



Ожирение как основной компонент метаболического синдрома и фактор риска коморбидности

Шаронова Л. А., Булгакова С. В., Долгих Ю. А., Косарева О. В., Тренева Е. В., Курмаев Д. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Тренева Е. В. Диагностика композиционного состава тела пожилого человека людей для оценки прогноза состояния его здоровья. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 101–110. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-101-110

✉ Для переписки:

Шаронова

Людмила

Александровна

lyuda163@mail.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

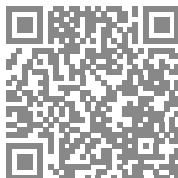
Курмаев Дмитрий Петрович, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Ожирение является важной медико-социальной проблемой, занимает одно из ведущих мест среди факторов сердечно-сосудистого риска. Ожирение является основным компонентом метаболического синдрома и патогенетически взаимосвязано с его другими проявлениями, в результате чего формируется портрет коморбидного пациента. В статье представлены данные о распространенности, критериях диагностики ожирения, показана взаимосвязь ожирения с другими компонентами метаболического синдрома. Обсуждается роль дисфункции жировой ткани при ожирении на развитие и прогрессирование инсулинорезистентности, атеросклероза, а также ее взаимосвязь с неалкогольной жировой болезнью печени и артериальной гипертензией. Показано, что ожирение является фактором коморбидности и основой метаболического синдрома, ведущим патогенетическим механизмом в формировании и прогрессировании его компонентов, предшествуя их возникновению. Это позволяет сделать вывод, что снижение массы тела может снизить сердечно-сосудистые риски, уменьшить проявления метаболического синдрома, а в ряде случаев даже ликвидировать их полностью.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, коморбидность

EDN: GWZQCN



Obesity as a main component of metabolic syndrome and a risk factor for comorbidity

L. A. Sharonova, S. V. Bulgakova, Yu. A. Dolgikh, O. V. Kosareva, E. V. Treneva, D. P. Kurmaev

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Treneva E. V. Diagnostics of the body composition of an elderly person to assess the prognosis of his health. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 101–110. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-101-110

✉ *Corresponding author:*

Lyudmila A. Sharonova

lyuda163@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0001–8827–4919

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0003–0027–1786

Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0001–6678–6411

Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0002–5754–1057

Ekaterina V. Treneva, MD, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0003–0097–7252

Dmitry P. Kurmaev, assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–4114–5233

Summary

obesity is an important medical and social problem, it occupies one of the leading places among cardiovascular risk factors. Obesity is a major component of the metabolic syndrome. It has a close pathogenetic relationship with its other manifestations, as a result of which a portrait of a comorbid patient is formed. The article presents data on the prevalence, criteria for diagnosing obesity, the relationship of obesity with other components of the metabolic syndrome is shown. The role of adipose tissue dysfunction in obesity on the development and progression of insulin resistance, atherosclerosis, as well as its relationship with non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension is discussed. It is shown that obesity is a comorbidity factor and the basis of the metabolic syndrome, the leading pathogenetic mechanism in the formation and progression of its components, preceding their occurrence. This allows us to conclude that weight loss can reduce cardiovascular risks, reduce the manifestations of the metabolic syndrome, and in some cases even eliminate them completely.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, comorbidity

Введение

Высокая распространенность ожирения и его роль в развитии и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний в настоящее время определяют его как важную медико-социальную проблему. По данным ВОЗ избыточный вес и ожирение у взрослых связаны с повышенной смертностью от всех причин. Среди пациентов, имеющих избыточный вес и ожирение, выше частота установления инвалидности и риск тяжелого течения COVID-19 [1]. Сердечно-сосудистая патология является причиной более чем 2/3 смертей из всех случаев в мире, связанных с высоким индексом массы тела [2]. Связь между тяжелыми формами ожирения и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертностью от них была продемонстрирована в ряде эпидемиологических исследований [3, 4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ в Российской Федерации ожирение занимает третье место среди факторов сердечно-сосудистого риска, а показатель сердечно-сосудистой смертности более чем в 2,5 выше, чем в странах Европы [4].

Еще Гиппократ рассматривал ожирение как «заболевание, которое значительно укорачивает жизнь человека, а женщин делает бесплодными», отмечая, что «внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых». Начиная с XVII века ожирение стало рассматриваться как медицинская проблема. Томас Сиденхэм (1624–1689) указал на то, что «тучность можно считать болезнью, поскольку при ней затрудняются функции организма, существует опасность хандры, сокращающей жизнь». Дж. Б. Морганьи (1682–1771) описал связь ожирения с артериальной гипертонией, подагрой, атеросклерозом и апноэ во сне. В. Каллен в 1808 г. отметил, что «жир, являющийся частью человеческого тела, способствует красоте, но в избытке является болезнью и может быть причиной многих фатальных эффектов» [5,6]. Развитие цивилизации, доступное высококалорийное питание и снижение необходимости в физических нагрузках способствовали тому, что в XX веке число больных с ожирением стало значительно нарастать. В итоге, в 1948 г. ожирение было внесено в международную классификацию болезней.

