирение и избыточная масса тела рассматриваются с позиции увеличения ИМТ

[13]. Однако в последние годы все больше работ свидетельствуют о существовании так называемого парадокса ожирения. Так, метаанализ 89 исследований, включавших более 1,3 млн человек с диагнозом ИБС, показал что при избыточной массе тела и ожирении риск сердечно-сосудистых событий ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ [14]. У лиц с ожирением отдаленный прогноз ИМ оказался более благоприятным, чем у лиц без избытка массы тела и ожирения [15, 16]. Сходные результаты были получены применительно к отдаленному прогнозу острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [17]. Эти данные противоречат общепринятым представлениям об «опасности ожирения» и его ассоциации с плохим сердечно-сосудистым прогнозом. Более детальный анализ соответствующих данных продемонстрировал, что плохой прогноз ассоциируется не столько с величиной ИМТ, сколько с «метаболическим здоровьем» пациентов. Метаанализ 8 исследований ( $n=61\ 386$ ; число событий 3988) показал, что у «метаболически» здоровых лиц с ожирением относительный риск смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистых событий в 1,24 раза выше, чем у «метаболически» здоровых пациентов с нормальным ИМТ. В то же время риск неблагоприятного прогноза среди «метаболически» нездоровых лиц не зависел от величины ИМТ [18].

Возможно, это связано с тем, то ИМТ — недостаточно точный показатель ожирения. ИМТ складывается из суммы жировой, костной и мышечной ткани и не отражает характер распределения жировой ткани [19], тогда как большинство исследователей связывают метаболическую активность жировой ткани именно с особенностями ее распределения [20]. Одним из первых о гетерогенности ожирения заявил J. Vague [21], который еще в 1947 г. выделил два его типа — андроидное (ожирение по мужскому типу — избыток жира в области живота) и гиноидное (женский тип распределения жира — ягодично-бедренное отложение жира). Дальнейшие исследования показали ассоциацию именно андроидного ожирения с увеличением смертности, риском СД2, гиперлипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом коронарных, церебральных и периферических сосудов [22]. Принято считать, что избыточная продукция гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов наблюдается главным образом при висцеральном ожирении (ВО). Дисбаланс между указанными факторами при ожирении может приводить к развитию инсулинорезистентности (ИР), нарушению углеводного и липидного обмена, изменению профиля цитокинов, активации фибринолиза, дисфункции эндотелия, формированию атеросклероза сосудов, ИБС и АГ [23]. Такие методы, как компьютерная то-

мография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), которые широко используются в диагностике сердечно-сосудистой патологии [24], позволили выявить индивидуальные различия в распределении жира в организме [25].

#### Эктопические жировые депо и возможные причины их возникновения

Внедрение постпроцессорных способов обработки изображений создало возможность определения объемных характеристик тканей, в том числе локализацию и объем жировой ткани. КТ — метод лучевой диагностики, основанный на расчете коэффициента ослабления интенсивности рентгеновского излучения при прохождении через ткани. Диапазоном визуализации жировой ткани является область от  $-190$  до  $-30$  ед. Хаусфилда [26]. Было показано, что ИМТ не отражает характер распределения жировой ткани [27, 28]. Накопление жира в организме происходит в результате его отложения в подкожных и висцеральных депо. При ожирении вначале преимущественно увеличивается подкожное депо [29], но затем жир преимущественно накапливается в висцеральных депо. Предполагается, что избыток висцерального жира может быть связан с расторможенностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящей к гиперпродукции глюкокортикоидных гормонов [30]. Это подтверждается более высокой активностью 11- $\beta$ -гидроксиesteroиддегидрогеназы 1-го типа (11 $\beta$ -HSD1) в висцеральных адипоцитах, чем в подкожных [31]. Важную роль в формировании висцерального ожирения (ВО) играет, по-видимому, нарушение баланса половых гормонов. Известно, что для женщин в отличие от мужчин характерно преобладание подкожной жировой ткани (ПЖТ) над висцеральной (ВЖТ). При обследовании транссексуалов было обнаружено, что у сменивших пол женщин ягодично-

