

“Парадоксы ожирения”: основные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.², Дружилова О. Ю.²

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия. Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО “Петрозаводский государственный университет”. Петрозаводск, Россия

С учетом продолжающегося роста распространенности ожирения, в большинстве стран мира оно становится одной из главных проблем общественного здравоохранения. В структуре нозологических единиц, ассоциированных с наличием избыточной массы тела и ожирения, лидирует кардиоваскулярная патология. Вместе с тем, в исследованиях и мета-анализах последних десятилетий стали выявлять обратную взаимосвязь индекса массы тела и клинических исходов, характеризующуюся лучшей выживаемостью и меньшей частотой событий у лиц, имеющих более высокую величину показателя, с хроническими заболеваниями. Такие факты способствовали появлению многочисленных дискуссий в отношении прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в рамках вторичной профилактики.

В настоящей статье обсуждаются основные возможные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии при избыточном весе и ожирении.

Ключевые слова: парадокс ожирения, индекс массы тела, висцеральное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-92-98>

Поступила 16/01-2018

Принята к публикации 06/03-2018

“Obesity paradoxes”: main causes of an “inverse” cardiovascular epidemiology

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.², Druzhilova O. Yu.²

¹Medical and Sanitary Institution of the FSS in Karelia Republic. Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Taken the continuous increase of obesity prevalence, most countries in the world deal with an epidemic, one of the main healthcare concerns. In the structure of nosology associated with overweight and obesity, cardiovascular is leading. Also, in the recent trials and meta analyses there is negative correlation found for body mass index and clinical outcomes characterizing better survival and lower events rate in those with higher BMI, as less chronic diseases. Such facts facilitated a number of discussions on the predictive value of overweight and obesity and consideration whether to correct those in cardiovascular patients as secondary prevention. Current article is focused on the main causes for an “inverse” cardiovascular epidemiology in overweight and obesity.

Key words: obesity paradox, body mass index, visceral obesity, cardiovascular disorders, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-92-98>

Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. 0000-0002-6654-1382, Druzhilova O. Yu. 0000-0003-1685-1777

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

С учетом продолжающегося роста распространенности в большинстве стран мира ожирение становится одной из главных проблем общественного здравоохранения [1]. В Российской популяции по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) 2012-2013гг частота распространения ожирения составила 29,7% [2], а среди 188 стран

мира РФ занимает четвертое место по количеству лиц с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м² [3].

В докладе, посвященном ранжированию вклада различных факторов риска в развитие хронических неинфекционных заболеваний, высокий ИМТ вошел в первую десятку, переместившись за период с 1990г по 2010г с десятого на шестое место [4]. При этом в структуре нозологических единиц, ассоциированных с наличием избыточной массы тела

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 403-19-48, +7 (8142) 73-88-48

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А. — к. м. н., начальник терапевтического отделения стационара, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилова О. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777.]

и ожирения, лидирует кардиоваскулярная патология; из 4 млн смертей в год, связанных с высоким ИМТ, более двух третей являются случаями сердечно-сосудистой смерти [5].

Рост доли лиц с ожирением неизбежно приводит к нивелированию влияния на показатели кардиоваскулярной заболеваемости и смертности ранее достигнутых положительных трендов распространности других факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), в т.ч. курения, артериальной гипертензии и дислипидемии [6].

Имеющиеся результаты крупномасштабных мета-анализов проспективных исследований — от 57 до 230, с количеством участников от 900 тыс. до 30 млн человек, показывают наличие J-образной ассоциации ИМТ-смертность с минимальным уровнем последней в диапазоне от 20,0 (22,5) кг/м² до 25 кг/м² и увеличение относительного риска (ОР) общей и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 27-31% на каждые дополнительные 5 единиц показателя [7-9]. В соответствии с этим ИМТ становится одним из предикторов в различных шкалах-рискометрах [10], а многочисленные рекомендации отводят ожирению роль одного из основных факторов ССР [11].

Вместе с тем на протяжении последних двух десятилетий в исследованиях и мета-анализах стали выявлять обратную взаимосвязь ИМТ и клинических исходов, характеризующуюся лучшей выживаемостью и меньшей частотой событий у лиц с хроническими заболеваниями, имеющих более высокий ИМТ [12], а в графическом выражении трансформирующуюся из J-образной в U-образную со сдвигом минимальных уровней смертности в сторону больших значений ИМТ [13].