Ожирение сопровождается инсулинорезистентностью, которая характеризуется снижением чувствительности рецепторов к инсулину. Снижение действия инсулина сопровождается дислипидемией, нарушением углеводного обмена, гиперурикемией, артериальной гипертензией [5]. О сочетании этих нарушений при ожирении упоминается в работах отечественных и зарубежных ученых [7, 8]. В 1947 г. J. Vague [9] предположил важность локализации жировой ткани и ее связь с риском ассоциированных с ней заболеваний. В последующем он выделил андронидный (мужской, центральный) и гинеонидный (женский) типы ожирения, обращая внимание на то, что центральное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией и подагрой [10].

Эти исследования в 1988 г. позволили G. M. Reaven [11] сформировать понятие метаболического синдрома. Обобщив данные, он сделал вывод, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, а также артериальная гипертензия развиваются в результате понижения чувствительности клеток тканей к инсулину и предложил для такого сочетания термин «метаболический синдром X». Наиболее часто употребляемым и используемым в настоящее время в медицинской литературе стал термин «метаболический синдром», который ввели в 1980 г. M. Henefeld и W. Leonhardt [12].

Продолжается активное обсуждение как диагностических критериев, так и их значимости в патогенезе метаболического синдрома. Его основные компоненты являются коморбидными, имеющими единый патогенетический механизм формирования состояниями. При этом, выделяют также ряд других ассоциированных с симптомокомплексом проявлений (гиперурикемия/подагра, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, гиперкоагуляционный синдром, синдром обструктивного апноэ сна, гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической функции, жировая дистрофия печени, остеопороз, синдром поликистозных яичников, преждевременный атеросклероз различной локализации), которые являются взаимосвязанными

факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Согласно критериям, рекомендованным III Национальной образовательной программой

по холестерину Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), а также рекомендациям ВНОК (2013) ожирение занимает ведущее место в диагностике метаболического синдрома [13, 14].

Распространенность ожирения

Распространенность ожирения во всем мире неуклонно растет и если такая тенденция будет продолжаться, то к 2025 году глобальное распространение ожирения достигнет 18% у мужчин и превысит 21% среди женщин [15]. Критерием метаболического синдрома является абдоминальное ожирение, его оценка также была проведена в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ. Распространенность этой формы ожирения составила 55% (44,0% среди мужчин и 61,8% среди женщин). Исследование показало, что распространенность абдоминального ожирения в различных регионах РФ колеблется от 43 до 67%. В большинстве регионов доля лиц с АО составляла свыше 50%, максимальная частота АО выявлена в Воронежской и Кемеровской областях [16].

С возрастом независимо от пола доля лиц с ожирением увеличивается. Динамика прироста доли

женщин с абдоминальным ожирением, связанная с наступлением периода менопаузы, более выражена по сравнению с мужчинами [17]. У мужчин выраженность АО часто растет вместе с увеличением общей массы тела, однако ряд авторов отмечают стабилизацию или даже некоторое снижение распространенности АО среди мужчин в возрасте старше 60 лет [18, 19, 20].

АО ассоциировано с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета второго типа (СД2), онкологических и других заболеваний с высокой смертностью [21, 22]. Заболевания, ассоциированные с ожирением, не только значимо уменьшают продолжительность жизни пациентов, но и уменьшают продолжительность их здорового образа жизни.

Критерии диагностики ожирения

Содержание жира в организме отражает индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²). Согласно ВОЗ, термин «ожирение» используется применительно к пациентам с ИМТ более 30 кг/м² [1]. ИМТ 25–29,9 кг/м² соответствует избыточной массе тела. Однако показатель ИМТ не учитывает пол и возраст обследуемого, а также не позволяет оценить количество жировой ткани по отношению к мышечной и костной [23, 24].

Возможности современных методов диагностики позволили уточнить, что понятие абдоминального типа ожирения сочетает в себе два варианта локализации жировой ткани — абдоминально-подкожный жир и абдоминально-висцеральный жир (ВЖ), преобладание которого ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем [25]. Площадь ВЖ у мужчин более 130 см², а у женщин пре- и постменопаузального возраста более 110 см² ассоциированы с увеличенным риском коронарной болезни сердца [26]. Опасный порог накопления ВЖ размером 130 см² у лиц обоего пола в возрасте до 40 лет соответствует окружности талии (ОТ) более 100 см, а в возрасте 40–60 лет — уже 90 см [27].

Имеющиеся в настоящий момент физические методы оценки жировой массы — метод инфракрасного отражения, плетизмография вытеснения воздуха, гидроденситометрия, определение биоэлектрического импеданса, а также КТ и МРТ имеют ряд недостатков, связанных с неточностью определения, высокой стоимостью исследований, облучением, а в некоторых случаях невозможностью проведения у лиц с высокой степенью ожирения [28].

В то же время, показатель окружности талии (ОТ) является простым и эффективным маркером увеличения абдоминального жира, при этом выявляется четкая корреляция между площадью ВЖ,

определяемой методом КТ и МРТ, и показателем ОТ [25, 26]. ОТ измеряется в положении пациента стоя на уровне середины между нижним ребром и подвздошным гребнем в конце выдоха. О наличие абдоминального ожирения свидетельствует увеличение ОТ у мужчин — более 94 см, а у женщин — более 80 см [23]. Измерение соотношения ОТ к окружности бедер в настоящее время не имеет клинического значения.