#### Сведения об авторах:

*Дарья Андреевна Бородкина* — врач-эндокринолог областного центра диабетологии ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Россия, 650066

e-mail: [alphaia@mail.ru](mailto:alphaia@mail.ru);

*Ольга Викторовна Груздева* — д.м.н., зав. лаб. исследования гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Россия, 650002

*Людмила Владимировна Квиткова* — д.м.н., проф. зав. каф. факультетской терапии, эндокринологии и профпатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, 650029

*Ольга Леонидовна Барбараш* — д.м.н., проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, 650002

бедренный тип ожирения меняется на абдоминальный тип и возрастает площадь ВЖТ, тогда как у сменивших пол мужчин наблюдалось обратное явление [32]. Кроме того, у мужчин с ВО снижаются уровни тестостерона [33], что само по себе ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

К. Britton и соавт. [34] предположили, что эктопические жировые депо можно разделить на два подтипа. Жировые отложения в печени и скелетных мышцах характеризуются системным эффектом, тогда как периваскулярные, эпикардальные и паранефральные жировые депо действуют преимущественно локально. Величина большинства эктопических жировых отложений тесно коррелируется с кардиометаболическими рисками и клиническими проявлениями большинства сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Таким образом, ВЖТ, окружающая внутренние органы, является фактором риска кардиометаболических заболеваний независимо от общей жировой массы [36].

#### **Взаимосвязь ВЖТ и нарушений углеводного обмена**

Ассоциация ВО с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом и риском СД2 потребовала выяснения метаболических предпосылок этого явления. Первоначально большинство исследователей придерживались «портальной теории», предложенной Р. Vjörntorp [30]. Предполагалось, что увеличение площади ВЖТ сопровождается интенсивным липолизом на фоне устойчивости к противолиполитическому действию инсулина; образующиеся свободные жирные кислоты (СЖК) по портальной вене поступают в печень, потенцируя печеночную ИР [37]. Однако лишь около 20% СЖК, циркулирующих в системе портальной вены, образуются в ВЖТ [38]. В настоящее время считают, что липолитический эффект катехоламинов более выражен в ВЖТ, а антилиполитический эффект инсулина — в подкожной жировой клетчатке. Это связано с повышенной экспрессией и функциональной активностью  $\beta$ -адренорецепторов и меньшим числом инсулиновых рецепторов в висцеральных адипоцитах, что приводит к более интенсивному метаболизму липидов [39]. Воротная вена проходит через толщу ВЖТ, что облегчает поступление СЖК в печень. Избыточное поступление СЖК в гепатоциты снижает их чувствительность к инсулину и приводит к системной гиперинсулинемии, способствуя развитию периферической ИР [40]. В печени на фоне снижения чувствительности к инсулину усиливается продукция глюкозы, обуславливая гипергликемию [41]. В гипертрофированных адипоцитах из-за дефицита транспортеров GLUT-4 снижается инсулинозависимое поглощение глюкозы, что усугубляет гипергликемию и ИР. В печени на фоне ИР усиливается

синтез фактора роста гепатоцитов, который стимулирует гиперплазию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и (в сочетании с ростом концентрации СЖК и глюкозы) способствует компенсаторной гиперинсулинемии и усугублению ИР [42].

#### **Взаимосвязь ВЖТ и нарушений липидного обмена**

ИР и избыток СЖК приводят к нарушению обмена липидов и развитию атерогенной дислипидемии. В ответ на увеличение поступления СЖК в гепатоциты снижается печеночная деградация аполипротеинов, что приводит к увеличению синтеза и секреции ЛПОНП [43]. В результате повышенной аккумуляции ЛПОНП и замедления катаболизма триглицеридов и богатых ими липопротеинов накапливаются эфиры холестерина в макрофагах и растет уровень модифицированных ЛПНП, обладающих высокой способностью к окислению и проникновению в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки, высоким сродством к протеогликанам и сниженной аффинностью к рецепторам. Кроме того, при ожирении с резистентностью к инсулину повышена активность печеночной липазы и снижена концентрация ЛПВП [44]. Наряду с нарушением метаболизма липидов в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов, синтез коллагена, что способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов.