Такая закономерность, получившая одновременно название “парадокса ожирения”, первоначально, применительно к кардиоваскулярной патологии, была выявлена у лиц с хронической сердечной недостаточностью [14]. По результатам мета-анализа the MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) — 14 исследований, 23967 пациентов, средняя длительность наблюдения 3 года, минимальный ОР смерти отмечался у лиц с ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м². В последующем, “парадокс ожирения” наблюдался при самых различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в т.ч. у пациентов с коронарной болезнью сердца, инсультом и другими нарушениями мозгового кровообращения, венозными тромбозами, фибрилляцией предсердий, а также при проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства и кардиохирургических операций [15].

Наряду с результатами других исследований и мета-анализов, показавших наличие гетерогенности фенотипов ожирения в отношении кардиометаболического риска (метаболически здоровое или неосложненное и метаболически нездоровое или

осложненное ожирение) [16], такие факты вызвали появление многочисленных дискуссий в отношении прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у лиц с ССЗ в рамках вторичной профилактики.

Одним из результатов анализа феномена “парадокса ожирения” стала концепция “липопротекции” при хронических заболеваниях, сторонниками которой были выдвинуты различные гипотезы о механизмах такого влияния избыточной массы тела и ожирения, включающие секрецию противовоспалительных адипокинов и растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли-α, нейтрализующих последний, накопление и утилизацию липофильных химических соединений, продукцию циркулирующих клеток-предшественников (прогениторных клеток), наличие более низкого уровня тромбксана A2 и более высокой чувствительности к грелину, а также сниженную ответную реакцию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы [12, 15].

С другой стороны, феномены “парадокса” и гетерогенности фенотипов ожирения дали мощный стимул для исследований, посвященных анализу патофизиологических механизмов, лежащих в основе ассоциации ожирения и ССЗ, результатом которых стало появление новых концепций нормального и патологического веса с учетом различных показателей оценки жировой и безжировой ткани, метаболических процессов, уровня кардиореспираторного фитнеса и имеющейся патологии органов и систем [17].

Конечной целью этих исследований должно стать формирование единой риск-стратификационной парадигмы, в основу которой будет заложена наиболее оптимальная классификация ожирения с точки зрения влияния на развитие и прогрессирование хронических заболеваний и оценки индивидуального кардиометаболического риска.

В представленной статье обсуждаются основные возможные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии, среди которых, с определенной долей условности, были выделены факторы, связанные с несовершенством методологических подходов в исследованиях и мета-анализах, и механизмы, обусловленные истинной причинно-следственной взаимосвязью. Учитывая имеющиеся в настоящее время данные о парадоксальной ассоциации с риском смерти и/или сердечно-сосудистых осложнений только в отношении ИМТ, при рассмотрении комплекса причин “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии авторы употребляют термин “парадокс ИМТ”.

Парадокс ИМТ как следствие методологических ошибок в исследованиях и мета-анализах

Изучая мета-анализы, в которых была получена J-образная ассоциация ИМТ-смертность, можно

выделить некоторые характерные особенности составления выборки и последующей оценки результатов [7-9].

В работе [7] для минимизации “обратной” эпидемиологии из последующего анализа исключались смерти в первые 5 лет наблюдения за пациентами, длительность которого составила в среднем 13 лет. В мета-анализе 189 проспективных исследований, выполненном экспертами the Global BMI Mortality Collaboration, критериями исключения для последующей оценки являлись курение, хронические заболевания на момент включения в исследование, смерть пациента в первые 5 лет наблюдения, длительность которого составила в среднем 13,7 лет, а в качестве референсного интервала ИМТ был выбран диапазон 22,5-25,0 кг/м² [8].

В мета-анализе 230 когортных исследований продемонстрировали динамику характера ассоциации ИМТ-смертность с учетом курения, наличия хронических заболеваний, а также длительности периода наблюдения за пациентами [9]. В частности, ОР смерти от всех причин при увеличении ИМТ на каждые 5 единиц составил 1,18 среди никогда не куривших, 1,21 — среди пациентов без хронических заболеваний и никогда не куривших, 1,27 — среди пациентов без хронических заболеваний, никогда не куривших и при исключении короткого периода наблюдения, 1,05 — среди всех пациентов. Также была показана динамика этого риска при увеличении длительности наблюдения за пациентами в исследованиях: 0,90 < 5 лет, 1,00 — 5-10 лет, 1,07 — 10-15 лет, 1,09 — 15-20 лет, 1,12 — 20-25 лет, 1,15 > 25 лет [9].