У представителей азиатской популяции часто выявляется более высокий процент ВЖ при относительно невысоких цифрах ИМТ и ОТ, чем у европейцев. При меньших значениях ИМТ и ОТ они более подвержены ассоциированным с ожирением заболеваниям по сравнению с европейцами [29]. В этой связи для Юго-Восточной Азии и Китая были оптимизированы диагностические значения ОТ — 90 см для мужчин и 80 см для женщин [30], а в Японии используют значения 85 см для мужчин и 90 см для женщин [31].

Оценивается также возможность использования в качестве критерия абдоминального висцерального ожирения сонографическое определение толщины абдоминального ВЖ и его отношение к толщине абдоминально-подкожного жира, отношение выше 2,5 предлагается считать диагностическим [32].

Избыточный вес и ожирение ассоциированы с высоким риском развития метаболических нарушений, в то же время, примерно 6–9% людей с признаками метаболического синдрома имеют нормальную массу тела. Таких пациентов с метаболическими нарушениями, нормальным весом (ИМТ ≤ 25 кг/м²) и, как оказалось, имеющих повышенный процент жира в организме $>30\%$, выделили в так называемую группу MONW (metabolically obese, normal weight) [28]. Такие пациенты чаще встречаются в определенных

этнических группах — среди жителей Центральной и Южной Азии. Для них, помимо увеличения окружности талии, характерны умеренное повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов, признаки нарушения адипогенеза (регуляции формирования адипоцитов), увеличение доли жира в теле даже при нормальном ИМТ (как за счет ВЖ, так и подкожного) и низкий расход энергии при физической активности [33]. Четкой взаимосвязи между степенью метаболических нарушений у пациентов MONW и количеством общей, а также

висцеральной жировой ткани не выявлено [34]. Было отмечено, что соблюдение пациентами с MONW низкокалорийной диеты и физической активности приводит к улучшению у них показателей метаболизма и общего самочувствия [33].

Абдоминально-висцеральный тип ожирения тесно связан с другими компонентами метаболического синдрома. Интересно, что ожирение выступает в этих случаях и как в роли патогенетического механизма, и как фактор риска возникновения и прогрессирования этих компонентов.

Ожирение и инсулинорезистентность

Развитие и прогрессирование инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении является следствием дисбаланса адипокинов и липотоксичности.

ВЖ отличается тем, что имеет большее количество адипоцитов на единицу массы ткани, лучше кровоснабжается и иннервируется, непосредственно сообщается с портальной системой и обладает паракринной функцией. По мере увеличения массы тела происходит изменение структуры адипоцитов — увеличение их размера и количества, а также изменение их функциональной активности [35, 36]. Увеличение объема адипоцитов приводит к изменению конформации молекулы инсулинового рецептора и нарушению связывания его с инсулином [35, 36, 37].

ВЖ секретирует большое количество цитокинов, обладающих различными биологическими эффектами. В результате гипертрофии и гипоксии жировой ткани, инфильтрации ее макрофагами с воспалительным фенотипом, которые секретируют воспалительные цитокины, возникают условия для возникновения и поддержания хронического системного воспаления, формированию и прогрессированию инсулинорезистентности [38]. В свою очередь, макрофаги также способствуют гипертрофии адипоцитов. Все это может привести к формированию порочного круга — макрофаги усиливают дальнейшую гипертрофию адипоцитов, часть из которых гибнет, образуя DAMPS (damage-associated molecular patterns), которые могут инициировать формирование иммунной памяти при воспалительной реакции неинфекционного генеза. Все это, вместе с одновременным освобождением свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК), способствует дальнейшему развитию воспаления [39].

Способность жировой ткани к увеличению объема генетически запрограммирована и ограничена числом преадипоцитов, профилем адипоцитокинов и рядом других факторов [37]. В результате, после достижения жировой тканью максимального объема, отложение жира продолжает происходить уже не в подкожно-жировой клетчатке и брюшной полости (интраабдоминально), а эктопически вокруг различных органов. Накопление жировой ткани локально в области сердца (эпикардальная жировая ткань), кровеносных сосудов (периваскулярная жировая ткань), почек (паранефральная жировая ткань) и жировая ткань почечного синуса), приводит к нарушению их функции и нарастанию инсулинорезистентности [40, 41, 42]. Такие эктопически

депо жировой ткани, также как и ВЖ, обладают паракринной функцией [43].

Пациенты с МС имеют большую толщину эпикардального жира, по сравнению со здоровыми, а его увеличение более 9,5 мм достоверно чаще приводит к развитию инсулинорезистентности [44]. Отмечено, что особенность анатомического расположения эпикардальной жировой ткани — отсутствие фасции, отделяющей адвентицию коронарных артерий от эпикардального жира, может способствовать атеросклеротическому поражению коронарных артерий в большей степени за счет ее паракринного эффекта, чем процессов системного воспаления [45]. При этом адипокины и провоспалительные цитокины из эпикардального жира могут напрямую секретироваться в коронарные артерии. Показано, что толщина эпикардального жира коррелирует с абдоминальным ожирением, а именно с окружностью талии ($r=0,89$), но не с ИМТ [44, 46].

Показатель толщины эпикардального жира может использоваться как критерий ранней неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза, он более значимо коррелирует с уровнями адипокинов и рядом маркеров сердечно-сосудистого риска, чем показатель окружности талии [47].