#### **Взаимосвязь ВЖТ и баланса адипокинов**

Лептин — многофункциональный гормон жировой ткани участвует в регуляции энергетического гомеостаза, снижая аппетит и стимулируя расход энергии [45]. Уровень циркулирующего в крови лептина и его мРНК прямо пропорциональны массе жировой ткани. Лептин повышает чувствительность гепатоцитов и миоцитов к инсулину, регулируя работу  $\beta$ -клеток [46]. Экспрессия лептина возрастает по мере увеличения размера адипоцитов и количества хранящихся в них триглицеридов, вероятно, из-за лептинорезистентности. Последняя приводит к росту образования СЖК из глюкозы вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в этом процессе. Повышенные концентрации СЖК, ЛПНП, хиломикрон в плазме в сочетании с периферической лептинорезистентностью, развивающейся на фоне гиперкортизолемии при ВО, приводит к отложению триглицеридов в скелетных мышцах, печени, миокарде и поджелудочной железе. Избыточная аккумуляция триглицеридов в органах является потенциальным источником поступления в клетки СЖК в количестве, значительно превышающем клеточные окислительные возможности. В норме при избыточном поступлении жирных кислот в ткани активируются ферменты окисления СЖК (ацил-КоА-редуктаза и

UCP-2), а неиспользованная энергия рассеивается в виде тепла. Система компенсаторного окисления СЖК требует нормальной чувствительности тканей к лептину. При лептинорезистентности же активируется перекисное окисление СЖК и образование церамидов. Накопление неокисленных метаболитов СЖК и церамидов может стимулировать развитие липотоксических расстройств, конечным результатом которых являются: гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР, дислипидемия, кардиомиопатия и повышение артериального давления [47]. Лептин обладает цитокиноподобной структурой, а его рецепторы принадлежат к классу цитокиновых рецепторов (gp130). Увеличение концентрации лептина и уменьшение количества его рецепторов повышает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1) и блокируют продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) [48]. Таким образом, провоспалительные цитокины увеличивают синтез и высвобождение лептина, который в свою очередь способствует поддержанию хронического воспалительного состояния при ожирении. В условиях ВО и лептинорезистентности, вероятно, усиливается кальцификация сосудов и накопление холестерина в макрофагах, запускаются механизмы оксидативного стресса и возрастает тонус симпатической нервной системы. Таким образом, нарушение действия лептина при ВО может способствовать развитию инсулинорезистентности, нарушению функции  $\beta$ -клеток и атерогенезу.

Адипонектин благоприятно влияет на липидный обмен и играет роль вазопротектора. Активируя АМРК, адипонектин стимулирует окисление СЖК и глюкозы в печени и скелетных мышцах, способствует снижению синтеза триглицеридов, улучшает чувствительность тканей к инсулину за счет повышения фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и уменьшения отложений липидов в миоцитах [49]. Особый интерес вызывает защитная роль адипонектина в отношении поврежденной сосудистой стенки при атерогенезе. Так, он уменьшает сосудистое воспаление, тормозит клеточные провоспалительные феномены (адгезию моноцитов к эндотелию, трансформацию макрофагов в пенные клетки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток), подавляет экспрессию молекул адгезии и снижает продукцию цитокинов макрофагами [50]. Адипонектин экспрессируется преимущественно в подкожных адипоцитах, и его секреция при ожирении снижена. Действительно, у мужчин уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелируется с ИМТ и площадью висцерального жира. Показано тормозящее влияние адипонектина на дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его влияние на регуляцию жировой массы тела [51]. Недавно установлено, что транскрипция и се-