Таким образом, недооценка вклада различных факторов в величину риска изучаемых показателей осложнений и смертности, отсутствие анализа влияния этих же факторов на ассоциацию ИМТ-смертность, методологические ошибки при формировании выборки и оценке результатов, недостаточная длительность наблюдения за пациентами в исследованиях могут быть причинами формирования парадоксов ИМТ [13, 18].

Так, существенная необъективность при изучении факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти при различных ССЗ в отдельных когортах пациентов должна приниматься во внимание при трактовании парадокса ИМТ, поскольку среди лиц с нормальным ИМТ, у которых развивается осложнение или смерть, может быть более высокая частота других факторов риска, которые, в свою очередь, могут быть более значимыми в каждом конкретном случае [18].

Ряд факторов: курение, возраст, пол, уровень кардиореспираторного фитнеса, наличие оптимальной медикаментозной терапии и др., может оказывать непосредственное влияние на величину ассоциации ИМТ-смертность. В частности, было пока-

зано, что в когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа парадокс ИМТ объяснялся, главным образом, влиянием на ассоциацию ИМТ-смертность модифицирующего фактора, курения. У курильщиков вне зависимости от наличия заболевания отмечалась парадоксальная U-образная ассоциация ИМТ-смертность с минимальным уровнем в диапазоне избыточного веса, у некурящих лиц регистрировалась традиционная J-образная взаимосвязь ИМТ и риска смерти с минимальным уровнем последней в диапазоне нормальных значений показателя [18].

Возраст также является фактором, модифицирующим ассоциацию ИМТ-смертность. ОР смерти на каждые дополнительные 5 единиц ИМТ снижался с увеличением возраста пациентов, включенных в исследования, и был максимальным для лиц более молодого возраста: 1,52 для возрастного диапазона 35-49 лет и 1,21 — 70-89 лет [8]. Было отмечено влияние количества прожитых лет с высоким ИМТ на величину его взаимосвязи с изучаемыми показателями. При анализе когорты пациентов из the Framingham Cohort Study, ОР смерти возрастал с увеличением количества прожитых лет жизни с высоким ИМТ независимо от потенциально возможных вмешивающихся факторов и величины исходного показателя: каждые 2 года жизни с избыточным весом и ожирением увеличивали риск смерти от всех причин на 6% и сердечно-сосудистой смерти на 7% [19].

Результаты мета-анализа продемонстрировали роль кардиореспираторного фитнеса как фактора, влияющего на ассоциацию ИМТ-смертность. Высокий ИМТ был ассоциирован с 2,5-кратным увеличением ОР смерти от всех причин в случае низкого уровня кардиореспираторного фитнеса, в то время как у тренированных лиц с высоким значением ИМТ он составил 1,2 [20].

При формировании выборок в большинстве исследований сравниваемые группы пациентов, выделяемые на основании соответствующих диапазонов ИМТ, различались по возрасту, частоте других факторов риска, в частности, курения. Например, при анализе результатов регистра the REACH (Resource utilization Among Congestive Heart failure), как в когорте лиц с ССЗ, так и в когорте лиц с высоким риском их развития более высокий ИМТ был ассоциирован с меньшим возрастом и более низкой частотой курения [21].

Выбор референсного интервала ИМТ при анализе ассоциации ИМТ-смертность может являться еще одним источником методологической ошибки при оценке результатов исследований и мета-анализов. Протективный эффект высокого ИМТ в исследовании the ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) не наблюдался при исключении из анализа лиц

с ИМТ <22 кг/м²: в случае референсного ИМТ 18,5–25,0 кг/м² скорректированный ОР смерти от всех причин при ИМТ ≥ 30 кг/м² составил 0,76, в случае референсного ИМТ 22,0–25,0 кг/м² — 1,07 [22]. Учитывая ранее показанный наименьший ОР смерти при ИМТ 22,5–25,0 кг/м² [7], выбор в качестве референсного ИМТ диапазона значений от 18,5 до 25,0 кг/м² в мета-анализе [23], вероятно, являлся одной из причин получения парадоксальной ассоциации ИМТ-смертность не только среди лиц с хроническими заболеваниями, но и в общей популяции.

В этой связи следует отметить, что диапазон нормальных величин ИМТ не соответствует средним величинам показателя при оценке распределения на популяционном уровне в большинстве стран, и за последние 30 лет нормальные величины ИМТ неоднократно изменялись, что приводило к соответствующим изменениям показателей распространенности избыточного веса и ожирения. Кроме того, отсутствует дифференцированный подход к установлению пороговых величин ИМТ в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и возможно других детерминант [24].