Несмотря на то, что ЭхоКГ является доступным и недорогим методом, она может измерить только линейную толщину эпикардального жира, но не оценить его объем. В то же время, положительным моментом является то, что она может при необходимости динамической оценки толщины эпикардального жира в ходе лечения пациента проводиться неоднократно. Однако в настоящее время общепринятого стандарта в определении пороговой величины толщины эпикардального жира как маркера кардиометаболического риска не существует [47, 48].

Висцеральная жировая ткань, являясь паракринным органом, вырабатывает также адипокины, которые участвуют в регуляции чувства голода и насыщения, оказывают влияние на инсулинорезистентность, системное воспаление, ангиогенез и поддерживают протромботическое состояние [49]. На фоне ожирения развивается дисфункция выработки ряда адипокинов. У пациентов с ожирением наблюдается понижение уровня адипонектина, гипoadипонектинемия более выражена при абдоминальном типе ожирения и связана с инсулинорезистентностью [50]. Адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными

свойствами, снижение его уровня является неблагоприятным фактором и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Размер адипоцита является важной детерминантой синтеза лептина, который участвует в регуляции пищевого поведения. В итоге крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие. Для пациентов с ожирением характерна лептинорезистентность со значительным повышением уровня лептина.

Ожирение, атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени.

Висцеральный жир имеет также высокую липолитическую активность, в результате чего в портальную венозную систему и периферический кровоток поступает большое количество свободных жирных кислот, развивается атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия. Свободные жирные кислоты, уровень которых сильно повышен при пищевой перегрузке и ожирении, запускают воспалительные каскады и снижают чувствительность к инсулину в жировой и мышечной тканях [38, 55].

Связь ожирения с атерогенной дислипидемией, а особенно с гипертриглицеридемией, позволила предложить использовать в качестве маркера метаболических нарушений, абдоминального ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, а также для идентификации высокого метаболического риска вычисление индексов VAI (Visceral adiposity index) и LAP (Lipid accumulation product) [56–60].

Использование индекса LAP позволяет выявлять «метаболически здоровых» и «метаболически больных» среди людей с избыточным весом, а также пациентов с метаболическим ожирением, среди лиц, имеющих нормальный вес [61, 62]. Эти индексы отражают вероятность ускорения или прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов, имеющих сочетание превышающего значения ОТ с высоким уровнем триглицеридов и свободных жирных кислот [63].

Ожирение также тесно связано с еще одним компонентом метаболического синдрома — неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Величина индекса массы тела является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [64, 65].

При изучении частоты и структуры поражений печени у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом показано, что признаки НАЖБП в стадии стеатоза у больных с абдоминальным ожирением выявляются в 89% случаев [66].

Гиперлептинемия и лептинорезистентность способствуют повышению продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1) и блокируют продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), поддерживая хроническое воспаление, а также подавляют секрецию инсулина и ингибируют действие гормона на гепатоциты. Все это вносит дополнительный вклад в развитие резистентности к инсулину [51–54].

Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность являются основными патогенетическими механизмами, на фоне которых возникают условия для формирования жировой дистрофии печени (стеатоза) — это увеличение липолиза и концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Жировой гепатоз также может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [67]. В дальнейшем нарастание концентрации СЖК оказывает прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы и гепатоциты, стимулируя гликогенолиз в печени, способствуя нарастанию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Имеющаяся длительная гипертриглицеридемия нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, в результате чего образуются продукты перекисного окисления липидов, активные формы кислорода и цитокины, что является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза. В результате при снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов на фоне липотоксичности происходят прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение — апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез. Развитию НАЖБП способствует также имеющееся на фоне ожирения нарушение функции жировой ткани. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену большое количество СЖК, которые становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, приводя к гиперинсулинемии и нарастанию инсулинорезистентности. Нарушается также секреция адипокинов и цитокинов, что способствует стеатозу, воспалению и фиброзу [68, 69, 70]. Развитие НАЖБП на фоне ожирения способствует прогрессированию патологических процессов, приводящих к формированию раннего дебюта сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Ожирение и артериальная гипертензия

Взаимосвязь между ожирением и АГ была показана в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study) [72]. Было выявлено, что по мере увеличения ИМТ значительно увеличивается распространенность артериальной гипертензии в различных возрастных группах у лиц обоего пола, а одним из важных факторов развития АГ является недавняя

прибавка массы тела. Около 70% случаев впервые выявленной артериальной гипертензии было связано с недавней прибавкой веса или уже с имеющимся ожирением.

Пациенты с ожирением и артериальной гипертензией, особенно в сочетании с метаболическими нарушениями, имеют более высокие показатели

артериального давления по данным суточной регистрации АД. Для пациентов с метаболическим синдромом характерно более высокое пульсовое артериальное давление, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [73].

В развитии артериальной гипертензии при ожирении большую роль играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В условиях гиперинсулинемии повышается активность симпатической нервной системы, что сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и суммарно ведет к повышению артериального давления с отсутствием его ночного снижения (Non-Dipper).