креция адипонектина в адипоцитах индуцируется фактором роста фибробластов — FGF21. Кроме того, у мышей, лишенных адипонектина, отмечено снижение уровней глюкозы и липидов, а также ослабление антиатеросклеротической функции FGF21. По-видимому, адипонектин является необходимым посредником метаболических и сосудистых реакций, вызываемых FGF21. Тот факт, что при ожирении уровень FGF21 в циркуляции повышается, тогда как концентрация адипонектина уменьшается, свидетельствует, очевидно, о нарушении функционирования оси FGF21—адипонектин. Эта ось является перспективной мишенью для терапевтических вмешательств при многих хронических заболеваниях [52].

### Влияние ВЖТ на маркеры воспаления

Избыточное накопление жира в адипоцитах сопровождается их ускоренным некрозом. Гибель клеток усиливает экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и др. Повышение их концентрации уменьшает чувствительность тканей к инсулину (за счет снижения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и торможения экспрессии ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани) [53, 54].

Полагают, что ФНО- $\alpha$ , оказывая ауто- и паракринное действие, является одним из триггеров ИР жировой ткани. ФНО- $\alpha$  тормозит дифференцировку адипоцитов, а также усиливает в них липолиз. Имеется сильная положительная корреляция между экспрессией мРНК ФНО- $\alpha$  в жировой ткани и степенью гиперинсулиемии (косвенный показатель ИР). При ожирении ФНО- $\alpha$  играет важную роль в повышении продукции ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), лептина и ИЛ-6, а также снижении экспрессии и активности адипонектина. ФНО- $\alpha$  активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В, что увеличивает продукцию NO, лежащую в основе воспалительной реакции сосудистой стенки, адгезии моноцитов и всего каскада оксидативного стресса. Во многих публикациях отмечена положительная связь между экспрессией ФНО- $\alpha$ , с одной стороны, и отношением объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), ИМТ и систолическим АД, с другой. Наблюдалось также снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в крови при уменьшении массы тела [54—56].

Концентрация ИЛ-6 прямо пропорциональна массе жировой ткани. Продукция ИЛ-6 адипоцитами ВЖТ в 2—3 раза превышает таковую в ПЖТ. Непосредственная анатомическая близость ВЖТ к портальной системе обуславливает возможность прямого влияния ИЛ-6 на метаболические процессы в печени. ИЛ-6 уменьшает экспрессию липопротеиновой липазы, воздействуя на захват адипоцитами СЖК, и увеличивает продукцию триглицеридов,

что может способствовать развитию гипертриглицеридемии у лиц с ВО [57, 58].

## Заключение

Избыточное накопление жира в висцеральных адипоцитах ассоциировано с рядом метаболических нарушений — инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, дисбалансом адипокинов и маркеров воспаления. Эти системные сдвиги мо-