“Парадокс ожирения” как парадокс показателей его оценки

В определение ожирения как хронического заболевания заложено наличие избыточного количества жировой ткани [1], под которым принято считать $>25\%$ и 30–32% от массы тела для мужчин и женщин, соответственно, хотя обсуждаются и другие, кроме пола, детерминанты пороговых значений данного критерия — возраст и этническая принадлежность [25].

В то же время основным в настоящее время методом верификации ожирения согласно существующей классификации Всемирной организации здравоохранения 1997г является оценка ИМТ. ИМТ, как и другие весо-ростовые отношения, характеризуется ограниченной способностью дифференцировать жировую массу от безжировой, в связи с чем должен рассматриваться, в первую очередь, как индикатор избыточного веса нежели избыточного количества жировой ткани [24]. Лица с высоким ИМТ необязательно имеют более высокое процентное содержание жировой ткани, и, наоборот, нормальный ИМТ может ассоциироваться с ее избыточным количеством [26]. Наиболее вероятно, что специфичность и чувствительность ИМТ в отношении верификации избыточного процентного содержания жировой ткани намного ниже среди лиц с хроническими заболеваниями, о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований [27].

С этим аспектом связано возникновение в литературе термина “ожирение при нормальном весе” и появление большого количества исследований, направленных на изучение кардиометаболиче-

ского риска у лиц с нормальным ИМТ и избыточным содержанием жировой ткани [28, 29].

В этом же контексте можно рассматривать проблему саркопенического ожирения, которое при низкой мышечной массе может обуславливать более высокую частоту событий у лиц с нормальным ИМТ, и, наоборот, более высокое количество безжировой массы может оказывать протективный эффект у пациентов с хроническими ССЗ [30]. В исследовании с участием 570 пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца одновременно низкие уровни жировой ткани и безжировой (мышечной) массы были ассоциированы с худшей выживаемостью, при этом пациенты с высоким индексом безжировой массы и высоким уровнем жировой ткани характеризовались лучшей выживаемостью [31]. Мета-анализ [32] показал, что ОР смерти от всех причин у лиц с саркопеническим ожирением выше на 24% по сравнению с лицами с высоким ИМТ и нормальным или повышенным процентным содержанием безжировой массы.

Концепция фенотипов ожирения, предложенная [33], учитывающая состав тела (степень выраженности жировой и безжировой ткани), физическую активность и уровень кардиореспираторного фитнеса, предполагает влияние совокупности этих факторов на состояние сердечно-сосудистой системы, развитие и прогрессирование ССЗ, риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Таким образом, ограниченная способность показателя ИМТ отражать процентное содержание именно жировой ткани, особенно в случае хронических ССЗ, является одним из главных факторов, объясняющих механизм формирования U-образной ассоциации ИМТ-смертность, не имеющей непосредственного отношения к феномену истинного “парадокса ожирения”.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие в настоящее время данных о взаимосвязи процентного содержания жировой ткани с риском общей и сердечно-сосудистой смерти на популяционном уровне, появляются результаты отдельных когортных проспективных исследований, свидетельствующих о наличии такой ассоциации. Высокое процентное содержание жировой ткани, определенное методом рентгеновской абсорбциометрии, независимо от других факторов ассоциировано с увеличением ОР смерти от всех причин на 19% для женщин и на 59% для мужчин [34].

Формирование же парадоксальной ассоциации ИМТ-смертность у лиц с хроническими ССЗ, имеющих действительно избыточное количество жировой ткани, может быть объяснено отсутствием возможности оценки с помощью ИМТ характера распределения жировой ткани, выраженности висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в абдоминальном и экстраабдоминальных висцеральных

жировых депо, ее функциональной активности и степени дисфункции, тем самым варианта одного из прогностических фенотипов ожирения в отношении ССР [35].

Хотя общее количество жировой ткани является важным фактором в ассоциации ожирения с хроническими заболеваниями и их исходами, именно степень выраженности ВЖТ и ее дисфункции имеют определяющее значение в формировании высокого кардиометаболического риска и ожирения, обусловленных ССЗ [16, 36]. Процессы ремоделирования ВЖТ, включающие гипертрофию адипоцитов, избыточное накопление коллагена и фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрацию нейтрофилами, макрофагами и активацию медленно прогрессирующего воспаления, лежат в основе развития при висцеральном ожирении (ВО) ее дисфункции и феномена “липотоксичности”, проявляющихся, в первую очередь, гиперсекрецией провоспалительных, протромбогенных и проатерогенных адипоцитокинов [37].