Связь симпатикотонии с избыточной массой тела осуществляется также через дисфункцию жировой ткани в виде нарушения секреции лептина, резистина, адипсина, адипонектина, про- и противовоспалительных цитокинов, избыточного высвобождения на фоне ожирения свободных жирных кислот, инсулиноподобного фактора роста, эстрогенов [74, 75, 76]. Итогом активации данных систем являются повышение реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задержка воды. Снижается содержание внутриклеточного калия, увеличивается поток натрия и кальция в цитоплазму клеток. В итоге повышается чувствительность эндотелия к прессорным воздействиям, запускается пролиферация гладкомышечных клеток.

Данные процессы способствуют развитию у пациентов с ожирением хронической болезни почек, которая также вносит свой вклад в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии при ожирении. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, способствует повышению внутриклубочкового давления, гипертрофии клубочков и гломерулосклерозу через активацию синтеза факторов роста и фиброгенеза [77].

При нефропатии, связанной с ожирением, выявляются характерные морфологические изменения в виде фокально-сегментарного гломерулосклероза и увеличения объема клубочков (гломеруломегалия). Именно гломеруломегалия является первичным гистопатологическим признаком, специфичным для гломерулопатии при ожирении. Такое утолщение гломерулярной базальной мембраны, ранее считавшееся начальным и ранним проявлением гипергликемии, диабетической нефропатии и нефросклероза, связанного с эссенциальной артериальной гипертензией, выявляют при биопсии и у пациентов с гломерулопатией ожирения без нарушений углеводного обмена [78]. По данным Лындиной М. Л. и Шишкина А. Н. [79] у больных уже при ожирении I степени возникают нарушения внутрисосудистой и внутривисцеральной гемодинамики и повышение уровня микроальбуминурии.

Свой вклад в повреждение почек при ожирении вносит как дисфункция жировой ткани, так и дислипидемия. Лептинорезистентность и гиперлептинемия способствуют развитию фиброза, повышению продукции коллагена I типа и пролиферации гладкомышечных клеток в почечных сосудах. Лептин повреждает почечные эндотелиоциты свободными радикалами кислорода, стимулирует выработку эндотелина-1 [80]. Высокое содержание в крови при ожирении свободных жирных кислот и триглицеридов — «сосудистая липотоксичность», содействуя продукции провоспалительных цитокинов, может оказывать самостоятельный нефротоксический эффект. Липотоксичность способствует формированию артериальной гипертензии, микроальбуминурии и гломерулосклероза у пациентов с висцеральным ожирением [78, 81].

Микроальбуминурия является не только маркером вовлечения в патологический процесс почек, но и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дисфункции жировой ткани, усугубляются процессы атерогенеза и эндотелиальной дисфункции, что способствует изменению сосудистой стенки. Цитокиновый дисбаланс приводит к сосудистому ремоделированию, происходит повышение сосудистого сопротивления и постнагрузки, которые способствуют гипертрофии левого желудочка. Под действием цитокинов запускаются процессы фиброза и апоптоза, которые приводят к повышению жесткости и тонуса миокарда, изменению геометрии камер и толщины стенок ЛЖ, что способствует развитию диастолической дисфункции [82, 83]. Так, в работе Бодровой Е. А. с соавт. [84] обнаружена взаимосвязь между циркулирующими провоспалительными цитокинами и нарушением функции ЛЖ, уровни цитокинов были достоверно повышены даже при минимальной степени диастолической дисфункции левого желудочка. Также ими была выявлена ассоциация между уровнем провоспалительных цитокинов и неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, ожирение является фактором коморбидности и основой метаболического синдрома, ведущим патогенетическим механизмом в формировании и прогрессировании его компонентов, предшествуя их возникновению. Ожирение лежит в основе большинства нарушений, повышающих риск возникновения ранней сердечно-сосудистой патологии. Коррекция избыточного веса и ожирения является профилактикой метаболического синдрома, позволит снизить сердечно-сосудистые риски, уменьшить проявления метаболического синдрома, а в ряде случаев даже ликвидировать их полностью.