гут приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и отягощать их прогноз. В то же время увеличение подкожного депо жира сопровождается меньшими нарушениями метаболизма и сопряжено с меньшим риском неблагоприятного прогноза. Это делает важным дифференцированный подход к оценке маркеров ожирения.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // Русский медицинский журнал. — 2015. — Т. 23. — №26. — С. 1534-1537. [Krysanova VS, Zhuravleva MV, Serebrova SY. Sotsial'naya i ekonomicheskaya znachimost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya v Rossiiskoi Federatsii. Osnovnye podkhody k lecheniyu ozhireniya. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(26):1534-1537. (In Russ.).]
2. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988—1994 Through 2013—2014. *JAMA*. 2016;315(21):2292-2299.  
doi: 10.1001/jama.2016.6361
3. Gallus S, Lugo A, Murisic B, et al. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr*. 2014;54(5):679-689.  
doi: 10.1007/s00394-014-0746-4
4. Flegal KM. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999—2008. *JAMA*. 2010;303(3):235.  
doi: 10.1001/jama.2009.2014
5. WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. Updated May 2014.  
Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>
6. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? // Кардиосоматика. — 2015. — № 2. — С. 12-19. [Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events? *Cardiosomatica*. 2015;(2):12-19. (In Russ.).]
7. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-1317.  
doi: 10.1056/NEJMoa1502821
8. Wong E, Tanamas SK, Wolfe R, et al. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability. *Obesity*. 2015;23(2):443-447.  
doi: 10.1002/oby.20936
9. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311. Geneva: World Health Organization; 2013
10. Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2012. — Т. 11. — №2. — С. 16-23. [Kulikov VA. Fremingemskoe issledovanie serdtsa: 65 let izucheniya prichin atero-skleroza. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;11(2):16-23. (In Russ.).]
11. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома. // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 10-16. [Butrova SA, Dzgoeva FK. Vistseral'noe ozhirenie — klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma. *Obesity and metabolism*. 2004;(1);10-13. (In Russ.)].  
doi: 10.14341/2071-8713-5173
12. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. // Терапевтический архив. — 2001. — №8. — С. 69-72. [Ametov AS, Demidova TY, Tselikovskaya AL. Ozhirenie i serdechnososudistyie zabolovaniya. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;(8):69-72. (In Russ.)].
13. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization. 1995.
14. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Body composition and the obesity paradox in coronary heart disease: can heavier really be healthier? *Heart*. 2015;101(20):1610-1611.  
doi: 10.1136/heartjnl-2015-307966
15. Buchholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *Am Heart J*. 2016;172:173-181.  
doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.024
16. Karrowni W, Kennedy K, Jones P, et al. Obesity Paradox among Survivors of Acute Myocardial Infarction and Its Interaction with Time. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):A31.  
doi: 10.1016/s0735-1097(15)60031-6
17. Aparicio HJ, Himali J, Beiser A, et al. Body Weight and Survival after Stroke: Exploring the «Obesity Paradox» in the Framingham Study (112-2A). *Neurology*. 2015;84(14Suppl 1):112-2A.
18. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-769.  
doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008
19. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev*. 2012;13(4):347-367.  
doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00965.x
20. Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1).  
doi: 10.1186/s13098-016-0156-2
21. Vague P. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947;30:339-340.
22. Okosun IS, Seale JP, Lyn R. Commingling effect of gynoid and android fat patterns on cardiometabolic dysregulation in normal weight American adults. *Nutrition & Diabetes*. 2015;5(5):e155.  
doi: 10.1038/ntd.2015.5

23. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка роли инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом после эндоваскулярных вмешательств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2011. — №9. — С. 97. [Kuznetsova AV, Teplyakov AT. Otsenka roli insulinorezistentnosti u bol'nykh sakhar-nym diabetom posle endovaskulyarnykh vmeshatel'stv. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2011;(9):97. (In Russ.)].
24. Усов В.Ю. От традиционной рентгенологии к лучевой диагностике. // Медицинская визуализация. — 2008. — №1. — С. 138. [Usov VYu. Conventional X-ray to Diagnostic Radiology. *Medical Visualization*. 2008;1:138. (In Russ.)].
25. Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Отчет о проведении научно-практического семинара «современные методы лучевой диагностики ишемической болезни сердца». // Сибирский медицинский журнал. — 2015. — Т. 30. — №4. — С. 75-76. [Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Summary report: scientific-practical seminar modern methods of radiation diagnosis of coronary heart disease. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2015;30(4):75-75. (In Russ.)].
26. Окорок П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №. 3. — С. 53-58. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):53-58. (In Russ.)].  
doi: 10.14341/probl201460353-58
27. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 1987;36(1):54-59.  
doi: 10.1016/0026-0495(87)90063-1
28. Sjostrom L, Kvist H, Cederblad A, Tylen U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am J Physiol*. 1986;250(6 Pt 1):E736-E745.
29. Veilleux A, Cote JA, Blouin K, et al. Glucocorticoid-induced androgen inactivation by aldo-keto reductase 1C2 promotes adipogenesis in human preadipocytes. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(8):E941-E949.  
doi: 10.1152/ajpendo.00069.2011
30. Bjorntorp P. Metabolic Implications of Body Fat Distribution. *Diabetes Care*. 1991;14(12):1132-1143.  
doi: 10.2337/diacare.14.12.1132
31. Petrus P, Rosqvist F, Edholm D, et al. Saturated fatty acids in human visceral adipose tissue are associated with increased 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 expression. *Lipids Health Dis*. 2015;14(1).  
doi: 10.1186/s12944-015-0042-1
32. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.  
doi: 10.1152/physrev.00033.2011
33. Masuzaki H, Flier JS. Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1)—a promising drug target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003;3(4):255-262.  
doi: 10.2174/1568008033340135
34. Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-e841.  
doi: 10.1161/circulationaha.111.077602
35. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2008;30(7):850-856.  
doi: 10.1093/eurheartj/ehn573
36. Lima MMO, Pareja JC, Alegre SM, et al. Visceral fat resection in humans: Effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity*. 2013;21(3):E182-E189.  
doi: 10.1002/oby.20030
37. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why Visceral Fat is Bad: Mechanisms of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2006;14(2S):16S-19S.  
doi: 10.1038/oby.2006.277
38. Jensen MD. Is Visceral Fat Involved in the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome? *Human Model. Obesity*. 2006;14(2S):20S-24S.  
doi: 10.1038/oby.2006.278
39. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17271-17276.  
doi: 10.1074/jbc.R110.113175
40. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*. 2013;339(6116):172-177.  
doi: 10.1126/science.1230721
41. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2012;19(2):81-87.  
doi: 10.1097/MED.0b013e3283514e13
42. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, et al. Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance Independent of Inflammation. *Mol Cell Biol*. 2015;35(10):1686-1699.  
doi: 10.1128/mcb.01321-14
43. Kovalik JP, Slentz D, Stevens RD, et al. Metabolic Remodeling of Human Skeletal Myocytes by Cocultured Adipocytes Depends on the Lipolytic State of the System. *Diabetes*. 2011;60(7):1882-1893.  
doi: 10.2337/db10-0427
44. Bornfeldt Karin E, Tabas I. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 2011;14(5):575-585.  
doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015
45. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(5):e330-e341.  
doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004
46. Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., и др. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения. // Сахарный диабет. — 2014. — Т. 17. — № 3. — С. 51-59. [Litvinova LS, Vasilenko MA, Zatolokin PA, et al. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):51-59. (In Russ.)].  
doi: 10.14341/DM2014351-5947.
47. Könnner AC, Brüning JC. Selective Insulin and Leptin Resistance in Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*. 2012;16(2):144-152.  
doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.004
48. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 4. — С. 4-18. [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Znachenie leptinorezistentnosti v razvitiy razlichnykh metabolicheskikh fenotipov ozhireniya. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;(4):4-18. (In Russ.)].  
doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18
49. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-373.  
doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004
50. Yokota T, Meka CSR, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1303-1310.

- doi: 10.1172/jci0214506
51. Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, et al. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):60-67.  
doi: 10.1016/j.soard.2010.05.013
52. Hui X, Feng T, Liu Q, et al. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):110-119.  
doi: 10.1093/jmcb/mjw013
53. Квиткова Л.В., Бородкина Д.А., Груздева О.В., и др. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. // Проблемы Эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — № 3. — С. 8-12. [Kvitkova LV, Borodkina DA, Gruzdeva OV, Barbarash OL, Silonova AA, Terletskaia OS. The levels of leptin, adiponectin, and free fatty acids in the patients of different body weight presenting with myocardial infarction and elevated ST segment. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(3):8-12. (In Russ.)].  
doi: 10.14341/probl20135938-12
54. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-112.  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023
55. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.  
doi: 10.1038/nri2921
56. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-882.  
doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009
57. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-150.  
doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
58. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, et al. Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-11.  
doi: 10.1155/2013/136584