Необходимость верификации ВО легла в основу своего рода “эволюции” подходов к оценке ожирения с позиции фактора риска, начавшейся с внедрения в клиническую практику косвенных показателей выраженности ВЖТ, характеризующих распределение жировой ткани [35]. Многочисленные эпидемиологические исследования и мета-анализы показали, что оценка характера распределения жировой ткани с помощью окружности талии (ОТ) и ее отношения к окружности бедер, позволяющих косвенно определить выраженность ВЖТ, является важным инструментом стратификации ССР, ассоциированного с ожирением, обеспечивая дополнительную прогностическую информацию для прогнозирования исходов [38], и при использовании ОТ в качестве инструмента диагностики ожирения “парадокс ожирения” не наблюдался ни у здоровых лиц, ни и у пациентов с ССЗ [13, 21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике 2016г для корректной оценки веса тела, наличия ожирения и связанного с ним ССР предлагается сочетанное определение показателей ИМТ и ОТ [11]. Дополнительно к антропометрическим методам изучались также различные расчетные индексы оценки выраженности ВЖТ и состояния чувствительности тканей к инсулину. Был разработан индекс ВО, включающий показатели ИМТ, ОТ, уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [39].

Новые возможности в изучении абдоминальной ВЖТ внесли современные высокоразрешающие диагностические технологии, позволившие определять отдельно выраженность подкожно-жировой клетчатки и ВЖТ, при этом были отмечены различные варианты их соотношения при

одной и той же величине показателей ИМТ и ОТ [40]. Последующие исследования с использованием данных методов визуализации показали, что избыток именно абдоминальной ВЖТ ассоциирован с метаболическими нарушениями, а роль косвенных показателей ее оценки может быть как переоценена, что приводит к гипердиагностике ВО и связанного с ним высокого риска, так и ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с их нормальными величинами [41].

В качестве прямых критериев ВО в последнее время рассматриваются ультразвуковые показатели абдоминальной и эктопической ВЖТ. Сонографически определяемые толщина абдоминальной ВЖТ и ее отношение к толщине подкожно-жировой клетчатки $>2,5$, тестируются в качестве критерия абдоминального ВО [42]. Пороговые величины показателей количественной оценки эпикардальной ВЖТ, в частности, эхокардиографическая толщина эпикардального жира, сегодня рассматриваются в качестве инструмента диагностики эпикардального ВО [43].

Более того, продемонстрированные в многочисленных исследованиях взаимосвязи между степенью выраженности эктопических висцеральных жировых депо и различными метаболическими нарушениями, показателями нейрогуморальной активности ВЖТ, параметрами кардиоваскулярного ремоделирования, а также частотой различных сердечно-сосудистых осложнений, позволили выдвинуть гипотезу о том, что не ожирение как таковое в целом, а аккумулированный эктопический висцеральный жир является причиной увеличения риска при ВО [44].

Появляются также результаты исследований, посвященных решению “парадоксов ожирения” у отдельных категорий пациентов, в которых ключевое место отводится прямому определению эктопической ВЖТ как предиктора неблагоприятных событий. В частности, эхокардиографически определяемая толщина эпикардального жира изучалась в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, у пациентов с фибрилляцией предсердий. По результатам многофакторного анализа показатель >6 мм (ОР 1,21), был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистого события, при этом на каждый 1 мм увеличение ОР составило 1,22 [45].

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что “парадокс ожирения”, наиболее вероятно, является эпифеноменом, возникающим при использовании ИМТ в качестве единственного критерия его оценки.

Действительно, ИМТ является, в первую очередь, первоначальным скрининговым прогностическим инструментом, и не должен иметь определяющего значения при верификации ожирения, как заболевания. Становится понятно, что риск-стратификация с помощью только одного ИМТ, особенно у лиц с хроническими ССЗ, не является достаточной для всестороннего анализа вероятности развития ожирением-обусловленных состояний, заболеваний, их осложнений и исходов, поскольку величина ассоциации ИМТ с последними резко снижается при переходе с популяционного на когортный и, тем более, на индивидуальный уровень оценки [24].

Общепризнанное сегодня определение ожирения как хронического мультифакторного гетерогенного заболевания, сопровождающегося высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными сопутствующими заболеваниями [1], относится, в первую очередь, к ВО или “адипозопатии”, характеризую-

щейся не только увеличением количества и процентного содержания жировой ткани в организме, но и определенным характером ее распределения, преобладанием висцерального жира, морфологическими изменениями жировой ткани в рамках процессов ремоделирования с последующим развитием ее дисфункции [13, 43].