Литература | References

1. WHO Discussion paper (Version dated 19 August 2021) Draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets. Available from: who-discussion-paper-on-obesity—final190821.pdf (Accessed: 05.05.2023.)
2. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377:13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
3. Wong E., Tanamas S. K., 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.
4. Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (6): 4–11. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
 5. Hanefeld M., Schaper F., Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms [History and definition(s) of metabolic syndrome]. *Internist (Berl)*. 2007 Feb;48(2):117–25. German. doi: 10.1007/s00108-006-1786-5.
 6. Salihova A. F., Farhutdinova L. M., Allaberdina D. U. Obesity is an epidemic of the 21st century. History of research and modern view of the problem. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan*. 2012; 17(1):32–38. (In Russ.)
Салихова А. Ф., Фархутдинова Л. М., Аллабердина Д. У. Ожирение — эпидемия XXI века. История исследования и современный взгляд на проблему. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2012; 17(1):32–38.
 7. Major S. G. Blood pressure in diabetes mellitus: a statistical study. *Arch. Intern. Med*. 1929;44:797–812.
 8. Lang G. F. Hypertonic disease. Leningrad. Medgiz; 1950. (In Russ.)
Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз; 1950.
 9. VAGUE J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité [Sexual differentiation; Factor determining forms of obesity]. *Presse Med (1893)*. 1947 May 24;55(30):339. French. PMID: 18918084.
 10. VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956 Jan-Feb;4(1):20–34. doi: 10.1093/ajcn/4.1.20.
 11. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595–607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
 12. Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt. Gesundheitsw.* 1981; 36: 545–551.
 13. Lipsey R. J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm*. 2003 Jan-Feb;9(1 Suppl):2–5. doi: 10.18553/jmcp.2003.9.s1.2.
 14. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 43 p. (In Russ.) Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf (Accessed: 05.05.2023.)
Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 43 с. Доступно: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
 15. (NCD-RisC), N. R. F. C. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026):1377–1396.
 16. Balanova YU. A., SHal'nova S. A., Deev A. D. et al. on behalf of the participants in the ESSE-RF study. Obesity in the Russian population — prevalence and associations with risk factors for chronic noncommunicable diseases. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):123–130. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
 17. Mendes K. G., Theodoro H., Rodrigues A. D., Olinto M. T. A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2012;28(8):1423–1437. doi: 10.1590/s0102-311x2012000800002.
 18. Pradhan A. D. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clin Chem*. 2014;60(1):44–52. doi: 10.1373/clinchem.2013.202549.
 19. Riediger N. D., Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2011;183(15): E1127–1134. doi: 10.1503/cmaj.110070.
 20. Alves R. F. S., Faerstein E. Educational inequality in the occurrence of abdominal obesity according to gender and color/race: the Pro-Health Study, 1999–2001 and 2011–2012. *Cad Saude Publica*. 2016;32(2): e00077415. doi: 10.1590/0102-311X00077415.
 21. Kerr J., Anderson C., Lippman S. M. Physical activity, sedentary behavior, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8): e457–e471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4.
 22. Flegal K. M., Kit B. K., Orpana H. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
 23. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H., Widmer D., Yumuk V., Schutz Y. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40–66. doi: 10.1159/000496183.
 24. Pouliot M. C., Despres J. P., Lemieux S. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460–468. doi: 10.1016/0002-9149(94)90676-9.
 25. Després J. P. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? *Can J Cardiol*. 2012 Nov-Dec;28(6):642–52. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.004.
 26. Bernardo Léo Wajchenberg, Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21(6, 1 December):697–738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
 27. Sosnova E. A. Metabolic syndrome. *V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2016;3(4):172–180. (In Russ.) doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180.
Соснова Е. А. Метаболический синдром. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016;3(4):172–180. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180.
 28. Drapkina O. M., Kupreyshvili L. V., Fomin V. V. Body composition and its role in development of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and*

- Prevention*. 2017;16(5):81–85. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-81-85.
- Драпкина О. М., Купрейшвили Л. В., Фомин В. В. Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):81–85. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-81-85.
29. Belenkaya L. V. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2018;3(3):99–102. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.15.
Беленькая Л. В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):99–102. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.15.
 30. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific (2000). The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/206936> (Accessed: 05.05.2023)
 31. Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for “obesity disease” in Japan. *Circ J*. 2002;66(11):987–992. doi: 10.1253/circj.66.987.
 32. Mauad F, Chagas-Neto F, Benedeti A. et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras*. 2017;50(3): 141–7. doi: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
 33. Bershtein L. M., Kovalenko I. G. Metabolically healthy obese subjects and metabolic signs of obesity in subjects with normal body weight: what is behind? *Problems of Endocrinology*. 2010;56(3):47–51. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201056347-51.
Берштейн Л. М., Коваленко И. Г. “Метаболически здоровые” лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? Проблемы эндокринологии. 2010;56(3):47–51. doi: 10.14341/probl201056347-51.
 34. Oliveros E., Somers V. K., Sochor O., Goel K., Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):426–33. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
 35. Castro A. V., Kolka C. M., Kim S. P., Bergman R. N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Aug;58(6):600–9. doi: 10.1590/0004-2730000003223.
 36. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R. A. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*. 2017;66(4):815–822. doi: 10.2337/db16-1167.
 37. Smith U., Kahn B. B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med*. 2016 Nov;280(5):465–475. doi: 10.1111/joim.12540.
 38. Dedov I. I., Tkachuk V. A., Gusev N. B., Shirinsky V. P., Vorotnikov A. V., Kochegura T. N., Mayorov A. Y., Shestakova M. V. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364–375. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9730.
Дедов И. И., Ткачук В. А., Гусев Н. Б., Ширинский В. П., Воротников А. В., Кочегура Т. Н., Майоров А. Ю., Шестакова М. В. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364–375. doi: 10.14341/DM9730.
 39. Egorova I. E., Bahtairova V. I., Suslova A. I. The role of inflammation in the pathogenesis of insulin resistance. *Innovative technologies in pharmacy. Irkutsk*. 2018;5:69–72. (In Russ.)
Егорова И. Э., Бахтайрова В. И., Суслова А. И. Роль воспаления в патогенезе инсулинорезистентности. Инновационные технологии в фармации. Иркутск. 2018;5:69–72.
 40. Spalding K. L., Arner E., Westermark P. O. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008; 453(7196):783–7. doi: 10.1038/nature06902.
 41. van der Zijl N. J., Goossens G. H., Moors C. C., van Raalte D. H., Muskiet M. H., Pouwels P. J., Blaak E. E., Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):459–67. doi: 10.1210/jc.2010-1722.
 42. Azimova M. O., Blinova N. V., Zhernakova Yu. V., Chazova I. E. Obesity as a predictor for cardiovascular disease development: role of localized fat depot. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (3):39–43. doi: 10.26442/2075-082X_2018.3.39-43.
Азимова М. О., Блинова Н. В., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 39–43. doi: 10.26442/2075-082X_2018.3.39-43.
 43. Juge-Aubry C. E., Henrichot E., Meier C. A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(4):547–566. doi: 10.1016/j.beem.2005.07.009.
 44. Iacobellis G., Willens H. J., Barbaro G., Sharma A. M. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887–892. doi: 10.1038/oby.2008.6.
 45. Hirata Y., Tabata M., Kurobe H. et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 248–55. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.048.
 46. Silaghi A., Achard V., Paulmyer-Lacroix O. et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(5): E1443-E1450. doi: 10.1152/ajpendo.00273.2007.
 47. Drapkina O. M., Shepel R. N., Deeva T. A. The thickness of the epicardial fat is the “visit card” of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):29–34. (In Russ.) doi: 10.14341/OMET9295.
Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Толщина эпикардального жира — «визитная карточка» метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):29–34. doi: 10.14341/OMET9295.
 48. Blinova N. V., Zhernakova Yu. V., Azimova M. O. et al. Epicardial fat: a new cardiometabolic risk marker, a new therapeutic goal in obese patients. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):66–69. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2018.4.180111.
Блинова Н. В., Жернакова Ю. В., Азимова М. О. и др. Эпикардальный жир: новый маркер кардиометаболического риска — новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением. Системные гипертензии. 2018;15(4):66–69. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.180111.
 49. Kovalyova Yu V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):356–370. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.
Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.

50. Nesic J., Ljubic B., Rosic V. et al. Adiponectin and Interleukin-33: Possible Early Markers of Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Dec 24;12(1):132. doi: 10.3390/jcm12010132.
51. Myers M. G. Jr, Heymsfield S. B., Haft C. et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*. 2012 Feb 8;15(2):150–6. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.002.
52. Osegbе I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med*. 2016 Jan-Mar;15(1):14–9. doi: 10.4103/1596-3519.158524.
53. Ott A. V., Chumakova G. A., Veselovskaya N. G. Significance of leptin resistance in the development of various metabolic phenotypes of obesity. *Russian journal of cardiology*. 2016;(4):4–18. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.
Отт А. В., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):4–18. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.
54. Maramygin D. S., Sumenkova D. V., Sitnikov R. V. Adipokines in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *International scientific journal "Innovative Science"*. 2017;04–3:197–207. (In Russ.)
Марамыгин Д. С., Суменкова Д. В., Ситников Р. В. Адипокины в патогенезе метаболического синдрома. *Международный научный журнал «Инновационная наука»*. 2017;04–3:197–207.
55. Kaneva A. M., Bojko E. R. Lipid accumulation product or lap as an up-to-date clinical biochemical marker of human obesity. *Health Risk Analysis*. 2019;2:164–174. (In Russ.) doi: 10.21668/health.risk/2019.2.18.eng.
Канева А. М., Бойко Е. Р. Индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) — современный клиничко-биохимический маркер ожирения у человека. *Анализ риска здоровью*. 2019;2:164–174. doi: 10.21668/health.risk/2019.2.18.eng.
56. Mazidi M., Kengne A. P., Katsiki N., Mikhailidis D. P., Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J. Diabetes Complications*. 2018;32(3):266–270. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007.
57. Kyrou I., Panagiotakos D. B., Kouli G. M., Georgousopoulou E., Chrysohooou C., Tsigos C. et al. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2018;279:10–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.015.
58. Mazidi M., Gao H., Kengne A. P. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are associated with dietary patterns in adult Americans. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0322. doi: 10.1097/MD.00000000000010322 45.
59. Yang R-F, Zhang H., Wang Z., Liu X-Y., Lin Z. A study on the relationship between waist phenotype, hypertriglyceridemia, coronary artery lesions and serum free fatty acids in adult and elderly patients with coronary diseases. *Immun Ageing*. 2018;15(1):14. doi: 10.1186/s12979-018-0119-6.
60. Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Konradi A. O., Baranova E. I., Fomin V. V., Vertkin A. L., Chumakova G. A. THE CONCEPT OF NOVEL NATIONAL CLINICAL GUIDELINES ON OBESITY. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7–13. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О., Баранова Е. И., Фомин В. В., Верткин А. Л., Чумакова Г. А. КОНЦЕПЦИЯ НОВЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОЖИРЕНИЮ. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
61. Lwow F., Jedrzejuk D., Milewicz A., Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Exp. Gerontol*. 2016;82:81–87. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.007.
62. Du T., Yu X., Zhang J., Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta. Diabetol*. 2015;52(5):855–863. doi: 10.1007/s00592-015-0715-2.
63. Ruyatkina L. A., Ruyatkin D. S., Iskhakova I. S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):27–32. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10082.
Руюткина Л. А., Руюткин Д. С., Исхакова И. С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–32. doi: 10.14341/omet10082.
64. Adams L. A., Lymp J. F., St Sauver J., Sanderson S. O., Lindor K. D., Feldstein A., Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113–21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014.
65. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1221–31. doi: 10.1056/NEJMra011775.
66. Chesnokova L. V., Petrov I. M., Troshina I. A. et al. The content of pro-inflammatory cytokines depending on the stage of liver fibrosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty disease. *Clinical medicine*. 2013;12:30–34. (in Russ)
Чеснокова Л. В., Петров И. М., Трошина И. А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью. *Клиническая медицина*. 2013;12:30–34.
67. Pashentseva A. V., Verbovoy A. F., Sharonova L. A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):9–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet201729-17.
Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):9–17. doi: 10.14341/omet201729-17.
68. Ermolova T. V., Ermolov S. Ju., Beljaeva E. L. Non-alcoholic fatty liver disease: a modern view of the problem. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;5:26–35. (in Russ)
Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Беляева Е. Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;5:26–35.
69. Balukova E. V., Baryshnikova N. V., Belousova L. N. Non-alcoholic fatty liver disease: the current state of the problem. *Farmateka*. 2016;2:63–68. (in Russ)
Балукова Е. В., Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2016;2:63–68.
70. Gaus O. V., Ahmedov V. A. Pathogenetic features of damage to the organs of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(1):70–74. (in Russ)
Гаус О. В., Ахмедов В. А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(1):70–74.