Анализ ассоциации ожирения и хронической патологии с учетом результатов новых исследований, более широкое внедрение в практику различных методов оценки ВЖТ и ее функциональных характеристик позволят преодолеть возникающие “парадоксы ожирения” и обеспечить более точную риск-стратификацию, необходимую для окончательного формирования стратегии профилактических мероприятий у каждого конкретного пациента.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4: 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, 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.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Marie N, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- 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.
- Stewart S, Cutler D, Rosen A. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2252-60. DOI: 10.1056/NEJMs0900459.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ* 2016; 353:i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156.
- Collins G, Altman D. Predicting the 10-year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 2012; 344: e4181. DOI: 10.1136/bmj.e4181.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Hainer V, Aldhoon-Hainerov I. Obesity Paradox Does Exist. *Diabetes Care* 2013; 36 (2): 276-81. DOI: 10.2337/dcS13-2023.
- Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 2017; 113: 1074-86. DOI: 10.1093/cvr/cvx106.
- Padwal R, McAlister F, McMurray J, et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 (8): 1110-4. DOI: 10.1038/ijo.2013.203.
- Doehner W, Haehling S, Anker S. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from 'paradox' to 'paradigm'. *Eur Heart J* 2015; 36: 2729-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv414.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014; 15: 697-708. DOI: 10.1111/obr.12199.
- Ortega F, Lavie C, Blair S. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118: 1752-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Badrick E, Sperrin M, Buchan I, et al. Obesity paradox and mortality in adults with and without incident type 2 diabetes: a matched population-level cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017; 5: e000369. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000369.
- Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder J, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol* 2011; 40 (4): 985-96. DOI: 10.1093/ije/dyr018.
- Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 382-90. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.002.
- Hansel B, Roussel R, Elbez Y, et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 2716-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv347.
- Shah R, Abbasi S, Yamal J, et al. Impaired fasting glucose and body mass index as determinants of mortality in ALLHAT: is the obesity paradox real? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 451-8. DOI: 10.1111/jch.12325.
- Flegal K, Kit B, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905.
- Nuttall F. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today* 2015; 50: 117-28. DOI: 10.1097/NT.0000000000000092.
- Ponce J, De Maria E, Nguyen N, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2016; 12: 1637-9. DOI: 10.1016/j.soard.2016.08.488.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré J, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19 (7):1439-44. DOI: 10.1038/oby.2011.36.
- De Schutter A, Lavie C, Arce K, et al. Correlation and discrepancies between obesity by body mass index and body fat in patients with coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33 (2): 77-83. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31828254fc.
- Oliverosa E, Somers V, Sochor O, et al. The Concept of Normal Weight Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014; 56 (4): 426-33. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.

29. Franco L, Morais C, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition Reviews* 2016; 74 (9): 558-70. DOI: 10.1093/nutrit/nuw019.
30. Atkins J, Whincup P, Morris R, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 253-60. DOI: 10.1111/jgs.12652.
31. Lavie C, De Schutter A, Patel D, et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the 'obesity paradox'. *JACC* 2012; 60: 1374-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.037.
32. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16 (2):155-66. DOI: 10.1111/ggi.12579.
33. Carbone S, Buckley L, Trankle C, et al. Obesity and heart failure: can nutritional status explain the paradoxical relationship? *EC Cardiol* 2015; 2 (2): 94-8.
34. Padwal R, Leslie W, Lix L, et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164: 532-41. DOI: 10.7326/M15-1181.
35. Druzhiлов MA, Druzhiлова OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; (4): 111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал* 2015; (4): 111-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
36. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner K, et al. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev* 2013; 34: 463-500. DOI: 10.1210/er.2012-1041.
37. Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094-101. DOI: 10.1172/JCI45887.
38. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *JACC* 2011; 57 (19): 1877-86. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
39. Amato M. Cut-off points of the visceral adiposity index identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10 (183): 1-8. DOI: 10.1186/1476-511X-10-183.
40. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
41. Lee J, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *JACC* 2016; 68 (14): 1509-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.067.
42. Mauad F, Chagas-Neto F, Benedetti 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.
43. Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhiлов MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol* 2017; (4): 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2017; (4): 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
44. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013; 110: 651-60. DOI: 10.1160/TH13-04-0285.
45. Chun-Yuan Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine* 2016; 95 (11): e2874. DOI: 10.1097/MD.0000000000002874.