71. Petrov I. M., Medvedeva I. V., Sholomov I. F. et al. Biomarkers of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(3):236–242. doi: 10.25298/2221-8785-2021-18-3-236-242.
Петров, И. М., Медведева, И. В., Шоломов, И. Ф., Чеснокова, Л. В., Петрова, Ю. А., Снежицкий, В. А., Колоцей, Л. В. и Гладкевич, А. В. Биомаркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020;18 (3):236–242. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-236-242.
72. Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. T., Castell W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968–977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
73. Mustafayeva A. H. Characteristics of changes in arterial pressure and heart rhythm disturbances in patients with metabolic syndrome. *Eurasian heart journal*. 2018, February 25;1:36–40. (In Russ.)
Мустафаева А. Г. Характеристика изменений артериального давления и нарушений сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019, Февраль 25;1:30–35.
74. DiBona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Mar;11(2):197–200. doi: 10.1097/00041552-200203000-00011.
75. Wang Z. V., Scherer P. E. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016 Apr;8(2):93–100. doi: 10.1093/jmcb/mjw011.
76. Ortega Moreno L., Copetti M., Fontana A., De Bonis C., Salvemini L., Trischitta V., Menzaghi C. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jan 27;15:17. doi: 10.1186/s12933-016-0339-z.
77. Vyalkova A. A., Lebedeva E. N., Krasikov S. I., Zorin I. V., Kulagina E. P., Nikolaeva S. N. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(3):24–33. (In Russ.)
Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Красиков С. И., Зорин И. В., Кулагина Е. П., Николаева С. Н. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология*. 2014; 18(3):24–33.
78. Shishkova YU.N., Minyajlova N. N., Rovda YU.I., Kazakova L. M. Mechanisms of the kidney damage in case of obesity and metabolic syndrome (review). *Mother and child in Kuzbass*. 2018;2(73):9–15. (In Russ.)
Шишкова Ю. Н., Миняйлова Н. Н., Ровда Ю. И., Казакова Л. М. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;2(73):9–15.
79. Lindyna M. L., Shishkin A. N. Vascular disorders in obesity: risk factors and clinical features. *Juvenis Scientia*. 2018;(2):9–13. (In Russ.)
Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности. *Juvenis Scientia*. 2018;(2):9–13.
80. Polozova E. I., Puzanova E. V., Seskina A. A. Peculiarities of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Modern problems of science and education*. 2019;3:179. (in Russ.)
Полозова Э. И., Пузанова Е. В., Сеськина А. А. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:179.
81. Barbarash O. L., Karetnikova V. N., Kochergina A. M., Gruzdeva O. V., Polikutina O. M., Indukaeva E. V., Artamonova G. V. Overweigh and obesity among Kemerovo population: frequency and association with cardiovascular risk factors. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2016;4:44–49. (In Russ.)
Барбараш О. Л., Каретникова В. Н., Кочергина А. М., Груздева О. В., Поликутина О. М., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Избыточная масса тела и ожирение среди жителей Кемеровской области: распространенность, ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;4:44–49.
82. Ladeiras-Lopes R., Moreira H. T., Bettencourt N. et al. Metabolic syndrome is associated with impaired diastolic function independently of MRI-derived myocardial extracellular volume: the MESA study. *Diabetes*. 2018; May;67(5):1007–1012. doi: 10.2337/db17-1496.
83. Scuteri A., Franco O. H., Majid A. et al.; MARE Consortium. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: A mosaic still to be interpreted. *Atherosclerosis*. 2016 Dec;255:11–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.032.
84. Bodrova E. A., Tarasov A. A., Emel'janova A. L. et al. Assessment of the link between pro-inflammatory cytokines and structural and functional disorders of the myocardium in metabolic syndrome. *Vestnik VolGM U*. 2019;4(72):53.59. (In Russ.)
Бодрова Е. А., Тарасов А. А., Емельянова А. Л., Лекарева И. В., Бабаева А. Р. Оценка связи между провоспалительными цитокинами и структурно-функциональными нарушениями миокарда при метаболическом синдроме. *Вестник ВолГМУ*. 2019;4(72):53.59.